

Institut für Anatomie

Lehrstuhl für Funktionelle und Klinische Anatomie

Adresse

Universitätsstraße 19
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522864
Fax: +49 9131 8522862
www.anatomie2.med.fau.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

- Pathomechanismen der Meibom-Drüsen-Dysfunktion
- Biopolymer-Hydrogele für den Gewebeersatz
- HistoDigital® (HiD) und Cinematic Anatomy
- Mechanismen des Tränenabflusses
- Surfactant Proteine
- Prüfungsangst bei Studierenden der Human- und Zahnmedizin
- Diagnostik neuropathischer Schmerzen über das Auge
- okuläre Gewebewechselwirkungen eines refraktiven UV-Femtosekundenlasers

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 30
• Ärzte: 2
• Wissenschaftler: 17
(davon drittmittelfinanziert: 7)
• Promovierende: 35

Strukturelle Besonderheiten

- Histologiesaal mit 160 Mikroskoparbeitsplätzen
 - elektronenmikroskopische Abteilung
 - Abteilung für Digitale Anatomie
 - Leitung des Körperspendewesens
- Das Institut für Anatomie wird von den Inhabern der beiden Lehrstühle in kollegialem Konsens geführt.

Forschung

Der Lehrstuhl für Funktionelle und Klinische Anatomie befasst sich mit Fragestellungen zum Auge (Grundlagenforschung), insbesondere zur Augenoberfläche und den ableitenden Tränenwegen (Ocular surface group) sowie zur Rolle verschiedener Proteine und Peptide (u.a. oberflächenaktive Proteine) an der Augenoberfläche, in Gelenken (bei Arthrose und rheumatoider Arthritis) sowie in anderen Körperlokalisationen. Darüber hinaus werden klinisch-anatomische Fragestellungen bearbeitet sowie intensiv neue Methoden für die Anatomieausbildung entwickelt und Lehrforschung betrieben.

Pathomechanismen der Meibom-Drüsen-

Dysfunktion

Pl: Prof. Dr. F. Paulsen, PD Dr. F. Garreis
Die Meibomdrüsendysfunktion (MGD) geht auf abnormal veränderte Meibomdrüsen, spezialisierte Talgdrüsen im Augenlid, zurück. Die MGD ist der häufigste Grund für ein Trockenes Auge (DED) und mit mehr als 12 Millionen Betroffenen allein in Deutschland eine der häufigsten Erkrankungen der Augenoberfläche. Die MGD ist durch eine zunehmende Verhornung (Hyperkeratinisierung) der terminalen Meibomdrüsengänge und einer zunehmenden Viskosität des Meibomdrüsensekretes gekennzeichnet. Der zugrundeliegende Pathomechanismus ist noch unbekannt. Wir untersuchen den Einfluss verschiedener Hormone auf den Keratinisierungsprozess, die Bedeutung der Ausbildung von Haftkontakten (Desmosomen) für den Reifungsprozess der Meibozyten sowie den Einfluss diverser Proteine, die zu einer Hyperkeratinisierung der Ausführungsgänge sowie die zunehmende Viskosität des Meibums beitragen. Unser Ziel ist es, tiefer gehende Einblicke in die Pathophysiologie der MGD zu erhalten. Dazu werden Experimente in einem etablierten Mausmodell des DED sowie in zwei und dreidimensionalen Kultivierungsmodellen mit menschlichen Meibomdrüsenepithelzellen durchgeführt. Dies dient der Bestimmung von Faktoren, die eventuell als therapeutische Behandlungsoptionen bei der MGD eingesetzt werden könnten.

Neuartige Biopolymer-Hydrogele zum Verständnis der komplexen Biomechanik von Weichgewebe

Pl: Prof. Dr. F. Paulsen (gemeinsam mit Prof. Dr.-Ing. P. Steinmann [Tech], Prof. Dr.-Ing. A. Boccaccini [Tech], Prof. Dr. B. Fabry [Nat])
In einem gemeinsamen Projekt werden Biopolymer-Hydrogele hergestellt und mechanisch charakterisiert. Diese dienen als Proxy-Materialien, um das hochkomplexe Verhalten von weichen biologischen Geweben zu verstehen und zu modellieren. Dadurch entsteht ein Proxy-Materialkatalog, der verschiedene charakteristische Merkmale der mechanischen Antwort mit einem validierten Modellierungsansatz verbindet. Er wird als wichtige Grundlage dienen, um geeignete Materialien für das Tissue Engineering auszuwählen, Experimente an menschlichem und tierischem Gewebe zu reduzieren und das Potenzial numerischer Ansätze zu erhöhen, die im klinischen und industriellen Umfeld angewendet werden können.

HistoDigital® (HiD) und Cinematic Anatomy

Pl: Prof. Dr. M. Scholz, Prof. Dr. F. Paulsen
In enger Zusammenarbeit mit der Chimaera GmbH (Erlangen) entsteht eine digitale Anwendung, die es dem Anwender ermöglicht, anhand histologischer Schnittserien eine digitale, volumetrische Rekonstruktion der anatomischen Gewebestrukturen zu rekonstruieren. Ziel ist der künftige Einsatz dieser Applikation in Forschung und Lehre.
Die Cinematic Rendering (CR)-Technologie

wurde ursprünglich als medizinische Bildvisualisierungstechnologie entwickelt (Dr. Klaus Engel; Siemens Healthineers). Sie ermöglicht die Erzeugung 3D-fotorealistischer Bilder des menschlichen Körpers. Dabei liefern bildgebende Verfahren (CT, MRT etc.) die Rohdaten für die volumetrischen Visualisierungen. In direkter Kooperation mit Siemens wird diese Technologie („Cinematic Anatomy“) für das Lehren und Lernen der menschlichen Anatomie anwendbar gemacht.

Neue Erkenntnisse zur Tränenpumpe

Pl: Prof. Dr. F. Paulsen, Prof. Dr. M. Scholz
Bis heute gibt es viele Theorien zum Transport von Tränen durch die Canaliculi des ableitenden Tränensystems in den Tränensack, aber nur wenige mit harten Daten. Wir konnten zeigen, dass die Kontraktion des Horner-Duverney-Muskels aufgrund der speziellen Anordnung von Muskelfasern und Bindegewebsfasern zu einem Verschluss der Canaliculi in deren ersten beiden Dritteln führt. Dadurch wird die Tränenflüssigkeit in den Canaliculi in Richtung Tränensack gedrückt/transportiert. Das mediale Drittel der vertikalen Anteile der Canaliculi, der Canaliculus communis und der intrasaccale Anteil des Canaliculus werden durch die Verkürzung und Verdickung des Horner-Duverney-Muskels von dorsal komprimiert, was zu einer Kompression der Canaliculi-Lumen in diesem Teil des Systems führt und dadurch die Tränenflüssigkeit weiter in Richtung Tränensack drückt. Die Mischung aus schnell kontrahierenden und ermüdungsresistenten Muskelfasern ist ideal für den Blinzelmekanismus geeignet, der komplex durch das Nervensystem reguliert wird. In weiteren Untersuchungen analysieren wir derzeit den Lymphabfluss des humanen Tränenwegssystems.

Surfactant Proteine

Pl: Prof. Dr. L. Bräuer, PD Dr. M. Schicht, Prof. Dr. F. Paulsen
Die sukzessive Charakterisierung von Surfactant Proteinen, insbesondere der von uns beschriebenen Proteine SP-G und SP-H, zeigen das immense Wirkspektrum dieser Proteine im menschlichen Organismus. Wir konnten zeigen, dass SP-H stimulierende Effekte auf die Aktivität von Alveolarmakrophagen hat und darüber hinaus zu einer gesteigerten Phagozytoseaktivität führt. Mittlerweile legen weitere eigene Untersuchungen nahe, dass beide Surfactant Proteine eine wichtige Rolle bei Entzündungs- und Wundheilungsprozessen auch außerhalb der Lunge (z.B. an der Augenoberfläche oder innerhalb der Niere) spielen. Die bislang beschriebenen Eigenschaften könnten SP-G und SP-H zu potentiellen Kandidaten für die Diagnose, Prophylaxe und auch für mögliche Therapieansätze von unterschiedlichen Erkrankungen machen.

Prüfungsangst bei Studierenden der Human- und Zahnmedizin

Pl: PD Dr. C.M. Hammer, Prof. Dr. M. Scholz,

Prof. Dr. F. Paulsen

Prüfungsangst stellt für viele Studierende gerade in den ersten Semestern ein verbreitetes und oftmals leistungsminderndes Problem dar. Bisher existieren jedoch nur sehr wenige valide Daten hinsichtlich der deutschlandweiten Prävalenz, der Schweregrade und der Ausprägungsformen von Prüfungsangst bei Studierenden der Human- und Zahnmedizin. Entsprechend liegen momentan nur wenige Berichte über wirksame therapeutische oder präventive Strategien vor. Im Rahmen dieses Projektes konnte durch mehrfache Anwendung eines validierten psychologischen Prüfungsangstfragebogens gezeigt werden, dass mehr als 50% der Studierenden deutliche Prüfungsangstsymptome zeigen, die sich mit zunehmendem Prüfungsstress verschlimmern. Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass medizinische Hypnose als Interventionsmöglichkeit geeignet ist, Prüfungsangst signifikant zu senken. Die Ausprägungsform „Mangel an Zuversicht“ konnte besonders effektiv reduziert werden.

Biomarker und neue Therapieansätze für neuropathische Schmerzen unterschiedlicher Ätiologie

PI: Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll, Prof. Dr. F. Paulsen

Im Rahmen des Projekts werden unterschiedliche Modelle neuropathischer Schmerzen getrennt voneinander untersucht, da sich die Mechanismen neuropathischer Schmerzen je nach Ätiologie der Schmerzen erheblich unterscheiden. Aus diesem Grund unterscheiden sich auch therapeutische Ansätze in den jeweiligen neuropathischen Schmerzsyndromen. So muss für eine effektive Therapie beispielsweise zwischen Tumor- und Chemotherapie-induzierten neuropathischen Schmerzen differenziert werden. Um einen möglichst großen Bereich der verschiedenen neuropathischen Schmerzformen abzudecken, untersuchen wir daher verschiedene Modelle neuropathischer Schmerzen wie z.B. Chemotherapie-induzierte oder Diabetes-induzierte neuropathische Schmerzen. Darin generierte Ergebnisse werden auf das Auge als Fenster zum peripheren Nervensystem z.B. durch Messung axonaler kornealer Degeneration bei neuropathischen Modellen, durch Multi-Epitop-Liganden-Kartographie sowie Tränenfilmlipidomics und -proteomics.

Okuläre Gewebewechselwirkungen eines refraktiven UV-Femtosekundenlasers

PI: Dr. C. M. Hammer, Prof. Dr. F. Paulsen
Die Zusammenarbeit mit der Augenklinik und dem Erlanger Unternehmen Wavelight GmbH wurde hinsichtlich der vorklinischen Prüfung eines neuartigen UV-Femtosekundenlasers für die Hornhautchirurgie weiterverfolgt und intensiviert. So wurde der neue UV-Laser in Bezug auf Schnittqualität und Gasproduktion nach Extraktion refraktiver Lentikel mit einem für dieses Verfahren bereits zugelassenen Infrarot-Lasersystem (VisuMax) verglichen. Mit histologischen Untersuchungen an Schweineaugen konnte die Überlegenheit des UV-Lasers in Punkto intraoperativer Gasproduktion demonstriert werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Laserschnittflächen des UV-Lasers einen dem VisuMax vergleichbaren Grad an Rauigkeit/Regelmäßigkeit der Oberflächen aufweisen. Somit erscheint der neue UV-Laser dem aktuell einzigen „Konkurrenzprodukt“ hinsichtlich Gasproduktion und Schnittflächenbeschaffenheit ebenbürtig.

Lehre

Der Lehrstuhl beteiligt sich an der vorklinischen curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Virtuelle Kurse der Histologie, Makroskopie und Embryologie werden in Kooperation mit der virtuellen Hochschule Bayerns (vhb) angeboten.

Außerdem werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Ali MJ, Zetzsche M, Scholz M, Hahn D, Gaffling S, Heichel J, Hammer CM, Bräuer L, Paulsen F. New insights into the lacrimal pump. *Ocul Surf* 2020, 18:689-698

Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Ávila JA, Weidner D, Lämmle KF, Quintana JA, Kirchner P, Krljanac B, Eberhardt M, Ferrazzi F, Kretzschmar E, Schicht M, Fischer K, Gelse K, Faas M, Pfeifle R, Rothe T, Ackermann JA, Pachovsky M, Renner N, Haseloff RF, Ekici A, Bäuerle T, Blasig IE, Vera V, Voehringer D, Paulsen F, Schett G, Hidalgo A, Krönke G. Spatiotemporal molecular profiling of synovial macrophages reveals a locally renewing barrier of membrane-forming macrophages shielding the joint. *Nature* 2019, 572:670-675

Hammer CM, Bischofsberger L, Burger P, Paulsen F, Scholz M. Feasibility of clinical and experimental hypnosis. *Int J Clin Exp Hypnosis* 2020, 68:511-520

Popp J, Schicht M, Garreis F, Klinger P, Gelse K, Sesselmann S, Tsokos M, Etzold S, Stiller D, Claassen H, Paulsen F. Human synovia contains trefoil factor family (TFF) peptides 1-3 although synovial membrane only produces TFF3: implications in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Int J Mol Sci* 2019, 20:E6105

Weizel A, Distler T, Scheidereit D, Friedrich O, Bräuer L, Paulsen F, Detsch R, Boccaccini AR, Budday S, Seitz H. Complex mechanical behavior of human articular cartilage and hydrogels for cartilage repair. *Acta Biomater* 2020, 118:113-128

Internationale Zusammenarbeit

Prof Dr. M.J. Ali, FAU Humboldt Fellow, LV Prasad Eye Institute, Hyderabad: India

PD Dr. Dr. P. Burger, Psychiatrische Universitätsklinik Zurich: Switzerland

Prof. C.S. de Paiva, Baylor College of Medicine, Houston, Texas: USA

Prof. Dr. S. Dydekin, Sechenov University, Moscow: Russia

Prof. Dr. M. Ito, National Defense Medical College, Saitama: Japan

Prof. Dr. L. Olewnik, Medical University of Lodz: Poland

Dr. S. Singh, Lala Jagannath Eye Institute, Amala: India

Dr. S. Wosniak, Wroclaw Medical University, Wroclaw: Poland

Prof. D. Zoukhri, Tufts University School of Dental Medicine, Boston: USA

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

Adresse

Fahrstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524191
Fax: +49 9131 8522485
www.biochemie.med.fau.de/bosserhoff

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
- molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des hepatozellulären Karzinoms
- chondrozytäre Differenzierung und Pathophysiologie des Knorpels
- molekulare Grundlagen der Regeneration und Fibrosierung in Leber und Haut
- molekulare Mechanismen der hepatischen Metastasierung
- Pathobiologie von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 3
Beschäftigte: 50
• Wissenschaftler: 35
(davon drittmittelfinanziert: 23)
• Promovierende: 17

Strukturelle Besonderheit

Zum Institut für Biochemie gehören der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie die beiden selbstständigen Professuren für Bioinformatik und für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt molekulare Bildgebung.

Forschung

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Biochemie und Molekulare Medizin forschen auf den Gebieten der Onkologie, der generellen Pathophysiologie und der Neurowissenschaften, um molekulargenetische, biochemische, zellbiologische und bioinformatische Grundlagen von physiologischen und pathophysiologischen Prozessen aufzuklären. Interessensschwerpunkte stellen unter anderem die Aufklärung Rezeptor-vermittelter Signaltransduktion und Transkriptions-vermittelter Regulationsprozesse in Tumorzellen dar.

Molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des malignen Melanoms

PI: Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, Prof. Dr. C. Hellerbrand, Prof. Dr. S. Kuphal, PD Dr. Dr. P.

Dietrich, Prof. Dr. M. Kappellmann-Fenzl

Das maligne Melanom („schwarzer Hautkrebs“) zeigt bei drastisch angestiegener Inzidenz eine unverändert hohe Mortalität. Das Melanom ist ein experimentell und klinisch relevanter Modell-tumor, der sich durch schrittweise Progression, rasche metastatische Disseminierung und ausgeprägte Therapieresistenz auszeichnet. Zur Analyse der Melanomentstehung beschäftigen sich unsere Untersuchungen auch mit Melanozyten und deren embryonalen Vorläufern, den Melanoblasten. Die Pathogenese der Erkrankung beruht 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 Arbeitsgruppen beschäftigen sich in diesem Feld mit der grundlegenden Untersuchung der pathophysiologischen Veränderungen und decken dabei unterschiedliche Gebiete ab. Neben Proteinen der Zell-Matrix-Assoziation, Wachstumsfaktoren, Metaboliten und Signalwegen werden auch transkriptionelle Regulatoren und micro-RNAs untersucht. Zusätzlich zur Analyse der Funktion von micro-RNAs als entscheidende post-transkriptionelle Regulationselemente steht auch ihre Prozessierung und Charakterisierung im Melanom im Zentrum unserer aktuellen Forschung.

Molekulare Mechanismen der Entstehung und Progression des hepatozellulären Karzinoms

PI: Prof. Dr. C. Hellerbrand, PD Dr. Dr. P. Dietrich, Prof. Dr. A.K. Bosserhoff

Das hepatozelluläre Karzinom ist einer der häufigsten Tumoren weltweit. Häufig tritt es als Komplikation bei Patienten mit Leberzirrhose auf, zunehmend aber auch bei bereits weniger fortgeschrittener Leberschädigung in Folge von Leberverfettung. Derzeit gibt es nur sehr limitierte Therapieoptionen, die das Überleben der Patienten kaum verbessern. Gegen pharmakologische Therapieansätze ist das hepatozelluläre Karzinom häufig resistent, oder es kommt meist schnell zur Resistenzentwicklung. Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls beschäftigen sich mit den molekularen Mechanismen, die zur Entstehung, Progression und Therapieresistenz beim hepatozellulären Karzinom führen. Es konnten bereits wichtige Funktionen einzelner microRNAs sowie deren Wechselwirkungen mit therapeutisch beeinflussbaren Hauptsignalwegen von Krebszellen, wie dem RAS-RAF-ERK-Signalweg, aufgedeckt werden. Weiterhin wurde die durch Neuro-peptide vermittelte Interaktion von Krebszellen mit ihrer Umgebung (z. B. Immunzellen, Entzündungsmediatoren, Bindegewebszellen und -faktoren) analysiert. Durch solche neuroimmunologische Wechselwirkungen könnte das Tumor-Mikromilieu und

damit die Progression und Therapieresistenz maligner Lebererkrankungen entscheidend beeinflusst werden.

Chondrozytäre Differenzierung und Pathophysiologie des Knorpels

PI: Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, Dr. U. Rottensteiner-Brandl

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 und bewirken die Entstehung von Osteoarthritis. Durch ein besseres Verständnis der molekularen Prozesse der chondrogenen Differenzierung, Entzündung und Knorpeldegeneration wird versucht, neue therapeutische Optionen zu erarbeiten. Im Rahmen unserer Forschung untersuchen wir transkriptionelle Regulatoren, wie AP2- Epsilon und YB-1 und das Molekül MIA/CD-RAP.

Molekulare Grundlagen der Regeneration und Fibrosierung in Leber und Haut

PI: Prof. Dr. C. Hellerbrand, Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, PD Dr. Dr. P. Dietrich

Die Leber ist das zentrale Organ des gesamten Stoffwechsels. Sie versorgt den Körper mit lebenswichtigen Bausteinen, wie Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten. Eine weitere wichtige Aufgabe der Leber stellt die Entgiftung dar. Alkoholabusus, virale Infektionen, Fettleibigkeit, metabolische Erkrankungen (z. B. Hämochromatose) sowie Vergiftungen mit Chemikalien und Umwelttoxinen können neben weiteren Faktoren die Ursache für eine Leberschädigung sein. Dies kann eine entzündliche Reaktion (Hepatitis) nach sich ziehen, in deren Folge es häufig auch zur Entwicklung einer Fibrosierung kommt, die zu einer Leberzirrhose fortschreiten kann. Die Leberzirrhose führt zum einen zum Funktionsverlust der Leber und ist ferner auch der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des hepatozellulären Karzinoms (HCC). Somit ist die hepatische Fibrosierung der zentrale Schritt in der Progression von Lebererkrankungen. Allgemein stellen Fibrosen eine pathologisch gestörte Form der Wundheilung dar. Da sich die Komponenten, die an Fibrosierung oder Wundheilung beteiligt sind (Bindegewebszellen, extrazelluläre Matrix, Wachstumsfaktoren), sehr ähnlich sind, 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 sowie auf Wachstumsfaktoren der FGF- und BMP-Familie. Zudem konnten wir in den letzten Jahren BMP6 als wesentlichen Regulator des Eisenstoffwechsels charakterisieren.

Struktur und Funktion synaptischer Signalkomplexe im zentralen Nervensystem

Pl: Prof. Dr. R. Enz

Die Erregbarkeit des zentralen Nervensystems wird durch ein koordiniertes Zusammenspiel von Rezeptoren und Ionenkanälen reguliert, welche mit Enzymen und Adapterproteinen zu makromolekularen Signalkomplexen an Synapsen assemblieren. Wir untersuchen Aufbau, Expression und Funktion synaptischer Signalkomplexe, die mit Rezeptoren für Endocannabinoid-, GABA und Glutamat assoziiert sind. Störungen dieser Rezeptoren kann neurodegenerative Prozesse verursachen und zu Schwerhörigkeit, Tinnitus, Nachtblindheit, oder Epilepsie führen. Daher stellen synaptische Proteine und deren Interaktionen interessante Zielstrukturen für neue Therapieansätze dar. Wir untersuchen die Expression von Endocannabinoid-, GABA- und Glutamatrezeptoren in Retina und Cochlea und identifizieren neue Bindepartner, die diese Rezeptoren regulieren. Interagierende Proteindomänen werden kartiert, die 3D-Struktur von Kontaktflächen wird analysiert und die Funktion neuer Proteininteraktionen wird im Hinblick auf die Aktivität der Rezeptoren und Rezeptor assoziierter Signalkaskaden untersucht. Kürzlich identifizierten und lokalisierten wir Endocannabinoid- und Glutamatrezeptoren an pre- und post-synaptischen Strukturen von Haarzellen der Cochlea. Weiterhin identifizierten wir das „Cannabinoid Rezeptor Interagierende Protein“ CRIP1 als neuen Bindepartner von Glutamatrezeptoren. CRIP1a bindet an eine konservierte Sequenz von 5 Aminosäuren in beiden Rezeptortypen, wodurch deren Menge in der Plasmamembran reguliert wird. Unsere Studien beschreiben neue molekulare Mechanismen an Synapsen des zentralen Nervensystems und legen damit eine wichtige Grundlage zur Entwicklung neuer Therapieansätze für neurologische Erkrankungen.

Molekulare Mechanismen der hepatischen Metastasierung

Pl: Prof. Dr. C. Hellerbrand, Prof. Dr. A.K. Bosserhoff, PD Dr. Dr. P. Dietrich

Die Metastasierung bestimmt heute bei der Mehrzahl der Tumorpatienten die Morbidität und Mortalität. Besonders häufig kommt es bei den meisten Tumorarten zur Absiedelung von Tumorzellen im Lebergewebe, was nur zum Teil durch den Blutfluss bzw. die anatomische Lokalisation der Leber erklärt werden kann. Welche Mechanismen die Leber für Tumorzellen so attraktiv machen, ist jedoch noch unbekannt. Dies untersuchen wir mit Hilfe von experimentellen Modellen sowie in humanen Gewebeproben aus Primärtumoren und Lebermetastasen. Dabei konnten wir zeigen, dass bestimmte nicht-parenchymatöse Leberzellen (hepatische Sternzellen) mit metastasierenden Tumorzellen wechselseitig interagieren und hierdurch unterschiedliche Schritte der Metastasierung von Tumorzellen induzieren. Aktuelles Ziel ist es, die hierfür verantwortlichen Mediatoren zu identifizieren und zu untersuchen, ob sie sich als therapeutische Targets eignen.

Pathobiologie von nicht-alkoholischen Fettlebererkrankungen

Pl: Prof. Dr. C. Hellerbrand, PD Dr. Dr. P. Dietrich

Bei nahezu allen Patienten mit Adipositas kommt es zu einer signifikanten Verfettung (Steatosis) des Lebergewebes, auf deren Boden sich eine Leberzellschädigung, Entzündung (Steato-

hepatitis) und auch eine fortschreitende Fibrosierung entwickeln kann. Das Krankheitsbild ähnelt stark der durch Alkohol induzierten Leberzellschädigung und wird in Abgrenzung zu jener als nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) bezeichnet. Diese gilt mittlerweile als die häufigste Lebererkrankung weltweit. Wir untersuchen in experimentellen *in vitro* und *in vivo* Modellen die Mechanismen der NAFLD-Progression und versuchen jene bereits früh zu inhibieren. Als vielversprechenden therapeutischen Ansatz konnten wir Hopfeninhaltsstoffe identifizieren, durch die sowohl die Aufnahme von Fett in die Leberzellen als auch die sich hieraus entwickelnde Steatohepatitis inhibiert werden können. Auch bei Applikation von einigen Chemotherapeutika kann es zu einer Steatohepatitis kommen, welche die Morbidität und Mortalität von Tumorpatienten signifikant beeinflusst. Wir konnten für Irinotecan und Fluorouracil (5-FU) die molekularen Mechanismen identifizieren, die zur Verfettung und Entzündung des Lebergewebes führen und untersuchen nun, wie diese gezielt unterdrückt werden können und wie so die Verträglichkeit dieser Chemotherapeutika verbessert werden kann.

Lehre

Beide Lehrstühle des Institutes führen sämtliche curricularen Lehrveranstaltungen zur Biochemie und Molekularbiologie in den Studiengängen Medizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin sowie das Praktikum für Pharmazeuten durch. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Dietrich P, Wormser L, Fritz V, Seitz T, De Maria M, Schambony A, Kremer AE, Günther C, Itzel T, Thasler WE, Teufel A, Trebicka J, Hartmann A, Neurath MF, von Hörsten S, Bosserhoff A, Hellerbrand C. Molecular cross-talk between Y5-receptor and neuropeptide Y drives liver cancer. *J Clin Invest*. 2020; 130(5):2509-2526.

Seitz T, Freese K, Dietrich P, Thasler WE, Bosserhoff A, Hellerbrand C. Fibroblast Growth Factor 9 is expressed by activated hepatic stellate cells and promotes progression of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*. 2020; 10(1):4546.

Klotz L, Wendler O, Frischknecht R, Shigemoto R, Schulze H, Enz R. Localization of group II and III metabotropic glutamate receptors at pre- and postsynaptic sites of inner hair cell ribbon synapses. *FASEB J*. 2019; 33(12):13734-13746.

Liebig JK, Kuphal S, Bosserhoff AK. HuRdmg Senescence: HuR Breaks BRAF-Induced Senescence in Melanocytes and Supports Melanoma Growth. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(5):1299.

Kappelmann-Fenzl M, Kuphal S, Krupar R, Schadendorf D, Umansky V, Vardimon L, Hellerbrand C, Bosserhoff AK. Complex Formation with Monomeric α -Tubulin and Importin 13 Fosters c-Jun Protein Stability and Is Required for c-Jun's Nuclear Translocation and Activity. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(11):1806

Kappelmann-Fenzl M, Gebhard C, Matthies

AO, Kuphal S, Rehli M, Bosserhoff AK. C-Jun drives melanoma progression in PTEN wild type melanoma cells. *Cell Death Dis*. 2019; 10(8):584.

Internationale Zusammenarbeit

C. Aragón, B. López-Corcuera, Centro de Biología Molecular „Severo Ochoa“, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid: Spanien

C. Heilig, Department of Medicine, University of Florida, College of Medicine- Jacksonville, Jacksonville: USA

M. Herlyn, Wistar Institute, Philadelphia: USA
C. Jobin, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, Florida: USA

R. Massoumi, Molecular Tumor Pathology, Medicon Village, Lund University: Schweden
M. Avila, Hepatology Program CIMA, University of Navarra, Pamplona, Spain

R. Schwabe, Department of Medicine, Columbia University, New York, NY, USA

R. Mendez, Institute for Research in Biomedicine, The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona, Spain

Prof. R. Shigemoto, Institute of Science and Technology, Klosterneuburg, Austria

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.biochemie.med.fau.de/forschung/ag-wegner-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

- Sox-Proteine in Glia
- Chromatin-remodellierende & Histon-modifizierende Komplexe in Glia
- Direkte Zell-Reprogrammierung
- Entscheidungsprozesse in neuronalen Stammzellen
- Signaltransduktionswege bei Myogenese und an der neuromuskulären Synapse

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 38
• Wissenschaftler: 10
(davon drittmittelfinanziert: 4)
• Promovierende: 18

Strukturelle Besonderheit

Zum Institut für Biochemie gehören der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie die beiden selbstständigen Professuren für Bioinformatik und für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt molekulare Bildgebung.

Forschung

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Biochemie und Pathobiochemie forschen auf dem Gebiet der Neurowissenschaften und versuchen, regulatorische Mechanismen von physiologischer und pathophysiologischer Relevanz mit einem Methodenspektrum aus der Biochemie, Zellbiologie, Genetik, Bioinformatik und Bildgebung aufzuklären. Zentrale Themen betreffen den Einfluß von Transkriptionsfaktoren sowie Chromatin- und Histon-modifizierenden Komplexen auf Gliazellen und ihre Entwicklung, Mechanismen der Nervenzell-Bildung durch direkte Reprogrammierung und Entscheidungsprozesse in neuronalen Stammzellen. Eine weitere Gruppe analysiert die neuromuskuläre Signaltransduktion.

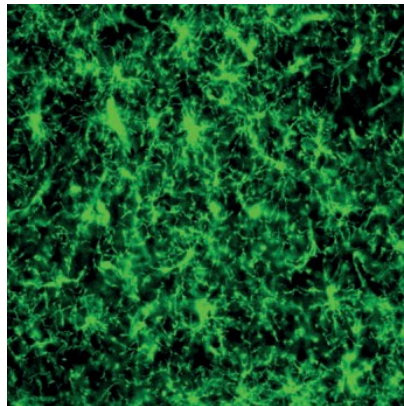
Sox-Proteine in Glia

PI: Prof. Dr. M. Wegner
Die drei nahe verwandten Sox-Proteine Sox8, Sox9 und Sox10 (gemeinsam als SoxE-Proteine bezeichnet), besitzen zahlreiche Funktionen in

der Entwicklung der Neuralleiste und bestimmen Überleben und Erhalt der Pluripotenz von Neuralleistenstammzellen, Bildung von Melanozyten, Darmnervensystem, Schwann-Zellen und Satelliten-Glia sowie Myelinisierung im peripheren Nervensystem. Im Zentralnervensystem reguliert Sox9 die Spezifizierung neuraler Stammzellen zu Oligodendrozyten und Astrozyten, während Sox10 für die terminale Differenzierung von Oligodendrozyten und die zentralnervöse Myelinisierung verantwortlich ist. Sox10 induziert weitere Transkriptionsfaktoren, die ihrerseits für die oligodendrogliale Differenzierung benötigt werden und mit Sox10 kooperieren wie z.B. Nfat- und Myrf-Proteine. So kontrolliert es den Myelinisierungsprozess. Sox8 erlangt erst in den ausgereiften Oligodendrozyten Bedeutung beim Myelin-Erhalt. SoxE-Proteine rekrutieren die Basaltranskriptionsmaschinerie durch Interaktionen mit Mediator- und Chromatin-remodellierenden Komplexen. Die Funktionen der SoxE-Proteine spiegeln sich auch in Erkrankungen wider. Heterozygot haploinsuffiziente Sox10-Mutationen führen zu Waardenburg-Hirschsprung Erkrankung, während dominant-negative heterozygote Mutationen eine Kombination von Waardenburg-Hirschsprung-Erkrankung, peripherer Neuropathie und zentraler Leukodystrophie verursachen.

Chromatin-remodellierende Komplexe in Glia

PI: Prof. Dr. M. Wegner



Nachweis von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen im adulten Gehirn durch NG2-Färbung

Entwicklung und Differenzierung myelinisierender Gliazellen wird von erheblichen Chromatinänderungen begleitet, die durch Chromatin-remodellierende Komplexe hervorgerufen werden. Funktion und Bedeutung einzelner Komplexe variieren substantiell zwischen den myelinisierenden Gliazellen des zentralen und peripheren Nervensystems. In den Oligodendrozyten ist der Brg1-enthaltende BAF-Komplex vor allem während der Spezifizierung aktiv, während er in Schwann-Zellen essentielle Funktionen bei der Reifung ausübt, indem er in Kooperation mit Sox10 differenzierungsrelevante Transkriptionsfaktoren induziert. Der Ep400/Tip60-Komplex mit seiner Histon-

austauschenden Funktion wird hingegen in Schwann-Zellen zum Abschalten früherer Regulatoren der Entwicklung benötigt. Im Zentralnervensystem stellt er das Überleben und die Differenzierung reifender Oligodendrozyten sicher.

Funktionsbestimmung Histon-modifizierender Komplexe in Glia

PI: Prof. Dr. E. Sock

Änderungen der Chromatinstruktur sind häufig verbunden mit veränderten Mustern posttranslationaler Histon-Modifikationen. Die Rnf20/Rnf40 E3-Ligase vermittelt die Monoubiquitinierung des Histons 2B. In Abwesenheit von Rnf40 sind Schwann-Zellen des peripheren Nervensystems nicht in der Lage, ihr Myelinisierungsprogramm effizient zu induzieren, obwohl alle notwendigen transkriptionellen Regulatoren anwesend sind. Dies schließt auch Egr2 als zentralen Regulator der Myelinisierung ein. Genom- und Transkriptom-weite Studien zeigten, dass zentrale Komponenten der Myelinscheide nicht in ausreichender Menge produziert und Regulatoren des unreifen Zustands nicht abgeschaltet wurden. Hervorgehoben wurden diese Störungen dadurch, dass Egr2 die E3-Ligase nach Deletion nicht mehr an die zugehörigen Gen-Promotoren rekrutieren kann, an diesen Stellen Histon 2B nicht mehr monoubiquitiniert wird und sich in Folge die Genexpression ändert.

Bildung von Nervenzellen durch direkte Reprogrammierung

PI: Prof. Dr. M. Karow

Direkte Reprogrammierung bewirkt die Umwandlung einer zellulären Identität in die neue Identität einer Zielzelle. Nach diesem Muster können menschliche Hirnperizyten durch forcierte Expression der neurogenen Transkriptionsfaktoren Ascl1 und Sox2 in induzierte Nervenzellen umgewandelt werden. Durch Analyse der Zwischenstadien, die die Start- und Zielzelle verbinden, konnten wir die molekularen Veränderungen, die dem Identitätswechsel zugrunde liegen, bestimmen. Einzelzell-Transkriptomanalysen und Echtzeitbildgebung werden eingesetzt, um die genaue Abfolge der molekularen und zellulären Veränderungen in sich reprogrammierenden Zellen zu erforschen. Darüber hinaus werden humane induzierte pluripotente Stammzellen-derivierte Hirnorganoide als Modellsystem verwendet, um die Rolle spezifischer Gene während der frühen menschlichen Hirnentwicklung zu untersuchen.

Entscheidungsprozesse in neuronalen Stammzellen

PI: Dr. S. Falk

Während der Entwicklung bildet eine kleine Population neuraler Stammzellen (NSZ) die Gesamtheit der Nervenzellen und Macrogliazellen des reifen zentralen Nervensystems. Deshalb sind die zellulären Entscheidungen von NSZs kritisch für die akkurate Produktion der korrekten Menge an gewünschten Zelltypen,

und zwar zur richtigen Zeit und am richtigen Ort. Diese Stammzell-Entscheidungen müssen folglich für die Organogenese während der embryonalen Entwicklung dynamisch orchestriert werden. Sie stellen aber auch den evolutionären Schlüssel dar, der der Expansion des Neokortex insbesondere beim Menschen zugrunde liegt. Ein zentrales Element für die Bildung eines funktionierenden zentralen Nervensystems ist die zelluläre Entscheidung einer NSZ, sich symmetrisch oder asymmetrisch zu teilen. Durch Kombination von Echtzeit-bildgebung und Einzelzell-Transkriptomanalyse in NSZs aus humanen Hirnorganoiden untersuchen wir die molekularen Mechanismen dieser Entscheidungsfindungsprozesse in humanen NSZs, die normale Hirnentwicklung ermöglichen.

Signaltransduktionswege bei Myogenese und an der neuromuskulären Synapse

PI: Prof. Dr. S. Hashemolhosseini

Verschiedene molekulare Signalwege sind an der Myogenese beteiligt und stellen Homöostase und Physiologie der neuromuskulären Synapse sicher. Wir haben die Aktivität von Wnt- und Hippo-Signalwegen inklusive transkriptioneller Effektoren in Muskelfasern aufgeklärt. An der neuromuskulären Synapse spielt der von der muskelspezifischen Rezeptor-Tyrosinkinase (MuSK) abhängige Signalweg eine entscheidende Rolle für die Anhäufung postsynaptischer Proteine. Wir identifizierten die Proteinkinase CK2 als Bindepartner von MuSK. Es stellte sich heraus, dass CK2 über Bindung und Phosphorylierung postsynaptischer Proteine die Stabilität der Acetylcholin-Rezeptor Cluster reguliert und einen Einfluss auf den mitochondrialen Importprozess hat. In CK2-defizienten Mäusen ist die durch Pink1 und Parkin vermittelte Mitophagie gestört. Verhaltenstests und elektrophysiologische Untersuchungen wiesen eine Muskelschwäche nach. Als weiterer MuSK-Bindepartner wurde das LAP-Protein Erbin identifiziert, das damit ein Bindeglied zwischen MuSK- und ErbB-abhängigen Signalwegen darstellt. Mit Lano und Scribble sind andere LAP-Proteine an der Aufrechterhaltung der neuro-muskulären Synapse beteiligt und beim endozytären Transport sowie als Gerüstproteine in Muskelstammzellen aktiv. Durch die Identifizierung molekularer Ursachen neuromuskulärer Pathologien sollen Grundlagen für therapeutische Interventionen am Patienten geschaffen werden.

Lehre

Der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre in den Studiengängen Medizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Entwicklungsbiologie und Neurowissenschaften im Masterstudiengang Molekulare Medizin. Darüber hinaus organisiert der Lehrstuhl den Lehrexport in den Studiengang Medizintechnik. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Reiprich S, Elsesser, O., Fröb, F., Küspert, M., Tamm, E.R., Fujii, T., Fukunaga, R., Wegner, M. Chromatin remodeler Ep400 ensures oligodendrocyte survival and is required for myelination in the vertebrate central nervous system. *Nucleic Acids Res.* 2019, 47: 6208-

6224.

Fröb, F., Sock, E., Tamm, E.R., Saur, A.-L., Hillgärtner, S., Williams, T.J., Fujii, T., Fukunaga, R., Wegner, M. Ep400 deficiency in Schwann cells causes persistent expression of early developmental regulators and peripheral neuropathy. *Nat. Commun.* 2019, 10: 2361

Aprato, J., Sock, E., Weider, M., Elsesser, O., Fröb, E., Wegner, M. Myrf guides target gene selection of transcription factor Sox10 during oligodendroglial development. *Nucleic Acids Res.* 2020, 48:1254-1270

Wedel, M., Fröb, F., Elsesser, O., Wittmann, M.-T., Lie, D.C., Reis, A., Wegner, M. Transcription factor Tcf4 is the preferred heterodimerization partner for Olig2 in oligodendrocytes and required for differentiation. *Nucleic Acids Res.* 2020, 48: 4839–4857

Wüst, H.M., Wegener, A., Fröb, F., Hartwig, A.C., Wegwitz, F., Kari, V., Schimmel, M., Tamm, E.R., Johnsen, S.A., Wegner, M., Sock, E. Egr2-guided histone H2B monoubiquitination is required for peripheral nervous system myelination. *Nucleic Acids Res.* 2020, 48: 8959-8976

Camargo Ortega G*, Falk S*, Johansson PA, Peyre E, Broix L, Sahu SK, Hirst W, Schlichthaerle T, De Juan Romero C, Draganova K, Vinopal S, Chinnappa K, Gavranovic A, Karakaya T, Steininger T, Merl-Pham J, Feederle R, Shao W, Shi SH, Hauck SM, Jungmann R, Bradke F, Borrell V, Geerlof A, Reber S, Tiwari VK, Huttner WB, Wilsch-Bräuninger M, Nguyen L, Götz M. The centrosome protein AKNA regulates neurogenesis via microtubule organization *Nature.* 2019 567: 113-117

Internationale Zusammenarbeiten

Prof. R. Fukunaga, Osaka University, Osaka: Japan

Prof. S. Dracheva, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York: USA

Prof. S.A. Johnsen, Mayo Clinic, Rochester: USA

Prof. Q.R. Lu, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati: USA

Prof. P Roussos, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York: USA

Institut für Biochemie – Emil-Fischer-Zentrum

Professur für Bioinformatik

Adresse

Fahrstr. 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8524614
Fax: +49 9131 8522485
www.biochemie.med.fau.de/sticht

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

- computergestützte Analyse der Wirt-Pathogen-Interaktion
- Untersuchung der Aggregation des A β -Peptids der Alzheimer'schen Krankheit
- strukturbasierte Bewertung von Proteinvarianten
- Struktur von Rezeptor-Ligand-Komplexen

Struktur der Professur

Professur: 1
Beschäftigte: 7

- Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 2)
- Promovierende: 4

Strukturelle Besonderheit

Zum Institut für Biochemie gehören der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie die beiden selbstständigen Professuren für Bioinformatik und für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt molekulare Bildgebung.

Forschung

Der Forschungsschwerpunkt liegt auf der bioinformatischen Charakterisierung von Protein-Protein-Interaktionen. Die Identifizierung und Beschreibung der zugrundeliegenden Prinzipien der molekularen Erkennung mittels computergestützter Methoden ist wesentlich, um Regulationsmechanismen zu verstehen und neue, biologisch relevante Proteininteraktionen vorherzusagen. Zur Untersuchung molekularer Wechselwirkungen setzt die Arbeitsgruppe Bioinformatik eine Kombination verschiedener computergestützter Methoden (z. B. Sequenzdatenanalyse, Molekülmodellierung und Moleküldynamik) ein.

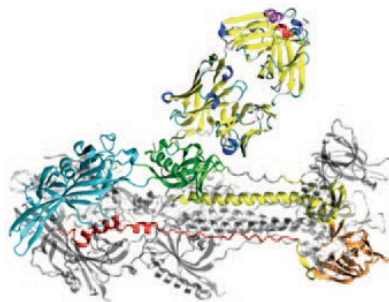
Computergestützte Analyse der Wirt-Pathogen-Interaktion

Für Infektionsprozesse spielt die spezifische Interaktion von Pathogenen mit Wirtspoteinen 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 erfolgt hierbei entweder durch kurze Sequenzmotive, die an komplementäre Adapterproteine binden, oder zwischen Paaren von globulären Proteindomänen. Diese zwei Arten der Interaktionen unterscheiden sich nicht nur aus struktureller Sicht, sondern auch im Hinblick auf die anzuwendenden Methoden für Vorhersage und Analyse.

Eine spezielle Herausforderung bei der Vorhersage von funktionalen Sequenzmotiven ist die geringe Länge der jeweiligen Sequenzmuster. Diese führt in gängigen Analysemethoden häufig zu einer großen Zahl an falsch-positiven Vorhersagen, welche sich in darauffolgenden Experimenten als nicht funktional erweisen. Daher ist es unser Ziel, die Vorhersage-spezifität zu verbessern, indem wir die Bedeutung von angrenzenden, motiv-spezifischen Sequenz-regionen untersuchen.

Für die Untersuchung von Wirt-Pathogen-Interaktionen zwischen globulären Proteindomänen wird eine Kombination aus Molekülmodellierung, Docking und Moleküldynamik-Simulationen herangezogen. Die letztgenannte Technik liefert Informationen über konformationelle Stabilität und Interaktionsenergien, die kaum aus einer statischen Struktur abzuleiten wären. Solche Simulationen werden von uns zum Beispiel dafür genutzt, um die Struktur von herpes-viralen Glykoproteinen zu untersuchen, die essentiell für die Bindung an die Wirtszelle und die darauffolgende Fusion mit der Zellmembran sind. Zusätzlich untersuchen wir auch die Dynamik viraler Regulatorproteine und die Interaktion mit deren zellulären Zielstrukturen.



Modell des antigenbindenden Fragments eines neutralisierenden Antikörpers im Komplex mit der Domäne-II (grün) des HCMV gB Homotrimer. Die Domänen eines Protomers sind farblich abgegrenzt.

Untersuchung der Aggregation des A β -Peptids der Alzheimer'schen Krankheit

Proteinfehlfaltungserkrankungen sind einzigartig, da sie durch eine drastische Änderung der dreidimensionalen Proteinstruktur hervorgerufen werden. Häufig beinhaltet diese dauerhafte Änderung der Proteinstruktur die Umwandlung einer löslichen, α -helikalen Struktur in eine unlösliche β -Faltblatt-Konformation. Zwar haben Zellen Mechanismen zur Eliminierung dieser unlöslichen Ablagerungen entwickelt; sind jedoch diese Eliminierungsmechanismen überlastet, lagern sich die fehlgefalteten Proteine in Form von unlöslichen, intrazellulären Einschlüssen oder ex-

trazellulären Plaques ab. 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 β -Fragments (A β) und durch intrazelluläre Tau-Filamente, sogenannte neurofibrilläre Bündel, gekennzeichnet. Die räumliche Struktur der A β -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 β -Aggregation verhindern oder die gebildeten Aggregate auflösen, indem sie an Schlüssel-Aminosäuren binden, diese abschirmen und dadurch die fibrilläre Struktur beeinflussen. In diesem Zusammenhang führen wir Moleküldynamik-Simulationen von A β -Oligomeren und thermodynamische Analysen der Interaktionsflächen innerhalb der A β -Aggregate durch. Darüber hinaus untersuchen wir die Wirkung verschiedener Lösungsumgebungen auf die konformationelle Stabilität dieser A β -Oligomere.



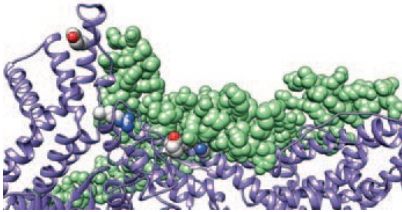
Modell der am Computer entwickelten S8C-Variante des A β -Peptids, die neurotoxische Dimere bildet

Die beiden Peptidketten sind magenta und grün dargestellt; die Disulfidbrücke ist gelb hervorgehoben.

Strukturbasierte Bewertung von Proteinvarianten

Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierungsstudien haben gezeigt, dass es eine hohe genetische Variabilität zwischen Individuen gibt. Viele dieser Sequenzvarianten führen zu Aminosäureaustauschen, von denen einige mit Krankheiten in Zusammenhang stehen. Aufgrund ihrer großen Anzahl (> 10.000 pro Genom) ist es unmöglich, alle Sequenzvarianten experimentell zu charakterisieren, so dass rechnergestützte Vorhersagewerkzeuge für die Identifizierung pathogener Varianten von größter Bedeutung sind. Die meisten bisherigen Methoden verwenden evolutionäre Konservierung und andere sequenzbasierte Merkmale, um schädliche Varianten zu identifizieren, aber sie können die Auswirkungen dieser Varianten auf die Proteinfunktion nicht vorhersagen. Trotz ihres unmittelbaren Bezugs zur Proteinfunktion werden Strukturinformationen in

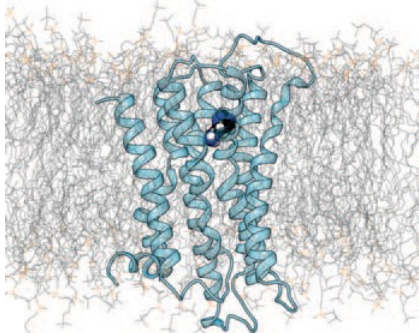
den Vorhersagen derzeit nur sehr begrenzt berücksichtigt. Darüber hinaus konzentrieren sich die wenigen bestehenden strukturbasierten Vorhersagemethoden hauptsächlich auf einen bestimmten Aspekt der Proteinstruktur (z. B. Proteininstabilität oder Proteininteraktionen) und erlauben daher keine umfassende strukturelle und funktionelle Annotation. Ziel des aktuellen Projekts ist die Entwicklung eines robusten Frameworks für eine umfassende strukturbasierte Analyse und Interpretation von Hochdurchsatz-Sequenzierungsdaten.



Struktur des Protein-Protein-Komplexes zwischen CYFIP (lila) und WAVE1 (grün). Mutationen einiger CYFIP-Reste, die sich in der Nähe der Kontaktfläche befinden, wurden im Zusammenhang mit einer geistigen Behinderung beobachtet. Diese Reste sind raumfüllend dargestellt und nach Atomtypen eingefärbt.

Struktur von Rezeptor-Ligand-Komplexen

G-Protein gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) sind membranständige Proteine, die extrazelluläre Liganden erkennen und dadurch intrazelluläre Signalprozesse auslösen können. Wir nutzen Methoden der Molekülmodellierung und Moleküldynamik, um die Struktur von GPCRs im Komplex mit verschiedenen niedermolekularen Liganden oder intrazellulären Interaktionspartnern zu studieren. Untersuchte Fragestellungen beinhalten die Vorhersage der Bindungsmodi niedermolekularer Liganden, konformationelle Änderungen in GPCRs als Folge der Ligandenbindung, sowie den Einfluss von Mutationen auf GPCR-Funktion und -Interaktion. Zusätzlich zu konventionellen MD-Simulationsmethoden werden dabei auch rechnerisch aufwendige Metadynamik-Simulationen eingesetzt. Neben GPCRs untersuchen wir auch andere Klassen von membranständigen Rezeptoren mit ähnlichen methodischen Ansätzen. Dazu gehört der Glycin-Rezeptor, an dem wir die Bindestelle von Sachcariden als allosterische Modulatoren charakterisieren. Im Fall des Macrophagen-Oberflächenrezeptors Mincle untersuchen wir die Bindung synthetischer Glykolipide, was langfristig die Entwicklung besserer Adjuvantien für Impfstoffe unterstützen soll.



Struktur des Histamin-H1-Rezeptors (blaues Band) mit dem modellierten Bindeort für Histamin (raumfüllende Darstellung). Die Lipide der Zellmembran sind als graue/orange Linien dargestellt.

Lehre

Die Professur für Bioinformatik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Molekularen Medizin. Zusätzlich ist die Professur auch an der interdisziplinären Lehre in den Studiengängen Life Science Engineering und Integrated Life Sciences in Zusammenarbeit mit der Technischen sowie der Naturwissenschaftlichen Fakultät beteiligt.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Söldner CA, Horn AHC, Sticht H. A Metadynamics-Based Protocol for the Determination of GPCR-Ligand Binding Modes. *Int J Mol Sci.* 2019, 20:1970

Boonsawat P et al. Elucidation of the phenotypic spectrum and genetic landscape in primary and secondary microcephaly. *Genet Med.* 2019, 21:2043-2058.

Marschall M et al. Nuclear Egress Complexes of HCMV and Other Herpesviruses: Solving the Puzzle of Sequence Coevolution, Conserved Structures and Subfamily-Spanning Binding Properties. *Viruses.* 2020, 12:683.

Pachathundikandi SK et al. T4SS-dependent TLR5 activation by *Helicobacter pylori* infection. *Nat Commun.* 2019, 10:5717.

Söldner, C et al. A survey of biological building blocks for synthetic molecular communication systems. *IEEE Communications Surveys & Tutorials.* 2020, 22:2765-2800.

Conrad M, Söldner CA, Miao Y, Sticht H. Agonist Binding and G Protein Coupling in Histamine H2 Receptor: A Molecular Dynamics Study. *Int J Mol Sci.* 2020, 21:6693.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. H.-G. Breiteringer, German University in Cairo, Kairo: Ägypten

Prof. Dr. A. Rauch, Universität Zürich, Zürich: Schweiz

Prof. Dr. H. Durmus, Istanbul University, Istanbul: Türkei

Prof. Dr. Y. Miao, University of Kansas, Lawrence: USA

Prof. Dr. C. Zweier, Universität Bern, Bern: Schweiz

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.biochemie.med.fau.de/lie

Leiter

Prof. Dr. med. Dieter Chichung Lie

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Dieter Chichung Lie
Tel.: +49 9131 8524622
Fax: +49 9131 8524605
chi.lie@fau.de

Dr. rer.nat. Ruth Beckervordersandforth

Tel.: +49 9131 8524194
ruth.beckervordersandforth@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- transkriptionelle Programme in der Regulation der adulten Neurogenese
- Rolle der Autophagie und der Lysosomenaktivität in der Stammzellentwicklung und adulten Neurogenese
- funktionelle Charakterisierung genetischer Faktoren der mentalen Retardierung
- Astrozytendiversität und ihre Rolle in der neuronalen Plastizität

Struktur der Professur

Professur: 1

Beschäftigte: 7

- Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 1)
- Promovierende: 4

Strukturelle Besonderheit

Zum Institut für Biochemie gehören der Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin, der Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie sowie die beiden selbstständigen Professuren für Bioinformatik und für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt molekulare Bildgebung.

Forschung

Neurone und Gliazellen bilden funktionelle Netzwerke, welche die strukturelle Grundlage für Lernen, Gedächtnis und Kognition bilden. Störungen der Bildung dieser Netzwerke, ihrer Aufrechterhaltung und ihrer Plastizität tragen wesentlich zur Entstehung von neuropädiatrischen Erkrankungen, wie geistiger Behinderung, und neuropsychiatrischen Erkrankungen, wie Schizophrenie, bei. Ziel der Forschung ist das Verständnis der genetischen und zellbiologischen Mechanismen, die die Entwicklung und Homöostase neuraler Netzwerke regulieren.

Transkriptionelle Programme in der Regulation der adulten Neurogenese

PI: Prof. Dr. D.C. Lie

Die Entdeckung der lebenslangen Bildung von Nervenzellen aus Stammzellen im Hippocampus

und Bulbus 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 Hippocampus (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 zu 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. In aktuellen Arbeiten konnten wir zeigen, dass die Aktivität des Wnt/ β -catenin Signalwegs transkriptionelle Programme steuert, die die Integration neuer Nervenzellen im Hippocampus regulieren. Interessanterweise zeigten unsere Ergebnisse auch, dass Störungen der Neurogenese im Alter mit einer verminderten Aktivität des Wnt/ β -catenin Signalwegs einhergehen. Tatsächlich wirkte eine Aktivierung des Wnt/ β -catenin Signalwegs altersbedingten Veränderungen in der Neurogenese entgegen. In laufenden Arbeiten untersuchen wir die Fragen, welche Faktoren die Aktivität des Wnt/ β -catenin Signalwegs regulieren und welche Mechanismen zur Abnahme der Wnt/ β -catenin Signalwegaktivität im Alter führen.

Förderung: DFG

Rolle der Autophagie und der Lysosomenaktivität in der Stammzellentwicklung und adulten Neurogenese

PI: Dr. Iris Schäffner, Prof. Dr. D.C. Lie

Der Abbau und das Recycling von Zellbestandteilen sind wichtige Prozesse für die Funktion einer Zelle. Insbesondere somatische Stammzellen, die lebenslang ihre regenerativen Funktion erhalten müssen, sind von diesen Prozessen abhängig. Unsere Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass die mit Langlebigkeit assoziierten FoxO-Transkriptionsfaktoren die Aktivität der Autophagie, einem der zellulären Hauptabbau- und -recyclingwege, steuert. Verlust der FoxO-Funktion ist nicht nur mit einer Verminderung der Autophagie Aktivität verbunden, sondern führt zu einem vorzeitigen Verlust von Stammzellen und der Störung der Integration von Nervenzellen in Nervenzellnetzwerke. Unsere aktuellen Arbeiten weisen darauf hin, dass FoxO-Faktoren über die Regulation der Lysosomenfunktion die Aktivität der Autophagie steuert und dass die Rekonstitution der Lysosomenfunktion Defekte in FoxO-defizienten Stamm- und Nervenzellen

beheben kann. In einem eng verwandten Projekt testen wir des Weiteren die Hypothese, dass die Steigerung der Lysosomenfunktion Stamm- und Nervenzelldefekte im Alter mindert.

Förderung: IZKF Erlangen

Astrozytenentwicklung und -dynamik im Hippokampus

PI: Dr. Ruth Beckervordersandforth

Hippocampale Plastizität wurde für eine lange Zeit hauptsächlich den Neuronen zugeschrieben. Erst seit kurzem ist bekannt, dass auch Astrozyten einen aktiven Beitrag zur Plastizität liefern. Astrozyten fungieren einerseits als Stammzellen, die neue Neurone und Gliazellen generieren. Andererseits dienen sie als Nischenzellen, die die Stammzellaktivität steuern und strukturelle und funktionelle Unterstützung für Nervenzellen bieten. Während die Astrozyten-ähnlichen Stammzellen Objekt intensiver Forschung sind, wurden Nischenastrozyten lange Jahre vernachlässigt. Entgegen der Annahme, dass Nischenastrozyten statisch und homogen sind, konnten wir zeigen, dass sich die hippocampale Nische durch Generierung neuer Astrozyten (Astrogenese) zeitlebens verändert. Unsere Forschung demonstriert, dass die adulte Astrogenese vergleichbar dynamisch ist wie die adulte Neurogenese, und sich an komplexe Stimuli wie physische Aktivität und Alterung adaptieren kann. Wir konnten zudem zeigen, dass die Generierung neuer Astrozyten nicht nur über gliogene Teilungen der Stammzellen läuft, sondern auch durch die Teilung scheinbar ausgereifter Astrozyten. Während dieser Teilungsmodus bis dato nur im sich entwickelnden Kortex beschrieben wurde, zeigen unsere Daten, dass dieser Prozess im Hippokampus von postnataler Entwicklung bis ins hohe Alter abläuft. Derzeit untersuchen wir molekulare Faktoren, die der Generierung neuer Astrozyten im adulten Gehirn zugrunde liegen.

Förderung: DFG

Morphologische, molekulare und funktionelle Diversität hippocampaler Astrozyten

PI: Dr. Ruth Beckervordersandforth

Unsere Untersuchungen der astrozytären Diversität auf morphologischer, molekularer und physiologischer Ebene haben ergeben, dass jede anatomische Schicht des adulten Gyrus dentatus von morphologisch und molekular unterschiedlichen Astrozytenpopulationen besiedelt ist. Die unterschiedlichen Astrozytensubtypen unterscheiden sich des Weiteren in ihren physiologischen Funktionen, wie z.B. in der Bildung homotypischer astrozytärer Netzwerke, sowie im Transport von Glutamat. Von großer Wichtigkeit war die Entdeckung, dass molekulare und morphologische Schlüsseleigenschaften der murinen Gyrus Dentatus Astrozyten auch im Menschen wiederzufinden sind. Unsere Erkenntnisse zeigen, dass regionale Netzwerke nicht nur aus diverse Neuronensubtypen

gebildete werden, sondern auch unterschiedliche Astrozytenpopulationen enthalten.

Förderung: DFG

Funktionelle Charakterisierung genetischer Faktoren der mentalen Retardierung

PI: Prof. Dr. D.C. Lie, Dr. S. Turan

Mutationen im Sox11 Gen wurden kürzlich als Ursache für eine Untergruppe einer mit mentaler Retardierung einhergehenden erblichen Erkrankung, dem Coffin-Siris Syndrom, identifiziert. In einem laufenden Projekt modellieren wir mit Hilfe humaner pluripotenter Stammzellen die Funktion von SOX11 in der Entwicklung des Zentralnervensystems. Hier konnten wir zeigen, dass SOX11 essentiell für die Generierung neuroektodermaler Strukturen ist und die Balance zwischen Proliferation und Differenzierung neuraler Stammzellen reguliert. Diese Daten tragen zu einem besseren Verständnis der pathogenetischen Mechanismen des Coffin-Siris-Syndroms bei. Das Projekt wird in enger Kollaboration mit Prof. B. Winner (Stammzellbiologische Abteilung) und Prof. Dr. A. Reis (Humangenetisches Institut) durchgeführt.

Förderung: Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst, Forschungsverbund ForInter

Lehre

Die Professur für Molekulare Medizin mit dem Schwerpunkt Molekulare Bildgebung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre zusammen mit den Kliniken für Psychiatrie und Nuklearmedizin, dem Radiologischen Institut sowie der Molekular-Neurologischen Abteilung im Fach Molekulare Bildgebung, in dessen Rahmen Studierenden des Masterstudiengangs Molekulare Medizin modernste molekulare bildgebende Verfahren in Theorie und Praxis vermittelt werden.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Braun, K., Häberle, B.M., Wittmann, M.T., Lie, D.C. (2020) Enriched environment ameliorates adult hippocampal neurogenesis deficits in Tcf4 haploinsufficient mice. *BMC Neurosci.* Nov 23;21(1):50. doi: 10.1186/s12868-020-00602-3.

Heppt, J., Wittmann, M.T., Schöffner, I., Billmann, C., Zhang, J., Vogt-Weisenhorn, D., Prakash, N., Wurst, W., Taketo, M.M., Lie, D.C. (2020) β -catenin signaling modulates the tempo of dendritic growth of adult-born hippocampal neurons. *EMBO J.* Nov 2;39(21):e104472. doi: 10.15252/embj.2020104472. Epub 2020 Sep 15.

Boerstler, T., Wend, H., Krumbiegel, M., Kavyanifar, A., Reis, A., Lie, D.C., Winner, B., Turan, S. (2020) CRISPR/Cas9 mediated generation of human ARID1B heterozygous knockout hESC lines to model Coffin-Siris syndrome. *Stem Cell Res.* Jun 29;47:101889. doi: 10.1016/j.scr.2020.101889.

von Wittgenstein, J., Zheng, F., Wittmann, M.T., Balta, E.A., Ferrazzi, F., Schaffner, I., Häberle, B.M., Valero-Aracama, M.J., Koehl, M., Miranda, C.J., Kaspar, B.K., Ekici, A.B., Reis, A., Abrous, D.N., Alzheimer, C. & Lie, D.C. (2020) Sox11 is an Activity-

Regulated Gene with Dentate-Gyrus-Specific Expression Upon General Neural Activation. *Cereb Cortex.* doi: 10.1093/cercor/bhz338

Wedel, M., Frob, F., Elsesser, O., Wittmann, M.T., Lie, D.C., Reis, A. & Wegner, M. (2020) Transcription factor Tcf4 is the preferred heterodimerization partner for Olig2 in oligodendrocytes and required for differentiation. *Nucleic Acids Res.* doi: 10.1093/nar/gkaa218

Turan, S., Boerstler, T., Kavyanifar, A., Loskarn, S., Reis, A., Winner, B. & Lie, D.C. (2019) A novel human stem cell model for Coffin-Siris Syndrome like syndrome reveals the importance of SOX11 dosage for neuronal differentiation and survival. *Hum Mol Genet.* doi: 10.1093/hmg/ddz089

Fiebig, C., Keiner, S., Ebert, B., Schaffner, I., Jagasia, R., Lie, D.C. & Beckervordersandforth, R. (2019) Mitochondrial Dysfunction in Astrocytes Impairs the Generation of Reactive Astrocytes and Enhances Neuronal Cell Death in the Cortex Upon Photothrombotic Lesion. *Front Mol Neurosci* 12: 40. doi: 10.3389/fnmol.2019.00040

Beckervordersandforth, R. & Rolando, C. (2020) Untangling human neurogenesis to understand and counteract brain disorders. *Current Opinion in Pharmacology* 2020.50:67-73. doi: 10.1016/j.coph.2019.12.002

Schneider, J., Karpf, J. & Beckervordersandforth, R. (2019) Role of astrocytes in the neurogenic niches. *Methods in Molecular Biology*, vol.1938. doi: 10.1007/978-1-4939-9068-9-2

Internationale Zusammenarbeit

Dr. D.N. Abrous, Neurocentre Magendie U1215, INSERM und Université de Bordeaux, Bordeaux, Frankreich.

Prof. A. Ballabio, Telethon Institute of Genetics and Medicine (TIGEM), Neapel, Italien

Dr. A. McNeill, Sheffield University, Sheffield, England

Prof. K. Nakashima, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Prof. M.M. Taketo, Kyoto University, Kyoto, Japan

Dr. Jan Beckervordersandforth, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Netherlands

Prof. Dr. Onur Basak, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands

Dr. Felipe Ortega, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

Institut für Physiologie und Pathophysiologie

Lehrstuhl für Physiologie

Adresse

Universitätsstraße 17
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522295
Fax: +49 9131 8522497
www.physiologie1.fau.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

- neurophysiologische Grundlagen höherer Hirnfunktionen
- Systemische Neurophysiologie
- Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen
- trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentsstehung
- funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität mittels fMRI

Struktur des Instituts

Professuren: 3

Beschäftigte: 40

- Wissenschaftler: 16
(davon drittmittelfinanziert: 8)
- Promovierende: 9

Strukturelle Besonderheit

Das Institut beherbergt Messplätze von Arbeitsgruppen der Anästhesiologischen Klinik, den Medizinischen Kliniken 1 und 4, und der Psychiatrischen Klinik mit jeweils enger methodischer und inhaltlicher Anbindung an die Forschergruppen unseres Instituts.

Forschung

Übergeordnetes Ziel der Forschung an unserem Institut ist es, die bioelektrischen und neurochemischen Prozesse zu verstehen, die als Elementarsprache des Nervensystems dienen und die die Kommunikation der Nervenzellen miteinander ermöglichen. Welche Faktoren lösen einen elektrischen Impuls in einer Nervenzelle aus, wenn etwa ein Schmerz- oder Temperaturreiz auf den Körper einwirkt? Welche Mechanismen sind für die Signalübertragung von einer Nervenzelle auf die nächste verantwortlich, und wie werden Informationen in einem neuronalen Netzwerk verarbeitet? Wie kommunizieren unterschiedliche Hirnregionen miteinander?

Wie lassen sich daraus neurobiologische Substrate unseres Denkens, Fühlens und Handelns, sowie Pathomechanismen der zugehörigen neuropsychiatrischen Krankheitsbilder ableiten?

Wir untersuchen diese und verwandte Fragen mit einem breiten Methodenspektrum, das von modernen elektrophysiologischen, optischen, zell- und molekularbiologischen Verfahren bis hin zur

funktioneller Bildgebung bei gesunden Probanden und Patienten reicht.

Neurophysiologische Grundlagen höherer Hirnfunktionen

PI: Prof. Dr. C. Alzheimer, Dr. F. Zheng, PD Dr. Dr. T. Huth

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

Im Einzelnen werden folgende Themenkomplexe untersucht:

- 1) Rolle von Activin, einem Mitglied der Transforming Growth Factor- β 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^+ - und K^+ -Kanälen;
- 3) neuropsychiatrische Krankheitsmodelle und Wirkmechanismen psychoaktiver Substanzen (in Zusammenarbeit mit der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik)

Systemische Neurophysiologie

PI: Prof. Dr. A. Ponomarenko

Die Motivation unserer Forschung ist es, die Echtzeit-Interaktionen zwischen neuronalen Ensembles im Gehirn zu entschlüsseln, die erlerntem und angeborenem Verhalten zugrunde liegen. Während dieser Verhaltensweisen zeigen kortikale und subkortikale Regionen verschiedene Arten von Netzwerksynchronisation, welche neuronale Ensembles zeitlich koordiniert und bei neuropsychiatrischen Krankheiten häufig beeinträchtigt ist. Wir kombinieren elektrophysiologische Ableitungen und optogenetische Manipulationen neuronaler Aktivität bei Nagern während des Verhaltens, Mausgenetik und mathematische Modellierung, um Netzwerksynchronisation und neuronale Kodierung in Hirnregionen zu untersuchen, die an Gedächtnis, Navigation und adaptivem Verhalten beteiligt sind. Darüber hinaus erforschen wir die Signalübertragung zwischen kortikalen und subkortikalen Arealen, die angeborene Verhaltensweisen wie Essverhalten, soziale Interaktion und Schlaf steuern. Eine kürzlich abgeschlossene Arbeit konzentrierte sich auf die Funktionen der für Zwangsstörungen relevanten Kopplung von schnellen und langsamen Oszillationen in der präfrontalen-subthalamischen Bahn. Ein weiteres Projekt widmete sich der Rolle der Signalübertragung zwischen Interneuronen und Astrozyten im präfrontalen Kortex bei Oszillationen, Ensemble-Codierung und Entscheidungsfindung.

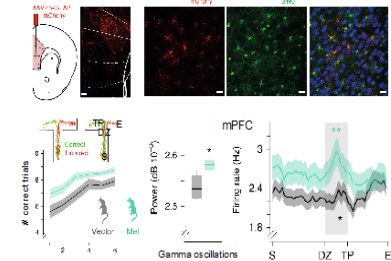


Abb.1: Optogenetische Stimulation präfrontaler Astrozyten durch Melanopsin (Mel) verbessert das räumliche Arbeitsgedächtnis, verstärkt Gamma-Oszillationen, und erhöht die Feuerrate von exzitatorischen kortikalen Neuronen. S100 – ein astrozytische Marker, S – Start, DZ – „decision zone“, TP – „turning point“, E – Ende. Mod. aus Mederos et al., Nat. Neurosci., 2020.

Transduktion, Integration, Plastizität in primären nozizeptiven Neuronen

PI: Prof. Dr. Susanne Sauer, Prof. Dr. P. 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 transgenierte Zelllinien werden benutzt, um Aktionspotentiale, Ionenströme, Calcium-Anstiege und Freisetzung von Neuropeptiden zu studieren. Ziel ist, nozizeptive Transduktion und Integration von Reizen sowie Möglichkeiten pharmakologischer Intervention aufzuklären. Spezielle Themen sind Sensibilisierung durch Gewebsazidose, Entzündungsmediatoren, Metabolite 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 , HCN , CaV3.2) rücken in den Vordergrund, weil nur wenige Subtypen über die Erregbarkeit, d.h. Entstehung, Frequenz und Weiterleitung von Aktionspotentialen zum Zentralnervensystem, entscheiden. Ein Schwerpunkt der Gruppe sind Untersuchungen zur Entstehung der schmerzhaften diabetischen Neuropathie. Ein Teilprojekt beschäftigt sich mit reaktiven Dicarbonylverbindungen, die eine Glykierung des Transduktionskanals TRPA1 hervorrufen, das andere Projekt untersucht die Folgen der Glykosylierung eines Calciumkanals (CaV3.2). Beide Prozesse steigern die Erregbarkeit von Nozizeptoren und können so zur Entstehung von Schmerzen bei dieser diabetischen Komplikation beitragen.

Trigeminale Nozizeption und Kopfschmerzentsstehung

PI: Prof. Dr. K. Messlinger

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit nozizeptiven Mechanismen in der harten Hirnhaut (Dura mater encephali), im Ganglion trigeminale und im spinalen Trigeminuskern als neurobiologische Grundlage für die Entstehung von Kopfschmerzen.

Extrazelluläre Ableitungen von einzelnen Nervenfasern der isolierten Dura mater im Gewebebad geben Auskunft über Sensibilität und Erregung meningealer Afferenzen und die Rolle von Rezeptoren und Ionenkanälen, die beim Menschen wahrscheinlich an der Kopfschmerzentscheidung 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.

Funktionelle Bildgebung von Hirnaktivität mittels fMRI

PI: Prof. Dr. C. Forster

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) ist eine inzwischen etablierte Methode, mit der die Aktivität des menschlichen Hirns bei Verarbeitung verschiedener Reize und Tätigkeiten nachgewiesen werden kann. Die Methode wird eingesetzt, um Hirnareale zu identifizieren, die an der zentralen Verarbeitung von Schmerz und Jucken beteiligt sind. Durch Variation der experimentellen Paradigmen soll die Funktion einzelner Hirnareale und somit deren Beitrag bei der Wahrnehmung des jeweiligen Reizes untersucht werden. Des Weiteren werden in gemeinsamen Projekten mit der Medizinischen Klinik 1 die zentralen Veränderungen untersucht, die durch chronischen Juckreiz bei Patienten mit cholestatischen Erkrankungen verursacht werden.

Lehre

Das Institut beteiligt sich mit Pflichtfächern und Veranstaltungen in Physiologie (Vorlesungen, Praktika und Seminare) an der curricularen Lehre der Medizin, Zahnmedizin und Molekularen Medizin. Darüber hinaus wird interdisziplinäre Lehre für Studierende der Technischen und Naturwissenschaftlichen Fakultät durchgeführt, deren Studiengänge Physiologie als Nebenfach oder Wahlpflichtfach enthalten (insbesondere Medizintechnik und Pharmazie).

Es werden Bachelor-, Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Becker AK, Auditore A, Pischetsrieder M, Messlinger K, Fleming T, Reeh PW, Sauer SK. Reactive dicarbonyl compounds cause Calcitonin Gene-related Peptide release and synergize with inflammatory conditions in mouse skin and peritoneum. *J Biol Chem* 295:6330-6343, 2020.

Dierich M, Hartmann S, Dietrich N, Moeser P, Brede F, Johnson Chacko L, Tziridis K, Schilling A, Krauss P, Hessler S, Karch S, Schrott-Fischer A, Blumer M, Birchmeier C, Oliver D, Moser T, Schulze H, Alzheimer C, Leitner M, Huth T. β -secretase BACE1 is required for normal cochlear function. *J Neurosci* 39: 9013-9027, 2019.

Dux M, Babes A, Manchen J, Sertel-Nakajima J, Vogler B, Schramm J, Messlinger K. *Eur J Pain*. 24:383-397, 2020.

Heikenfeld C, Mederos S, Chen C, Korotkova T,

Schnitzler A, Ponomarenko A. Prefrontal - subthalamic pathway supports action selection in a spatial working memory task. *Sci Rep* 10: 10497, 2020. DOI: 10.1038/s41598-020-67185-1

Kasagarod VB, Pacios-Michelena A, Schaefer N, Zheng F, Bader N, Alzheimer C, Villmann C, Schindelin H. Pyridoxal kinase inhibition by artemisinins downregulates inhibitory neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci USA* 117: 33235-33245, 2020.

Mederos S, Sánchez-Puelles C, Esparza J, Valero M, Ponomarenko A, Perea G. GABAergic signaling to astrocytes in the prefrontal cortex sustains goal-directed behaviors. *Nature Neurosci*, 2020, doi: 10.1038/s41593-020-00752-x.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. S. Werner, Institute of Molecular Health Sciences, ETH Zürich: Schweiz,

Prof. S. Todorovic, U of Colorado School of Medicine, Aurora, CO: USA,

Prof. A. Babes, University of Bukarest, Bukarest: Rumänien,

Dr. M. Dux, Institute of Physiology, University of Szeged: Ungarn,

Prof. E. Jorum, Department for Neurophysiology, Rikshospitalet, University of Oslo, Oslo: Norwegen,

Dr. G. Perea, Instituto Cajal, Madrid: Spanien,

Prof. A.V. Tzingounis, University of Connecticut, Storrs, CT: USA

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.fau.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 Natrium- und Kaliumhomöostase
- epithelialer Natriumkanal (ENaC)
- Regulation von ENaC durch hormonelle und lokale Faktoren
- Aktivierung von ENaC durch Proteasen
- funktionelle Charakterisierung epithelialer Ionenkanäle

Struktur des Lehrstuhls

Professur: 1

Beschäftigte: 21

- Wissenschaftler: 9
- (davon drittmittelfinanziert: 3)
- Promovierende: 3

Strukturelle Besonderheit

Der Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie) und die Professur für Herz-Kreislaufphysiologie bilden gemeinsam das Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie. Leiter und stellvertretender Leiter des Instituts sind der Lehrstuhlinhaber beziehungsweise der Inhaber der Professur.

Forschung

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. C. Korbmacher ist die Physiologie und Pathophysiologie renaler und epithelialer Ionenkanäle. In der Niere und in anderen epithelialen Organen sind Ionenkanäle an der Vermittlung des hochselektiven und regulierten transepithelialen Ionen transports beteiligt. Die Erforschung dieser Ionenkanäle und ihrer Regulation ist von physiologischer und pathophysiologischer Relevanz, da eine gestörte Funktion renaler Ionenkanäle beispielsweise zu arteriellem Bluthochdruck, renalen Salzverlustsyndromen oder polyzystischer Nierenerkrankung führen kann.

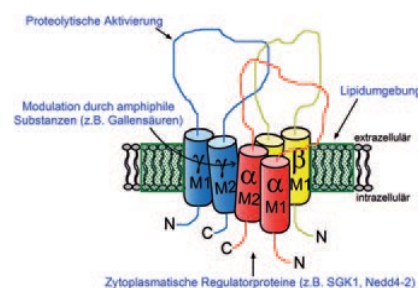
Renale Natrium- und Kaliumhomöostase

Natrium- und Kaliumhomöostase sind eng miteinander verbunden und lebenswichtig für den menschlichen Organismus. Die homöostatische Regulation hängt vor allem von der Fähigkeit der Niere ab, die renale Natrium- und Kaliumausscheidung der Natrium- und Kaliumaufnahme mit der Nahrung anzupassen. Eine ausgeglichene Natriumbilanz

ist essentiell für die Aufrechterhaltung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und des Blutdrucks. Eine übermäßige Natriumretention verursacht eine Expansion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und kann zu Bluthochdruck und Ödemen führen. Umgekehrt führt ein renaler Natriumverlust zu einer Verarmung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, was zu einer Abnahme des Blutdrucks bis hin zum Kreislaufkollaps führen kann. Die Aufrechterhaltung der Kaliumhomöostase ist für viele zelluläre Funktionen von kritischer Bedeutung, beispielsweise für die Erregbarkeit von Nerven- und Muskelzellen. Eine renale Kaliumretention oder renale Kaliumverluste können zu einer Hyperkaliämie beziehungsweise Hypokaliämie führen und dadurch Herzrhythmusstörungen oder sogar einen Herzstillstand verursachen. Pathophysiologische Störungen der renalen Natrium- oder Kaliumhomöostase können also lebensbedrohliche Symptome hervorrufen. Daher ist es von großem Interesse, die Funktion und Regulation von Ionenkanälen zu verstehen, die an der renalen Natrium- und Kaliumhomöostase beteiligt sind.

Epithelialer Natriumkanal (ENaC)

Ein besonderer Fokus dieser Arbeitsgruppe ist der durch Amilorid hemmbare epitheliale Natriumkanal (ENaC) und die an seiner Regulation beteiligten molekularen Mechanismen. Der Ionenfluss durch ENaC ist der entscheidende Transportschritt für den Natriumtransport im sogenannten Aldosteron-sensitiven distalen Nephron (ASDN). Die pathophysiologische Bedeutung von ENaC für die renale Natriumhomöostase und die Blutdruckregulation belegen 'gain of function' und 'loss of function' Mutationen des Kanals, die zu einer erblichen Form der saltsensitiven arteriellen Hypertonie (Liddle-Syndrom; Pseudohyperaldosteronismus) beziehungsweise zu einem renalen Salzverlustsyndrom (PAH1; Pseudohypoaldosteronismus Typ 1) führen. Auch im respiratorischen Epithel und im distalen Kolon ist ENaC für die Natrium- und Flüssigkeitsresorption von physiologischer und pathophysiologischer Bedeutung.

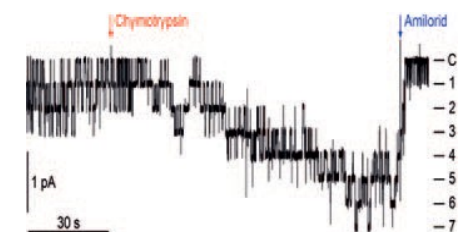


Molekulare Mechanismen der Regulation des aus drei Untereinheiten (α, β, γ) aufgebauten epithelialen Natriumkanals (ENaC)

Regulation von ENaC durch hormonelle und lokale Faktoren

An der Regulation von ENaC ist ein komplexes

Netzwerk hormoneller und lokaler Faktoren beteiligt. Das für die Stimulation der Kanalaktivität wichtigste Hormon ist das Aldosteron, das über den Mineralokortikoidrezeptor (MR) seine Wirkung entfaltet. Hinsichtlich regionaler Unterschiede der Aldosteronwirkung im ASDN und der an der Aldosteronwirkung beteiligten molekularen Mechanismen gibt es noch viele offene Fragen. Auch die differentielle regulatorische Wirkung von Aldosteron auf die Natriumresorption und Kaliumsekretion im ASDN ist erst ansatzweise verstanden. Im ASDN ist der sekretorische Kaliumkanal ROMK (renal outer medullary K⁺ channel) hauptsächlich für die Kaliumsekretion verantwortlich. Eine vermehrte ENaC-Aktivität fördert die Kaliumsekretion über ROMK. Dagegen führt die Hemmung von ENaC, z. B. durch Amilorid, zu einer verminderten ROMK-vermittelten Kaliumsekretion. Das regulatorische Zusammenspiel der beiden Kanäle ist daher von zentraler Bedeutung für die renale Natrium- und Kaliumhomöostase. Dabei wird die funktionelle Interaktion von ENaC und ROMK vermutlich durch eine regionale Heterogenität der Kanalregulation bedarfsgerecht justiert. Auf der zellulären und molekularen Ebene sind verschiedene Regulatorproteine (z. B. Kinasen, Proteasen und direkt mit dem Kanal assoziierte Proteine) sowie die Lipidumgebung von ENaC an dessen Regulation beteiligt.

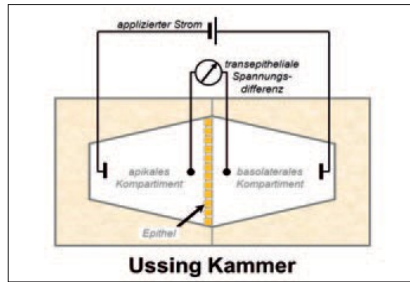


Proteolytische Kanalaktivierung in einem 'outside-out' Patch von einer Xenopus laevis Oozyte mit heterologer Expression von humanem ENaC

Aktivierung von ENaC durch Proteasen

Eine spezifische Eigenschaft von ENaC ist seine Regulation durch eine komplexe proteolytische Prozessierung, die für die Kanalaktivierung entscheidend ist. Im heterologen Expressionssystem kann diese proteolytische Kanalaktivierung eindrucksvoll nachgewiesen werden. Eine Aktivierung von ENaC durch lokal freigesetzte Proteasen könnte im Kontext von entzündlichen Nierenerkrankungen pathophysiologisch bedeutsam sein und beispielsweise beim nephrotischen Syndrom zur Natriumretention beitragen. Die an der proteolytischen Aktivierung von ENaC beteiligten molekularen Mechanismen sind allerdings erst unvollständig verstanden, und die physiologisch und pathophysiologisch relevanten Proteasen müssen noch identifiziert werden. Neben Proteasen, die ENaC durch proteolytische Spaltung spezifischer Schnittstellen direkt aktivieren, könnten interstitielle Proteasen durch eine Aktivierung basolateral lokalisierter Protease-aktivierter Rezeptoren vom Typ 2 (PAR2) den ENaC vermittelten transepithelialen

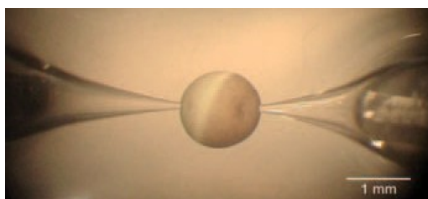
Natriumtransport möglicherweise auch indirekt modulieren.



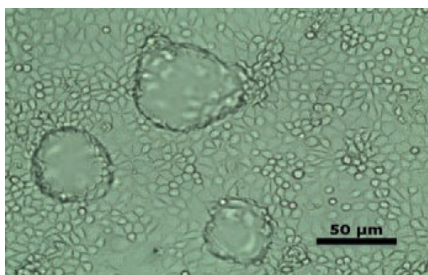
Schematische Darstellung einer sogenannten Ussing-Kammer für Kurzschlussstrommessungen zur Quantifizierung des elektrogenen transepithelialen Ionenstroms

Funktionelle Charakterisierung epithelialer Ionenkanäle

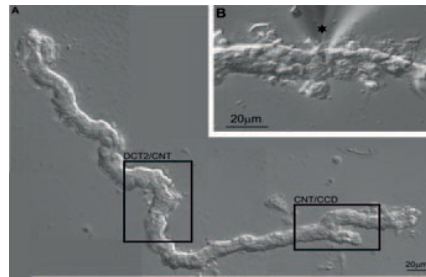
Um die Funktion und Regulation renaler und epithelialer Ionenkanälen zu untersuchen, werden vor allem elektrophysiologische Methoden verwendet, insbesondere transepitheliale Kurzschlussstrommessungen in Ussing-Kammern, Ganzzellstrommessungen mit der TEVC (two-electrode voltage clamp)-Methode sowie Untersuchungen mit der Patch-Clamp-Technik, die neben Ganzzellstrommessungen auch Einzelkanalmessungen ermöglicht. Um die an der Kanalregulation beteiligten molekularen Mechanismen aufzuklären, werden außerdem verschiedene molekularbiologische und zellphysiologische Methoden eingesetzt unter Verwendung von *Xenopus laevis* Oozyten, kultivierten Zellen, nativem Gewebe und Tiermodellen (z. B. genetisch modifizierten Mauslinien). Darüber hinaus ermöglichen die inzwischen verfügbaren Strukturinformationen in Verbindung mit Computersimulationen und zielgerichteter Mutagenese die Untersuchung der funktionellen Bedeutung bestimmter Kanalregionen. Dieser integrative Ansatz bietet faszinierende Möglichkeiten, neue Einblicke in physiologische und pathophysiologische Mechanismen sowie ein besseres Verständnis von molekularen Krankheitsprozessen zu gewinnen.



Xenopus laevis Oocyte mit zwei eingestochenen Mikroelektroden zur Messung von Ganzzellströmen mit Hilfe der TEVC-Technik



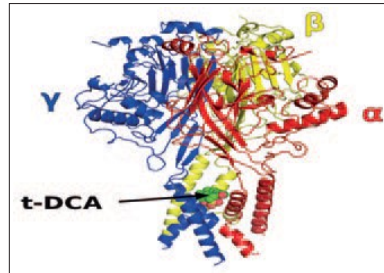
Phasenkontrastmikroskopische Aufnahme von kultivierten Sammelrohrenepithelzellen (mCCD_{cl1}-Zelllinie) mit Epithelblasen ('Domes') als Zeichen des aktiven transepithelialen Elektrolyt- und Flüssigkeitstransports



Differential-Interferenz-Kontrastbild eines mikrodisszierten distalen Mausephrons

A Die Übergangszonen vom Ende des distalen Konvoluts zum Verbindungstubulus (DCT2/CNT) und vom Ende des Verbindungstubulus zum kortikalen Sammelrohr (CNT/CCD) sind gekennzeichnet.

B geöffneter Nierentubulus mit Patchpipette (*)



Homologie-Modell von humanem α,β,γ ENaC mit angelagerter Taurodeoxycholsäure (t-DCA) in einer durch Computersimulation (molecular docking) vorhergesagten Position in der Porenregion des Kanals

Lehre

Das Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie beteiligt sich an der curricularen Lehre in den Studiengängen Medizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin (Bachelor- und Masterstudiengang). Es wird ein Wahlpflichtfach „Angewandte Physiologie“ angeboten. Außerdem werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Mansley MK, Niklas C, Nacken R, Mandery K, Glaeser H, Fromm MF, Korbmacher C, Bertog M. Prostaglandin E2 stimulates the epithelial sodium channel (ENaC) in cultured mouse cortical collecting duct cells in an autocrine manner. *J Gen Physiol.* 2020 Vol. 152 No. 8:e201912525. doi: 10.1085/jgp.201912525. PMID: 32442241

Rauh R, Frost F, Korbmacher C. Effects of syntaxins 2, 3, and 4 on rat and human epithelial sodium channel (ENaC) in *Xenopus laevis* oocytes. *Pflügers Arch.* 2020, 472:461-471. PMID: 32221667

Frindt G, Bertog M, Korbmacher C, Palmer LG. Ubiquitination of renal ENaC subunits in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020, 318:F1113-F1121. PMID: 32174140

Bohnert BN, Kanse S, Haerteis S, Korbmacher C, Artunc F. Rebuttal to editorial: Sodium retention by uPA in nephrotic syndrome? *Acta Physiol (Oxf).* 2020 Apr;228(4):e13427. doi: 10.1111/apha.13427. PMID: 31794131

Bohnert BN, Daiminger S, Wörn M, Sure F, Staudner T, Ilyaskin AV, Batbouta F, Janessa A, Schneider JC, Essigke D, Kanse S, Haerteis S,

Korbmacher C, Artunc F. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) is not essential for epithelial sodium channel (ENaC)-mediated sodium retention in experimental nephrotic syndrome. *Acta Physiol (Oxf).* 2019 Dec; 227(4):e13286. doi: 10.1111. PMID: 31006168

Ilyaskin AV, Sure F, Nesterov V, Haerteis S, Korbmacher C. Bile acids inhibit human purinergic receptor P2X4 in a heterologous expression system. *J Gen Physiol.* 2019, 151:820-833. PMID: 30988062

Internationale Zusammenarbeit

Prof. N. W. Bunnnett, PhD, Columbia University, New York: USA

Prof. E. Hummler, PhD, Université de Lausanne, Lausanne: Schweiz

Prof. Dr. J. Loffing, University of Zurich, Zürich: Schweiz

Prof. L. Martin, PhD, Queen's University Belfast, Belfast: Nordirland

Prof. L. G. Palmer, Ph.D., Weill-Cornell Medical College, New York: USA

Prof. S. Somlo, MD, Yale University, New Haven: USA

Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie

Professur für Herz-Kreislaufphysiologie

Adresse

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

Leiter

Prof. Dr. med. Tilmann Volk

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Tilmann Volk
Tel.: +49 9131 8522301
Fax: +49 9131 8522770
physiologie2-sekretariat@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- zelluläre kardiale Elektrophysiologie
- elektromechanische Kopplung

Struktur der Professur

Professur: 1

Beschäftigte: 5

- Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 1)
- Promovierende: 2

Strukturelle Besonderheit

Der Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie) und die Professur für Herz-Kreislaufphysiologie bilden gemeinsam das Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie. Leiter und stellvertretender Leiter des Instituts sind der Lehrstuhlinhaber beziehungsweise die Professur.

Forschung

Der Forschungsschwerpunkt der Professur für Herz-Kreislaufphysiologie ist die Pathophysiologie von Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien) und von Kontraktionsschwäche bei Herzversagen (Herzinsuffizienz). Herzinsuffizienz führt zu strukturellen und regulativen Veränderungen sowohl auf makroskopischer als auch auf mikroskopischer und molekularer Ebene. Diese Prozesse werden als „Remodelling“ bezeichnet und stören die elektromechanische Funktion des Herzens. So kann beispielsweise eine gestörte Regulation oder Expression kardialer Ionenkanäle zu Herzrhythmusstörungen bis hin zum „plötzlichen“ Herztod führen. Eine übermäßige Produktion von Bindegewebe (Fibrose) oder ein Umbau der Zellstruktur können die Kontraktionskraft des Herzens beeinträchtigen und die Herzinsuffizienz verschlimmern. Unser Ziel ist es, die zellulären Mechanismen, die zu diesem Remodelling führen, besser zu verstehen, um daraus neue diagnostische, therapeutische oder präventive Ansätze abzuleiten. Wir arbeiten eng mit Kolleginnen und Kollegen aus der Herzchirurgischen Klinik und der Kinderkardiologischen Abteilung zusammen, was uns translationale Forschungsprojekte ermöglicht. Zelluläre kardiale Elektrophysiologie Zur Untersuchung von Funktion und Regulation von

Ionenkanälen wird ein breites Spektrum an elektrophysiologischen, molekularbiologischen und zellphysiologischen Methoden eingesetzt. Um Ströme durch bestimmte Ionenkanäle oder Membranpotentiale zu messen, verwenden wir die Patch-Clamp-Technik, bei der einzelne Herzzellen mit einer Mikropipette elektrisch kontrolliert werden. So können u.a. Ionenströme gemessen werden, die eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Aktionspotentialen und der Initiierung der Kontraktion haben. Es ist bekannt, dass Unterschiede in der Aktionspotentialdauer (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 epikardnahe 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. Na^+ , K^+ und Ca^{2+} -Kanäle), ihre Regulation und 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 Ca^{2+} und 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 und so der Entstehung von Herzrhythmusstörungen vorbeugen zu können.



Isolierte ventrikuläre menschliche Kardiomyozyte während eines Patch-Clamp-Experiments

Elektromechanische Kopplung

Elektromechanische Kopplung ist der Prozess, der elektrische Signale an der Herzmuskelzelle, d. h. Aktionspotentiale, in eine mechanische Aktion, d. h. Kontraktion, überführt. Im Herzen geschieht dies durch einen Einstrom von Kalzium-

ionen durch den L-Typ- Ca^{2+} -Kanal in die Zelle, welche dann an Ryanodinrezeptoren im sarkoplasmatischen Retikulum binden und dadurch eine zusätzliche Ca^{2+} -Freisetzung aus intrazellulären Speichern bewirken. Dies nennt man daher auch Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung. Die resultierende Zunahme der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration bewirkt dann die Kontraktion. Dabei ist es wichtig, wieviel Ca^{2+} freigesetzt wird und wie schnell dies geschieht. Wird zu wenig Ca^{2+} freigesetzt oder dauert die Freisetzung zu lange, dann wird die Kontraktion ineffizient und schwach. Und eben dies geschieht bei Herzinsuffizienz, ausgelöst unter anderem durch einen Umbau der mikroskopischen Struktur von Herzmuskelzellen.

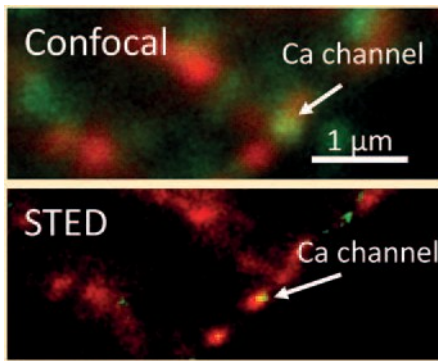
Das transversale tubuläre System (T-System) in ventrikulären Kardiomyozyten besteht aus vielen schlauchförmigen Membraneinstülpungen, die von außen in das Zellinnere verlaufen. Ca^{2+} -Kanäle sind bevorzugt in der Membran dieser T-Tubuli lokalisiert und stehen in engem Kontakt zu den Ryanodinrezeptoren. Die Aufgabe der T-Tubuli ist es also, möglichst viele Ca^{2+} -Kanäle sehr nah an Ryanodinrezeptoren heranzuführen, damit die Ca^{2+} -induzierte Ca^{2+} -Freisetzung effizient und schnell ablaufen kann. Bei Herzinsuffizienz ist die Struktur des T-Systems und damit auch die Lokalisation der Ca^{2+} -Kanäle gestört, was durch hochauflösende dreidimensionale Mikroskopie (konfokale oder STED Mikroskopie) sichtbar gemacht werden kann. Folge davon ist eine verzögerte und unregelmäßige Ca^{2+} -Freisetzung, die mit Hilfe von Ca^{2+} -Indikatoren untersucht und mit computergestützter Bildverarbeitung quantifiziert werden kann.

In Zell- und Gewebekulturmodellen sowie an menschlichen Zellen und Geweben untersuchen wir, welche zellulären Prozesse und Signale T-System-Veränderungen bewirken und wie diese Prozesse aufgehalten oder rückgängig gemacht werden können. Außerdem korrelieren wir die strukturellen und funktionellen Veränderungen mit dem klinischen Erscheinungsbild von Patienten, um mögliche prognostische oder diagnostische Zusammenhänge zu erkennen und gegebenenfalls neue Therapiestrategien entwickeln zu können.



A 3D-konfokalmikroskopische Darstellung des T-Systems einer Herzmuskelzelle

B Herzmuskelzelle mit einer Rarefizierung des T-Systems, z. B. durch Herzinsuffizienz



Immunfluoreszenzanalyse der Ca^{2+} -Kanal-expression mit konfokaler und STED-Mikroskopie in einer Kardiomyozyte

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

Dr. R Oakley / Prof. J Cidlowski, National Institute of Health and Environmental Sciences, Research Triangle Park, North Carolina: USA

Lehre

Das Institut für Zelluläre und Molekulare Physiologie beteiligt sich an der curricularen Lehre in den Studiengängen Medizin, Zahnmedizin und Molekulare Medizin (Bachelor- und Masterstudiengang). Es wird ein Wahlpflichtfach „Angewandte Physiologie“ angeboten.

Außerdem werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Launhardt M, Ebel N, Kondruweit M, Weyand M, Volk T, Drummer D. Developing a patient individualized flexible silicone implant using SLS and vacuum die casting. AIP Conference Proceedings 2055. 2019. 140005; <https://doi.org/10.1063/1.5084908>

Seidel T, Fiegler DJ, Baur TJ, Ritzer A, Nay S, Heim C, Weyand M, Milting H, Oakley RH, Cidlowski JA, Volk T. Glucocorticoids Preserve the T-Tubular System in Ventricular Cardiomyocytes by Upregulation of Autophagic Flux. Basic Res Cardiol 2019. 114: 47

Abu-Khousa M, Fiegler DJ, Sommer ST, Minabari G, Milting H, Heim C, Weyand M, Tomasi R, Dendorfer A, Volk T, Seidel T. The Degree of T-System Remodeling Predicts Negative Force-Frequency Relationship and Prolonged Relaxation Time in Failing Human Myocardium. Front Physiol 2020. 11:182

Fiegler DJ, Volk T, Seidel T. Isolation of Human Ventricular Cardiomyocytes from Vibratome-Cut Myocardial Slices. J Vis Exp. 2020. 159: e61167. doi: 10.3791/61167

Wacker C, Dams N, Schauer A, Ritzer A, Volk T, Wagner M. Region-specific mechanisms of corticosteroid-mediated inotropy in rat cardiomyocytes. Sci Rep. 2020. 10:11604. doi: 10.1038/s41598-020-68308-4

Bleisinger N, Dittrich R, Strahl O, Brauweiler R, Hoffmann I, Beckmann WM, Volk T. Me_2SO perfusion time for whole-organ cryopreservation can be shortened: results of micro-computed tomography monitoring during Me_2SO perfusion of rat hearts. PLOS One. 2020. 15:e0238519. doi: 10.1371/journal.pone.0238519

Internationale Zusammenarbeit

Prof. FB Sachse, University of Utah, Salt Lake City, Utah: USA

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

- neurokognitive Störungen
- Wachstumsstörungen
- Schuppenflechte (Psoriasis)
- Ophthalmogenetik
- familiäre Krebsformen

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 45
• Ärzte: 9
• Wissenschaftler: 9
(davon drittmittelfinanziert: 4)
• Promovierende: 10

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- genetische Sprechstunde zur ambulanten Versorgung in allen Fragen genetischer Erkrankungen
- Beteiligung an verschiedenen Fachzentren für seltene Erkrankungen im Zentrum für Seltene Erkrankungen Erlangen (ZSEER)
- verschiedene interdisziplinäre Sprechstunden
- breites Spektrum prä- und postnataler genetischer Laboruntersuchungen einschließlich Genomsequenzierungen

Forschung

Im Fokus der Forschung am Humangenetischen Institut steht die Aufklärung der Ursachen und Pathomechanismen genetischer Erkrankungen sowie die Korrelation zwischen Genotyp und Phänotyp. Dabei kommen insbesondere moderne Technologien der Genomsequenzierung zum Einsatz. Für verschiedene Fragestellungen wurden umfangreiche Kollektive von Patienten rekrutiert und detailliert klinisch charakterisiert. Außerdem kommen zelluläre Modelle einschließlich induzierter pluripotenter Stammzellen und Genomeditierung zur Anwendung. Das Humangenetische Institut kooperiert mit zahlreichen Kliniken und Instituten der Fakultät und betreibt die Core-Unit „Next Generation Sequencing“.

Neurokognitive Störungen

PI: Prof. Dr. C. Zweier, Prof. Dr. A. Reis, Dr. G. Vasileiou

Genetische Faktoren sind die Hauptursache für neurokognitive Störungen. In vielen Fällen treten diese mit zusätzlichen Auffälligkeiten und Fehlbildungen im Sinne eines Syndroms auf. Die Arbeitsgruppen am Institut haben in den letzten Jahren zahlreiche Einzelgendefekte identifiziert und die beteiligten Gene funktionell charakterisiert. Wir entdeckten, dass genetische Varianten im Gen SCAF4 eine variable Entwicklungsstörung verursachen und die Prozessierung der Boten RNA (mRNA) beeinträchtigen. In einer Untersuchung zum Borjeson-Forssman-Lehman Syndrom konnten wir im Zellkulturmodell nachweisen, dass PHF6 für die korrekte Entwicklung des zentralen Nervensystems (Neuronenproliferation, Neuritenwachstum und Migration) erforderlich ist. Zudem wurden erste internationale Richtlinien zur Diagnose und Behandlung des Pitt-Hopkins Syndroms erarbeitet. Schließlich konnten wir im Rahmen einer internationalen Kooperation das Spektrum CTCF-assoziiierter Entwicklungsstörungen erweitern und die Pathophysiologie mit Hilfe von Transkriptomanalysen und Tiermodellen besser charakterisieren.

Wachstumsstörungen

PI: Prof Dr. C. Thiel

Die Aufklärung der Ursachen genetisch bedingter Wachstumsstörungen erlaubt Einblicke in die Regulation fundamentaler zellulärer Prozesse. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Identifikation und funktionellen Charakterisierung von Genen bei idiopathischem Kleinwuchs und ciliären Wachstumsstörungen. In einem genomweiten Ansatz mittels Genomsequenzierung an großen Patientenkollektiven identifizierten wir neue Kandidatengene für idiopathischen Kleinwuchs über evolutionär konservierte funktionelle Netzwerke.

Schuppenflechte (Psoriasis)

PI: Prof Dr. U. Hüffmeier, Prof. Dr. A. Reis

Komplexe oder multifaktorielle Erkrankungen werden durch das Zusammenwirken von genetischen Faktoren und Umweltfaktoren verursacht. Dabei wirken zahlreiche genetische Varianten mit jeweils kleiner Effektstärke im Sinne von Suszeptibilitätsfaktoren. Am Institut werden insbesondere die häufigen Psoriasis vulgaris und Psoriasis-arthritis untersucht. In den letzten Jahren haben wir den Fokus auf seltenere, pustulöse Formen der Psoriasis gelenkt, bei denen eine oligogene Vererbung mit höher penetranten Allelen postuliert werden. Mittels Genomsequenzierung konnten wir nun das Myeloperoxidase (MPO)-Gen als eine Ursache der generalisierten pustulösen Psoriasis identifizieren. MPO ist das Hauptenzym der neutrophilen Granulozyten und reguliert Entzündungen durch oxidative Prozesse und auf Zellebene. Genetische Varianten, die das Protein beeinträchtigen, führen zu einem

partiellen oder kompletten MPO Mangel. Eine medikamentöse Beeinflussung des MPO Signalwegs könnte daher eine Behandlungsoption dieser und anderer chronischer Entzündungserkrankungen sein.

Ophthalmogenetik

PI: PD Dr. F. Pasutto, Prof. Dr. A. Reis

Glaukome (grüner Star) sind eine heterogene Gruppe von Augenerkrankungen mit irreversibler Schädigung des Sehnervs und mit erhöhtem Augeninnendruck, die unbehandelt zur Erblindung führen. Genetische Faktoren spielen eine wichtige Rolle in der Krankheitsentstehung. In den letzten Jahren hat die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Augenklinik und internationalen Konsortien wichtige Beiträge zur Aufklärung der genetischen Ursachen des Pseudoexfoliations-Syndroms geleistet, einer häufigen Form des sekundären Glaukoms. Zuletzt haben wir eine umfassende Sequenzanalyse am Genort für die stärkste Veranlagung für PEX (LOXL1) bei tausenden von Patienten weltweit durchgeführt. Wir identifizierten eine einzelne genetische Variante, die benachbart auf dem gleichen Chromosom liegt und die Expression von Schlüsselkomponenten des Retinsäure-Signalwegs (u.a. STRA6) moduliert. Im Anschluss konnten wir mittels in vitro Analysen eine Hemmung des Retinsäure-Signalwegs in PEX-relevanten Zelltypen und Geweben nachweisen, die eine Hochregulation von PEX-assoziierten Matrixgenen induzierte. Unsere Ergebnisse deuten auf eine Beteiligung eines gestörten Retinoidstoffwechsels an der Pathophysiologie von PEX.

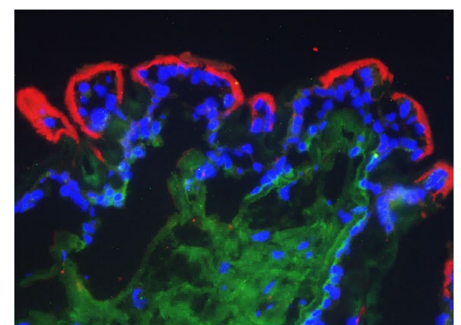


Fig.1: Reduzierte Expression von STRA6 im Augengewebe (Ziliarkörper und Iris) von PEX-Patienten in Verbindung mit LOXL1-positiven PEX-Ablagerungen

Familiäre Krebsformen

PI: Dr. A.B. Ekici, Prof. Dr. A. Reis

Etwa 5 – 10% aller Krebspatienten haben eine familiäre Krebserkrankung. Häufig liegen Mutationen in Tumor-Prädispositionsgenen vor, die entweder ererbt oder neu entstanden sind. Das Institut arbeitet eng mit verschiedenen onkologischen Einrichtungen auf dem Campus zusammen, um krankheitsursächliche genetische Veränderungen zu

identifizieren und mit der Symptomatik der Patienten zu korrelieren. Insbesondere führten wir in Kooperation mit Arbeitsgruppen an der Frauenklinik systematische Screens in großen Patientenkollektiven mit familiärem Brust- und Eierstockkrebs durch, um Mutationen sowohl in hoch- als auch niedrigpenetranten Genen zu identifizieren. Zudem untersuchten wir in Zusammenarbeit mit der Radiologie, Gynäkologie und Siemens Healthineers bildgebende Methoden mit dem Ziel, den Verdacht einer genetischen Veranlagung bereits in der Magnetresonanztomographie zu erkennen. In einer weiteren Kooperation mit der Frauenklinik und der Pathologie identifizierten wir in hormon-abhängigen gutartigen Uterus Leiomyomen biallelische, inaktivierende somatische Varianten der Fumarathydratase durch Anwendung von massiv-paralleler Sequenzierung. In Zusammenarbeit mit der Kinderklinik schließlich konnte TRIM28 als neues Prädispositions-gen für Wilms Tumor (Nephroblastom) beschrieben werden. Über Verlust der Heterozygotie (LOH) und damit der normalen Funktion des Allels agiert es als Tumorsuppressoren.

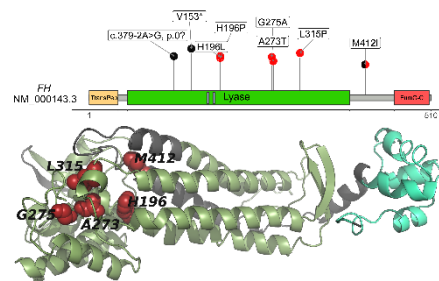


Fig.2: Schematische Darstellung der Fumarathydratase (FH) und seiner Protein-domänen mit Lokalisierung der darin identifizierten Varianten sowie Projektion auf die Protein Kristallstruktur

Lehre

Das Humangenetische Institut beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin, sowie dem M.Sc. Zell- und Molekularbiologie und dem B.Sc. und M.Sc. in Molekularer Medizin. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Berner D, Hoja U, Zenkel M, Ross JJ, Uebe S, Paoli D, Frezzotti P, Rautenbach RM, Ziskind A, Williams SE, Carmichael TR, Ramsay M, Topouzis F, Chatzikyriakidou A, Lambropoulos A, Sundaresan P, Ayub H, Akhtar F, Qamar R, Zenteno JC, Cruz-Aguilar M, Astakhov YS, Dubina M, Wiggs J, Ozaki M, Kruse FE, Aung T, Reis A, Khor CC, Pasutto F, Schlötzer-Schrehardt U. The protective variant rs7173049 at LOXL1 locus impacts on retinoic acid signaling pathway in pseudoexfoliation syndrome. Hum Mol Genet 2019 28:2531-2548

Diets IJ, Hoyer J, Ekici AB, Popp B, Hoogerbrugge N, van Reijmersdal SV, Bhaskaran R, Hadjihannas M, Vasileiou G, Thiel CT, Seven D, Uebe S, Ilencikova D, Waanders E, Mavinkurve-Groothuis AMC, Roeleveld N, de Krijger RR, Wegert J, Graf N, Vokuhl C, Agaimy A, Gessler M, Reis A, Kuiper RP, Jongmans MCJ, Metzler M. TRIM28 haploinsufficiency

predisposes to Wilms tumor. Int J Cancer 2019 145:941-951

Hauer NN, Popp B, Taher L, Vogl C, Dhandapany PS, Büttner C, Uebe S, Sticht H, Ferrazzi F, Ekici AB, De Luca A, Klinger P, Kraus C, Zweier C, Wiesener A, Jamra RA, Kunstmann E, Rauch A, Wieczorek D, Jung AM, Rohrer TR, Zenker M, Doerr HG, Reis A, Thiel CT. Evolutionary conserved networks of human height identify multiple Mendelian causes of short stature. Eur J Hum Genet 2019 27:1061-1071

Flidner A, Kirchner P, Wiesener A, van de Beek I, Waisfisz Q, van Haelst M, Scott DA, Lalani SR, Rosenfeld JA, Azamian M.S, Xia F, Dutra-Clarke M, Martinez-Agosto JA, Lee H, UCLA Clinical Genomics Center, Noh GJ, Lippa N, Alkelai A, Aggarwal V, Agre KE, Gavrilova R, Mirzaa GM, Straussberg R, Cohen R, Horist B, Krishnamurthy V, McWalter K, Juusola J, Davis-Keppen L, Ohden L, van Slechtenhorst M, de Man SA, Ekici AB, Gregor A, van de Laar I, Zweier C. Variants in SCAF4 Cause a Neurodevelopmental Disorder and Are Associated with Impaired mRNA Processing. Am J Hum Genet 2020 107: 544–554

Haskamp S, Bruns H, Hahn M, Hoffmann M, Gregor A, Löhr S, Hahn J, Schauer C, Ringer M, Flamann C, Frey B, Lesner A, Thiel CT, Ekici AB, von Hörsten S, Aßmann G, Riepe C, Euler M, Schäkel K, Philipp S, Prinz JC, Mößner R, Kersting F, Sticherling M, Sefiani A, Lyahyai J, Sondermann W, Oji V, Schulz P, Wilschmann-Theis D, Sticht H, Schett G, Reis A, Uebe S, Frey S, Hüffmeier U. Myeloperoxidase Modulates Inflammation in Generalized Pustular Psoriasis and Additional Rare Pustular Skin Diseases. Am J Hum Genet 2020 107:527-538

Popp B, Erber R, Kraus C, Vasileiou G, Hoyer J, Burghaus S, Hartmann A, Beckmann MW, Reis A, Agaimy A. Targeted sequencing of FH-deficient uterine leiomyomas reveals biallelic inactivating somatic fumarase variants and allows characterization of missense variants. Mod Pathol 2020 33:2341-2353

Internationale Zusammenarbeit

Nur Aydinli, Department of Pediatric Neurology, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Rikard Holmdahl, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Anita Rauch, Institute of Medical Genetics, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Tin Aung, Singapore National Eye Centre, Singapore, Singapore

Humangenetisches Institut

Stammzellbiologische Abteilung

Adresse

Glückstr. 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539310
Fax: +49 9131 8539311
www.stammzellbiologie.uk-erlangen.de

Leiterin

Prof. Dr. med. Beate Winner

Ansprechpartnerin

Prof. Dr. med. Beate Winner
Tel.: +49 9131 8539301
Fax: +49 9131 8539011
beate.winner@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Stammzellmodellierung der Parkinson-Krankheit
- Stammzellmodelle von Motoneuronerkrankungen
- CRISPR / Cas9-Geneditierung humaner pluripotenter Stammzellen

Struktur der Abteilung

Professur: 1
Beschäftigte:
• Ärzte: 4
• Wissenschaftler: 3
• (davon drittmittelfinanziert: 2)
• Promovierende: 12

Klinische Versorgungsschwerpunkte

Sprecherin des Zentrums für Seltene Erkrankungen (ZSEER)

Forschung

Im Fokus der Forschung der Stammzellbiologischen Abteilung steht die Modellierung von ZNS-Erkrankungen unter Zuhilfenahme von Genomeditierung und humaner Stammzelltechnologie. Die physiologische und pathologische Funktion des humanen Gehirns gibt bis heute eine Vielzahl von Rätseln auf. Für eine strukturelle Untersuchung des Gehirns stand bisher post mortem Gewebe zur Verfügung. Um die Entwicklung und Funktion des Gehirns wesentlich besser verstehen zu können, sind dynamische und/oder funktionelle Untersuchungen zwischen unterschiedlichen humanen Gehirnzellen notwendig. Die Generierung von Gehirnzellen aus humanen Stammzellen in Form von ein- oder multi-dimensionalen Kulturen ermöglicht neuartige Einblicke in strukturelle und dynamische Interaktionen. Im Mittelpunkt unserer Forschung stehen Neurodegeneration und Regeneration bei neurodegenerativen und anderen neurologischen Erkrankungen.

Stammzellmodellierung der Parkinson-Krankheit

PI: PD. Dr. I. Prots, Prof. Dr. B. Winner
Die Parkinson-Krankheit (PD) ist eine progrediente, neurodegenerative Erkrankung,

die durch den Verlust von Mittelhirnneuronen gekennzeichnet ist. Es wird vermutet, dass sowohl die Akkumulation von Alpha-Synuclein (α Syn) als auch Inflammation entscheidende Rollen für die Neurodegeneration bei PD spielen können. Wir untersuchen, wie es hierdurch zum neuronalen Verlust kommen kann. Außerdem untersuchen wir die Interaktion von Neurodegeneration und Neuroinflammation für die PD-Pathologie.

Zur Modellierung von PD-Pathologie in einem humanen Modell differenzieren wir Neurone aus induzierten pluripotenten Stammzellen (iPSC) aus Patienten in Zusammenarbeit mit der Molekular-Neurologischen Abteilung. Wir konnten zeigen, dass die Bildung kleiner oligomerer α Syn-Aggregate den axonalen Mitochondrien-Transport reduziert und die axonale und synaptische Integrität in menschlichen Neuronen, einschließlich iPSC-abgeleiteter Neurone von PD-Patienten, beeinträchtigt. Axonale Transportdefekte könnten durch Verwendung einer Substanz, die die Bildung von α Syn-Oligomeren hemmt, verbessert werden.

Um die Rolle von Neuroinflammation für humane PD-Pathologie aufzudecken, haben wir ein humanes autologes Co-Kultur aus peripheren T-Zellen und iPSC-abgeleiteten Mittelhirn-Neuronen von PD-Patienten und -Kontrollen entwickelt. Wir konnten zeigen, dass T-Zellen den Zelltod von Mittelhirn-Neuronen im sporadischen PD durch IL-17 abhängige Signalwege induzieren, den IL-17-Rezeptor hochregulieren und die Aktivierung von NF κ B aktivieren. Im Blut von PD-Patienten waren mehr IL-17-produzierende T-Zellen zu erkennen, und eine erhöhte Anzahl von T-Zellen wurde in postmortalem PD-Mittelhirngewebe nachgewiesen. Die Blockade von IL-17 oder IL-17R verminderte den neuronalen Zelltod in der Zellkultur. Eine mögliche Beteiligung von IL-17 produzierenden T-Zellen bei PD könnte unser Verständnis darüber, wie PD-Neurodegeneration durch systemische Entzündungen gefördert werden kann, revidieren. Derzeit untersuchen wir den Einfluss von Neuroinflammation auf axonalen Transport in Synucleinopathien.

Stammzellmodelle der Hereditären spastischen Paraplegie (HSP)

PI: Dr. M. Regensburger, Prof. Dr. B. Winner
Die Gruppe der HSPs umfassen einen heterogenen Symptomkomplex mit dem gemeinsamen Charakteristikum der Degeneration des oberen Motoneurons. Unter Verwendung verschiedener Paradigmen werden pluripotente Stammzellen in unterschiedliche Motoneuronen differenziert. Wir vergleichen Patientenzellen mit Kontrollen. Dies ermöglicht die Analyse von Genexpression, Proteinen, neuronaler Integrität, Netzbildung und elektrophysiologischen Eigenschaften in von Patienten generierten Neuronen in der Zellkultur. Bei der häufigsten Form der erblichen spastischen Paraplegie (HSP), die durch

Mutationen im Gen SPG4 hervorgerufen wird, untersuchen wir Veränderungen im funktionellen Zusammenspiel von endoplasmatischem Retikulum und dem Zytoskelett. Mutationen in SPG11 sind die häufigste Ursache für eine autosomal-rezessive komplizierte HSP, die durch neuronale Multisystem-Degeneration gekennzeichnet ist. Wir analysieren die Wirkung von SPG11-Mutationen in verschiedenen neuronalen Modellen einschließlich dreidimensionaler cerebraler Organoiden. Hierbei konnten verschiedene betroffene zelluläre Signalwege identifiziert werden (lysosomaler Stoffwechsel, mitochondriale Funktion, GSK3), die auf potenzielle therapeutische Angriffspunkte untersucht werden. Unser übergeordnetes Ziel ist es, die Mechanismen der Erkrankung von Motoneuronen besser zu verstehen und therapeutische Ziele für die zukünftige Translation in die Klinik zu identifizieren.

Erforschung der ALS mittels Stammzellmodellen

PI: Dr. F. Krach, Prof. Dr. B. Winner

Die Amyotrophe Lateralsklerose ist durch die Degeneration der oberen und unteren Motoneuronen gekennzeichnet. Auf molekularer Ebene gilt aberrantes alternatives Spleißen als Schlüsselmechanismus der Erkrankung. Um die diese Vorgänge näher zu beleuchten, generieren wir alpha Motoneurone aus iPSC von Patienten und Kontrollen und analysieren das alternative Spleißen auf globaler Ebene mittel RNA-Sequenzierung. Um die Ursache der Spleißveränderungen zu ermitteln, integrieren wir Datensätze zur RNA-Bindung verschiedener Proteine, die bekannt sind, alternatives Spleißen zu beeinflussen. Dieses Wissen wollen wir nutzen um gezielt RNA-Bindeproteine zu identifizieren, deren Modulation ein gezielter Angriffspunkt für zukünftige Therapien darstellen kann.

CRISPR / Cas9-Geneditierung humaner pluripotenter Stammzellen

PI: Dr. S. Turan

Die Genomeditierung gewinnt zunehmend an Bedeutung, um humanspezifische Krankheitsmodelle in humanen stammzellbasierten Modellen herzustellen. Ineffiziente und arbeitsintensive Gen-Editierungstechniken, wie Zink-Fingernucleasen oder TALENs, wurden durch die CRISPR / Cas9-Technik ersetzt, die eine effiziente Genom-Editierung in Stammzellen ermöglicht. Daher ist diese Methode von entscheidender Bedeutung, um Modelle für neurale Entwicklungserkrankungen und Neurodegeneration zu untersuchen.

Unser Labor verwendet die CRISPR-Methode, um Knockout- oder Knockin-Modelle mehrerer Gene zu generieren, die eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung des Nervensystems und bei kognitiver Beeinträchtigung (SOX11, ARID1B, TCF4), Motoneuronerkrankungen (SPG4, SPG11) und PD (SNCA) spielen. Es gelang uns, Haploinsuffizienzmodelle für SOX11 oder ARID1B zu generieren.

Bei Proteinen, bei denen Antikörper nicht spezifisch genug sind, verwenden wir CRISPR / Cas9 Genomeditierung, um endogen mit FLAG oder Fluoreszenz-Reporter markierte Reporterlinien zu erstellen mit dem Ziel, neue Protein-Protein- oder Protein-DNA-Wechselwirkungen zu finden.

Lehre

Die Stammzellbiologische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin, Zell- und Molekularbiologie und Molekularen Medizin. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Brazdis, R. M., Alecu, J. E., Marsch, D., Dahms, A., Simmnacher, K., Lorentz, S., . . . Prots, I. (2020). Demonstration of brain region-specific neuronal vulnerability in human iPSC-based model of familial Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*, 29(7), 1180-1191. doi:10.1093/hmg/ddaa039

Perez-Branguli, F., Buchsbaum, I. Y., Pozner, T., Regensburger, M., Fan, W., Schray, A., . . . Winner, B. (2019). Human SPG11 cerebral organoids reveal cortical neurogenesis impairment. *Hum Mol Genet*, 28(6), 961-971. doi:10.1093/hmg/ddy397

Pozner, T., Regensburger, M., Engelhorn, T., Winkler, J., & Winner, B. (2020). Janus-faced spatacsin (SPG11): involvement in neurodevelopment and multisystem neurodegeneration. *Brain*, 143(8), 2369-2379. doi:10.1093/brain/awaa099

Simmnacher, K., Krach, F., Schneider, Y., Alecu, J. E., Mautner, L., Klein, P., . . . Winner, B. (2020). Unique signatures of stress-induced senescent human astrocytes. *Exp Neurol*, 334, 113466. doi:10.1016/j.expneurol.2020.113466

Sommer, A., Marxreiter, F., Krach, F., Fadler, T., Grosch, J., Maroni, M., . . . Winner, B. (2019). Th17 Lymphocytes Induce Neuronal Cell Death in a Human iPSC-Based Model of Parkinson's Disease. *Cell Stem Cell*, 24(6), 1006. doi:10.1016/j.stem.2019.04.019

Internationale Zusammenarbeit

Prof. F. H. Gage, Salk Institute for Biological Studies, La Jolla: USA

Prof. E. Masliah, National Institute of Aging, Bethesda: USA

Prof. G. Yeo, University of California San Diego: USA

Institut für Biomedizin des Alterns

Lehrstuhl für Innere Medizin (Geriatric)

Adresse

Kobergerstraße 60
90408 Nürnberg
Tel.: +49 911 530296150
Fax: +49 911 530296151
www.iba.med.uni-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Cornel C. Sieber

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Robert Kob
Tel.: +49 911 5302 96150
Fax: +49 911 530296151
Robert.Kob@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- klinische Ernährung im Alter
- Bewegung und Funktion
- klinische Versorgung geriatrischer Patienten

Struktur des Instituts

Professuren: 2
Beschäftigte: 30
• Ärzte: 2
• Wissenschaftler: 22
(davon drittmittelfinanziert: 20)
• Promovierende: 15

Strukturelle Besonderheit

Prof. Dr. C.C. Sieber ist auch Chefarzt und Direktor der Inneren Medizin am Kantonsspital Winterthur in der Schweiz.

Forschung

Der demographische Wandel stellt das Gesundheitssystem vor immer neue Herausforderungen. Hierbei wird es in Zukunft nicht mehr ausreichen, bei älteren Menschen nur diagnosespezifisch zu agieren, wenn es um die Behandlung und Prävention von Krankheiten sowie den Erhalt der Mobilität, Selbstständigkeit und Lebensqualität geht. Neben medizinischen Maßnahmen spielen Bewegung und Ernährung eine wichtige Rolle.

Die Forschung des Lehrstuhls konzentriert sich daher mit stark interdisziplinär ausgerichteten Ansätzen auf die Bereiche Ernährung und Bewegung im Alter und auf die Verbesserung der klinischen Versorgung geriatrischer Patienten.

Klinische Ernährung im Alter

PI: D. Volkert
Der Bereich klinische Ernährung im Alter am Institut für Biomedizin des Alterns (IBA) untersucht Aspekte der Ernährung in Zusammenhang mit dem Erhalt von Gesundheit und Leistungsfähigkeit bis ins hohe Alter und ist mit dieser Thematik an diversen nationalen und internationalen Forschungsprojekten beteiligt. In der zweiten Förderphase des BMBF-geförderten bayerischen Kompetenzclusters der Ernährungsforschung „enable“ wurde eine individualisierte multimodale Interventions-

studie in zwei Nürnberger Pflegeeinrichtungen durchgeführt, um die Ernährungssituation von Bewohnern mit Mangelernährung bzw. bestehendem Risiko für Mangelernährung zu verbessern. Mit einem seniorspezifischen Proteingetränk und einer optisch attraktiven und angereicherten konsistenzmodifizierten Kost kamen dabei Produkte zum Einsatz, die in vorangegangenen enable-Projekten in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Verfahrenstechnik und Verpackung (Freising) und der Hochschule Weihenstephan-Triesdorf entwickelt worden waren. Zudem wurde die umfangreiche Datenbank der enable-Kohorten für weitere Auswertungen, z.B. zu Proteinzufuhr und Essmotiven älterer Menschen genutzt.

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) wurden die deutschen Daten der letzten Jahre aus dem weltweiten „nutritionDay“-Projekt analysiert und ein darauf basierendes Kapitel zur Ernährungssituation in deutschen Kliniken und Pflegeheimen im 14. Ernährungsbericht der DGE publiziert. Prospektive internationale nutritionDay-Daten wurden genutzt, um Prädiktoren von Mangelernährung bei Pflegeheimbewohnern zu identifizieren.

Im Berichtszeitraum wurde weiterhin in Zusammenarbeit mit führenden deutschen und österreichischen Experten mit der Aktualisierung der S3-Leitlinie „Klinische Ernährung in der Geriatrie“ der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) begonnen. In Anlehnung an die aktuelle europäische ESPEN-Leitlinie werden dabei erstmals Empfehlungen zum Thema Prävention und Therapie von Dehydration erarbeitet und integriert.

PI: E. Kiesswetter

Im Rahmen des vom BMBF geförderten „Effective SLOPE“ Projekts wird ein systematisches Review mit Netzwerkmetaanalyse durchgeführt, um Unterschiede in Effekten und Risiken verschiedener Lebensstilinterventionen bei älteren Menschen mit Adipositas bezüglich körperlicher Funktion, Körperzusammensetzung und weiterer gesundheitsrelevanter Aspekte zu untersuchen. In ergänzenden qualitativen Interviews wurden Motive, Barrieren und Unterstützungsbedarfe hinsichtlich einer Gewichtsreduktion aus Sicht der Betroffenen identifiziert.

In einer von der Karl-Düsterberg-Stiftung e.V. geförderten Validierungsstudie wurde die Eignung des ins Deutsche übersetzten Kurzfragebogens Protein Screener 55+ zur Identifizierung einer niedrigen Eiweißzufuhr bei älteren, zu Hause lebenden Menschen getestet. In einer Teilstudie des EFI-Projekts „Human Body Odours: Exploring Chemical Signatures“ wurde begonnen, Unterschiede im Körpergeruch zwischen gesunden jüngeren und älteren Menschen zu analysieren.

Im Februar 2020 wurde unter Federführung des IBA ein FAUconnect zum Thema „Ernährung – Bewegung – Digital Health Innovative

Interventionswege zum Erhalt der Selbstständigkeit in einer alternden Gesellschaft“ mit Teilnehmenden aus verschiedenen Einrichtungen der FAU sowie externen Multiplikatoren durchgeführt.

Bewegung und Funktion

PI: E. Freiburger

Der Bereich Bewegung und Funktion am IBA befasst sich mit der Bewegungsförderung und dem Erhalt der Funktionalität und Selbstständigkeit bei älteren Menschen und ist in diverse nationale und internationale Projekte eingebunden.

International waren wir Partner im EU Projekt SPRINTT (Sarcopenia and Physical fRailty IN older people: multi-component Treatment strategies), einer Interventionsstudie gegen den Verlust von Muskelmasse und physischer Funktionalität bei älteren Menschen. Das SPRINTT Konsortium setzte sich aus öffentlichen und privaten Partnern aus mehr als 20 Institutionen und 11 Ländern zusammen. Die 123 im Studienzentrum in Nürnberg rekrutierten, älteren, sarkopenen Menschen nahmen bis Ende 2019 an einer von zwei Interventionen mit und ohne regelmäßiger körperlicher Aktivität teil. Ziel war es den Verlust von Mobilität, gemessen an der Fähigkeit bzw. der benötigten Zeit 400 Meter ohne Unterbrechung zu gehen, zu verhindern.

Eine weitere internationale Aktivität war die Mitarbeit im Steering Committee des „European Network for Action on Ageing and Physical Activity“ (EUNAAPA), dessen Ziel es war, die sektorenübergreifende Vernetzung von Organisationen aus den Bereichen Bewegung, Gesundheit und Soziales zu verbessern, um das Bewegungsangebot für ältere Menschen ausbauen und optimieren zu können. Über das Netzwerk EUNAAPA war das IBA auch in das EU Projekt „PROMISS“ eingebunden und wirkte als Kooperationspartner im Arbeitspaket Dissemination mit.

Auf nationaler Ebene waren wir an dem BMBF-geförderten Projekt PRO PRICARE („PReventing Overtreatment in PRImary CARE“) beteiligt, das sich mit der medizinischen Überversorgung bei älteren Menschen befasste. Das IBA unterstützte dabei die Durchführung einer systematischen Übersichtsarbeit sowie einer Expertenbefragung zur Entwicklung von Schlüsselindikatoren zur Beschreibung der funktionellen Gesundheit einer Person in der Allgemeinarztpraxis.

Ebenfalls vom BMBF gefördert wurde das Projekt POWER („Prevention by Outdoor-Walking in the Elderly at Risk“ unter Leitung der Allgemeinmedizin an der Universität Marburg, Prof. Donner-Banzhoff). Dieses untersucht, ob regelmäßiges Spaziergehen mit Hilfe von Ehrenamtlichen hilft, die Funktionalität bei älteren Menschen im Pflegeheimbereich oder betreuten Wohnen zu verbessern. Das IBA war in die Studienplanung involviert und unterstützt das Projekt mit seiner Expertise in beratender Funktion.

Die ADAC-Stiftung förderte zwei Studien des IBA.

Dabei wird in SiFAR („Sicheres Radfahren im Alter“) versucht die Kompetenz und Sicherheit über 65-jähriger Senioren beim Fahren mit dem Rad oder E-Bike zu verbessern. Dafür wird ein dreimonatiges Trainingsprogramm eingesetzt, das fahrradspezifische und motorische Übungen kombiniert. Die Persistenz der Effekte wird bis zu 24 Monate nachverfolgt.

Das zweite Projekt war „Jung und Alt“, das in Kooperation mit einer Schule in Hessen die Verbesserung von physischer Funktionalität durch gemeinsame Projekte von Pflegeheimbewohnern mit Schülern erreichen wollte. Bedingt durch die Corona-Pandemie wurde diese Projekt aber erst pausiert und musste schließlich eingestellt werden.

In einem internen Projekt wurden die Mobilität und diverse Gangparameter bei selbstständig lebenden Menschen ab 70 Jahre mit unterschiedlich hohen physischen Funktionsniveaus untersucht.

Darüber hinaus wurde in einer Kooperation mit dem Institut für Psychogerontologie der FAU der Einfluss von Altersbildern und Angebotsort auf die Bindung an körperliche Aktivität untersucht, die für ältere Menschen zum Erhalt der Selbstständigkeit von großer Bedeutung ist.

Außerdem war PD Dr. E. Freiberger Mitglied der Expertengruppe, die 2020 den Expertenstandard des Deutschen Netzwerks für Qualitätsentwicklung in der Pflege (DNQP) für Mobilität in der Pflege erarbeitet hat.

In Kooperation mit dem Institut für medizinische Physik wurde eine Studie zur Sicherheit eines Trainings mit Ganzkörper-Elektromyostimulation sowohl bei jungen (20-40 Jahre) als auch älteren, gebrechlichen (>75 Jahre) Probanden durchgeführt. Dabei wurden verschiedenste Biomarker während der achtwöchigen Intervention engmaschig gemessen, um die Adaptation an den Stromreiz darzustellen.

Klinische Versorgung geriatrischer Patienten

Pl: C.C. Sieber

Das Projekt SCOPE (Screening for Chronic Kidney Disease among Older People across Europe) wurde aus Mitteln des Horizon 2020 Programms der EU finanziert und in acht europäischen Zentren durchgeführt. Die zweijährige Nachverfolgung der im Rahmen dieses Projekts in Regensburg und Nürnberg rekrutierten, selbstständig lebenden, älteren Menschen wurde im Frühjahr 2020 abgeschlossen. Die erhobenen Daten wurden genutzt um die Inzidenz von chronischen Nierenerkrankungen bei älteren Menschen schätzen zu können und Empfehlungen für ein gesundheitsökonomisch effizientes Screening nach renalen Erkrankungen bei geriatrischen Patienten zu erarbeiten.

Im Forschungsprojekt TIGER („Transsektorales Interventionsprogramm zur Verbesserung der Geriatrischen Versorgung in Regensburg“) wurde untersucht, ob sich durch eine gezielte und für 12 Monate kontinuierliche Betreuung nach dem Übergang vom Krankenhaus nach Hause die Zahl der Klinikwiedereinweisungen reduzieren lässt. Hintergrund ist der aktuell oft schwierige Übergang von einer stationären zur ambulanten Behandlung. Derzeit gelingt es vielen geriatrischen Patienten nur begrenzt, sich nach einer Krankenhausentlassung wieder im Alltag zurecht zu finden, sodass es oft rasch zu Wiedereinweisungen ins Krankenhaus kommt. Zunehmend wird deshalb die Notwendigkeit einer integrierten und sektoren-übergreifenden Versorgung für ältere

Patienten erkannt. Das Projekt ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im Rahmen des Innovationsfonds gefördert und wird zusammen mit dem Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Regensburg, dem Ärztenetz Regensburg, der AOK Bayern, dem Bundesverband Geriatrie und dem Institut für Pflegewissenschaft an der Universität Bielefeld durchgeführt.

Lehre

Das IBA beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Dabei bietet es interdisziplinäre Wahlfächer in den Bereichen der Ernährung und Bewegung an. Des Weiteren werden vom IBA Lehrveranstaltungen für den Studiengang Gerontologie (Philosophische Fakultät und Fachbereich Theologie) durchgeführt. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Volkert D, Weber J, Kiesswetter E, Sulz I, Hiesmayr M: Ernährungssituation in Krankenhäusern und Pflegeheimen – Auswertung der nutritionDay-Daten für Deutschland. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung (Hrsg): 14. DGE-Ernährungsbericht Kapitel 2. Bonn (2019) (<https://www.dge.de/14-dge-eb/vvoe/kap2>)

Ott A, Senger M, Lötzbeyer T, Gefeller O, Sieber CC, Volkert D. Effects of a texture-modified, enriched, and reshaped diet on dietary intake and body weight of nursing home residents with chewing and/or swallowing problems: An *enable* Study. J Nutr Gerontol Geriatr. 2019 38: 361-376. doi: 10.1080/21551197.2019.1628158.

Seemer J, Kiesswetter E, Blawert A, Fleckenstein D, Gloning M, Bader-Mittermaier S, Sieber CC, Wurm S, Volkert D. An individualised nutritional intervention concept for nursing home residents with or at risk of malnutrition: An *enable* Study. Geriatrics (Basel). 2020 Dec 26;6(1):2. doi: 10.3390/geriatrics6010002

Britting S, Artzi-Medvedik R, Fabbietti P, Tap L, Mattace-Raso F, Corsonello A, et al. Kidney function and other factors and their association with falls. BMC Geriatrics. 2020;20(1):320.

Rempe HM, Sproesser G, Gingrich A, Spiegel A, Skurk T, Brandl B, et al. Measuring eating motives in older adults with and without functional impairments with The Eating Motivation Survey (TEMS). Appetite. 2019;137:1-20.

Drey M, Ferrari U, Schraml M, Kemmler W, Schoene D, Franke A, et al. German Version of SARC-F: Translation, Adaption, and Validation. J Am Med Dir Assoc. 2020.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Marjolein Visser, Stichting VU-VUMC, Amsterdam, Niederlande,

Prof. Dr. Roberto Bernabei, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rom, Italien,

Prof. Dr. Michael Hiesmayr, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich,

Prof. Dr. Fabrizia Lattanzio, Istituto Nazionale Di Riposo E Cura Per Anziani INRCA, Ancona, Italien

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.med.fau.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

- Signaltransduktion der kardialen Rhythmogenese und Herzhypertrophie
- HCN-Kanäle im Nervensystem
- Regulation der Nierenfunktion
- Pharmakologische fMRT-Bildgebung

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 23
• Wissenschaftler: 9
• Promovierende: 5

Strukturelle Besonderheit

Geschäftsführender Institutsdirektor im zweijährigen Wechsel mit dem Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie

Forschung

Am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie werden physiologische und pathophysiologische Mechanismen im Herz-Kreislauf-System sowie im zentralen und peripheren Nervensystem des Säugerorganismus untersucht. Schwerpunkte stellen die molekularen Grundlagen der Generierung und Modulation des Herzrhythmus und die Signaltransduktion bei Herzhypertrophie dar. Zudem wurden Mechanismen des akuten Nierenversagens und andere Aspekte der Nierenfunktion analysiert. Ein weiteres Arbeitsgebiet umfasst die Rolle von HCN-Kanälen im Nervensystem, insbesondere bei der Schmerzverarbeitung und bei Epilepsie. Schließlich wird die Gehirnfunktion unter verschiedenen Bedingungen (Pharmaka, Verhaltenstests, Erkrankungen) durch nicht-invasive Bildgebung mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) untersucht.

Signaltransduktion der kardialen Rhythmogenese und Herzhypertrophie

PI: PD Dr. J. Stieber, Dr. S. Jamra, Prof. Dr. A. Ludwig
Es wurde Mäuse charakterisiert, die HCN4-Kanäle mit einer mutierten, nicht mehr cAMP-bindenden Cyklonukleotid-Bindungsstelle exprimieren. Die Tiere zeigten einen Verlust der circadianen Herzfrequenzmodulation sowie eine erhöhte Arrhythmiegeneigung. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass basales cAMP durch direkte Bindung an

HCN4 den Herzrhythmus stabilisiert. Die Rolle der Proteinkinase A (PKA) für die Herzfunktion wurde durch eine herzspezifische und induzierbare Mutante einer PKA-Isoform untersucht. In den Tieren zeigte sich eine eingeschränkte Herzfunktion sowie eine verlangsamte Sarkomerrelaxation und Calcium-Elimination. Eine Ursache ist vermutlich die reduzierte Phosphorylierung von verschiedenen kontraktilen Proteinen und Phospholamban. In Modellen für Herzhypertrophie und -insuffizienz wurde festgestellt, dass die Funktion dieser PKA-Isoform entscheidend für die Vermittlung von bei Herzhypertrophie nachteiligen adrenergen Signaltransduktionsmechanismen ist. Ein wichtiges Zielprotein könnte dabei auch der L-Typ Calciumkanal darstellen. Deshalb wurde entsprechende Messungen des Calciumstroms in ventrikulären Kardiomyozyten vorgenommen.

HCN-Kanäle im Nervensystem

PI: PD Dr. J. Stieber, Prof. Dr. A. Ludwig

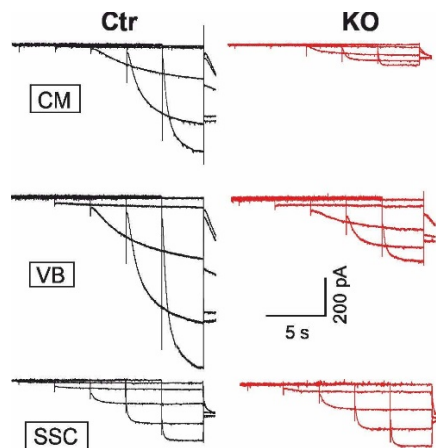


Abb. 1: I_h -Strom in verschiedenen Regionen im gehirnspezifischen HCN4-Knockout Mäusen. Der Strom ist im centromedialen (CM) und ventrobasalen (VB) Thalamus-Kern von Knockout-Tieren im Vergleich zu Kontrollen erheblich reduziert. Im somatosensorischen Cortex (SSC) ist I_h dagegen unverändert erhalten (Zobeiri et al., 2019).

Wir konnten zeigen, dass HCN-Kanäle bei der Schmerzverarbeitung in nozizeptiven Spinalganglienzellen eine wichtige Rolle spielen. Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass eine PKA-vermittelte Aktivierung von HCN2-Kanälen verantwortlich für die cAMP-abhängige Sensitivierung von Nozizeptoren ist. Um diesen Mechanismus direkt zu untersuchen, wurden verschiedene Phosphorylierungs-defiziente HCN2 Kanäle hergestellt und elektrophysiologisch charakterisiert. Bei einer bestimmten ausgeschalteten Phosphorylierungsstelle war tatsächlich ein verminderter Effekt von cAMP festzustellen. Eine Reihe von Ergebnissen zum Zusammenhang von HCN-Kanälen und Epilepsie wurden publiziert. In einer Kooperation mit Prof. M. Biel (LMU München) wurde festgestellt, dass

eine Deletion von HCN2 im Nucleus ventrobasis des Thalamus zu generalisierter Absence-Epilepsie führt. Zusammen mit Prof. Dr. T. Budde (Westfälische Wilhelms-Universität Münster) wurde erstmals die Funktion von HCN4 im Gehirn definiert. Das Fehlen von HCN4 im Thalamus führte dabei nicht zum Auftreten von Absencen. Wir konnten den genauen Beitrag von HCN4 zum I_h -Strom in verschiedenen Gehirnregionen bestimmen und nachweisen, dass diese Isoform essentiell für die Generierung von rhythmischer intrathalamischer Aktivität ist. In einer Zusammenarbeit mit Prof. C. Reid (University of Melbourne) wurde gezeigt, dass HCN4 ein relevantes neues Zielprotein für antikonvulsive Medikamente darstellt.

Regulation der Nierenfunktion

PI: Prof. Dr. K. Höcherl

Die Expression von Protease-aktivierte Rezeptoren (PAR) wurde in verschiedenen Zelltypen der Niere beschrieben, allerdings ist die Bedeutung dieser Rezeptoren für die Nierenfunktion bisher unklar. Wir konnten nun zeigen, dass PAR2-Rezeptoren die Sekretion von Renin im Zusammenhang mit einer Entzündung kontrollieren, nicht aber an den typischen physiologischen Regulationen der Reninsekretion und -expression beteiligt sind. Zudem wurden Pathomechanismen der tubulären Dysfunktion beim akuten Nierenversagen untersucht. In einem Endotoxämie-Mausmodell analysierten wir den Mg^{2+} -Metabolismus. Die Ergebnisse zeigten, dass die beobachtete Hypermagnesiämie durch die LPS-induzierte Verminderung der Nierenfunktion zu erklären ist. Zudem wurden in einem renalen Ischämie/Reperfusion-Modell die Änderungen der Expression diverser renaler Ca^{2+} -, Mg^{2+} - und Phosphat-Transporter im Zusammenhang mit einer Erhöhung des Fibroblastenwachstumsfaktors FGF23 charakterisiert.

Pharmakologische fMRT-Bildgebung

PI: Prof. Dr. A. Hess

Die Arbeitsgruppe Pharmakologische Bildgebung widmet sich der Erforschung dynamisch-plastischer Prozesse im Zentralnervensystem von Versuchstieren (Nagern) und Menschen. Die Funktion des Gehirns wird von uns schwerpunktmäßig mittels nicht-invasiver, funktioneller Magnetresonanztomographen (fMRI) untersucht. Wie wir bereits mehrfach zeigen konnten, ist diese Methode eine ideale Technik, um Erkenntnisse vom Versuchstier unmittelbar auf den Menschen bzw. Patienten zu übertragen. Hauptsächlich werden von uns zwei neurobiologische Gebiete untersucht. In Kooperation mit den Arbeitsgruppen von Prof. M. Pischetsrieder (Lebensmittelchemie, FAU) und Prof. C. Müller (Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik) wurde auf dem Gebiet „Neurotrophin“, also der Interaktion zwischen Nahrung und Gehirnfunktion gearbeitet. Wir konnten zeigen, dass das Anbieten von „snack-food“ (Kartoffelchips) bei Ratten und Mäusen die Nahrungsaufnahme deutlich steigert. In einer Zusammenarbeit mit der Kinderpsychiatrie werden

funktionelle Gehirnaufnahmen an Patientinnen mit Anorexie bei Nahrungsaufnahme registriert und analysiert, diese Ergebnisse werden derzeit publiziert. Auf dem Gebiet der Schmerzforschung wurde mit der Medizinischen Klinik 3 die Phase III Studie PreCePra (Prädiktion des Behandlungserfolgs des TNF-alpha Antagonisten Certolizumab bei Rheumatoider Arthritis) abgeschlossen. In Kooperation mit der Medizinischen Klinik 1 konnten mittels neu entwickelter Analyseverfahren basierend auf „machine-learning“ Algorithmen und multimodalem MRI sehr gut und spezifisch verschiedene Patienten von Probanden getrennt werden. Diese Unterscheidung gelang am besten mit Hilfe funktioneller Marker in der Gehirnbildgebung. Eine Morbus Crohn spezifische Fatigue-Syndrom Gehirnsignatur dagegen zeigte sich vor allem in anatomischen Merkmalen. Alle klinischen Magnetresonanztomographen-Projekte wurden in enger Kooperation mit der Neuroradiologie durchgeführt. Weitere Projekte im Bereich der Schmerzforschung wurde über verschiedene externe Kooperationen durchgeführt. Dabei handelt es sich um die Untersuchung der zerebralen Schmerzverarbeitung in Arthritismodellen (Prof. H.-G. Schaible, Universitätsklinikum Jena), bei der Knochenheilung (Prof. S. Grässel, Universität Regensburg) und beim Inzisionsschmerz (Prof. E. Pogatzki-Zahn und Prof. C. Faber, Universität Münster). Mit Prof. M. Schmidt, Universität Wien wurden Proteom-basierte Analysen durchgeführt. Auf dem Gebiet der funktionellen MRT wurde in Kooperation mit Prof. J. Grandjean (Radboud University, Nijmegen) in einer weltweiten multizentrischen Studie Grundlagen zu den sog. „resting-state“ Netzwerken bei der Maus publiziert.

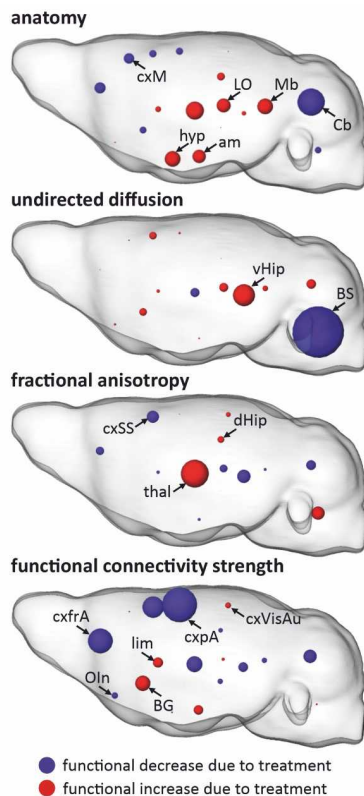


Abb. 2: Schematische Darstellung funktioneller Bereiche im Gehirn, die sich bei Nachkommen von Mäusen mit maternal aktiviertem Immunsystem anders verhalten als bei Kontrollmäusen. Dargestellt sind signifikant geänderte Bereiche, wobei rot Zunahmen und blau Abnahmen der relativen Änderungen der MRT Modalität zeigen.

Relevante Gehirnareale wie Hirnstamm (BS), Thalamus (thal), frontale Assoziationskortex (cxfrA), etc. sind markiert. (Kreitz et al., 2020).

Lehre

Zusätzlich zur Lehre in den Studiengängen Medizin und Molekulare Medizin leistet der Lehrstuhl die gesamte Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“ und Pathophysiologie gemäß der Approbationsordnung für Apothekerinnen und Apotheker. Dies umfasst entsprechende Vorlesungen, Seminare und Laborpraktika. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Zobeiri M, Chaudhary R, Blaich A, Rottmann M, Herrmann S, Meuth P, Bista P, Kanyshkova T, Lüttjohann A, Narayanan V, Hundehege P, Meuth SG, Romanelli MN, Urbano FJ, Pape HC, Budde T, Ludwig A. The Hyperpolarization-Activated HCN4 Channel is Important for Proper Maintenance of Oscillatory Activity in the Thalamocortical System. Cereb Cortex. 2019, 29:2291-2304.

Kharouf Q, Phillips AM, Bleakley LE, Morrisroe E, Oyrer J, Jia L, Ludwig A, Jin L, Nicolazzo JA, Cerbai E, Romanelli MN, Petrou S, Reid CA. The hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated 4 channel as a potential anti-seizure drug target. Br J Pharmacol. 2020, 177:3712-3729.

Meurer M, Höcherl K. Endotoxaemia differentially regulates the expression of renal Ca²⁺ transport proteins in mice. Acta Physiol (Oxf). 2019, 225(1):e13175.

Kreitz S, Zambon A, Ronovsky M, Budinsky L, Helbich TH, Sideromenos S, Ivan C, Konerth L, Wank I, Berger A, Pollak A, Hess A, Pollak DD. Maternal immune activation during pregnancy impacts on brain structure and function in the adult offspring. Brain Behav Immun. 2020, 83:56-67.

Grandjean J, Canella C, Anckaerts C, Ayrancı G, Bougacha S, Bienert T, Buehlmann D, Coletta L, Gallino D, Gass N, Garin CM, Nadkarni NA, Hübner NS, Karatas M, Komaki Y, Kreitz S, Mandino F, Mechling AE, Sato C, Sauer K, Shah D, Strobelt S, Takata N, Wank I, Wu T, Yahata N, Yeow LY, Yee Y, Aoki I, Chakravarty MM, Chang WT, Dhenain M, von Elverfeldt D, Harsan LA, Hess A, Jiang T, Keliris GA, Lerch JP, Meyer-Lindenberg A, Okano H, Rudin M, Sartorius A, Van der Linden A, Verhoye M, Weber-Fahr W, Wenderoth N, Zerbi V, Gozzi A. Common functional networks in the mouse brain revealed by multi-centre resting-state fMRI analysis. Neuroimage. 2020, 205:116278.

Hess A, Kress S, Rakete S, Muench G, Kornhuber J, Pischetsrieder M, Müller CP. Influence of the fat/carbohydrate component of snack food on energy intake pattern and reinforcing properties in rodents. Behav Brain Res. 2019, 364:328.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. C. Reid, Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, Melbourne: Australia

Prof. A. Landstrom, Duke University, Durham: USA

Prof. A. Tinker, Queen Mary University, London: UK

Prof. M. Schmidt, Pharmacology and Toxicology, University of Vienna: Austria

Prof. J. Grandjean, Radboud University, Nijmegen: The Netherlands

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.med.fau.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 und Transporter-vermittelte Arzneimittelinteraktionen
- molekulare und klinische Charakterisierung von neuen kardiovaskulären Risikomarkern und Risikofaktoren
- Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen inklusive Metabolomics
- Arzneimitteltherapiesicherheit

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 26
• Ärzte: 2
• Wissenschaftler: 12
(davon drittmittelfinanziert: 8)
• Promovierende: 8

Strukturelle Besonderheit

Geschäftsführender Institutsdirektor im zweijährigen Wechsel mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Arzneistoffanalytik
- Durchführung von klinischen Studien
- Arzneimittelinformations-Service für Ärzte

Forschung

Mittels molekular- und zellbiologischer Methoden sowie durch klinische und epidemiologische Studien untersuchen die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie Ursachen interindividuell unterschiedlicher Wirkungen von Arzneistoffen. In Forschungsprojekten, die u. a. durch die Deutsche Krebshilfe e.V., das BMBF, das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) und die Wilhelm Sander-Stiftung gefördert sind, werden folgende Themen bearbeitet: Aufnahme- und Efflux-Transporter für Arzneimittel und endogene Moleküle, Mechanismen von Arzneimittelwechselwirkungen, genetische Determinanten der Arzneimittelwirkungen (Pharmakogenomik), kardiovaskuläre Pharmakologie, Charakterisierung neuer Risikofaktoren, Störungen des L-Arginin-Stickstoffmonoxid- (NO-) Stoffwechsels

und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS).

Molekulare Charakterisierung von Transporterproteinen für Arzneimittel und endogene Substanzen

PI: Prof. Dr. J. König, Prof. Dr. M.F. Fromm
Transporterproteine in Plasmamembranen spielen eine entscheidende Rolle bei der Aufnahme, Verteilung und Exkretion von endogenen Substanzen und von Arzneimitteln. Unter Verwendung eines mehrfachtransfizierten Zellmodells konnten wir zeigen, dass der Aufnahmetransporter OCT2, welcher in der sinusoidalen Membran proximaler Tubuluszellen der Niere exprimiert ist, zusammen mit dem Exportprotein MATE1 in der luminalen Membran den gerichteten Transport des Anticholinergikums Tropicum vermittelt. Transportproteine spielen auch eine wichtige Rolle beim renalen Handling von Argininmetaboliten. So konnten das Urämietoxin asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) und der strukturell verwandte kardioprotektive Biomarker L-Homoarginin als Substrate des renalen Transportproteins OATP4C1 charakterisiert werden. Unter Verwendung eines doppelt-transfizierten Zellmodells konnten wir weiter zeigen, dass OATP4C1 zusammen mit der apikal lokalisierten Exportpumpe P-Glykoprotein den gerichteten Transport dieser Argininmetabolite vermitteln kann. Gefördert durch die Wilhelm Sander-Stiftung wurde ein Projekt zur Charakterisierung einer Transportervariante (Ct-OATP1B3 = cancertype-OATP1B3), welche vor allem in Tumorgewebe exprimiert wird. In diesem Projekt konnten wir zeigen, dass das Ct-OATP1B3-Protein in intrazellulären Vesikeln lokalisiert ist und dort zur Sequestrierung und damit Inaktivierung von Chemotherapeutika beiträgt.

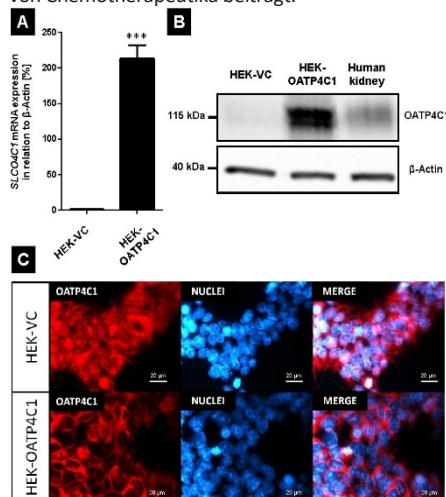


Abb. 1: Charakterisierung von HEK293 Zellen, die stabil mit dem renalen Transportprotein OATP4C1 transfiziert wurden (Wiedergabe mit Erlaubnis von Taghikhani E et al, PlosOne 2019)

Molekulare und klinische Charakterisierung von neuen kardiovaskulären Risikomarkern und Risikofaktoren

PI: Prof. Dr. R. Maas
Ein Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe

liegt in der Identifikation und der experimentellen und klinischen Charakterisierung neuer kardiovaskulärer Risikomarker und Risikofaktoren als mögliche Ziele für therapeutische Interventionen. Aktuell untersucht die Arbeitsgruppe den Metabolismus bzw. Transport von Homoarginin, Nitrat, γ -Aminoisobuttersäure sowie der Methylarginine ADMA und SDMA. Langjährige Kooperationspartner sind hierbei die Medizinische Klinik 4, das Universitäts GefäßCentrum des Universitätsklinikums Dresden und das Institut für Epidemiologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Im Berichtszeitraum wurden unter anderem erstmals Referenzwerte für die neuen Biomarker N^ε-Acetyllysin und Trimethylamin-N-oxid (TMAO) etabliert. Zusammen mit der Medizinischen Fakultät hat die FAU die Forschungen 2020 mit einem neuen Gas-Chromatographie / Massenspektrometer unterstützt.

Analytik von Arzneistoffen und endogenen Substanzen inklusive Metabolomics

PI: Dr. A. Gessner, Dr. V. Taudte
In der Massenspektrometrie-Einheit des Lehrstuhls werden sowohl Proben aus in vitro Untersuchungen als auch aus klinischen und großen epidemiologischen Studien (GCKD Studie, popgen) analysiert. Hierfür werden Analysemethoden (insbesondere mit LC-MS/MS) entwickelt, optimiert und validiert. Die Bandbreite der Analyten erstreckt sich von diversen Arzneistoffen, wie Pravastatin, Etoposid, Metformin, Clopidogrel und Trimethoprim, bis hin zu endogenen Substanzen, wie Argininderivaten, N¹-Methylnicotinamid, Trimethylamin-N-oxid (TMAO), N^ε-Acetyllysin und γ -Aminoisobuttersäure. Kürzlich konnte das Methodenspektrum durch ein im Rahmen der DFG Forschungsgrößergesellschaft erworbenes Massenspektrometer (Q Exactive Focus mit UHPLC) auf die Bereiche targeted und untargeted Metabolomics erheblich erweitert werden. Die beschriebenen Methoden können im Rahmen von Kooperationen sowohl innerhalb der Medizinischen Fakultät und der FAU als auch bei externen Kooperationen genutzt werden.

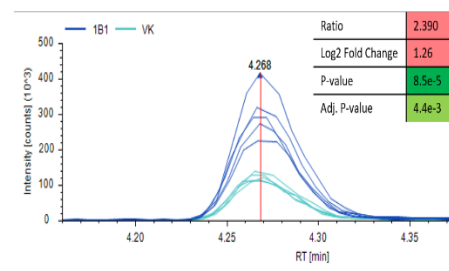


Abb. 2: Metabolom-Analyse von HEK-OATP1B1- und HEK-Kontrollzellen. Die intrazelluläre Konzentration eines der detektierten endogenen Moleküle liegt signifikant höher in den den Aufnahmetransporter OATP1B1 exprimierenden Zellen (dunkelblau) im Vergleich zu den Kontrollzellen (hellblau)

Arzneimitteltherapiesicherheit

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

Förderung: Deutsche Krebshilfe e.V.

Gemeinsam mit der Apotheke des UK Erlangen (Prof. Dr. F. Dörje) wurde in enger Kooperation mit dem Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN (CCC) sowie mit kooperierenden Praxen ein innovatives, dreijähriges Forschungsvorhaben im Bereich Versorgungsforschung/onkologische Patientenversorgung durchgeführt (AMBORA Studie). In dieser prospektiven, randomisierten Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass durch eine intensivierte klinisch pharmakologische/pharmazeutische Therapiebegleitung Patientensicherheit, -wissen und -befinden erheblich verbessert werden können.

Förderung: BMG

In einem von der Klinischen Pharmakologie in Erlangen koordinierten Projekt wird an einem Klinikum der Schwerpunktversorgung ein „AMTS-Stewardship“ als stationsübergreifender Prozess zur nachhaltigen und effizienten Optimierung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) implementiert und evaluiert.

Förderung: BMBF

Der alle vier Konsortien der Medizininformatik-Initiative umfassende Use Case „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken (POLAR)“ hat das Ziel, mit Methoden und Prozessen der Medizininformatik-Initiative (MII) einen Beitrag zur Detektion von Gesundheitsrisiken bei Patienten mit Polymedikation zu leisten. Die Klinische Pharmakologie in Erlangen koordiniert die Arbeiten der Pharmakologie-/Pharmazie-Arbeitspakete von POLAR.

Der Lehrstuhl beteiligt sich an CME-Fortbildungen für Ärzte zur Durchführung Klinischer Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten des Centers of Clinical Studies (CCS GCP-Kurse).

Lehre

Der Lehrstuhl beteiligt sich an der curricularen Lehre der Studiengänge Medizin, Zahnmedizin, Molekulare Medizin sowie Medical Process Management. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des vom Lehrstuhl koordinierten Querschnittsbereichs Q9 „Klinische Pharmakologie/Pharmakotherapie“ gemeinsam mit mehreren Kliniken des UK Erlangen. Zusätzlich beteiligt sich der Lehrstuhl an der Ausbildung der Studierenden der Pharmazie im Staatsexamensfach „Pharmakologie und Toxikologie“. In einem Kooperationsprojekt mit der Technischen Universität München wurden zwei Onlinekurse zur Pharmakotherapie häufiger Erkrankungen etabliert. Studierende der Pharmazie und der Medizin können am Institut einen Teil ihres Praktischen Jahres ableisten. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Gessner A, König J, Fromm MF. Clinical aspects of transporter-mediated drug-drug interactions. Clin Pharmacol Ther, 2019, 105: 1386-1394

Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. New oral anti-cancer drugs and medication safety. Dtsch

Arztebl Int, 2019, 116: 775-782

Gessner A, Mieth M, Auge D, Chafai A, Müller F, Fromm MF, Maas R. Establishment of reference values for the lysine acetylation marker N^ε-acetyllysine in small volume human plasma samples by a multi-target LC-MS/MS method. Amino Acids, 2019, 51: 1259-1271

Taghikhani E, Maas R, Taudte RV, Gessner A, Fromm MF, König J. Vectorial transport of the arginine derivatives asymmetric dimethylarginine (ADMA) and L-homoarginine by OATP4C1 and P-glycoprotein studied in double-transfected MDCK cells. Amino Acids, 2020, 52: 975-985

Gessner A, di Giuseppe R, Koch M, Fromm MF, Lieb W, Maas R. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) determined by LC-MS/MS: distribution and correlates in the population-based PopGen cohort. Clin Chem Lab Med, 2020, 58: 733-740

Wiebe ST, Giessmann T, Hohl K, Schmidt-Gerets S, Huel E, Jambrecina A, Bader K, Ishiguro N, Taub ME, Sharma A, Ebner T, Mikus G, Fromm MF, Müller F, Stopfer P Validation of a drug transporter probe cocktail using the prototypical inhibitors rifampin, probenecid, verapamil, and cimetidine. Clin Pharmacokinet, 2020, 59: 1627-1639

Internationale Zusammenarbeit

Prof. J. Backman, Prof. M. Niemi, University of Helsinki, Helsinki, Finnland,

Prof. R. Masereeuw, Utrecht University, Utrecht, Niederlande,

Prof. S. Misaka, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan,

Prof. R.L. Woosley, The University of Arizona, Phoenix, USA,

Dr. J.A. Zerillo, Harvard Medical School, Boston, USA

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-ethik.med.fau.de

Leiter

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

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Andreas Frewer, M.A.
Tel.: +49 9131 8526430
Fax: +49 9131 8522852
andreas.frewer@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Klinische Ethik und Ethikberatung
- Medizin und Menschenrechte
- Human Rights in Healthcare
- Global Health Ethics und Medizinphilosophie

Struktur der Professur

Professur: 1

Beschäftigte: 13

- Ärzte: 2
- Wissenschaftler: 8
(davon drittmittelfinanziert: 5)
- Promovierende: 20

Strukturelle Besonderheit

Die selbständige Professur für Ethik in der Medizin ist für die Geschäftsführung des Klinischen Ethikkomitees am UK Erlangen zuständig und leitet u.a. ein Graduiertenkolleg.

Forschung

Die Projekte der Professur für Ethik in der Medizin umfassen zentrale Themen der Medizinethik, Klinischen Ethik sowie Menschenrechte im Gesundheitswesen in ihren fachlichen, aktuellen und historischen Bezügen. Dabei spielen die Stellung und Operationalisierung der Menschenrechte in der Medizin sowie in der klinischen Versorgungspraxis, der Umgang mit vulnerablen Gruppen (z. B. Personen mit Migrationshintergrund oder Demenz) sowie die Reflexion der Klinischen Ethik und der Ethikberatung in der Klinik als Formen praktischer Philosophie eine wichtige Rolle.

Die Professur ist beteiligt an Forschergruppen, betreut das „Forum Medizin und Menschenrechte“ und gibt zwölf Fachbuchreihen heraus. Die Themenschwerpunkte werden in interdisziplinären Workshops, Ethiktagen, Konferenzen und Blockkursen vertieft.

Klinische Ethik und Ethikberatung

PI: Prof. Dr. A. Frewer, PD Dr. L. Bergemann, Dr. C. Hack, Elisabeth Langmann, M.A.
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 deren Evaluation. Ein weiteres Forschungsfeld, in dem Ansätze empirischer Ethik angewendet werden, 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, und es werden u.a. das „Jahrbuch Ethik in der Klinik“ sowie die Buchreihe „Klinische Ethik“ herausgegeben. Im Kontext der Covid-19-Pandemie-Strategien wurde 2020 das WHO-Projekt „Clinical Ethics Consultations in Covid-19. Current and Future Challenges“ bewilligt und begonnen.



Andreas Frewer, Lutz Bergemann
Elisabeth Langmann (Hrsg.)

Unsicherheit in der Medizin
Zum Umgang mit Ungewissheit
im Gesundheitswesen



Königshausen & Neumann

Medizin und Menschenrechte

PI: Prof. Dr. A. Frewer, PD Dr. L. Bergemann, Dr. C. Hack, Elisabeth Langmann, M.A.
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, der Anwendung des „Istanbul-Protokoll“ der Vereinten Nationen zur Dokumentation von Folter, aber auch mit der Beteiligung von Ärzten an Menschenrechtsverletzungen. Nicht zuletzt befasst der Schwerpunkt 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

(auch in Zusammenarbeit mit dem CHREN) organisiert und drei Fachbuchreihen herausgegeben.

Human Rights in Healthcare

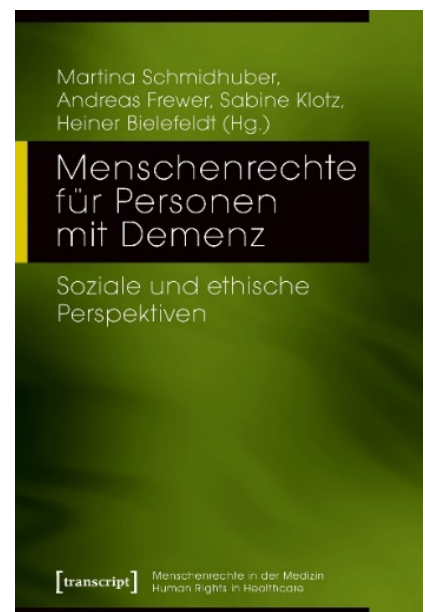
PI: Prof. Dr. A. Frewer, PD Dr. L. Bergemann, Dr. C. Herrler, Dipl.-Polit. S. Klotz

Aus dem Emerging Fields Projekt „Human Rights in Healthcare“ sind eine Forschergruppe und ein Graduiertenkolleg entstanden. Dieses Feld erforscht für unsere Gesellschaft zentrale Fragen an der Schnittstelle von Menschenrechten und Medizinethik im Gesundheitswesen. Der Schwerpunkt ist, sowohl konfligierende Ansprüche auf notwendige Unterstützung zur Autonomie im Gesundheitswesen praxisnah zu beschreiben als auch normativ für Menschenrechte und Medizinethik umzusetzen.

Inhaltlich geht es u. a. um Gerechtigkeit bei Gesundheitsleistungen, Verteilungskonflikte bei älteren Menschen, gezielte Förderung von Gesundheitsmündigkeit, Beiträge zu „Health-Empowerment“ vulnerabler Gruppen sowie angemessene Hilfestellungen im Alter wie auch in der Sterbephase.

Aus der Forschung in diesem Feld entstanden drei neue Fachbuchreihen, in denen bisher insgesamt 14 Bände erschienen und aktuell noch zwei weitere vorgesehen sind.

Das Graduiertenkolleg zum Thema „Menschenrechte und Ethik in der Medizin für Ältere“ wird mit Hilfe der Josef und Luise Kraft-Stiftung durchgeführt. Zehn Stipendiat*innen und zwei Koordinator*innen werden 2018-21 gefördert.

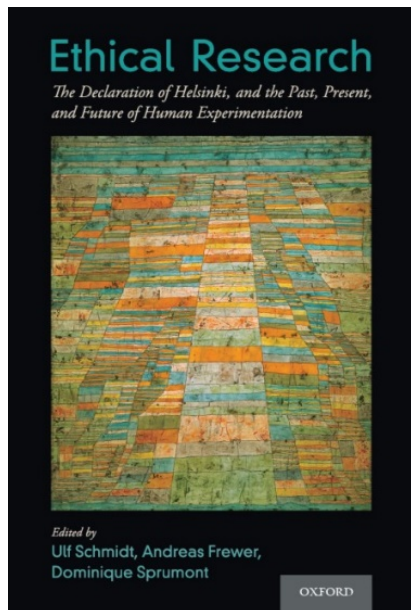


Global Health Ethics und Medizinphilosophie

PI: Prof. Dr. A. Frewer, M.A., PD Dr. R. Erices, Dr. C. Herrler, PD Dr. A. Reis, M.Sc.

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 zwei Buchreihen.



Frewer A, Bergemann L, Langmann E (Hrsg.) Unsicherheit in der Medizin. Zum Umgang mit Ungewissheit im Gesundheitswesen. Jahrbuch Ethik in der Klinik 13. Würzburg, 2020

Frewer A, Klotz S, Herrler C, Bielefeldt H (Hrsg.) Gute Behandlung im Alter? Menschenrechte und Ethik zwischen Ideal und Realität. Human Rights in Healthcare 8. Bielefeld, 2020

Jungert M, Frewer A, Mayr E (Hrsg.) Wissenschaftsreflexion. Interdisziplinäre Perspektiven zwischen Philosophie und Praxis. Paderborn

Schmidt U, Frewer A, Sprumont D (Eds.) Ethical Research. The Declaration of Helsinki, and the Past, Present and Future of Human Experimentation. Oxford University Press. Oxford, New York, 2020

Wittwer H, Schäfer D, Frewer A (Hrsg.) Handbuch Sterben und Tod. Geschichte – Theorie – Ethik. 2. Auflage. Stuttgart/Heidelberg, 2020

Internationale Zusammenarbeit

PD Dr. A. Reis, M.Sc. Health Ethics & Governance Unit, Research for Health Department, World Health Organization (WHO), Genf: Schweiz

Prof. U. Schmidt, PhD, Centre for the History of Medicine, Ethics and Medical Humanities, University of Kent, Canterbury: Großbritannien

Lehre

Die Professur für Ethik in der Medizin beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im GK „Menschenrechte und Ethik in der Medizin für Ältere“ sowie im Rahmen der Querschnittsfächer Q2 und Q13. Ein besonderes Angebot für Studierende gibt es im Bereich der Seminare „Ethisch-kommunikative Fertigkeiten“ (mit Rollenspielen für Studierende und eigens trainierten Simulationspatienten, teils auch interprofessionell). Diese Breite des Angebots zu ethisch komplexen Fragestellungen (fünf Module: „Überbringen schlechter Nachrichten/Breaking Bad News“; „Sprechen über Sterben und Tod“; „Interkulturelle Kommunikation“; „Ärztliches Handeln an Grenzen – Umgang mit Demenz“; „Kommunikationskompetenz bei Fehlern“) ist einzigartig an Medizinischen Fakultäten in Deutschland. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und geisteswissenschaftliche Promotionen und Habilitationen betreut. Prof. Frewer fungiert als Senior Advisory Consultant der World Health Organization (WHO) und gibt internationale Fortbildungskurse.

Ausgewählte Publikationen

Frewer A. Conflicts of Interest? The World Medical Association, Research Ethics, and Industry in the 1950s and 60s. In: Schmidt et al. (2020). Oxford/New York, S. 131-166

Frewer A. Ältere Menschen in der Sprache der Medizin. Ethische Fragen von Ausgrenzung und Ageism. In: Gute Behandlung im Alter? (2020), S. 67-94

Frewer, A. (Hrsg.) Psychiatrie und „Euthanasie“ in der HuPfla. Debatten zu Werner Leibbrands Buch „Um die Menschenrechte der Geisteskranken“. Nürnberg, 2020



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
- Statistische Lernverfahren und Medizinische Datenanalyse
- Dermatoepidemiologie
- kooperative epidemiologische und klinische Studien

Struktur des Lehrstuhls

- Professuren: 2
Beschäftigte: 13
- Wissenschaftler: 12
(davon drittmittelfinanziert: 6)
 - Promovierende: 5

Forschung

Die Schwerpunkte der eigenständigen wissenschaftlichen Aktivität des Lehrstuhls gliedern sich in drei Bereiche: Methodenentwicklung im Bereich des maschinellen Lernens (Computational Biostatistics, Statistische Lernverfahren und Medizinische Datenanalyse), Analyse von Krankheitsausbreitungen von Infektionskrankheiten sowie dermato-epidemiologische Forschung. Darüber hinaus kooperiert der Lehrstuhl in zahlreichen Forschungsprojekten zu unterschiedlichen Themen mit verschiedenen Kliniken und/oder Instituten, wobei in der Regel die statistisch-methodische Konzeption, Begleitung und Auswertung in der Verantwortung des Institutes liegt.

Computational Biostatistics

PI: Dr. E. Waldmann
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 nicht-informativen Merkmalen 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 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 Merkmalss Selektion 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. Darüber hinaus werden Boosting-Methoden für die Analyse sogenannter Joint Models, bei denen die Modellierung zweier inhaltlich gekoppelter Zielgrößen, bestehend aus einer Ereigniszeit-Komponente und einer longitudinal beobachteten Outcome-Komponente, über einen Assoziationsparameter miteinander verbunden wird, entwickelt und in ihren Eigenschaften analysiert.

Statistische Lernverfahren und Medizinische Datenanalyse:

PI: PD Dr. W. Adler

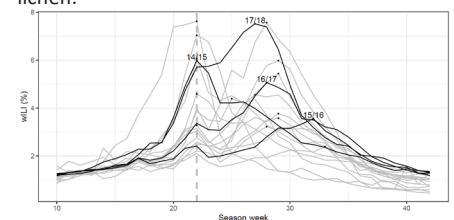
Bei der statistischen Auswertung klinischer Studien in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Erlangen treten neben den üblichen Fragestellungen, die mit herkömmlichen Testverfahren und multiparametrischen Modellen gelöst werden können, oft Untersuchungen mit sehr kleinen Stichprobengrößen und / oder komplexer Datenstruktur auf, bei denen sich neben komplexen statistischen Modellen auch nicht-parametrische Analyseverfahren anbieten, die keine statistischen Verteilungsannahmen treffen. Unter den letzteren spielt vor allem das Bootstrapverfahren eine wichtige Rolle, das neben der Schätzung von Konfidenzintervallen oder der Bestimmung der statistischen Signifikanz bei der Untersuchung des Gruppenunterschieds verschiedener statistischer Maße zum Beispiel auch zur Generierung von Ensembles von Klassifikations- und Regressionsbäumen verwendet werden kann, da eine flexible Anpassung an die vorliegende Datenstruktur möglich ist. Gemischte lineare Modelle erlauben durch geschickte Manipulation der Kovarianzmatrix die Bestimmung der Korrelation bei Daten mit entsprechender Datenstruktur, wie etwa dem Vorliegen von Wiederholungsmessungen. Eine weitere wichtige Rolle, um beispielsweise Datensätze effizient auswerten zu können, bei denen von Glaukopatienten teilweise beide Augen vorliegen, spielen GEE-Modelle, die die Datenstruktur nicht so sehr in der Modellierung der Größe von Parametern, sondern eher in der Bestimmung ihrer Unsicherheit berücksichtigen.

Statistische Analyse von Krankheitsausbreitung

PI: Dr. S. Meyer

Die Infektiosität von Krankheitserregern verursacht Epidemien, wie z. B. durch Influenza- oder Noroviren. Im Rahmen der öffentlichen Gesundheitsüberwachung werden altersabhängige und räumliche Daten zum Auftreten meldepflichtiger Infektionskrankheiten erfasst; in Deutschland durch das Robert Koch-Institut. Basierend auf solchen Surveillance-Daten ermöglichen statistische Modelle probabilistische Vorhersagen wichtiger gesundheitspolitischer Kennzahlen, wie der Inzidenz oder der Woche des Epidemiegipfels. Im Berichtszeitraum wurde insbesondere untersucht, nach welchen Regeln solche probabilistischen Vorhersagen korrekt bewertet werden können.

Darüber hinaus können epidemische Modelle zum Verständnis der Krankheitsausbreitung beitragen, beispielsweise um den Einfluss umweltbedingter oder sozio-ökonomischer Faktoren sowie Impfquoten auf das Ausmaß von Epidemien abzuschätzen. Für diese Zwecke wurden spezielle Arten von Regressionsmodellen und entsprechende statistische Software entwickelt, die bereits in verschiedenen epidemiologischen Analysen auch anderer Forschergruppen zum Einsatz gekommen ist. Diese Methoden werden aktuell für mehrdimensionale Zeitreihen von Anteilswerten erweitert, z. B. räumlich stratifizierte Konsultationsraten akuter respiratorischer Erkrankungen oder grippebedingte Hospitalisierungsraten in verschiedenen Altersgruppen. Des Weiteren werden statistische Modelle für Punktprozesse evaluiert, die durch Individualdaten die Dynamik von Epidemien genauer abbilden können. Alle methodischen Entwicklungen werden in quelloffener Forschungssoftware implementiert, um eine breite Anwendung und Weiterentwicklung im Rahmen epidemiologischer Datenanalysen zu ermöglichen.



Saisonale Grippewellen in den USA, 1998-2017, gemessen als (bevölkerungsadjustierter) Anteil von Patienten mit grippetypischen Symptomen (influenza-like illness, ILI) unter allen erfassten ambulanten Arztkonsultationen. Die Saisonwoche 22 (Kalenderwoche 52) ist durch eine vertikale, gestrichelte Linie gekennzeichnet. Dort erreichen die meisten Grippewellen einen (ersten) Höhepunkt. Ein Vorhersage-Wettbewerb verschiedener statistischer Modelle wurde für die letzten vier Saisons (schwarze Linien) durchgeführt. Aus: Lu & Meyer, IJERPH, 2020. Lizenz: CC BY 4.0.

Dermatoepidemiologie

PI: Prof. Dr. A. Pfahlerberg, 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 v.a. der Kontaktallergie-Surveillance, d. h. der Früherkennung von Trends bei Allergenen (v. a. eine Zunahme, z. B. auch in bestimmten, definierten Subgruppen). 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 analysiert, wobei sich die Datenzentrale am Lehrstuhl befindet. Aktuell wird die sog. Europäische Standardreihe für Epikutantestung auf der Basis von ESSCA-Daten aktualisiert.

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. Derzeit werden zwei Querschnittsstudien („Erkling Sun“, „Francis“) zu Wissen und Verhalten bezüglich Sonnenschutz in Kindergärten der Region ausgewertet, um Ansatzpunkte für Verbesserungen der Primärprävention in diesem Setting zu identifizieren. Das Konzept des UV-Index steht dabei besonders im Fokus.

Kooperative epidemiologische und klinische Studien

Die wichtigsten Einzelprojekte im Berichtszeitraum waren:

- Studien mit dem Zentrum Medizinische Versorgungsforschung der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik zu nicht-medikamentösen Maßnahmen bei Demenz (DeTaMAKS, Senior-Go, MAKS-kog-Is, MAKS-s)
- eine multizentrische, europäische Therapiestudie zur „Accelerated Partial Breast Irradiation“ mit der Strahlenklinik in ebenso federführender Rolle wie bei einer Untersuchung Radiochemotherapie lokal weit fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren der Stadien III und IVA-B (PACCIS) und zum Stellenwert einer Radiochemotherapie nach Induktionschemo-therapie mit Gemcitabin bzw. FOLFIRINOX (CONKO-007 Studie)
- das Forschungsnetzwerk PRO PRICARE (s. eigener Bericht), dass sich zur Aufgabe gemacht hat, überflüssige diagnostische und therapeutische medizinische Maßnahmen ausfindig zu machen, ihre Ursachen zu untersuchen und Strategien zu entwickeln, um diese zukünftig zu verringern und zu verhindern. Der Lehrstuhl ist dabei in das Teilprojekt zur Untersuchung von sogenannten Kaskadeneffekten und der Identifikation ihrer Auslöser in der medizinischen Versorgung bei Schilddrüsenerkrankungen integriert
- eine europäische Multicenter-Studie „SCOPE“ („Screening for Chronic Kidney Disease among Older People across Europe“) in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biomedizin des Alterns
- die transsektorale TIGER Studie zur alltagspraktischen Unterstützung durch Einsatz von „Pfadfindern“ zur Verringerung der Wiedereinweisungsrate nach Krankenhaus-aufenthalt in der Gerontologie
- die ANFOLKI-36 Studie, die in Zusammenarbeit mit der Klinik für Anästhesiologie und dem

Lehrstuhl für Medizinische Informatik die Auswirkungen von Narkosen bei Kindern auf deren kognitive Leistungsfähigkeit untersucht.

- die klinische Studie EUPHORIA zur Verbesserung von Ultraschall & Photoakustik zur Erkennung von Darmanomalien mit Hilfe einer neuen bildgebenden Modalität namens multispektrale optoakustische Tomographie (MSOT).
- die bevölkerungsbezogene epidemiologische Kohortenstudie TiCoKo, in der die Seroprävalenz von SARS-CoV-2 im zeitlichen Verlauf im Landkreis Tirschenreuth anhand einer Zufallsstichprobe von über 4200 Personen aus dem Landkreis beobachtet und deren Determinanten analysiert werden.
- einer qualitativen Studie zu Kenntnissen und Nutzung des Konzepts des UV-Index in Beratungsgesprächen zum Thema Sonnenschutz in Apotheken der Rhein-Main-Region in Zusammenarbeit mit dem Institut für Public Health der Mannheimer Universitätsmedizin
- die statistisch-epidemiologische Studie SUSPend zur Untersuchung der Auswirkung räumlicher Distanzierungsmaßnahmen auf die Ausbreitung von COVID-19.

Lehre

Der Lehrstuhl beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Studiengänge Medizin, Molekulare Medizin, Medizintechnik, Life Science Engineering, Logopädie und Medical Process Management. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des Querschnittsbereichs I zusammen mit dem Lehrstuhl für Medizinische Informatik und dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Gayawan E, Adebayo SB, Waldmann E. Modeling the spatial variability in the spread and correlation of childhood malnutrition in Nigeria. *Stat Med.* 2019 May 10;38(10):1869-1890.

Kaiser I, Pfahlberg AB, Uter W, Heppt MV, Veierød MB, Gefeller O. Risk Prediction Models for Melanoma: A Systematic Review on the Heterogeneity in Model Development and Validation. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Oct 28;17(21):7919.

Lehmann M, Sandmann H, Pfahlberg AB, Uter W, Gefeller O.. Erythral UV Radiation on Days with Low UV Index Values-an Analysis of Data from the German Solar UV Monitoring Network over a Ten-year Period. *Photochem Photobiol* 2019;95(4):1076-1082

Lu J, Meyer S. Forecasting flu activity in the United States: Benchmarking an endemic-epidemic beta model. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2020;17(4):1381

Uter W, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher AJ, Brans R, Bruze M, Diepgen TL, Foti C, Giménez Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, McFadden J, Paulsen E, Svedman C, Rustemeyer T, White IR, Wilkinson M, Johansen JD. The epidemic of methylisothiazolinone contact allergy in Europe: follow-up on changing exposures. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(2):333-339

Uter W, Gefeller O, Mahler V, Geier J. Trends and current spectrum of contact allergy in Central Europe: results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2007-2018. *Br J Dermatol.* 2020 Nov;183(5):857-865.

Internationale Zusammenarbeit

Multizentrisch:

Prof. J.D. Johansen (1), Prof. C.M. Bonefeld (1), Dr. I. R. White (2), Prof. J.-P. Lepoittevin (3), Prof. M.B. Veierød (4)

(1) Copenhagen University, (2) Kings College London, (3) Université de Strasbourg, (4) University of Oslo

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Lehrstuhl für Medizinische Informatik

Adresse

Wetterkreuz 15
91058 Erlangen
Tel.: +49 9131 8526720
Fax: +49 9131 8526754
www.imi.med.fau.de

Direktor

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

Ansprechpartner

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

Forschungsschwerpunkte

- 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
- Klinische Bioinformatik

Struktur des Lehrstuhls

Professur: 1
Beschäftigte: 20
• Ärzte: 1
• Wissenschaftler: 16
(davon drittmittelfinanziert: 12)
• Promovierende: 10

Forschung

In verschiedenen Arbeitsgruppen werden die Konzeption und Einführung 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 Konzeption von IT-Infrastrukturen für Forschung und Lehre sowie Methoden der klinischen Bioinformatik erforscht. Die Standortübergreifende Datenintegration und gemeinsame, datenschutzgerechte Nutzung von Routinedaten für die Forschung im Rahmen der deutschen Medizininformatik-Initiative steht im besonderen Fokus der Forschungsarbeiten des Lehrstuhls. Der Lehrstuhlinhaber ist als Chief Information Officer (CIO) gleichzeitig für die strategische Weiterentwicklung der Informationsverarbeitung im UK Erlangen verantwortlich.

Prozessunterstützung durch Informationssysteme im Gesundheitswesen

Eine der großen Herausforderungen bei der

Konzeption und Ausgestaltung von Informationssystemen des Gesundheitswesens ist deren Sektor übergreifende 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, z. B. durch Einsatz des Medikationsplans, einer elektronischen Gesundheitsakte oder der durch die Krankenkassen bereitgestellten elektronischen Patientenakte, mit einbeziehen. Neben Forschungsarbeiten in Drittmittelprojekten mit nationalen und internationalen Partnern unterstützt der Lehrstuhl Pilotprojekte innerhalb der klinischen Arbeitssysteme SOARIAN® und Meona® sowie integriert in das intensive-medicinische PDMS ICM®. Beispielsweise beschäftigt sich der Lehrstuhl mit der Konzeption eines in ein klinisches Arbeitsplatzsystem eingebundenen Patientenportals welches sowohl die digitale Kommunikation mit dem Patienten im Versorgungskontext unterstützt, als auch diesen transparent in die Nutzung seiner Daten für Forschungszwecke einbezieht.

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. Im intensivmedizinischen Kontext konzipieren und implementieren wir wissensbasierte Unterstützungsfunktionen für das EDV-System der Intensivstationen, z. B. zum Monitoring von Grenzwertverletzungen oder kritischen Trends bei verschiedenen Laborwerten, mit direkter Rückmeldung als SMS auf das DECT-Handy des diensthabenden Arztes. Innerhalb des MIRACUM Projektes beschäftigen wir uns aktuell auch mit der Integration klinischer Daten und genomischer Daten, sowie der effizienten Visualisierung dieser Daten zur Unterstützung der Therapiefindung in Molekularen Tumorboards. Auch die KI-basierte Entwicklung von Klassifikations-/Prognosemodellen zur Therapieunterstützung bei COPD-/Asthma-Patienten und Patienten mit Hirntumoren sowie die KI-basierte Empfehlung von Medikationsdosen wird am Lehrstuhl erforscht. In diesem Kontext beschäftigen wir uns immer 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 Mitarbeiter-

zufriedenheit, Arbeitsprozesse, Prozesskosten oder 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. In einer Vielzahl unterschiedlicher Studien und Projekte wurden Methoden, wie Thinking Aloud oder Usability-Fragebögen, angewendet, um Anforderungen an IT Systeme und Prozesse zu erheben oder etablierte Prozesse zu evaluieren und optimieren. In Kooperation mit der Anästhesiologischen Klinik, verschiedenen weiteren deutschen Anästhesieabteilungen sowie der Stiftung Deutsche Anästhesiologie führen wir im Kontext eines nutzerzentrierten Designprozesses für eine Notfallcheckliste verschiedene Stufen der Usability Evaluation durch. In einem weiteren Projekt kooperieren wir mit der Kinder- und Jugendklinik zur Evaluation eines Prototypen für ein Webbasiertes Arzneimittelinformationssystem, insbesondere mit computergestützten Dosierhinweisen für die Medikamententherapie bei Kindern. Im Kontext der Entwicklung von Benutzeroberflächen für die Suche nach Bioproben und zur Durchführung von Machbarkeitsanalysen kooperieren wir bei der Durchführung von Usability Evaluationen sehr eng mit dem Institut für Medizinische Informatik und Biometrie der TU Dresden.

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 und Strukturierung sowie der effizienten Abfrage, Präsentation und Visualisierung hochdimensionaler medizinischer Datensätze. Zur Integration klinischer Daten mit genomischen Daten haben wir z. B. die tranSMART Plattform an der Medizinischen Fakultät für Forschergruppen bereitgestellt und deren Nutzen sowie Usability für die Verwendung zur Kohortenidentifikation und Datenexploration evaluiert. Im Rahmen des MIRACUM Projekts (Medical Informatics in Research and Care in University Medicine) evaluieren und erweitern wir auch die am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (New York, USA) entwickelte Plattform cBioPortal, in der klinische und genomische Analyseergebnisse zusammengeführt und gemeinsam visualisiert werden können. Damit soll eine bessere Informationsdarstellung zur Unterstützung der Therapieentscheidung in molekularen Tumorboards ermöglicht werden.

IT-Infrastrukturanwendungen für die medizinische Forschung

Die medizinische Forschung basiert immer mehr auf vernetzten, multizentrischen Strukturen, die

eine leistungsfähige, effiziente und sichere IT-Infrastruktur erfordern. Unter anderem beschäftigt sich der Lehrstuhl mit der IT-Unterstützung für Biobanken und deren weltweiten Vernetzung im Rahmen der German Biobank Alliance und auf internationaler Ebene innerhalb der BBMRI-ERIC Common Service IT Strukturen. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt liegt auf der Wiederverwendung von Daten aus der elektronischen Krankenakte für die klinische und translationale Forschung. Der Lehrstuhl ist dabei in verschiedenen Arbeitsgruppen und Projekten der deutschen Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung engagiert. Im Rahmen des MIRACUM Projekts konzipieren und entwickeln wir im Team ein Ökosystem an (meist) Open Source Tools (MIRACOLIX: ID-Management, Consent-Management, föderierte Authentifizierung, verschiedene Forschungsdatenrepositorien, Komponenten zum Forschungsdatenmanagement unter Berücksichtigung der FAIR Principles), welche die Grundkomponenten für Datenintegrationszentren an den beteiligten Universitätskliniken bilden. Im CODEX-Projekt des Netzwerks Universitätsmedizin entwickelt der Lehrstuhl eine graphische Benutzeroberfläche zur Kohortenidentifikation und vernetzt darüber die 35 Standorte der deutschen Universitätsmedizin. Darüber hinaus konzipieren wir ETL-Strecken und Datenrepositorien für die lokale Erschließung und Bereitstellung von GECCO-Daten der COVID-19 Patienten.

Klinische Bioinformatik

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt umfasst die bioinformatische Analyse und Modellierung von medizinischen Daten. Im Fokus unserer Arbeit stehen hochdimensionale Omics- und Bilddaten (bulk/single-cell transcriptomics, proteomics, metabolomics, interactomics, ATAC-Seq, FACS, CyTOF), die wir mit Hilfe von Methoden der integrativen und komparativen Bioinformatik und des Maschinellen Lernens systematisch analysieren. Ziel ist es, ein umfassendes Verständnis von Molekülen (z.B. nicht-kodierende RNAs, RNA-bindende Proteine) und Signalwegen in der Pathogenese und deren pharmakologische Anwendung zu bekommen. Thematischer Schwerpunkt unserer Arbeit sind insbesondere (Auto)immun-, Fibrose- und Tumor-Erkrankungen. In diesem Zusammenhang haben wir innovative Methoden und integrative Analysetools entwickelt und in verschiedenen Kooperationsprojekten und Forschungsverbünden erfolgreich angewendet. Beispielsweise konnten wir Marker für verschiedene Herz- und Lungenerkrankungen sowie neue Mediatoren in der Fibroblasten-Aktivierung bei Systemischer Sklerose identifizieren, aber auch Mechanismen von Immunzellen in der Pathogenese aufklären. Ein weiterer Aspekt der Arbeit umfasst das Disease Modeling. Hier konnten wir mit Hilfe von Maschinellen Lernverfahren eine Blutbasierte Metabolom-Signatur für die Diagnose von Nebennierentumoren finden. Zudem haben wir Computermodelle für verschiedene Tumorerkrankungen entwickelt, welche die zugrundeliegende Mutationen und beteiligten Signalwege eines Tumors widerspiegeln und beispielsweise für gezielte Therapieentscheidungen im Rahmen von molekularen Tumorboards eingesetzt werden können.

Lehre

Der Lehrstuhl für Medizinische Informatik ist neben der studentischen Ausbildung für die Medizin an den B.Sc./M.Sc. Informatik-Studiengängen (Nebenfach Medizinische Informatik) der Technischen Fakultät sowie dem interdisziplinär konzipierten Masterstudiengang Medical Process Management und den fakultätsübergreifend durchgeführten B.Sc./M.Sc. Medizintechnik-Studiengängen beteiligt. Das am Lehrstuhl etablierte Innovationslabor für Medizinische Informatik und eHealth wird in all diesen Studiengängen als Erlanger Medizin-Informatik Labor (EMIL) auch im Rahmen innovativer Lehrkonzepte in Form eines Skills Lab eingesetzt.

Ausgewählte Publikationen

Gruendner J, Wolf N, Tögel L, Haller F, Prokosch HU, Christoph J. Integrating Genomics and Clinical Data for Statistical Analysis by Using GENOME MINING (GEMINI) and Fast Healthcare Interoperability Resources (FHIR): System Design and Implementation. JMIR 2020; 22:e19879.

Gulden C, Kirchner M, Schüttler C, Hinderer M, Kampf M, Prokosch HUP, Toddenroth D. Extractive summarization of clinical trial descriptions. Int J Med Inform. 2019;129:114-121.

Vey J, Kapsner LA, Fuchs M, Unberath P, Veronesi G, Kunz M. A toolbox for functional analysis and the systematic identification of diagnostic and prognostic gene expression signatures combining meta-analysis and machine learning. Cancers (Basel), 2019 Oct; 11(10). pii: E1606.
doi: 10.3390/cancers11101606

Kunz M, Wolf B, Fuchs M, Christoph J, Xiao K, Thum T, Atlan D, Prokosch HU, Dandekar T. A comprehensive method protocol for annotation and integrated functional understanding of lncRNAs. Brief Bioinform., 2020; 21(4):1391-1396.
doi: 10.1093/bib/bbz066

Fuchs M, Kreutzer FP, Kapsner LA, Mitzka S, Just A, Perbellini F, Terracciano CM, Xiao K, Geffers R, Bogdan C, Prokosch HU, Fiedler J, Thum T, Kunz M. Integrative Bioinformatic Analyses of Global Transcriptome Data Decipher Novel Molecular Insights into Cardiac Anti-Fibrotic Therapies. Int J Mol Sci., 2020; 21(13):4727. doi: 10.3390/ijms21134727

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. E. Ammenwerth, Private Universität für Medizinische Informatik und Technik (UMIT), Innsbruck: Österreich

Prof. Dr. T. Bürkle, Berner Fachhochschule, Biel: Schweiz

Prof. Dr. I. Kohane, National Center for Biomedical Computing, Boston: USA

Prof. Dr. C. Sawyers, Dr. A. Zehir, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York: USA

Prof. Dr. George Hripcsak, Columbia University, New York: USA

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

Lehrstuhl für Digital Health

Adresse

Henkestrasse 91
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8523601
Fax: +49 9131 8523602
www.cdh.med.fau.de

Direktor

Prof. Dr. Oliver Amft

Ansprechpartner

Prof. Dr. Oliver Amft
Tel.: +49 9131 8523601
Fax: +49 9131 8523602
oliver.amft@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Tragbare Gesundheitssysteme, 'Wearables'
- Kontextererkennung
- Schätzung von Digitalen Biomarkern
- Digitale Zwillinge von Mensch und Systemen

Struktur des Lehrstuhls

Professur: 1

Beschäftigte: 11

- Wissenschaftler: 9
(davon drittmittelfinanziert: 6)
- Promovierende: 5

Forschung

Der Lehrstuhl für Digital Health forscht an sensor-basierten eingebetteten medizinischen Systemen, einschließlich Wearables und Implantaten. Forschung beinhaltet maschinelle Lernmethoden zur Schätzung von digitalen Biomarkern und für Systeme zur Unterstützung von Entscheidungen zu Patientenverhalten, Physiologie, sowie Exposition in Alltagssituationen. Die Arbeiten konzentrieren sich auf Algorithmen zur Kontextererkennung und Wissensextraktion aus klinischen, multimodalen Daten, um Diagnose und Behandlung zu unterstützen. Die Bandbreite der Algorithmen reicht von Zeitreihenanalyse bis zur dynamisch-adptiven Mustermodellierung. Eine weitere Forschungsrichtung sind neuartige, digitale Entwicklungsmethoden für tragbare und implantierbare Sensor- und Aktorsysteme, unter Nutzung von Ko-Simulation von digitalen Mensch- und System-Zwillingen, 3D Druck, und additiven Multiprozess-Fertigungsmethoden. In Verbundprojekten mit klinischen und industriellen Partnern werden neue Algorithmen, Modelle und Technologien validiert.

Medizinische Wearables

Mobile und tragbare Gesundheitssysteme bieten einzigartigen Zugang zu gesundheitsrelevantem Patientenverhalten und

Exposition zu Umweltfaktoren und können daher medizinische Diagnose und Behandlung entscheidend unterstützen. Der Lehrstuhl untersucht neuartige Wearables und implantierbare Systeme, die spezifische und zuverlässige Gesundheits-, Verhaltens- und Expositionsdaten liefern. Unter den Entwicklungen sind 3D-gedruckte Brillengestelle mit integrierten elektronischen Schaltungen und Sensoren, um kontinuierlich physiologische Daten (z.B. Herzschlag über optische Sensoren), Verhalten (z.B. Ernährungszeiten über akustische Sensoren) und Exposition (z.B. Umgebungslicht über optische Sensoren) aufgenommen werden. Eine weitere Entwicklung des Lehrstuhls ist GastroDigitalShirt, welches derzeit in einer klinischen Studie für die akustische Beobachtung des Darmtrakts eingesetzt wird. Mit der kontinuierlichen Langzeitmessung des Abdomens und Algorithmen zur Signalanalyse soll die Diagnose von entzündlichen Darmerkrankungen unterstützt werden.



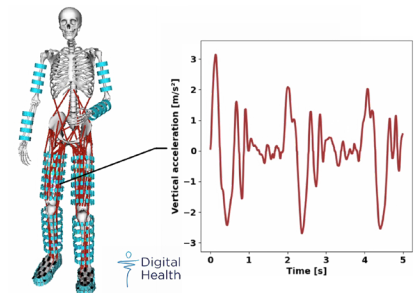
Das GastroDigitalShirt mit integrierter Mikrofon-Matrix und Computer hat den DGVS Innovationspreis 2019 „Digitale Gastroenterologie“ gewonnen. Das System wird derzeit in einer klinischen Studie am UK Erlangen evaluiert (Baronetto et al., 2020).

Kontextererkennung

Der Lehrstuhl entwickelt und evaluiert neue Algorithmen zur Analyse von großen, multimodalen, kontinuierlichen Zeitreihendaten von mobilen Systemen und Wearables. Themen umfassend das Pattern Spotting von seltenen bekannten Mustern und das Data Mining von neuen Beziehungen/Regeln zwischen Ereignissen in Daten. Neue Untersuchungen kombinieren Kontextinformationen und Compressive Sensing-Techniken, um dynamisch-adaptive Mustererkenner für Ressourcen-beschränkte eingebettete Systeme, insbesondere Wearables und Implantate zu schaffen. Untersuchungen haben Energieeinsparungen von mehr als 50% im Vergleich zu üblichen nicht-adaptiven Systemen gezeigt und können auch gegenüber von Sub-Nyquist-Verfahren noch eine signifikante Verbesserung erzielen. Die Ergebnisse sind entscheidend für Systeme bei

denen Größe und Laufzeit mit der Energiespeicherkapazität gekoppelt sind.

Ein weiterer Forschungszweig widmet sich der dynamischen Entwurfsraumanalyse für Systeme, einschließlich lauffzeit-veränderlicher Algorithmen, bei denen statische Näherungen keine engen Grenzen bieten. Stattdessen setzen wir Systemsimulationen der algorithmischen Komplexität und Sensordaten ein, um den Leistungsverlust in unterdimensionierten Systemen zu schätzen.



Beispiel einer Ko-Simulation von digitalen Menschswillingen mit Systemzwillingen. Virtuelle Inertialsensoren, z.B. Beschleunigung, werden simuliert, um die Robustheit von Körperposition und digitalen Biomarker-Schätzungen zu ermitteln (Derungs & Amft, 2020).

Digitale Biomarker

Digitale Biomarker kombinieren häufig verschiedene Algorithmen zur Musteranalyse, um klinisch-relevante Parameter in unkontrollierten Alltagsbedingungen zu bestimmen und somit Entscheidungen durch Patienten und/oder medizinische Experten zu unterstützen. Der Lehrstuhl entwickelt Methoden zur Schätzung neuer Digitaler Biomarker sowie Verfahren zur Bestimmung bekannter Marker anhand von Daten mobiler Systeme und Wearables in Zusammenarbeit mit klinischen Partnern. Durch den Einsatz von körpergetragenen Beispielsweise konnte mit Bewegungssensoren ein neuen Marker entwickelt werden, um eine Prognose zur Bewegungskonvergenz zwischen betroffener und weniger betroffener Seite bei Patienten mit Hemiparese zu schaffen. Zusammen mit Therapieexperten wurde außerdem ein Bewegungsraum-Marker entwickelt, der die oberen Extremitäten über Messtage quantifiziert. Derzeit untersuchen eine Reihe von Smartphone-App Projekte die plattformunabhängige Entwicklung, insbesondere im Rahmen der neuen Lehrveranstaltung „Digital Health“ sowie dem Seminar „Digital Health App Design“, die von Studierenden der Informatik und Medizintechnik sehr gut angenommen werden.

Ko-Simulation mit digitalen Menschswillingen

Die Forschung zu digitalen Menschswillingen hat sich in der Topologiebeschreibung und dynamischer Bewegungsanalyse intensiviert. Ein besonderer Schwerpunkt ist die Ko-

Simulation von Mensch- und Systemmodellen, um Systemleistung noch vor Studien mit Prototypen zu optimieren. Beispielsweise wurden Gangswillige von Athleten und Patienten mit Hemiparese, z.B. nach Schlaganfall, mit Inertialsensor-Wearables ko-simuliert, um Sensorposition und die Schätzung von Digitalen Biomarkern, z.B. Schrittlänge, Schrittzahl, zu optimieren. Die Untersuchungen sind ein erster Schritt, um das Potenzial von digitalen Zwillingen und der Ko-Simulation auszuschöpfen. Weitere Projekte zu digitalen Menschswillingen sind in Vorbereitung.

COVID-19 und Digital Health

Prof. Amft ist ein Mitgründer der „Corona Datenspende“-Initiative des Robert Koch Instituts. Die Initiative ist weltweit führend mit mehr als 500 Tsd. Nutzenden, die Ruhepuls und Schrittzahl ihrer Wearables zur Verfügung stellen. Keine andere Initiative hat mehr Teilnehmende. Die Datenanalyse zeigt, dass Wearable-Daten die COVID-19 Berichte um ca. 1 Woche vorhersagen können. Eine weitere Initiative des Lehrstuhls ist eine neuartige Verhaltenssimulation, die Annäherung zwischen Personen in einer virtuellen Welt beschreibt. Die Simulationsumgebung ermöglicht uns die Leistungsfähigkeit von digitaler und manueller Kontaktverfolgung zu ermitteln, sowie verschiedenen Interventionen zu untersuchen, wie die Schließung von Restaurants und Schulen.

Lehre

Der Lehrstuhl für Digital Health beteiligt sich an der curricularen Lehre in der Informatik, Nebenfach Medizin, sowie in der Medizintechnik mit Vorlesungen, Übungen, Seminaren und Praktika. Unter den Vorlesungsangeboten sind grundlegende Einheiten zu ubiquitärer Sensortechnologie, biomedizinischer Signalverarbeitung, Kontexterkenkung sowie ausgewählte Themen des maschinellen Lernens. Zusätzliche angewandte Lehrangebote umfassen Seminare und Laborpraktika zur Gestaltung von medizinischen Wearables, Apps, 3D Druck, sowie zu Beobachtungsstudien. Im Fach Medizintechnik bietet der Lehrstuhl Lehre für alle Studienrichtungen, einschließlich Gerätetechnik, Elektronik und Informatik. Disziplinübergreifende Themen für Bachelor- und Masterarbeiten sowie Promotionsthemen werden angeboten, die Elektronik und Informatik mit Medizin verbinden.

Ausgewählte Publikationen

Amft, O., Lopera Gonzalez, L.I., Lukowicz, P., Bian, S., and Burggraf, P. (2020). Wearables To Fight COVID-19: From symptom tracking to contact tracing. IEEE Pervasive Computing 19, 53–60.

Derungs, A., and Amft, O. (2020). Estimating wearable motion sensor performance from personal biomechanical models and sensor data synthesis. Nat Sci Rep 10.

Baronetto, A., Graf, L.S., Fischer, S., Neurath, M.F., and Amft, O. (2020). GastroDigitalShirt: A Smart Shirt for Digestion Acoustics Monitoring. In ISWC '20: Proceedings of the 2020 International Symposium on Wearable Computers, (Virtual Conference: ACM), pp. 17–21.

Lopera Gonzalez, L.I., Derungs, A., and Amft, O. (2019). A Bayesian Approach to Rule Mining. arXiv.org.

Schiboni, G., Suarez, J.C., Zhang, R., and Amft, O. (2020). DynDSE: Automated Multi-Objective Design Space Exploration for Context-Adaptive Wearable IoT Edge Devices. Sensors 20, 6104.

Tansaz, S., Baronetto, A., Zhang, R., Derungs, A., and Amft, O. (2019). Printing Wearable Devices in 2D and 3D: An Overview on Mechanical and Electronic Digital Co-design. IEEE Pervasive Computing 18, 38–50.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. GZ Yang, Imperial College London: Großbritannien

Prof. D. Kotz, Dartmouth College, Hannover, NH: USA

Prof. K. de Graf, Wageningen University: Niederlande

Prof. L. Chen, Ulster University: Großbritannien

Prof. Dr. I. Korhonen, TU Tampere: Finnland

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin

Adresse

Henkestraße 9-11
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522312
Fax: +49 9131 8522317
www.ipasum.med.fau.de

Direktor

Prof. Dr. med. Hans Drexler

Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Göen
Tel.: +49 9131 8526121
Fax: +49 9131 8522317
Thomas.Goen@fau.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, betriebliche Gesundheit, betriebliches Gesundheitsmanagement
- psychische Belastungen am Arbeitsplatz
- Versorgungsforschung

Struktur des Instituts

Professuren: 2
Beschäftigte: 51
• Ärzte: 7
• Wissenschaftler: 14
(davon drittmittelfinanziert: 12)
• Promovierende: 21

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
- biologisches Monitoring
- betriebliche Betreuung der FAU und des UK Erlangen (incl. Infektionsprävention)
- arbeitsmedizinische Betreuung der Lehrer an den nordbayerischen Schulen

Strukturelle Besonderheiten

- Leitung und wissenschaftliches Sekretariat der DFG-Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in Biologischem Material“
- Leitung und wissenschaftliches Sekretariat der DFG-Arbeitsgruppe „Analysen in Biologischem Material“
- Organisations- und Zertifizierungsstelle des Qualitätssicherungsprogrammes für humanbiologisches Monitoring

Forschung

Am Institut (IPASUM) werden die unterschiedlichen Aspekte der beruflichen und umweltbedingten Gefährdung des Menschen mit klinischen, naturwissen-

schaftlichen und soziologischen Methoden untersucht, um Qualität, Ausmaß der Gefährdung sowie Einflussfaktoren zu beschreiben und evidenz-basierte Präventionsmaßnahmen ableiten zu können. Die Forschungsansätze reichen von zellbiologischer Grundlagenforschung bis zur wissenschaftlichen Evaluierung der in der Praxis verwendeten Maßnahmen.

Arbeitsplatzbezogene Gesundheitsforschung

Folgeschäden, die sich aus chronischen Belastungen an Arbeitsplätzen bei den Beschäftigten ergeben, verursachen häufig erhebliche sozial-medizinische Probleme. Wir führen Feldstudien an Arbeitsplätzen durch, um physiologische und pathophysiologische Veränderungen weit im Vorfeld einer manifesten Erkrankung zu erfassen. Aktuelle Fragestellungen ergeben sich immer dann, wenn neue Arbeitstechniken oder Arbeitsstoffe eingeführt werden. Nach wie vor stellen allergische Erkrankungen, trotz deutlich verbesserter arbeitsplatzhygienischer Bedingungen, ein großes Problem dar. Ein Schwerpunkt der klinischen Arbeitsmedizin ist daher die Quantifizierung der Belastung und Beanspruchung durch toxische, sensibilisierende, mutagene und fortpflanzungsschädigende Arbeitsstoffe. In Felduntersuchungen werden die resultierenden Belastungen sowie die relevanten Belastungspfade (inhalative und dermale Expositionen) analysiert.

Förderung: gesetzliche Unfallversicherungsträger, Landesministerien, Bundesministerium für Arbeit und Soziales

Bevölkerungsbezogene Gesundheitsforschung

Im Bereich der klinischen Umweltmedizin werden die Exposition (Belastung) und die damit gegebenenfalls verbundenen Gesundheitsstörungen (Beanspruchung) quantifiziert sowie ein Kausalzusammenhang kritisch geprüft. Aufgabe des IPASUM ist u. a. schnell und adäquat zu reagieren, wenn in der Öffentlichkeit z. B. hohe Belastungen, beispielsweise durch PCB in öffentlichen Einrichtungen, Weichmacher in Medizinprodukten und Gebrauchsgegenständen oder Aluminium in Deodorants, registriert werden. Förderung: kommunale Behörden, Bayerisches Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit, Umweltbundesamt, Gesundheitsbehörden anderer Länder

Biomarker in der Arbeitsmedizin

PI: 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 adaptive in adverse Effekte übergehen. Mit verschiedenen Methoden werden die Datensätze für Modellierungen eingesetzt, um unterschiedliche Szenarien zu modellieren und den Übergang von einer adaptiven, reversiblen in eine adverse und irreversible Wirkung darzustellen.

In einem Teilprojekt des durch das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz geförderten Projektverbunds „Ultrafeine Partikel“ (UFP) wird die biologische Antwort auf UFP-Expositionen untersucht. Dafür wird ein state-of-the-art Air-Liquid Interface-Lungenmodell *in situ* mit Partikeln unterschiedlicher Größe und Zusammensetzung exponiert und die biologische Antwort mit einer Hochdurchsatz-Testbatterie und transkriptomischen sowie metabolomischen Methoden untersucht. Kooperationspartner: Comprehensive Molecular Analytics AG am Helmholtz Zentrum München

Dermatotoxikologie

Aktuell werden mehrere Projekte, die die Hautresorption beschreiben und quantifizieren, mit *in vitro* (statische Diffusionskammer, Mikrodiyalysen an frisch exzidierten menschlicher Haut) und *in vivo* Modellen (Mikrodiyalysen an Probanden) durchgeführt. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IPASUM arbeiten an der Beurteilung der Hautresorption im Rahmen der Stoffbewertung für 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 u. a. der Hand Eczema Score for Occupational Screenings (HEROS) entwickelt und validiert.

Molekulare Marker der Gefahrstoffbelastung und -beanspruchung

In mehreren Forschungsprojekten werden Verfahren zur quantitativen Erfassung von molekularen Markern der individuellen Gefahrstoffbelastung (Belastungsmonitoring), der Disposition bezüglich des Gefahrstoffmetabolismus und der Gefahrstoffwirkung (Suszeptibilitätsmonitoring) sowie der Wirkungen von Gefahrstoffen auf den Organismus (Biologisches Effektmonitoring) entwickelt und validiert. Einen besonderen Schwerpunkt stellt dabei das Addukt-Monitoring dar, bei dem die Reaktionsprodukte mutagener Substanzen quantifiziert werden. Die Wertigkeit der Biomarker wird in Studien untersucht, in denen Erkenntnisse über die Spezifität, Sensitivität und das toxikokinetische Verhalten gewonnen werden.

Förderung: DFG, Chemie-Wirtschaftsförderungsgesellschaft, Umweltbundesamt

Qualitätssicherung der molekularen Expositionserfassung

Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. organisiert das IPASUM das derzeit weltweit umfassendste externe Qualitätssicherungs-

programm für die Bestimmung arbeits- und umweltmedizinischer Biomarker. Im Berichtszeitraum wurde der 66. Ringversuch dieses Programmes abgeschlossen. Derzeit umfasst das Ringversuchsprogramm 190 Analysenparameter; über 200 Laboratorien weltweit (zwei Drittel davon international) nehmen jeweils an dem halbjährlich angebotenen Qualitätssicherungsprogramm teil.

Qualitätssicherung in der Gesundheitsförderung, betriebliche Gesundheit, betriebliches Gesundheitsmanagement

Innerhalb der letzten Jahre hat sich die Aufmerksamkeit für Themen der Betrieblichen Gesundheitsförderung und des Betrieblichen Gesundheitsmanagements (BGM) in Wissenschaft und Praxis stetig geschärft. Eine Vielzahl von öffentlichen und privatwirtschaftlichen Arbeitgebern engagiert sich auf diesem Gebiet und führt für ihre Belegschaft isoliert oder im Rahmen eines ganzheitlichen BGM Maßnahmen zur Gesundheitsförderung durch. Am IPASUM werden Konzepte zur nachhaltigen und systematischen Implementierung eines BGM entwickelt sowie Erfolgsevaluationen bezüglich Inhalte und Strukturen durchgeführt. Die praktische Umsetzung findet dabei nicht nur in direkten Projektarbeiten mit öffentlichen und privatwirtschaftlichen Arbeitgebern statt, sondern reicht bis zur Entwicklung bzw. dem Aufbau regionaler Netzwerke zur Thematik BGM bzw. Gesundheit am Arbeitsplatz.

Psychische Belastungen am Arbeitsplatz

Veränderte Arbeitswelten, wie z. B. durch Home-Office, zunehmende Digitalisierung der Arbeit, permanente Erreichbarkeit oder Arbeitsverdichtungseffekte führen zu einer Veränderung der Arbeitsbedingungen und des sozialen Miteinanders. So kam es in den letzten Jahren sowohl in Wissenschaft als auch Praxis zu einer stärkeren Fokussierung der psychischen Gesundheit bzw. Belastungen und Beanspruchungen am Arbeitsplatz. Am IPASUM wurde die Gefährdungsbeurteilung um den Aspekt psychischen Belastungen intensiv weiterentwickelt. So werden Inhalte und Durchführungsmethoden speziell für die Kleinunternehmen bis Mittelstand, aber auch für Settings wie Schule und Krankenhaus spezifiziert, weiterentwickelt, erprobt und validiert. Anhand der Auswertungsergebnisse werden Maßnahmen abgeleitet und Konzepte entwickelt, die wiederum auf ihren Erfolg hin evaluiert werden. Ziel dieser Projekte ist es, für Arbeitgeber Methoden und Konzepte zu entwickeln, damit diese ihre jeweilige Situation (selbstständig oder teilunterstützt) analysieren und gegebenenfalls verbessern können.

Versorgungsforschung

Im Bereich der Versorgungsforschung erfolgt u.a. das Projekt „Gesundheitsvorsorge an Schulen in Bayern“. Ziel ist die arbeitsmedizinische Betreuung an staatl. Schulen Bayerns zu verbessern sowie das Arbeitsmedizinische Institut für Schulen (AMIS Bayern) im Aufbau zu unterstützen. Kooperationspartner: Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der LMU München, AMIS Bayern (LGL).

Lehre

Die Mitarbeiter am IPASUM lehren in Pflicht- und Wahlfächern im Rahmen der curricularen Lehre in den Studiengängen Humanmedizin und Medical

Process Management. Neben den Kernfächern Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin werden die Querschnittsfächer Q3 und Q10 und die Berufsfelderkundung koordiniert. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Verma N, Pink M, Kersch C, Rettenmeier AW, Schmitz Spanke S. Benzo[a]pyrene mediated time and dose dependent alteration in cellular metabolism of primary pig bladder cells with emphasis on proline cycling. Arch Toxicol. 2019; 93: 2593–2602

Weistenhöfer W, Uter W, Bernet F, Drexler H. The tissue viability imaging system-Suitable method for discovering minimal skin changes in occupational screenings? Results of a cross-sectional field study. Skin Res Technol. 2019; 25(4): 553-563

Hiller J, Klotz K, Meyer S, Uter W, Hof K, Greiner A, Göen T, Drexler H. Systemic availability of lipophilic UV filters through dermal sunscreen exposure. Environ Int. 2019; 132: 105068

Eckert E, Purbojo A, Müller J, Rüffer A, Cesnjevar R, Göen T, Münch F. Plasticizer exposure of neonates by heart surgery. Toxicol Lett. 2020; 330:7-13

Kilo S, Wick J, Vijayan SM, Göen T, Horch RE, Ludolph I, Drexler H. Impact of physiologically relevant temperatures on dermal absorption of active substances - an ex-vivo study in human skin. Toxicol in vitro 2020; 68: 104954

Wischlitzki E, Amler N, Hiller J, Drexler H. Psychosocial risk management in the teaching profession: A systematic review. Saf Health Work. 2020; 11: 385-396

Internationale Zusammenarbeit

Dr. A. LeBlanc, Institute National de Santé Publique du Québec, Québec: Kanada

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

Dr. K. Jones, Health and Safety Laboratory (HSL), Buxton: Großbritannien

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

Prof. S. Fustinoni, Università degli Studi di Milano, Mailand: Italien

Mikrobiologisches Institut –

Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene

Lehrstuhl für Mikrobiologie und Infektionsimmunologie

Adresse

Wasserturmstraße 3/5
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8522281
Fax: +49 9131 8522573
www.mikrobiologie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Christian Bogdan

Ansprechpartnerin

Dr. rer. nat. Sonja Pötzsch
Tel.: +49 9131 8522571
Fax: +49 9131 8522573
sonja.poetzsch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Regulation angeborener Immunität bei Infektion und Entzündung
- angeborene Immunität, Makrophagen, Arginase und NO Synthase
- genetische und bakterielle Faktoren bei chronischer Entzündung
- Pathogenität von *Coxiella burnetii*
- mikrobielle Phosphatasen
- innate Lymphozyten und Tumornekrosefaktor bei der Leishmaniose
- Molekularbiologie der Malaria
- molekulare Mykologie
- Kontrolle der T-Zell-Antwort durch Zellen des angeborenen Immunsystems
- Pathogenität von Salmonellen und Mikrobiomanalysen

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 93
• Ärzte: 10
• Wissenschaftler: 12
(davon drittmittelfinanziert: 1)
• Promovierende: 15

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- akkreditierte klinisch-mikrobiologische Diagnostikabteilung
- mikrobiologischer Bereitschaftsdienst und Notfalldiagnostik rund um die Uhr
- klinisch-infektiologische Visiten auf Stationen des UK Erlangen mit Risikopatienten
- akkreditiertes Hygienelabor
- krankenhaushygienische Beratung und Betreuung des UK Erlangen
- Impf- und Reisemedizinische Sprechstunde des UK Erlangen

Forschung

In den einzelnen Arbeitsgruppen werden Fragestellungen der angeborenen und erworbenen Infektionsabwehr, der Erregervirulenz und der Entzündungsregulation mit immunologischen, zellbiologischen und molekularbiologischen Methoden bearbeitet. Untersucht werden Infektionen mit Bakterien (*Coxiellen*, *Listerien*, *Mykobakterien*, *Salmonellen*), Protozoen (*Leishmanien*,

Plasmodien) und Pilzen (*Aspergillus*). Das Mikrobiologische Institut verfügt über die dafür notwendigen Laboratorien, eine Hypoxiekammer für *in vitro* Analysen, Fluoreszenz- und Konfokalmikroskope, PCR-Maschinen zur quantitativen mRNA-Analyse, FACS-Geräte zur Durchflusszytometrie, Bilddokumentationssysteme sowie ein *next generation sequencing* Gerät.

Regulation angeborener Immunität bei Infektion und Entzündung

PI: Prof. Dr. R. Lang

Zentrale Fragestellung ist, wie protektive Immunantworten gegen Infektionserreger erzeugt werden, ohne gleichzeitig pathologische Entzündungen auszulösen. Vor kurzem konnten eine essenzielle Funktion von TLR-MyD88 in der Immunantwort gegen *Coxiella burnetii* nachweisen und ein Mausmodell für die Untersuchung des Q-Fiebers etablieren. *Mycobacterium tuberculosis* ist ein weiterer wichtiger intrazellulärer Erreger. Die Arbeitsgruppe untersucht die Funktion von C-Typ Lektinrezeptoren in der Erkennung von Bestandteilen der mykobakteriellen Zellwand, beispielsweise des Cordfaktors TDM durch MINCLE. Dabei standen bisher die Aktivierung von Makrophagen sowie die Induktion von Th1/Th17-Antworten durch MINCLE im Fokus. Derzeit wird untersucht, inwieweit der Cordfaktor Makrophagen zum Vorteil des Erregers umprogrammiert und welchen Einfluss die Zytokine IL-4 und TNF auf die Expression und Funktion von C-Typ Lektinrezeptoren haben.

Angeborene Immunität, Makrophagen, Arginase und NO Synthase

PI: Prof. Dr. C. Bogdan

Stickstoffmonoxid (NO), das in Makrophagen und anderen Zellen durch die Interferon- γ induzierbare NO-Synthase (iNOS) aus der Aminosäure Arginin synthetisiert wird, ist ein wichtiges Molekül zur Abwehr von intrazellulären Erregern und ein zentraler Regulator des Immunsystems. Das Enzym Arginase kann die enzymatische Aktivität von iNOS hemmen, da beide Enzyme das gleiche Substrat benutzen. Die Arginase-Reaktion ist aber auch Ausgangspunkt für die Synthese von Polyaminen, die für Wachstum und die Differenzierung von Zellen benötigt werden. Die Forschungsarbeiten der Gruppe untersuchen, durch welche Mechanismen die Wirtszell- und die Parasitenarginase an der Entstehung der kutanen Leishmaniose (*L. major*, *L. mexicana*) und an der lebenslangen Persistenz von Leishmanien beteiligt sind und wie sie die Resolution behindern. Darüber hinaus widmet sich die Gruppe der Frage der Wechselwirkung zwischen iNOS/Arginase und dem Eisenmetabolismus sowie der antimikrobiellen und immunoregulativen Funktion von reaktiven Chlorintermediaten.

Genetische und bakterielle Faktoren bei chronischer Entzündung

PI: Prof. Dr. J. Mattner

Autoimmunantworten und entzündliche Prozesse im Darm und in der Leber resultieren aus einer Kombination von komplexen genetischen Prädispositionsfaktoren und bestimmten Umwelteinflüssen. Obwohl die vom Immunsystem erkannten Autoantigene oftmals ubiquitär im Körper exprimiert werden, verlaufen die Entzündungsprozesse häufig gewebe-spezifisch. In diesem Zusammenhang befasst sich die Arbeitsgruppe zum einen mit genetischen und immunologischen Faktoren (z. B. CD101, Arginase 1 und 2), die die Entzündungsantworten in der Darmschleimhaut und in der Leber regulieren. Zum anderen wird die Rolle von mikrobiellen Antigenen in der Entwicklung von Autoimmunantworten mit Hilfe von Gendelektionsstrategien untersucht.

Pathogenität von *Coxiella burnetii*

PI: PD Dr. A. Lührmann

Das obligat intrazelluläre Bakterium *Coxiella burnetii* ist der Erreger des Q-Fiebers. Diese zoonanthropontische Erkrankung ist in der harmlosesten Variante durch grippeartige Symptome charakterisiert, kann aber auch mit einer akuten Lungenentzündung einhergehen. Besonders gefürchtet ist das chronische Q-Fieber, welches sich meistens in Form einer Endokarditis manifestiert. In der Arbeitsgruppe wird untersucht, wie sich die *C. burnetii* Infektion zu einer chronischen Entzündung entwickelt. Dazu analysieren wir sowohl Wirtszellfaktoren als auch bakterielle Faktoren, die für die Etablierung der *C. burnetii*-enthaltenden Vakuole und die Erregervermehrung essentiell sind. Darüber hinaus charakterisiert die Arbeitsgruppe die molekularen Mechanismen der Virulenzfaktoren von *C. burnetii*, insbesondere von solchen mit anti-apoptotischer Wirkung.

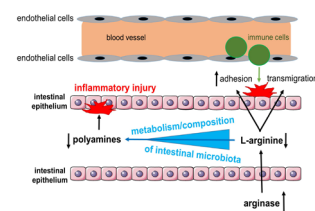


Abbildung: Übersicht über die pathologischen Veränderungen im Darm, die durch Arginase-Expression und anschließenden L-Arginin-Mangel induziert werden. Der Verbrauch von L-Arginin durch Arginase senkt die Diversität der intestinalen Mikrobiota und die Produktion von Polyaminen, was zu einer verstärkten Adhäsion und Extravasation von entzündlichen Immunzellen und einer beschleunigten intestinalen Epithelverletzung führt. (Adaptiert von Baier et al., JCI 2020)

Mikrobielle Phosphatasen

PI: 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 pathogenfreundliche Umgebung generiert wird. Die Arbeitsgruppe arbeitet derzeit mit zwei klinisch relevanten humanpathogenen Erregern: (a) dem Bakterium *Listeria monocytogenes*, das eine Lebensmittelvergiftung verursacht, und (b) dem Erreger der kutanen Leishmaniose, *Leishmania major*.

Innate Lymphozyten und Tumornekrosefaktor bei der Leishmaniose

PI: PD Dr. U. Schleicher

Innate Lymphozyten sind nach Infektion mit *Leishmania* Parasiten an der frühen Immunreaktion beteiligt. Die Arbeitsgruppe erforscht im Mausmodell der kutanen und viszeralen Leishmaniose, welche Bedeutung die verschiedenen Subpopulationen von sogenannten „innate lymphoid cells“ (ILC) für die Abwehr einer Leishmaniose haben und durch welche Signale ihre Effektorfunktionen ausgelöst und beeinflusst werden. Auch im Humansystem wird die Prävalenz und Aktivierung dieser Zellen durch Leishmanien studiert. Des Weiteren untersucht die Gruppe über welche protektiven Mechanismen das Zytokin Tumor Nekrose Faktor (TNF) zum klinischen Ausheilen einer *Leishmania major* Infektion beiträgt. Im Fokus steht hier auch die Rolle von nicht-hämatopoetischen Zellen.

Molekularbiologie der Malaria

PI: Dr. M. Petter

Die Pathogenese der Malaria hängt von verschiedenen zellulären Prozessen im Lebenszyklus der Parasiten ab, die jeweils vielversprechende Ansatzpunkte für therapeutische Interventionen und die Impfstoffentwicklung darstellen. Dazu gehören die Invasion von Wirtszellen, die Expression von Virulenzfaktoren sowie die Differenzierung von sexuellen Stadien, die von der Anopheles-Mücke als Vektor übertragen werden. Die Arbeitsgruppe untersucht die molekularen Mechanismen der transkriptionellen Kontrolle dieser für den Parasiten lebenswichtigen Vorgänge. Im Fokus steht dabei die funktionelle und mechanistische Charakterisierung von Chromatin-assoziierten Faktoren, wie dem Bromodomänenprotein PfBDP1, welches über die Bindung von acetylierten Histonen zur epigenetischen Genregulation in Malariaparasiten beiträgt.

Molekulare Mykologie

PI: Prof. Dr. S. Krappmann

Infektionen durch ubiquitäre Schimmelpilze der Gattung *Aspergillus*, insbesondere *A. fumigatus*, stellen eine unter Umständen lebensbedrohliche Komplikation für immunsupprimierte Patienten dar. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Charakterisierung pilzspezifischer Virulenzdeterminanten, wie z. B. Stoffwechselleistungen oder sezernierten Effektoren, die es *A. fumigatus* ermöglichen, einen Wirt zu infizieren. Darüber hinaus ist der sexuelle Vermehrungszyklus dieses Ascomyzeten und dessen Einfluss auf den pilzlichen Sekundärmetabolismus Gegenstand aktueller Forschungen. Gemeinsame Forschungsaktivitäten mit Prof. Dr. D. Vöhringer (Infektionsbiologische Abteilung) widmen sich der Wechselwirkung von *A. fumigatus* mit eosinophilen Granulozyten, die im Kontext

allergischer Reaktionen auf diesen Pilz von Bedeutung sind.

Kontrolle der T-Zell-Antwort durch Zellen des angeborenen Immunsystems

PI: Dr. Christian Schwartz

Angeborene Immunzellen initiieren und prägen adaptive Immunantworten bei Infektionen und Entzündungen. Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) ist ein wichtiger Regulator der T-Zell-Antwort - mit sowohl hemmenden als auch aktivierenden Eigenschaften. Verschiedene angeborene Immunzellen, darunter dendritische Zellen, Makrophagen und angeborene lymphoide Zellen vom Typ 2 (ILC2), exprimieren PD-L1 und interagieren mit T-Helferzellen. Wir untersuchen die zellspezifische Funktion dieses Immun-Checkpoint-Moleküls während Typ-2-polarisierten Immunantworten, die bei der Homöostase von Fettgewebe und Helmintheninfektionen auftreten. Außerdem untersuchen wir die mikrobiellen Faktoren, die die PD-L1-Expression auf angeborenen Zellen während der Entzündung regulieren.

Pathogenität von Salmonellen und Mikrobiomanalysen

PI: Dr. R. Gerlach

Salmonellosen sind eine der am häufigsten auftretenden bakteriellen Infektionskrankheiten weltweit und auch in Deutschland. Die Arbeitsgruppe untersucht molekulare Mechanismen, die der Pathogenität von *Salmonella enterica* zu Grunde liegen. Im Fokus stehen dabei insbesondere bakterielle Sekretionssysteme. Sekretionssysteme spielen eine entscheidende Rolle für die Pathogenität, da Salmonellen mit diesen Strukturen und deren Substraten mit Wirtszellen oder anderen Bakterien in Wechselwirkung treten können. Weiterhin untersucht die Arbeitsgruppe den Einfluss von wirtsspezifischen Milieufaktoren auf die Regulation und Funktion von *Salmonella*-Virulenzfaktoren. Umweltsignale, wie z.B. verringerter Sauerstoff, spielen eine entscheidende Rolle für die Wirtszell-Erkennung sowie die erfolgreiche Adaptation der Bakterien an verschiedene Habitate im Wirt. Für die erfolgreiche Kolonisierung müssen Salmonellen und andere Infektionserreger auch die Barrierefunktion der Wirtsmikrobiota überwinden. Ein weiterer Fokus der Arbeitsgruppe liegt daher in der Analyse der Mikrobiota-Zusammensetzung von Mensch und im Tiermodell mit und ohne Infektionskontext.

Lehre

Die Beschäftigten des Institutes unterrichten Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin, Biologie und Pharmazie im Rahmen der curricularen Lehre. Hervorzuheben sind die immunologische Hauptvorlesung im Masterstudiengang „Molekulare Medizin“, die Lehrmodule des Elitestudiengangs „Integrated Immunology“ (M.Sc.) sowie die interdisziplinäre Lehre im Bereich des Querschnittsfaches „Infektiologie und Immunologie“. In Zusammenarbeit mit dem Virologischen Institut ist das Institut Organisator einer regionalen, infektiologischen Fortbildungsreihe für Ärztinnen und Ärzte. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Baier J., Gansbauer M., Giessler C., Arnold H., Muske M., Schleicher U., Lukassen S., Ekici A., Rauh M., Daniel C., Hartmann A., Schmid B., Tripal P.,

Dettmer K., Oefner P.J., Atreya R., Wirtz S., Bogdan C. and Mattner J. 2020. Arginase impedes the resolution of colitis by altering the microbiome and metabolome. *J Clin Invest.* 130. 11: 5703-5720

Hayek I, Fischer F, Schulze-Lührmann J, Dettmer K, Sobotta K, Schatz V, Kohl L, Boden K, Lang R, Oefner PJ, Wirtz S, Jantsch J, Lührmann A. (2019) Limitation of TCA-cycle intermediates represents an oxygen-independent nutritional antibacterial effector mechanism of macrophages. *Cell Reports* 26: 3502-3510.

Saunders SP, Floudas A, Moran T, Byrne CM, Rooney MD, Fahy CMR, Geoghegan JA, Iwakura Y, Fallon PG, Schwartz C. Dysregulated skin barrier function in Tmem79 mutant mice promotes IL-17A-dependent spontaneous skin and lung inflammation. *Allergy.* 2020 Jul 9;75(12): 3216-3227.

Paduch K, Debus A, Rai B, Schleicher U*, and Bogdan C*. (2019). Resolution of Cutaneous Leishmaniasis and Persistence of *Leishmania major* in the Absence of Arginase 1. *J Immunol* 202(5):1453-1464

Binder J, Shadkhan Y, Oshero N, Krappmann S. The essential thioredoxin reductase of the human pathogenic mould *Aspergillus fumigatus* is a promising antifungal target. *Front Microbiol* 2020, 11: 1383

Tang J., Chisholm S.A., Yeoh L.M., Gilson P.R., Papenfuss A.T., Day K.P., Petter M. and Duffy M.F. 2020. Histone modifications associated with gene expression and genome accessibility are dynamically enriched at *Plasmodium falciparum* regulatory sequences. *Epigenetics Chromatin.* 13. 1: 50

Schick, J., J. Schafer, C. Alexander, S. Dichtl, P. J. Murray, D. Christensen, U. Sorg, K. Pfeffer, U. Schleicher, and R. Lang. 2020. Cutting Edge: TNF Is Essential for Mycobacteria-Induced MINCLE Expression, Macrophage Activation, and Th17 Adjuvanticity. *Journal of immunology* 205: 323-328.

Internationale Zusammenarbeit

Dr. R. Ostuni, San Raffaele Telethon Institute for Gene Therapy, Milano: Italy

Paul A. Beare (Coxiella Pathogenesis Section, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, Montana, USA

Prof. N. Oshero, Sackler School of Medicine, Tel-Aviv University: Israel

Prof. G. Weiss, University of Innsbruck, Innsbruck: Austria

Prof. Dr. L. Wicker, University of Oxford – Medical Sciences Division, UK

Dr. G. Superti-Furga, Research Center for Molecular Medicine or the Austrian Academy of Science, Vienna, Austria.

Prof. P. Fallon, Trinity Biomedical Sciences Institute, School of Medicine, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

Dr. M. Duffy, University of Melbourne

Prof. P. Andersen, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

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 8522573
sonja.poetzsch@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Immunantworten gegen Wurmparasiten und Allergene
- Entwicklung und Funktion von eosinophilen und basophilen Granulozyten
- Plastizität von ILC2 und alternativ aktivierten Makrophagen
- IgE Antwort und Keimzentrumsreaktion

Struktur der Abteilung

Professuren: 1
Beschäftigte: 9
• Wissenschaftler: 2
(davon drittmittelfinanziert: 2)
• Promovierende: 5

Forschung

Die Forschung an der Infektionsbiologischen Abteilung beschäftigt sich mit Fragestellungen zur Regulation der Immunantwort gegen Wurmparasiten und Viren. Außerdem werden Mechanismen der immunologischen Toleranz untersucht. Durch Verwendung verschiedener Infektionsmodelle und genetisch veränderter Mausstämmen werden grundlegende Zusammenhänge im Kontext einer protektiven Immunantwort aufgeklärt.

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, Typ 2 innate lymphoid cells (ILC2), alternativ aktivierten Makrophagen (AAM), 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. Beschäftigte der Infektionsbiologischen Abteilung konnten 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.

Rolle des ITT-Motivs im zytoplasmatischen Teil des IgE B-Zellrezeptors für die Regulation der IgE Antwort

In einem Teilprojekt des Transregio SFB TRR130 haben wir in Kollaboration mit Niklas Engels und Jürgen Wienands (Uni Göttingen) die Rolle des ITT-Motivs im zytoplasmatischen Teil des IgE-B-Zellrezeptors (BZR) untersucht. Dazu verglichen wir die primäre und sekundäre Immunantwort gegen den Wurmparasiten *Nippostrongylus brasiliensis* in Wildtypmäuse und Mäusen, bei denen der zytoplasmatische Teil des IgE-BZR deletiert war bzw. das ITT-Motiv darin inaktiviert worden war. Es zeigte sich, dass das ITT-Motiv sowohl für die effiziente Expression des IgE-BZR auf der Zelloberfläche von Plasmazellen als auch für die Zunahme IgE-produzierender Plasmazellen nach Infektion wichtig ist. Künftig wollen wir die Funktion des IgE-BZR auf Plasmazellen weiter charakterisieren.

Identifikation STAT6 regulierter Gene und Proteine in B Zellen

Wir haben vor einiger Zeit festgestellt, dass der Transkriptionsfaktor STAT6 in B-Zellen eine wichtige Rolle für die Keimzentrumsreaktion spielt. Im Folgenden haben wir nun vergleichende Transkriptom- und Proteomanalysen von wild-typ und STAT6-defizienten B-Zellen durchgeführt. Dabei konnten wir feststellen, dass über 200 mRNAs STAT6-abhängig über 3-fach stärker exprimiert werden, während 149 mRNAs über 3-fach geringer exprimiert werden. In Zusammenarbeit mit Prof. Warscheid (Uni Freiburg) konnten wir zeigen, dass die meisten STAT6-induzierten Protein auf transkriptioneller Ebene reguliert werden. Wir arbeiten aktuell an der funktionellen Charakterisierung einiger Gene aus diesem Screening.

Ausserdem haben wir transgene Mäuse hergestellt, die eine konstitutiv aktive Form von STAT6 in B-Zellen exprimiert. Diese CD19Cre_STAT6^{vt} Mäuse werden zurzeit charakterisiert, um die Rolle von STAT6 in B-Zellen besser zu verstehen. Dabei zeigte sich, dass B Zellen aus CD19Cre_STAT6^{vt} Mäusen eine größere Dichte von CD23 (niedrig-affiner IgE Rezeptor) auf der Oberfläche exprimieren. Ausserdem sind mehr

Keimzentrums-B-Zellen mit einem B-Zellrezeptor vom IgG1 Typ vorhanden. Diese Mäuse werden nun nach Infektion mit Lymphozytärem Choriomeningitis Virus (LCMV) daraufhin untersucht, ob konstitutiv aktives STAT6 den Immunglobulin Klassenwechsel nach Virusinfektion zugunsten von IgG1 und IgE beeinflusst.

Regulation der durch den Schimmelpilz *Aspergillus fumigatus* ausgelösten allergischen Lungenentzündung

In Kollaboration mit Sven Krappmann (FAU Erlangen-Nürnberg) haben wir die Rolle von Th2-Zellen und eosinophilen Granulozyten im Mausmodell der allergischen Lungenentzündung untersucht. Dabei zeigte sich, dass die wiederholte intranasale Applikation geringer Mengen an Pilzsporen zu einer massiven Infiltration von eosinophilen Granulozyten in die Lunge führt. Dieser Effekt ist abhängig von der IL-4/IL-13 Sekretion von Th2 Zellen. Andererseits konnten wir zeigen, dass eosinophile Granulozyten die Anzahl von Th2 Zellen im Lungenparenchym steigern. In einem DFG finanzierten Projekt untersuchen wir nun die direkte Interaktion von *A. fumigatus* mit eosinophilen Granulozyten

Regulation protektiver Immunität gegen Helminthen über STAT6 in gastrointestinalen Epithelzellen

Die Rolle von intestinalen Epithelzellen bei der Abwehr von Helminthen ist bisher wenig untersucht worden. Nach Infektion von Mäusen mit dem Helminthen *Nippostrongylus brasiliensis* findet eine STAT6-abhängige starke Zunahme von Becherzellen, Tuftzellen und Panethzellen im Dünndarm statt. Um zu untersuchen, ob aktiviertes STAT6 in intestinalen Epithelzellen für eine Abwehr der Würmer ausreichend ist, haben wir transgene Mäuse hergestellt, bei denen eine konstitutiv aktive Form von STAT6 in intestinalen Epithelzellen exprimiert wird. Diese VillinCre_STAT6^{vt} Mäuse zeigen eine besonders effiziente Immunantwort, die selbst in Abwesenheit von T-Zellen sehr gut funktioniert. Im Folgenden wollen wir die STAT6-regulierten Gene in intestinalen Epithelzellen identifizieren und charakterisieren.

Identifikation und Depletion alternativ aktivierter Makrophagen

Wir haben eine Mauslinie hergestellt, mit der wir RELM α -exprimierende Zellen durch Expression eines fluoreszenten Proteins im Gewebe sichtbar machen können. Da RELM α vor allem in alternativ aktivierten Makrophagen (AAM) exprimiert wird, können wir AAM in verschiedenen Organen durch Histologie und Durchflusszytometrie nachweisen. Dabei zeigte sich, dass AAM im unbehandelten Tier vor allem im Fettgewebe, Bauchhöhle und Darmgewebe lokalisiert sind. Durch Verpaarung mit einer konditionellen Diphtherietoxin exprimierenden Linie konnten wir AAM gezielt während einer Infektion mit *N. brasiliensis* depletieren. So konnten wir feststellen, dass AAM nicht nur für die protektive Immunität nach Zweitinfektion wichtig sind, sondern auch einen

schweren Verlauf der Infektion verhindern, indem sie den induzierten Lungenschaden begrenzen.

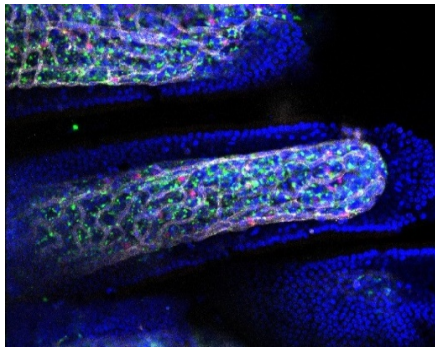


Abb. 1: Immunfluoreszenzfärbung des Dünndarms von naiven RELM α Reportermäusen. Grau: Endothelzellen (anti-CD31), grün: Makrophagen (anti-CD68), rot: RELM α _tdTomato, blau: DAPI.

Lehre

Die Infektionsbiologische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Humanmedizin und Molekularen Medizin sowie verschiedenen Lehrveranstaltungen der naturwissenschaftlichen Fakultät. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Schubart C, Krljanac B, Otte M, Symowski C, Martini E, Günther C, Becker C, Daniel, C, and Voehringer D. 2019. Selective expression of constitutively activated STAT6 in intestinal epithelial cells promotes differentiation of secretory cells and protection against helminths. *Mucosal Immunol* 12:413-424

Eberle JU*, Radtke D*, Nimmerjahn F, and Voehringer D. 2019. Eosinophils Mediate Basophil-Dependent Allergic Skin Inflammation in Mice. *J Invest Dermatol* 139:1957-1965.

Krljanac B, Schubart C, Naumann R, Wirtz S, Culemann S, Krönke G, and Voehringer D. 2019. RELM α expressing macrophages protect from fatal lung damage and reduce parasite burden during helminth infection. *Sci Immunol* May 24;4(35).

Symowski C and Voehringer D. 2019. Th2 cell-derived IL-4/IL-13 promote ILC2 accumulation in the lung by ILC2-intrinsic STAT6 signaling. *Eur. J. Immunol.* 49:1421-1432.

Schmitt MER, Lutz J, Haase P, Bösl M, Wienands J, Engels N, Voehringer D. 2020. The B cell antigen receptor of IgE-switched plasma cells regulates memory IgE responses. *J Allergy Clin Immunol* 146:642-651.

Dietschmann A, Schrufer S, Krappmann S, and Voehringer D. 2020. Th2 cells promote eosinophil-independent pathology in a murine model of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur. J. Immunol.* 50:1044-1056.

Internationale Zusammenarbeit

Dr. Benjamin Dewals, University of Liège, Liège, Belgien

Dr. Jessica Strid, Imperial College London, London, UK

Dr. J. Kitaura, Universität Tokio, Tokio, Japan

Dr. Andrew McKenzie, MRC Cambridge, Cambridge, UK

Dr. Padraic Fallon, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland

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

- neuropathologische Klassifikation fokaler Epilepsien des Menschen
- epigenetische Mechanismen der Epileptogenese
- molekulare Myopathologie
- Deep Learning Morphology

Struktur des Instituts

Professuren: 2
Beschäftigte: 17
• Ärzte: 4
• Wissenschaftler: 4
• (davon drittmittelfinanziert: 3)
• Promovierende: 2

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- europäisches Referenzzentrum für Neuropathologie bei seltenen Epilepsien (European Reference Network „EpiCare“)
- neuropathologisches Referenzzentrum für Epilepsie-Chirurgie
- European Epilepsy Brain Bank
- Mitglied des kollegialen Gremiums des Deutschen Hirntumor-Referenzzentrums
- Mitglied des kollegialen Gremiums des Neuromuskulären Referenzzentrums der Deutschen Gesellschaft für Neuropathologie und Neuroanatomie

Forschung

Das Neuropathologische Institut beschäftigt sich wissenschaftlich mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems und der Skelettmuskulatur. Unsere international ausgewiesenen Forschungsschwerpunkte liegen im Bereich der Epilepsie und Muskelerkrankungen. Unsere Forschungsarbeiten werden durch extramurale und kompetitiv vergebene Drittmittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft und der Europäischen Union finanziell unterstützt.

Neuropathologische Klassifikation Epilepsie-assoziiierter Gehirnläsionen des Menschen

PI: Prof. Dr. I. Blümcke
Der wissenschaftliche Schwerpunkt fokussiert sich auf die Erforschung von Therapie-refraktären, fokalen Epilepsien des Menschen.

Uns interessiert vor allem die molekulare Pathogenese Epilepsie-assoziierten Gehirnläsionen, z. B. die Hippocampusklerose, glioneuronale Tumoren und fokale kortikale Dysplasien (FCD). Die 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). Wir haben die European Epilepsy Brain Bank gegründet und können mittlerweile auf eine histopathologische Datensammlung von über 10.000 Epilepsie-chirurgischen Resektaten aus 40 Zentren in 18 europäischen Ländern zurückblicken. Im European Reference Network für seltene und schwer behandelbare Epilepsien „EpiCare“ leiten wir den Aufbau einer kollaborativen digitalen Referenz-Histopathologie-Plattform. In einem weiteren DFG-geförderten Projekt erstellen wir ein umfassendes genetisches Profil aller Epilepsie-assoziierten Läsionen um langfristig eine Panel-Analyse für somatische Mutationen und eine integrierte Genotyp-Phänotyp-Diagnostik zu etablieren. Diese Arbeiten erfolgen in enger Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Genetik an der Universität Köln und der Cleveland Clinic in den USA.

Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, EU

Epigenetische Mechanismen der Epileptogenese

PI: PD Dr. K. Kobow

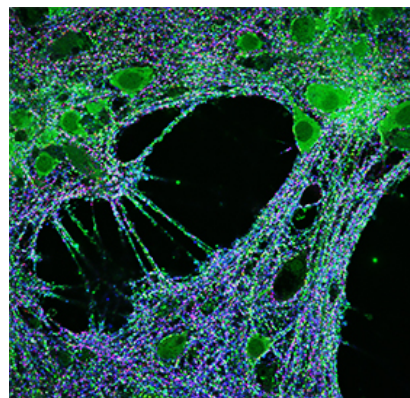


Fig 1: Neuronales Zellkulturmodell „Epilepsy in a dish“. Triple-Fluoreszenzmikroskopie einer Antikörperfärbung gegen VGLUT1 (blau, Darstellung exzitatorischer Synapsen), VGAT (grün; Darstellung inhibitorischer Synapsen), und Bassoon (rot, Darstellung aktiver Präsynapsen). Mit freundlicher Genehmigung von Lucas Hoffmann.

Der Schwerpunkt unserer Arbeiten liegt in der Analyse genomischer DNA Methylierungsprofile, sowie anderer epigenetischer Steuerungsmechanismen, wie z. B. Histonmodifikationen

oder miRNA, welche an der Epilepsie-Entstehung beteiligt sind. Außerdem beschäftigen wir uns mit der Analyse der therapeutisch nutzbaren Effekte durch ketogene Diät. Neben der Untersuchung Epilepsie-chirurgischer Gehirngewebe haben wir ein experimentelles Zellkulturmodell aus dem Hippocampus der Ratte etabliert, in welchem wir epigenetische Genregulation in zeitlicher Abhängigkeit von gesteigerter neuronaler Aktivität entschlüsseln können. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Etablierung eines DNA-Methylierungs-Classifiers, der epigenetische Profile von Epilepsie-chirurgischen Gewebeproben nutzt, um Ähnlichkeiten zwischen Proben in Abhängigkeit der jeweiligen Pathologie zu identifizieren und die Proben entsprechend zu klassifizieren. Dies kann zur Unterstützung einer integrativen Genotyp-Phänotyp Diagnostik eingesetzt werden. Gemeinsam mit der AG „Deep Learning Morphology“ möchten wir die Integration epigenetischer und histomorphologischer Datensätze nutzen, um neue Biomarker für Diagnostik und Therapie zu etablieren.

Deep Learning Morphology

PI: PD Dr. S. Jabari

Das Neuropathologische Institut hat eine Arbeitsgruppe etabliert, die sich mit maschinellem Lernen in der digitalen Pathologie beschäftigt. Das langfristige Ziel ist mithilfe von bioinformatischen „Deep-Learning“ Programmen aus histo-pathologischen Gewebeproben Biomarker für die Diagnostik und Therapie zu generieren. Für das Training unserer eigens entwickelten neuronalen Netzwerke stehen uns einerseits Gewebeschnitte mit konventioneller H&E Färbung als auch genetische und epigenetische Profile aus über 10.000 Datensätzen der European Epilepsy Brain Bank zur Verfügung. Konventionelle histologische Präparate werden in sogenannte „whole slide images (WSI)“ digitalisiert, die aufgrund ihrer enormen Datengröße von bis zu mehreren GByte in kleine Bildkacheln aufgeteilt werden. Wir trainieren das neuronale Netzwerk um die Bilder und molekulare Daten korrekt zu klassifizieren. Hierbei wird mittels SHAP (SHapley Additive exPlanations), einem spieltheoretischen Ansatz, die Wichtigkeit der einzelnen Parameter für die jeweilige Entscheidung des neuronalen Netzwerkes nachvollziehbar gemacht. Die Leistung des neuronalen Netzwerkes wird anhand des Testdatensatzes evaluiert. Diese Arbeiten fokussieren zunächst auf Epilepsie-assoziierte Tumoren, um später auf das gesamte Spektrum der Epilepsie-assoziierten Läsionen übertragen zu werden.

Förderung: IZKF

Molekulare Myopathologie

PI: Prof. Dr. R. Schröder

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Untersuchung der Krankheitsentstehung von myofibrillären Muskelerkrankungen. Diese genetisch bedingten Myopathien und Kardiomyopathien

sind morphologisch durch das Vorkommen von pathologischen Eiweißaggregaten innerhalb der quergestreiften Muskelzellen gekennzeichnet. Eine kausale Therapie für die fortschreitenden und häufig tödlich verlaufenden Erkrankungen besteht derzeit nicht. Der Themenschwerpunkt der Arbeitsgruppe ist die Generierung und Charakterisierung von transgenen Maus- und Zellkulturmodellen für die Desmin-, und Filamin- C-assoziierten Myopathien und Kardiomyopathien. Die klinischen, morphologischen, biochemischen und molekulargenetischen Analysen an diesen Modellen liefern wesentliche Einblicke in die sequentielle und kausale Entstehung von pathologischen Proteinaggregationen und die progressive Schädigung der quergestreiften Muskulatur bei diesen Erkrankungen. Diese Analysen sind die Basis für die Validierung neuer und zielgerichteter Therapieansätze. Förderung: Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V., Association Française contre les Myopathies.

Lehre

Das Neuropathologische Institut beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin sowie dem Studiengang Molekulare Medizin. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Q5 (klinisch-pathologische Konferenz) zusammen mit den Kliniken für Neurochirurgie und Neurologie. Zudem laden wir regelmäßig zur International Summer School for Neuropathology and Epilepsy Surgery ein. Die 10. Summer School fand vom 24.7.-27.7.2019 an der UNICAMP in Campinas (Brasilien) statt. Die 11. und 12. Summer Schools mussten 2020 aufgrund der Corona-Pandemie auf 2021 verschoben werden. Insgesamt haben wir bereits über 300 Teilnehmer aus über 40 Ländern in unseren Summer Schools zum Thema Epilepsie-assoziiierter Gehirnläsionen in praktischen Workshops am Mikroskop und mithilfe innovativer digitaler Pathologie-Programme ausgebildet. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Herrmann et al. H, Dual Functional States of R406W-Desmin Assembly Complexes Cause Cardiomyopathy With Severe Intercalated Disc Derangement in Humans and in Knock-In Mice. *Circulation*. 2020;142:2155–2171.

Kobow et al. Mosaic trisomy of chromosome 1q in human brain tissue associates with unilateral polymicrogyria, very early-onset focal epilepsy, and severe developmental delay. *Acta Neuropathol*. 2020 Dec;140(6):881-891

Kobow et al. Genomic DNA methylation distinguishes subtypes of human focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 2019 Jun;60(6):1091-1103

Kubach et al. Same same but different: A Web-based deep learning application revealed classifying features for the histopathologic distinction of cortical malformations. *Epilepsia*. 2020 Mar;61(3):421-432

Lamberink et al. European Epilepsy Brain Bank

writing group; study group; European Reference Network EpiCARE. Seizure outcome and use of antiepileptic drugs after epilepsy surgery according to histopathological diagnosis: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):748-757

Internationale Zusammenarbeit

Prof. F. Cendes, Department of Neurology, UNICAMP, Campinas: Brasilien

Prof. A. El-Osta, The Alfred Center, Monash University, Melbourne: Australien

Drs. D.Lal, I.Wang, L.Jehi und I.Najm; Epilepsy Center, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio: USA

Dr. J. Zurmanova, Dept. of Physiology, Charles University Prag: Tschechien

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.med.fau.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 als Triebkraft der Metastasierung
- EMT-Aktivatoren in tumorassoziierten Fibroblasten (CAF) und Makrophagen (CAM)
- nukleäre Kofaktoren des tumorigenen EMT-Aktivators ZEB1
- Rolle des EMT-Aktivators ZEB1 in Pankreasentwicklung und -homöostase
- Rolle des EMT-Aktivators ZEB1 in Skelettentwicklung und Osteosarkomen
- EMT Transkriptionsfaktoren als Regulatoren des Zell-Metabolismus und der DNA-Reparatur
- EMT-abhängige transkriptionelle Enhancer in der Krebsmetastasierung

Struktur des Lehrstuhls

Professur: 1
Beschäftigte: 15

- Ärzte: 1
- Wissenschaftler: 5
- (davon drittmittelfinanziert: 4)
- Promovierende: 4

Strukturelle Besonderheit

Geschäftsführender Direktor des Nikolaus-Fiebiger-Zentrums (NFZ) im Wechsel mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin II

Forschung

Der Schwerpunkt der Forschungsarbeiten liegt auf der Entstehung und Ausbreitung von Krebs-erkrankungen, insbesondere auf molekularen Mechanismen der Tumorerkrankung und Metastasierung. Ziel ist die Entwicklung neuer Therapiekonzepte zur Bekämpfung dieser Prozesse. Dabei nutzt die Arbeitsgruppe zell-/molekularbiologische, epigenetische und genetische Methoden, Zellkultur- und Tiermodelle sowie Analysen von humanen Tumorproben und Patientendaten. Im Fokus stehen gastrointestinale Tumorerkrankungen (v.a. Pankreas- und Darmkrebs), es werden aber auch andere Tumoren (z. B. Osteosarkom, Brust- und Lungenkrebs) in die Forschung mit einbezogen.

Zelluläre Plastizität als Triebkraft der Metastasierung

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

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. In vielen Fällen liegt dieser zellulären Plastizität ein von uns identifizierter molekularer Motor – der ZEB1/miR-200 Feedback-Loop – zugrunde. Dabei aktiviert die transiente Expression von Zeb1 in Tumorzellen eine partielle epitheliale-mesenchymale Transition (EMT) und Stammzeileigenschaften, was Invasion, Dissemination, Therapieresistenz und letztendlich die Metastasierung solider Tumoren fördert. Die zentrale Rolle von ZEB1 in der Tumorentstehung, Plastizität und Metastasierung wurde jetzt von uns durch einen konditionalen Knockout von ZEB1 im genetischen Mausmodell des Pankreaskarzinoms gezeigt.

EMT-Aktivatoren in tumorassoziierten Fibroblasten (CAF) und Makrophagen (CAM)

PI: Dr. M. Stemmler, Dr. S. Brabletz, Dr. H. Schuhwerk, Prof. Dr. T. Brabletz

Die beobachtete stark erhöhte Plastizität von Tumorzellen impliziert, dass nicht nur genetische Alterationen, sondern auch Einflüsse der Tumor-umgebung maßgebliche Triebkräfte der Tumor-progression sind. Hierbei hat die Interaktion von Tumorzellen mit tumorassoziierten Fibroblasten (CAF) und Makrophagen (CAM) eine große Bedeutung. Wir konnten zeigen, dass der EMT-Aktivator ZEB1 im Vergleich zu normalen Fibroblasten und Makrophagen in CAFs und CAMs stark hochreguliert ist und eine Reihe von für diese Zellen wichtigen Genen reguliert. Mittels konditionaler Knockout-Mäuse wird in diesem Projekt der Effekt einer ZEB1 Depletion in CAFs und CAMs auf Entstehung und Progression von gastrointestinalen Tumoren untersucht.

Nukleäre Kofaktoren des tumorigenen EMT-Aktivators ZEB1

PI: Dr. S. Brabletz, Dr. R. Eccles, Prof. Dr. T. Brabletz

Wir konnten nachweisen, dass ZEB1 ein wichtiger Faktor der Tumorentstehung und -progression ist. Zeb1 ist ein Transkriptionsfaktor und kann durch bisher nicht bekannte Mechanismen seine Funktion vom Repressor zum Aktivator ändern. Wir postulierten den Austausch bisher unbekannter nukleärer Kofaktoren als zugrundeliegenden molekularen Mechanismus und identifizierten mittels massenspektrometrischer Analysen eine Reihe potentieller Bindungspartner. In diesem Projekt wird deren Bindung an ZEB1 validiert und charakterisiert. Zudem werden gegenseitige Effekte durch funktionelle Untersuchungen bestimmt. Dabei werden auch Änderungen der Genregulation und – expression auf Gesamtgenomebene mittels ChIPSeq-Analysen erfasst. Langfristiges Ziel dieses Projektes ist es auch, auf der Basis genau definierter Interaktionsmotive Inhibitoren für ZEB1 zu generieren, um diese eventuell therapeutisch nutzen zu können.

Rolle des EMT-Aktivators ZEB1 in Pankreasentwicklung und -homöostase

PI: Dr. M. Stemmler

Aufgrund unserer Daten, wonach Zeb1 maßgeblich an der Pathogenese des Pankreaskarzinoms beteiligt ist, entstand die Hypothese, dass der Faktor auch an der Regulation der Pankreas-entwicklung und adulten Pankreas-Homöostase beteiligt ist. Dies soll in diesem Projekt an einem konditionalen ZEB1-Knockout-Mausmodell untersucht werden. Erste Ergebnisse zeigen zwar keine starken Effekte auf die Entwicklung des Pankreas, lassen aber vermuten, dass dessen Homöostase unter Stressbedingungen gestört ist. Dies wird jetzt in einer Reihe von Stresssituationen (high fat, high glucose, Pankreatitis, etc.) weiter untersucht.

Rolle des EMT-Aktivators ZEB1 in Skelettentwicklung und Osteosarkomen

PI: Dr. S. Brabletz, Dr. M. Ruh, Prof. Dr. T. Brabletz

In einem von uns entwickelten konditionalen ZEB1 Knockout Mausmodell zeigen sich, neben anderen Befunden, deutliche Störungen in der embryonalen Skelettentwicklung. Wir konnten zeigen, dass mesenchymale Stammzellen ZEB1 benötigen, um ihre Stammzeileigenschaften aufrechtzuerhalten. Demgegenüber muss ZEB1 herunterreguliert werden, um die Differenzierung in Osteoblasten zu ermöglichen. Dieser Regulationsmechanismus hat auch Einfluss auf die Entstehung von Osteosarkomen. Wir konnten zeigen, dass die Expression von ZEB1 mit besonderer Aggressivität von Osteosarkomen assoziiert ist. Depletion von ZEB1 in Osteosarkom-zellen reduziert ihre Stammzeileigenschaften, Tumorigenität und Aggressivität in Tiermodellen.

EMT Transkriptionsfaktoren als Regulatoren des Zell-Metabolismus und der DNA-Reparatur

PIs: Prof. Dr. T. Brabletz, PD Dr. S. Brabletz, PD Dr. M. Stemmler, Dr. H. Schuhwerk, Dr. J. Kleemann

Ein neues Projekt widmet sich der neu entdeckten Zusammenhänge zwischen der Expression von EMT-Transkriptionsfaktoren und der Regulation des zellulären Metabolismus, insbesondere des Fettsäuremetabolismus, und der DNA-Replikation bzw. der assoziierten DNA-Reparatur-mechanismen. Beide Teilgebiete haben zum Ziel EMT-abhängige bottleneck-Faktoren für das Überleben von Krebszellen zu definieren, die dann als Zielstrukturen für therapeutische Angriffe dienen.

EMT-abhängige transkriptionelle Enhancer in der Krebsmetastasierung

PIs: PD Dr. S. Brabletz, Dr. Nora Feldker

Phänotypische Plastizität befähigt Tumorzellen zur Metastasenbildung. Der EMT-Transkriptionsfaktor Zeb1 vermittelt diese Plastizität und forciert die Entstehung von Metastasen, die mit einer substantiellen Enhancer-Reprogrammierung einhergeht. Da Zeb1 als transkriptioneller Koaktivator in putativen Enhancer-Regionen fungiert, untersuchen wir die Enhancer-Landschaft in metastastischen Zelllinien, um Zeb1-abhängige Enhancer, ihre Zielgene und deren Relevanz für die Metastasenentstehung zu bestimmen. Die Ergebnisse werden in humanen Zelllinien und

Organoiden validiert. So können wir die molekularen Zusammenhänge der Metastasierung verstehen und als Grundlage für neue prognostische und therapeutische Ansätze nutzen.

Lehre

Die Lehrstühle für Experimentelle Medizin I und II sind hauptverantwortlich für die Ausbildung der Molekularmediziner im Fach Zellbiologie. Der Unterricht wird von Medizinstudierenden sowie von Biologen in Anspruch genommen. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Feldker N, Ferrazzi F, Widholz SA, Guenther K, Lukassen S, Kleemann J, Riegel D, Bönsch U, Eccles RL, Schmidl C, Stemmler MP, Brabletz T*, Brabletz S*. Genome-wide cooperation of the EMT-activator ZEB1 with YAP and AP-1 factors in breast cancer. EMBO J, 39(17):e103209 (2020). * joint senior authors.

Stemmler MP, Eccles RL, Brabletz S, Brabletz T. Non-redundant functions of EMT-transcription factors. (invited review) Nat Cell Biol, 21: 102-112 (2019)

Liu M, Zhang Y, Yang J, Cui X, Zhou Z, Zhan H, Ding K, Tian X, Yang Z, Fung KA, Edil BH, Postier RG, Bronze MS, Fernandez-Zapico ME, Stemmler MP, Brabletz T, Li YP, Houchen CW, Li M. ZIP4 Increases Expression of Transcription Factor ZEB1 to Promote Integrin $\alpha 3 \beta 1$ Signaling and Inhibit Expression of the Gemcitabine Transporter ENT1 in Pancreatic Cancer Cells. Gastroenterology. 2020 Feb; 158(3): 679-692.

Haensel D, Sun P, MacLean AL, Ma X, Zhou Y, Stemmler MP, Brabletz S, Berx G, Plikus MV, Nie Q, Brabletz T, Dai X. An Ovol2-Zeb1 transcriptional circuit regulates epithelial directional migration and proliferation. EMBO Rep. 2019 Jan;20(1): e46273.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. G. Berx, University of Ghent VIB, Gent: Belgien

Dr. M. Conacci-Sorrell, UT Southwestern Medical Center, Dallas: USA

Prof. A. Ben Ze'ev, Weizman Institute, Rehovot: Israel

Dr. F. Siebzehnrbühl, Stem Cell Institute, Cardiff: Großbritannien

Prof. Dr. A. Puisieux, Cancer Research Center, Lyon: Frankreich

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.em2.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 Axin und Conductin als negative Regulatoren des Wnt-Signalweges

Struktur des Lehrstuhls

Professur: 1

Beschäftigte: 9

- Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 0)
- Promovierende: 2

Strukturelle Besonderheit

Geschäftsführender Direktor des Nikolaus-Fiebiger-Zentrums (NFZ) im zweijährigen Turnus im Wechsel mit dem Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I

Forschung

Der Fokus des Lehrstuhls liegt auf der molekularen Analyse von Signaltransduktionswegen, die ursächlich für Krebserkrankungen sind. Über spezielle Screeningverfahren wurden in den letzten Jahren zentrale Komponenten des onkogenen Wnt Signalweges entdeckt und eingehend molekular analysiert. Diese Arbeiten haben dazu beigetragen, Ansatzpunkte für neue Therapien zu identifizieren, die auf der Hemmung des Signalweges beruhen und gegenwärtig weltweit intensiv verfolgt werden.

Molekulare Onkologie des Wnt-Signalweges

Der Wnt-Signalweg steuert die Stabilität von β -Catenin und reguliert dadurch verschiedene Prozesse während der Embryonalentwicklung und kann zur Tumorentstehung führen. Wnt sind sezernierte Glykoproteine und führen über Bindung an Frizzled- und LRP-Rezeptoren zur Anreicherung von β -Catenin im Zytoplasma und Zellkern, wo es mit TCF-Transkriptionsfaktoren interagiert und Zielgene aktiviert. Der Abbau von β -Catenin wird in einem Multiproteinkomplex aus den Gerüstkomponenten Axin oder Conductin, der Serin/Threonin-Kinase GSK3 β und dem

Tumorsuppressor APC (Adenomatöse Polyposis Coli) durch Phosphorylierung induziert. Das Wnt-Signal inhibiert die Phosphorylierung von β -Catenin und führt somit zu dessen Stabilisierung. In kolorektalen Tumoren führen Mutationen von APC oder Mutationen der Serin/Threonin-Phosphorylierungsstellen im β -Catenin zur Stabilisierung von β -Catenin und lösen dadurch ein konstitutives Signal im Zellkern aus. Solche β -Catenin-Mutationen finden sich auch in einer Vielzahl anderer Tumorarten, so dass die aberrante Aktivierung des Wnt-Signalweges ein Hauptmechanismus der onkogenen Transformation in verschiedenen Tumorarten darstellt. Wir untersuchen die molekulare Rolle zentraler Komponenten des Signalweges, die hauptsächlich an der Kontrolle des β -Catenin Abbaus beteiligt sind. Dazu gehören Amer1, Axin und Conductin sowie die Phosphatase PGAM5, die die für den β -Catenin-Abbau notwendige Phosphorylierung kontrollieren.

Rolle von Axin und Conductin als negative Regulatoren des Wnt-Signalweges

PI: Dr. D. Bernkopf

Axin und Conductin sind strukturell verwandte Inhibitoren des Wnt/ β -Catenin-Signalweges, die den Abbau von β -Catenin bewirken. Während Axin konstitutiv exprimiert wird, ist Conductin ein Wnt-Zielgen und damit Teil eines negativen Rückkopplungsmechanismus im Wnt-Weg. Wir konnten durch Proteomanalysen eine Interaktion von Axin mit der mitochondrialen Phosphatase PGAM5 zeigen. Bei Schädigung des mitochondrialen Membranpotentials gelangt PGAM5 aus den Mitochondrien ins Cytoplasma und bewirkt die Dephosphorylierung von β -Catenin im Komplex mit Axin, was wiederum zu einer Erhöhung der β -Catenin Menge und zur Aktivierung der β -Catenin-abhängigen Transkription führt. Es ist bekannt, dass Wnt Stimulation die Mitochondrienzahl erhöht. Wir haben deshalb postuliert, dass die Freisetzung von PGAM5 aus geschädigten Mitochondrien über die Aktivierung des Wnt-Signalwegs neue Mitochondrien erzeugt und somit die Verluste kompensiert (Bernkopf et al., 2018).

Im Verlauf dieser Studien bemerkten wir, dass PGAM5 die Verteilung von Axin verändert. Während transient exprimiertes Axin in charakteristischen cytoplasmatischen Punkten vorlag, bewirkte die Koexpression von PGAM5 eine Umlagerung in fibrilläre Strukturen. (Fig. 1, a,b). Auch die chemische Inhibition oder der knockdown von Casein Kinase 1, einer zentralen Kinase im Wnt Signalweg, löste Axin Fibrillenbildung aus (Fig. 1c, d), was zeigt, dass endogene CK1 die Art der Axin Polymerisierung beeinflusst. Von Bedeutung war, dass die Axin Fibrillen mit Mikrotubuli lokalisierten und durch Depolymerisation von Mikrotubuli mittels Nocodazol-Behandlung zerstört wurden. Wir fanden

auch, dass Axin in Punctaform ebenfalls mit Mikrotubuli assoziiert schien. Diese Daten deuten darauf hin, dass Mikrotubuli eine Plattform für Axin darstellen und an der Regulation der β -Catenin Mengen beteiligt sind, worauf erste Resultate unserer Gruppe hinweisen (Bernkopf, unpublierte Daten). Obwohl Conductin in kolorektalen Karzinomen stark überexprimiert ist, reicht seine Aktivität offenbar nicht aus, um β -Catenin effektiv zu hemmen. Wir bemerkten, dass Conductin weniger aktiv als Axin im β -Catenin Abbau ist und dass es nicht wie Axin in Puncta vorlag, sondern diffus verteilt war. Da der Abbau von β -Catenin von der Polymerisation von Axin in Punkten abhängt, waren diese Befunde von besonderem Interesse. Durch Austausch von Domänen zwischen Axin und Conductin konnten wir zeigen, dass die "regulator of G-protein signaling" (RGS) Domäne die unterschiedliche Verteilung der Proteine bestimmte (Bernkopf et al., 2019). In der RGS Domäne von Conductin, nicht aber in der von Axin, fanden wir eine potentielle Protein-Aggregationsstelle. Wir fanden, dass die RGS-vermittelte Aggregation die Polymerisation von Conductin in Punkten verhinderte. Die Inaktivierung dieses Aggregons durch spezifische Aminosäuremutationen ermöglichte die Polymerisation von Conductin und erhöhte dessen Aktivität im β -Catenin Abbau. Um Wege zu finden, Conductin Polymerisation zu aktivieren, stellten wir ein kurzes Peptid der Aggregon Sequenz her das mit der RGD-RGS Aggregation interferieren könnte. Tatsächlich hemmte das Peptid die Conductin Aggregation und führte zur Ausbildung von Conductin Puncta, einhergehend mit reduzierter Wnt Aktivität und Zellproliferation in kolorektalen Tumorzellen. (Bernkopf et al., 2019).

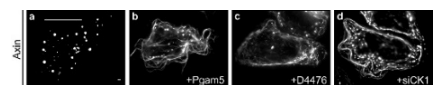


Fig.1: Puncta Axin (a), und Fibrillenbildung nach Pgam5 Expression (b), CK1 Inhibition (c), oder CK1 knockdown (d).

Gegenwärtig arbeiten wir an der Optimierung des Peptids und versuchen durch Bibliotheksscreen, niedermolekulare Substanzen zu finden, die über die Hemmung des Aggregons Conductin Polymerisation induzieren. Diese könnten in der Zukunft als mögliche Chemotherapeutika eingesetzt werden.

Lehre

Die Lehrstühle für Experimentelle Medizin I und II sind hauptverantwortlich für die Ausbildung der Molekularmediziner in den Fächern Zellbiologie und Molekularer Onkologie.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten

sowie naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Bernkopf DB, Jalal K, Brückner M, Knaup KX, Gentzel M, Schambony A, Behrens J. Pgam5 released from damaged mitochondria induces mitochondrial biogenesis via Wnt signaling. J Cell Biol 2018, 217, 1383-1394.

Bernkopf DB, Brückner M, Hadjihannas MV, Behrens J. An aggregon in conductin/axin2 regulates Wnt/ β -catenin signaling and holds potential for cancer therapy. Nat Commun. 2019, 18; 4251

Internationale Zusammenarbeit

Prof. V. Katanaev, University Genf, Genf, Schweiz

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 Tumore
- Mammakarzinom und gynäkologische Tumore
- Tumore des Kopf-Hals-Bereiches
- klinische und prädiktive Molekularpathologie urologischer Tumoren
- Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktionen

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 5
Beschäftigte: 102
• Ärzte: 18
• Wissenschaftler: 8
(davon drittmittelfinanziert: 3)
• Promovierende: 20

Klinische Versorgungsschwerpunkte

Histopathologie mit Spezialisierungen in

- Mammopathologie
- Gynäkopathologie
- Urogenitalpathologie
- Kopf-Hals-Pathologie
- Weichteilpathologie
- Molekularpathologie

Forschung

Der Schwerpunkt der Forschungstätigkeit am Pathologischen Institut liegt in der Identifizierung molekularer Veränderungen in unterschiedlichen Tumorerkrankungen. Dabei werden in unterschiedlichen Arbeitsgruppen gastrointestinale Tumoren, Mammakarzinome und gynäkologische Tumoren, Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches, urologische Tumoren und Sarkome untersucht, sowohl nach diagnostischen Markern als auch nach neuen Therapietargets. Ziel ist es, die neu identifizierten genetischen Veränderungen in die diagnostische Molekularpathologie zu integrieren. Ein zusätzlicher Schwerpunkt liegt in der weiteren Charakterisierung von Immun- und Entzündungsreaktionen und deren Bedeutung in der Tumorentstehung und in der Prädiktion des Ansprechens auf neue Immuntherapien.

Diagnostische Molekularpathologie

PI: Prof. Dr. F. Haller, PD Dr. E.A. Moskalev, Dr. L. Tögel, Dr. C. Schubart, Prof. Dr. R. Stöhr
Ziel der Arbeitsgruppe ist die Entwicklung und funktionelle Validierung neuer diagnostischer, prognostischer und prädiktiver molekularer Marker am Tumorgewebe, wobei sowohl genetische als auch epigenetische Veränderungen erforscht werden. Die erfolgreiche Etablierung und Anwendung der moderneren Hochdurchsatz-Sequenzierung (Next-Generation-Sequenzierung, NGS) ermöglichte in den vergangenen Jahren die Identifizierung neuer und bisher unbekannter Tumorauslösender Ereignisse in verschiedenen Tumoren der Weichteile und der Speicheldrüsen. Durch die Sequenzierung von kompletten Tumor-Genomen in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) konnten so z. B. rekurrende Translokationen in Azinuszellkarzinomen der Speicheldrüse als diagnostisch relevante, onkogene Ereignisse identifiziert werden. Eine weitere Anwendung des NGS in der Arbeitsgruppe ist die Sequenzierung großer Panels von Tumorsuppressorgenen und Onkogenen an Lungenkarzinomen, Weichteiltumoren, urologischen Tumoren und Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches. Ausgehend von den Sequenzierungsergebnissen im Tumorgewebe werden diese genetischen und epigenetischen Veränderungen in der Arbeitsgruppe auch funktionell im Zellkultursystem abgebildet und genauer charakterisiert, so dass mittel- und langfristig auch therapeutische Optionen aus den beobachteten Veränderungen entwickelt werden können. Eine Schnittstelle der Forschungstätigkeit der Diagnostischen Molekularpathologie zur Krankenversorgung ist die Etablierung neuer molekular-pathologischer Testverfahren wie zum Beispiel der Bestimmung komplexer genomischer Signaturen wie der Homologe Rekombinations Defizienz (HRD) oder der Tumormutationslast (TMB) und deren Überführung in die molekular-pathologische Routinediagnostik. Die Arbeitsgruppe ist Ansprechpartner für das Molekulare Tumorboard des CCC-EMN Erlangen, welches 2016 als Forschungsprojekt begonnen wurde und seit 2018 erfolgreich in die Routinediagnostik überführt wurde. Inzwischen wurde das Tumorgewebe von nahezu 600 Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mittels eines 170 Gene umfassenden NGS-Panels analysiert. Das Ziel des Molekularen Tumorboards ist es, Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen eine umfassende molekular-pathologische Analyse und interdisziplinäre Beratung zur Suche nach therapeutisch adressierbaren genetischen Veränderungen zu ermöglichen.

Experimentelle Tumorphathologie – gastrointestinale Tumore

PI: Prof. Dr. R. Schneider-Stock, PD Dr. K. Erlenbach-Wünsch, Dr. M. Eckstein, Dr. C. Geppert, Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. A. Agaimy

Ein wesentlicher Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der molekularen und biochemischen Charakterisierung von genetisch und epigenetisch bedingten Veränderungen bei der Entstehung und Progression kolorektaler Tumoren. 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. Dabei interessieren uns vor allem die Tumordinvasionsfront und damit die Regulationsmechanismen der EMT und Krebsstammzelle im Zusammenhang mit Invasion und Metastasierung. Für den translationalen Ansatz zur immunhistochemischen Verifizierung potentieller Biomarker stehen diverse Gewebemikroarrays zur Verfügung, die über die Digitalisierung der Schnittpräparate z.T. schon automatisiert ausgewertet werden. Ein breites Spektrum von funktionellen Assays in 2D und 3D, Patienten abgeleitete 3D-Organoidkulturen, Ko-Kulturen von Tumorzellen mit Immunzellen sowie CRISPR-Ko-Zelllinien sind etabliert. Der Chorioallantoismembran-Assay wird als alternatives in vivo Testmodell verwendet. Neue konditionale Mausstämme wurden generiert. Seit vielen Jahren beschäftigen wir uns erfolgreich mit der Testung der Wirksamkeit von neuen pflanzlichen Inhaltsstoffen auf das Überleben von kolorektalen Tumorzellen vor allem in Kombinationbehandlung mit klinisch erprobten Zytostatika.

Mammakarzinom und gynäkologische Tumoren

PI: Prof. Dr. A. Hartmann, Dr. R. Erber
Ein weiterer Schwerpunkt liegt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Gynäkologie und Geburtshilfe in der Aufdeckung molekularbiologischer Veränderungen des Mammakarzinoms und gynäkologischer Tumoren. Beim Mammakarzinom ist das Ziel, molekulare prognostische und prädiktive Marker zu identifizieren, die in der klinisch-pathologischen Differentialdiagnose und therapeutischen Stratifizierung von Mammakarzinomen eingesetzt werden können. Dabei werden insbesondere die Tumormoleküle von großen multizentrischen Therapiestudien untersucht. Neben immunhistochemischen Untersuchungen kommen auch molekularpathologische Verfahren, wie Genexpressionsanalysen und Sequenzierung, zum Einsatz. Auch immunonkologische Aspekte werden berücksichtigt. Ein weiteres Forschungsgebiet stellen die gynäkologischen Tumore dar. Für Endometrium- und Ovarialkarzinome sollen molekularbiologische Eigenschaften untersucht werden, um u.a. potentielle Therapiestrategien zu identifizieren.

Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches

PI: Prof. Dr. A. Agaimy, Prof. Dr. F. Haller
Dieses Forschungsprojekt beschäftigt sich mit molekularen Veränderungen in Tumoren des Kopf-Hals-Bereiches in Kooperation mit der Hals-Nasen-

Ohren- sowie der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik. Ziel ist einerseits die Erarbeitung einer molekularpathologischen und histopathologischen Klassifikation von Speicheldrüsentumoren mit niedrigem und hohem Rezidiv- und Progressionsrisiko sowie die Identifizierung von frühen molekularen Markern von dysplastischen Veränderungen als Tumorstufen im Bereich der Schleimhäute des Kopf-Hals-Bereiches.

Klinische und prädiktive Molekularpathologie urologischer Tumoren

PI: Prof. Dr. A. Hartmann, Prof. Dr. R. Stöhr, PD Dr. Dr. C. Stöhr, PD Dr. S. Bertz, Dr. M. Eckstein, Dr. I. Polifka, Dr. V. Weyerer, PD Dr. F. Erlmeier, K Bende, Dr. Ferrazzi, M Angeloni
Diese Arbeitsgruppe untersucht die molekularen Grundlagen der Entstehung, Progression und verbesserten Subtypisierung bzw. Risikostratifizierung des Urothelkarzinoms der Harnblase und des oberen Harntraktes, des Prostatakarzinoms, des Nierenzellkarzinoms sowie des Plattenepithelkarzinoms des Penis. Hier bestehen enge Kooperationen mit dem Lehrstuhl für Urologie, dem Virologischen Institut sowie mit zahlreichen nationalen und internationalen Kooperationspartnern. Wesentliche Ziele sind 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. Darüber hinaus wird mittels Expressionsanalysen versucht, unterschiedliche Risikoprofile der Tumoren zu generieren, welche im klinischen Alltag bei einer Therapieentscheidung unterstützend sind.

Die Arbeitsgruppe ist eng in das multi-institutionale BRIDGE-Consortium eingebunden, dessen Hauptaufgabe die Charakterisierung und Einführung neuer therapeutischer Targets im Urothelkarzinom der Harnblase ist.

Spezielle Schwerpunkte der Arbeitsgruppe sind:

- histologische und molekulare Charakterisierung seltener Subtypen des Urothelkarzinoms
- histologische und molekulare Charakterisierung von Urothelkarzinomen des oberen Harntraktes im Rahmen eines von der EU geförderten multizentrischen TRANSCAN-Projektes
- Untersuchungen hinsichtlich therapeutisch relevanter Targets an speziellen Therapiekollektiven nach adjuvanter Chemotherapie und multimodaler Therapie
- Untersuchungen von Progressionsfaktoren und initiiierenden Veränderungen an sogenannten „Mapping“-Harnblasen, bei denen das gesamte Urothel systematisch aufgearbeitet wird
- Untersuchung urothelialer Tumoren junger Patienten (Erkrankungsalter < 45 Jahre) hinsichtlich Entstehungsmechanismen und prädisponierender Faktoren
- histologische, immunhistochemische und molekulare Charakterisierung von Nierenzellkarzinomen mit besonderem Fokus auf nicht-klazellige Subtypen (Kooperation mit Prof. Dr. M. Schwab, Stuttgart; teilweise in Kooperation mit dem Deutschen Netzwerk Nierenzelltumoren).
- Charakterisierung von Immunzellinfiltraten und Tumormetabolismus von Nierenzellkarzinomen (Kooperation mit Prof. Dr. B. Seliger, Halle)
- Identifizierung von molekularen Risikofaktoren sowie prognostisch-relevanten Alterationen beim Plattenepithelkarzinom des Penis

- Digitale Pathologie und AI zur Entwicklung von diagnostischen und prädiktiven Algorithmen

Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktionen

PI: Dr. M. Eckstein, Dr. C. Geppert, Prof. Dr. A. Hartmann

Dieser Forschungsschwerpunkt fokussiert sich vor allem auf die Charakterisierung immunologischer Wechselwirkungen verschiedener Tumore (im Besonderen: Kolonkarzinom, Barrett-Karzinom des Ösophagus, muskelinvasives Urothelkarzinom, Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches) mit deren immunologischem Microenvironment. Es bestehen zahlreiche nationale und internationale Kooperationen. Im Speziellen stehen die Charakterisierung antitumoral aktiver Immunzellpopulationen sowie deren immunsuppressiven Gegenspieler im Fokus. Auf Basis der differentiell exprimierten Immunzellpopulationen und deren Aktivitätsstatus, der maßgeblich über Immuncheckpoints gesteuert wird, sollen so verschiedene Immunphänotypen identifiziert werden, die sowohl eine prognostische als auch eine prädiktive Bedeutung aufweisen. Ein weiterer wichtiger Fokus der Gruppe liegt auf der Etablierung und Harmonisierung zur prädiktiv-diagnostischen Erfassung von Immuncheckpoint-Proteinexpression (im Speziellen PD-L1) und weiterer immunonkologischer Biomarker der nächsten Generation (z. B. digitalpathologisches Assessment von zytotoxischen Immuninfiltraten).

Lehre

Das Pathologische Institut beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin sowie in den Studiengängen Molekulare Medizin und Medical Process Management. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Q5 und Q6.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Eckstein M, Erben P, Kriegmair MC, Worst TS, Weiß CA, Wirtz RM, Wach S, Stoeck R, Sikic D, Geppert C, Weyerer V, Bertz S, Breyer J, Otto W, Keck B, Burger M, Taubert H, Weichert W, Wullich B, Bolenz C, Hartmann A, Erlmeier F. Performance of the Food and Drug Administration/EMA-approved programmed cell death ligand-1 assays in urothelial carcinoma with emphasis on therapy stratification for first-line use of atezolizumab and pembrolizumab. Eur J Cancer. 2019 Jan;106:234-243

Haller F, Bieg M, Will R, Körner C, Weichenhan D, Bott A, Ishaque N, Lutsik P, Moskalev EA, Mueller SK, Bähr M, Woerner A, Kaiser B, Scherl C, Haderlein M, Kleinheinz K, Fietkau R, Iro H, Eils R, Hartmann A, Plass C, Wiemann S, Agaimy A. Enhancer hijacking activates oncogenic transcription factor NR4A3 in acinic cell carcinomas of the salivary glands. Nat Commun. 2019 Jan 21;10(1):368.

Fasching PA, Gass P, Häberle L, Volz B, Hein A, Hack CC, Lux MP, Jud SM, Hartmann A, Beckmann MW, Slamon DJ, Erber R. Prognostic effect of Ki-67 in common clinical subgroups of patients with HER2-negative, hormone receptor-positive early breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 2019

Jun;175(3):617-625. doi: 10.1007/s10549-019-05198-9. Epub 2019 Mar 13

Pfannstiel C, Strissel PL, Chiappinelli KB, Sikic D, Wach S, Wirtz R, Wullich B, Taubert H, Breyer J, Otto W, Worst T, Burger M, Wullich B, Bolenz C, Fuhrich N, Geppert C, Weyerer V, Stöhr R, Bertz S, Keck B, Erlmeier F, Erben P, Hartmann A, Strick R, Eckstein M. The Tumor Immune Microenvironment Drives a Prognostic Relevance That Correlates with Bladder Cancer Subtypes Cancer Immunol Res. 2019; 7(6): 923-938.

Woerl AC, Eckstein M, Geiger J, Wagner DC, Daher T, Stenzel P, Fernandez A, Hartmann A, Wand M, Roth W, Foersch S. Deep Learning Predicts Molecular Subtype of Muscle-invasive Bladder Cancer from Conventional Histopathological Slides. Eur Urol. 2020; 78(2): 256-264.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. F. Real, Spanish National Cancer Research Centre, Madrid: Spanien

Prof. J. Galon, French National Institute of Health and Medical Research, Paris: Frankreich

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

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Daniel
Tel.: +49 9131 8522602
Fax: +49 9131 8522600
christoph.daniel@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- afferente renale Innervierung
- Komplement-vermittelter Cross-Talk zwischen tubulären und interstitiellen Zellen bei Nierentransplantation
- Analyse der pathologischen Effekte von Leichtketten und AL-Proteinformen
- Rolle der DPP4 bei der Pathogenese der Halbmondnephritis
- SriKid H₂O - Untersuchungen von Zusammenhängen lokal begrenzter chronischer Nierenerkrankungen und Wasserqualitäten in Sri Lanka
- Pathologie der GvL und GvHD in humanen und murinen Geweben
- Rolle des Rezeptors GPR126 in der Herz- und Nierenentwicklung
- Etablierung und Funktion des nicht-zentrosomalen MTOCs im quergestreiften Muskel
- Herzregeneration
- Kardiale Gewebeersatztherapie
- Der Zebrafish als Krebsmodell

Struktur der Abteilung

Professuren: 2

Beschäftigte: 32

- Ärzte: 4
- Wissenschaftler: 4
(davon drittmittelfinanziert: 0)
- Promovierende: 18

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Nierenbiopsiediagnostik
- Peritonealbiopsiediagnostik
- Beckenkammdiagnostik
- Lichtmikroskopie, Immunhistologie, Elektronenmikroskopie

Forschung

Aufgabe der Nephropathologischen Abteilung ist überwiegend die Überprüfung molekularer Hypothesen an tierexperimentellem und humanem Nierenmaterial. Daneben stehen insbesondere auch Methoden der quantitativen Gewebesanalysen für die renale Phänotypisierung von transgenen und knock-out-Tiermodellen zur Verfügung.

Afferente renale Innervierung

PI: Prof. Dr. K. Amann

Trotz vieler Publikationen zu ihrer Bedeutung ist ein wichtiger Punkt der Niereninnervation bisher nicht verstanden: die Regulation sympathischer Nervenaktivität über afferente Nierennerven – stimulieren oder inhibieren diese afferenten Nervenbahnen sympathische Aktivität? Über ein experimentelles Hochdruckmodell soll gezeigt werden, dass die afferente Niereninnervation eher sympathoinhibitorisch als – exzitatorisch arbeitet. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. R. Veelken (Medizinische Klinik 4) wird in Rattenmodellen die Bedeutung der afferenten Nierennerven und ihre Steuerung des sympathischen Nervensystems untersucht. Förderung: IZKF

Komplement-vermittelter Cross-Talk zwischen tubulären und interstitiellen Zellen bei Nierentransplantation

PI: Prof. Dr. M. Büttner Herold, Prof. Dr. C. Daniel, Prof. Dr. K. Amann

In diesem Projekt soll die Aktivierung des Komplementweges, insbesondere des Lektin-Signalweges, während der Nierentransplantation und dabei die Interaktion mit renalen Tubulusepithel- und Entzündungszellen untersucht werden. Dazu werden humane renale Biopsien und Nierengewebe aus experimentellen Studien an Ratten verwendet. Mit Hilfe eines inhibitorischen Antikörpers, der gegen den Aktivator des Lektin-aktivierten Komplementweges MASP-2 gerichtet ist, oder eines C5-Blockers, der den terminalen Weg aller Komplementwege inhibiert, möchten wir eine Transplantatverschlechterung und Transplantatverlust verhindern. Darüber hinaus wird die Interaktion verschiedener Komplementfaktoren mit Nierentubuluszellen in vitro untersucht.

Förderung: SFB 1350

Analyse der pathologischen Effekte von Leichtketten und AL-Protein Formen

PI: Prof. Dr. K. Amann In diesem Projekt untersuchen wir die zelluläre Antwort von Amyloidose Leichtketten (AL)-Peptiden im Herzen und in der Niere, die für das Verständnis der Gewebepathologie wichtig sind. Es soll versucht werden die Wirkung der verschiedenen AL-Peptide selbst von Umweltfaktoren, d.h. der Veränderungen im Milieu oder der Differenzierung der Zellen, zu trennen. Außerdem werden diese In-vitro-Daten die Grundlage für spätere In-vivo-Analysen in Tiermodellen bilden. Die Arbeiten sind eingebettet in eine Forschergruppe, die sich aus Forschern in Kiel, Heidelberg, Ulm und München zusammensetzt. Förderung: FOR 2969

Rolle der DPP4 bei der Pathogenese der Halbmondnephritis

PI: Prof. Dr. C. Daniel

In diesem Projekt wird die Rolle der Dipeptidylpeptidase IV (DPP4) bei der Krankheitsentwicklung einer Halbmondnephritis untersucht. DPP4 ist eine Exoprotease, die sowohl Incretine als auch verschiedene Chemokine spalten kann, aber zusätzlich auch als Co-Rezeptor bei der Zell-Zell

Erkennung fungieren kann. Deshalb soll in Ratten ein anti-GBM Modell induziert, und DPP4-Inhibitor behandelte Tiere sollen mit unbehandelten Tieren verglichen werden. Hierbei stehen die Entwicklung von Halbmonden und die Auswirkungen auf die Nierenfunktion im Fokus. Förderung: Boehringer Ingelheim GmbH

SriKid H₂O - Untersuchungen von Zusammenhängen lokal begrenzter chronischer Nierenerkrankungen und Wasserqualitäten in Sri Lanka

PI: Prof. Dr. K. Amann

In diesem interdisziplinären Projekt untersuchen wir zusammen mit Nephrologen (Dr. N. Nanayakkara, Prof. Dr. K.-U. Eckardt), Hydrogeologen (Prof. J. Barth, Prof. R. Chandrajith) und Toxikologen (Prof. C. Zwiener) aus Deutschland und Sri Lanka die Ursachen und Pathogenese einer auf tropische Trockengebiete begrenzten chronischen Nierenerkrankung mit bislang unbekannter Ätiologie (CKDu). Neben der histopathologischen Charakterisierung der Nierenbiopsien mittels immunhistologischer und elektronenmikroskopischer Untersuchungsmethoden werden umfassende Untersuchungen des Trinkwassers vorgenommen. Ziel des Projektes ist es, die Ursachen der Nierenerkrankung aufzudecken. Förderung: BMBF

Pathologische Untersuchung von GvL und GvHD in humanen und murinen Geweben

PI: Prof. Dr. M. Büttner-Herold

Die GvHD Diagnostik ist aufgrund der variablen klinischen und histologischen Manifestation sowie der unzureichend validierten diagnostischen Kriterien selbst für erfahrene Transplantationspathologen eine Herausforderung. Ein zentrales Anliegen ist es deshalb, die diagnostischen Kriterien der GvHD besser zu definieren, wozu ein Ringversuch, an welchen vier pathologische Institute teilnehmen, initiiert wurde, der sich im ersten Teil mit der GvHD des Kolons beschäftigt. In diesem Zentralprojekt werden außerdem zusammen mit Prof. Dr. M. Evert (Regensburg) und Prof. Dr. A. Rosenwald (Würzburg) die SFB/TRR 221-Teilprojekte (s. eigener Bericht) in der Anfertigung und Auswertung (immun-)histologischer Proben unterstützt. Zusätzlich beschäftigen sich zahlreiche Kooperationen auch im Speziellen mit histomorphologischen Veränderungen und immunhistochemischen Befunden in der murinen GvHD. Förderung: DFG; IZKF A84

Rolle des Rezeptors GPR126 in der Herz- und Nierenentwicklung

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Adhäsions-GPCR sind charakterisiert durch große N-Termini und einem GPS Motif, an dem sie autotoproteolytisch in ein C-terminales und N-terminales Fragment (CTF bzw. NTF) gespalten werden. Nach der Entdeckung, dass der Adhäsions-GPCR Gpr126 für die Trabekulation des Herzens während der Entwicklung essentiell ist, konnte gezeigt werden, dass Gpr126 eine entscheidende Rolle bei der Organisation des Endokardiums und

seiner Differenzierung spielt. Die Analyse verschiedener Zebrafischmutanten hat ferner gezeigt, dass das CTF und NTF verschiedene zelluläre Prozesse während der Trabekulation regulieren. Die Analyse der Gpr126 Zebrafischmutanten hat zudem gezeigt, dass Gpr126 auch in der Nierenentwicklung eine Rolle spielt. Förderung: DFG, IZKF

Etablierung und Funktion des nicht-zentrosomalen MTOCs im quergestreiften Muskel

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Die Organisation von Mikrotubuli spielt eine zentrale Rolle für die Architektur von Zellen sowie für verschiedene biologische Prozesse wie dem intrazellulären Transport, der Signaltransduktion, dem Aufbau des mitotischen Spindelapparats und der Positionierung von Organellen. Kürzlich haben wir gezeigt, dass das Zentrosom - das dominante Mikrotubuli-Organisationszentrum (MTOC) in den meisten proliferierenden Wirbeltierzellen - während der Entwicklung in Herzmuskelzellen abgebaut wird und dass die Kernmembran zum dominanten MTOC wird. Nun konnten wir den molekularen Mechanismus aufklären, welcher der Etablierung des nukleären MTOCs in Muskelzellen zugrunde liegt. Zudem konnten wir zeigen, dass dieser Mechanismus auch von Osteoklasten genutzt wird. Förderung: DFG

Herzregeneration

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

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 hat kürzlich neue Methoden entwickelt zum Nachweis der Zellteilung von Herzmuskelzellen und aufgeklärt warum sich Herzmuskelzellen von Säugetieren nach der Geburt nicht mehr effizient teilen. Förderung: DFG, ELAN

Kardiale Gewebeersatztherapie

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Es werden Materialien hinsichtlich der Generierung von künstlichem Herzgewebe für die Gewebeersatztherapie getestet. In enger Kollaboration mit Prof. Dr. A.R. Boccaccini (Lehrstuhl für Biomaterialien, Technische Fakultät) und Prof. Dr. T. Scheibel (Bayreuther Materialzentrum, Universität Bayreuth) wurden elektrokonduktive Materialien als auch rekombinant hergestellte Seide als Material für die kardiale Gewebeersatztherapie untersucht. Wir sind mittlerweile in der Lage schlagende Herzgewebe aus humanen pluripotenten Stammzellen herzustellen, die über Wochen ohne externe Stimulation schlagen und auf verschiedene Pharmaka reagieren. Zudem haben wir begonnen auch Endothelzellen in unsere Fabrikationsstrategie zu integrieren, um die Gewebe zu prävasikularisieren. Förderung: DFG, TRR 225, Stiftung Medizin

Der Zebrafish als Krebsmodell

PI: Prof. Dr. F.B. Engel

Kardiomyozyten etablieren nach der Geburt einen Zellzyklusarrest. Da Herztumore sehr selten sind, erscheint der Arrest effizient. Dies legt nahe, dass Herzmuskelzelldifferenzierung ein ausgezeichnetes Modell zur Identifizierung neuer potentieller Targets zur Krebsbehandlung darstellen. Um die Rolle von Kandidatengen wie IQGAP3 bei der Proliferation und Migration von Krebszellen zu bestimmen, wird ein Zebrafisch-

Xenotransplantatmodell verwendet und Lebendzellbildgebung durchgeführt. Förderung: Wilhelm Sander-Stiftung

Lehre

Die Nephropathologische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin sowie der Molekularen Medizin und ist „Advanced Training Center for Nephropathology“ der Europäischen Gesellschaft für Pathologie.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Daniel C, Leppkes M, Munoz LE, Schley G, Schett G, Herrmann M. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing. *Nature reviews Nephrology*. 2019; 15(9):559-575.

Balasooriya S, Munasinghe H, Herath AT, Diyabalanage S, Ileperuma OA, Manthirithilake H, et al. Possible links between groundwater geochemistry and chronic kidney disease of unknown etiology (CKDu): an investigation from the Ginnoruwa region in Sri Lanka. *Exposure and Health*. 2020; 12(4):823-834.

Rodionova K, Veelken R, Hilgers KF, Paulus EM, Linz P, Fischer MJM, et al. Afferent renal innervation in anti-Thy1.1 nephritis in rats. *American journal of physiology Renal physiology*. 2020;319(5):F822-f832.

Rodionova K, Hilgers KF, Paulus EM, Tiegs G, Ott C, Schmieder R, et al. Neurogenic tachykinin mechanisms in experimental nephritis of rats. *Pflügers Archiv : European journal of physiology*. 2020;472(12):1705-1717.

Vergarajauregui S, Becker R, Steffen U, Sharkova M, Esser T, Petzold J, Billing F, Kapiloff MS, Schett G, Thievensen I, Engel FB. AKAP6 orchestrates the nuclear envelope microtubule-organizing center by linking golgi and nucleus via AKAP9. *Elife*. 2020; 9:e61669.

Roshanbinfar K, Vogt L, Ruther F, Roether JA, Boccaccini AR, Engel FB. Nanofibrous Composite with Tailorable Electrical and Mechanical Properties for Cardiac Tissue Engineering *Adv Funct Mater*. 2020; 30(7): 1908612.

Musa G, Srivastava S, Petzold J, Cazorla-Vázquez S, Engel FB. miR-27a/b is a post-transcriptional regulator of Gpr126 (Adgrg6). *Ann N Y Acad Sci*. 2019; 1456(1):109-121.

Leone M, Engel FB. Pseudo-bipolar spindle formation and cell division in postnatal binucleated cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2019; 134:69-73.

Roshanbinfar K, Mohammadi Z, Mesgar AS, Dehghan MM, Oommen OP, Hilborn J, Engel FB. Carbon nanotube doped pericardial matrix derived electroconductive biohybrid hydrogel for cardiac tissue engineering. *Biomater Sci*. 2019; 7(9):3906-3917.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. S. Shankland, Department of Nephrology, University of Washington, Seattle: USA

Dr. N. Nanayakkara, Kandy University Hospital, Kandy: Sri Lanka

Prof. M. van den Hoff, Department of Anatomy, Academic Medical Center Amsterdam, Amsterdam: Niederlande

Prof. M. Kapiloff, Stanford Cardiovascular Institute, Stanford University: USA

Prof. J. Hilborn, Department of Chemistry, Angstrom Laboratory, Uppsala University: Sweden

Virologisches Institut – Klinische und Molekulare Virologie

Lehrstuhl für Klinische und Molekulare Virologie

Adresse

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

Direktor

Prof. Dr. med. Klaus Überla

Ansprechpartnerin

Renate Hott
Tel.: +49 9131 8523563
Fax: +49 9131 8522101
renate.hott@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- retrovirale Infektionen
- Herpesvirusinfektionen
- antivirale Immunität

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 132
• Ärzte: 7
• Wissenschaftler: 17
(davon drittmittelfinanziert: 13)
• Promovierende: 28

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- infektionsserologische, molekularbiologische und virologische Nachweisverfahren von Virusinfektionen
- Resistenztestung
- Genotypisierung

Forschung

Trotz eines großen Wissenszuwachses in der Virologie und Immunologie in den letzten beiden Jahrzehnten besteht, wie die COVID-19 Pandemie belegt, ein dringender Bedarf nach besseren Präventions- und Therapiemöglichkeiten von Erkrankungen durch Atemwegsviren und persistierenden Virusinfektionen. Forschungsschwerpunkt des Instituts ist es daher, auf der Basis molekularer Analysen der Virus-Zellinteraktion und der Interaktion von Viren mit dem Immunsystem neue antivirale Präventions- und Therapiemöglichkeiten auszuloten. Im einzelnen wurden folgende Schwerpunkte gesetzt:

SARS-CoV-2 Infektion

PI: Prof. Dr. K. Überla¹, Prof. Dr. A. Ensser², Prof. Dr. T. Gramberg³, Prof. M. Marschall⁴, Prof. Dr. U. Schubert⁵, Prof. Dr. M. Tenbusch⁶.

In Reaktion auf die COVID-19 Pandemie wurde umgehend die virologische Diagnostik etabliert und eine Reihe von Forschungsprojekten initiiert. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Jäck wurden humane neutralisierende Antikörper gegen SARS-CoV-2 entwickelt, die im Tiermodell sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch wirksam sind. Gemeinsam mit Prof. Ralf Wagner von der Universität Regensburg wurde

die Seroprävalenz im Hotspot Tirschenreuth bestimmt. Es gelang ferner, rekombinante SARS-CoV-2-Mutanten herzustellen, die für nachfolgende Untersuchungen zur Molekularbiologie und Pathogenese wichtig sind. Es wurden mehrere Inhibitoren der SARS-CoV-2-Vermehrung in Zellkultur identifiziert, deren Wirkmechanismus und therapeutisches Potential Gegenstand aktueller Untersuchungen ist. Ziel ist es auch, Hinweise auf die Rolle weltweit gefundener SARS-CoV-2-Mutationen zu gewinnen. Im Tiermodell wird ferner die Bedeutung der mukosalen Immunantwort nach Gabe viraler COVID-19 Vektor- und mRNA-Impfstoffe bestimmt.

Retrovirale Infektionen

PI: Dr. A. Thoma-Kreß¹, Prof. Dr. U. Schubert², Prof. Dr. K. Überla³, Prof. Dr. T. Gramberg⁴
Beide humanpathogene Retroviren, das Humane T-Zell-Leukämie-Virus (HTLV) und das Humane Immundefizienzvirus (HIV), sind Gegenstand umfangreicher Forschungsarbeiten des Instituts. Die erste Forschungsgruppe untersucht Mechanismen der Zell-Zell-Transmission von HTLV-1 und konnte dabei molekulare Details der Übertragung der Viren und viraler Proteine aufklären. Langfristig zielt die Gruppe darauf ab, Präventionsstrategien für die Übertragung von HTLV-1 von Mutter zu Kind zu entwickeln. Darüber hinaus untersucht die Gruppe die Regulation der viralen Transkription. Die zweite Arbeitsgruppe untersucht die Rolle von kleinen HIV-1-Proteinen in der Pathogenese von HIV-1, wobei gezeigt werden konnte, dass das HIV-1 p6 Gag-Protein das erste bekannte virale Substrat für das Insulin-degradierende Enzym (IDE) darstellt, wobei p6 ca. 100-fach besser durch die IDE degradiert wird als das evolutionäre Substrat Insulin. Dieses Phänomen wird durch den N-Terminus von p6 reguliert und ist spezifisch für pandemische HIV-1 M-Isolate.

Eine von der dritten Arbeitsgruppe bearbeitete Fragestellung ist, wie Intron-haltige HIV-1 mRNAs im Zellkern festgehalten werden. Ein durchgeführter genomweiter Screen mittels der CRISPR/Cas-Technologie führte zur Identifizierung mehrerer Spliceosom-assoziiierter Proteine. Die Inaktivierung der entsprechenden Gene erhöhte die zytoplasmatischen Spiegel der Intron-haltigen genomischen HIV-1-RNAs bis zu 140-fach.

Der Fokus der vierten Arbeitsgruppe liegt auf dem Einfluss intrinsischer antiviraler Restriktionsfaktoren auf die virale Infektion und auf mobile genetische Elemente. So konnte die Gruppe mit Hilfe von Knockout-Mäusen zeigen, dass der anti-HIV-Faktor SAMHD1 ebenso die Replikation von murinem CMV *in vivo* inhibiert und durch die virale Kinase inaktiviert wird. Weiter konnte gezeigt werden, dass der antivirale Faktor TRIM5α LINE-1-Retroelemente erkennt und inhibiert und somit zur Aufrechterhaltung der Integrität des menschlichen Genoms beiträgt. Im Bereich der Diagnostik steht die Entwicklung phänotypischer Resistenztests für HIV im Vordergrund.

Herpesvirusinfektionen

PI: Prof. Dr. M. Marschall¹, Prof. Dr. A. Ensser², PD Dr. B. Biesinger³, PD Dr. F. Neipel⁴, Prof. Dr. W. Doerfler⁵

Im Institut werden verschiedene zellbiologische Aspekte der Infektion mit Herpesviren bearbeitet. Die erste Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der regulatorischen Rolle von Proteinkinasen (PKs) bei der Replikation des humanen Cytomegalovirus (CMV) und anderer Herpesviren sowie der Nutzung von PK-Inhibitoren für die antivirale Therapie. PK-Aktivitäten spielen in viralen Replikationsprozessen eine tragende Rolle, wie bei dem nukleären Partikel-Egress, der Interaktion mit dem Zellzyklus sowie der viralen Pathogenese. Eine vielschichtige funktionelle Beteiligung der CMV-kodierten PK pUL97, insbesondere durch pUL97-Interaktion mit Cyclinen, wurde unlängst nachgewiesen. Weitere virale und zelluläre Komponenten des nukleären Egress-Komplexes (NEC) konnten durch Proteomics-Analysen identifiziert werden, und Struktur-Funktionsanalysen führten zu dessen Validierung als antivirales Target. Kürzlich konnte der Prototyp eines NEC-inhibierenden Small Molecules beschrieben werden.

Bei ihrer Suche nach antiviralen Restriktionsfaktoren zeigte die zweite Arbeitsgruppe, dass das centrosomale Protein TRIM43 Herpesvirusinfektionen durch die Regulierung der Integrität der Zellkern-Lamina begrenzt. In einer langjährigen Zusammenarbeit mit Prof. M. Lehner und Prof. W. Holter (Wien) wurden außerdem neuartige T-Zell-basierte Immuntherapien für das humane Cytomegalovirus untersucht.

Die dritte Arbeitsgruppe erforscht, wie Onkoproteine von Gamma-Herpesviren humane Lymphozyten in Kultur zu permanentem Wachstum transformieren. Diese Onkoproteine interagieren mit TNF-Rezeptor-assoziierten Faktoren (TRAF). Mit deren Hilfe aktivieren sie NF-kappa-B, hemmen aber Interferon-induzierende Signalwege, wodurch sie zur viralen Persistenz beitragen könnten.

Die vierte Arbeitsgruppe befasst sich mit dem Kaposi-Sarkom-assoziierten Herpesvirus (KSHV). Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Ephrin-Rezeptortyrosinkinase A2 ein Rezeptor für KSHV bei der Infektion endothelialer und epithelialer Zellen ist. In Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. Felix Rey (Institute Pasteur) konnte kürzlich die Struktur des Komplexes aus gH/gL und EphA2 aufgeklärt und für die Interaktion entscheidende Aminosäuren identifiziert werden. Diese Kenntnisse werden zur Zeit verwendet, um gezielt inhibitorische Antikörper zu entwickeln.

In Zeiten von Covid-19 hat sich die Epigenetik-Gruppe (5) mit der Analyse von weltweit gefundenen SARS-CoV-2 Mutationen befasst. Zwischen März/Mai, Mai/September und dann bis Dezember 2020 traten viele neue Mutanten auf, inkl. der Varianten aus UK, Süd-Afrika, Brasilien. Da >50% der Mutanten C-T-Transitionen waren, könnten die Deaminasen im APOBEC-Komplex der Zelle von antiviral zu mutagen pervertiert worden sein.

Während Herpesviren häufig für schwere Enzephalitiden verantwortlich sind, konnte mittels Next Generation Sequencing im Gehirngewebe eines Patienten mit tödlicher Enzephalitis ein gänzlich unerwarteter Erreger identifiziert werden, das Borna Disease-Virus 1. Hierdurch wurde erstmals nachgewiesen, dass dieses von Spitzmäusen übertragene Virus tatsächlich auch im Menschen pathogen ist.

Antivirale Immunität

PI: Prof. Dr. M. Tenbusch¹, Prof. Dr. M. Mach², Prof. Dr. K. Überla³, PD Dr. V. Temchura⁴

Die erste Arbeitsgruppe entwickelt neue, genbasierte Immunisierungsstrategien gegen virale Atemwegsinfektionen und analysiert die besondere Bedeutung der lokalen Immunität an den mukosalen Eintrittspforten der Erreger. Durch mukosal verabreichte Vektorimpfstoffe werden sehr potente, antigen-spezifische, gewebsständige Gedächtnis-T-Zellen in der Lunge induziert, die einen effizienten Schutz gegen eine Vielzahl von Influenza A-Viren, dem respiratorischen Syncytial-Virus und vermutlich auch gegen SARS-CoV-2 vermitteln können. Darüber hinaus werden in der Arbeitsgruppe serologische Testverfahren zur Bestimmung verschiedener Immunglobulinklassen gegen Influenza, RSV und SARS-CoV-2 entwickelt.

Das dominierende Thema in der zweiten Arbeitsgruppe ist die Definition von Schutzmechanismen von Antikörpern, die u.a. gegen das Fusionsprotein gB von HCMV gerichtet sind. Durch Verwendung Virus-neutralisierender gB-spezifischer monoklonaler Antikörper (MAbs) konnte gezeigt werden, dass Synzytium-Bildung, vermittelt durch ein intrinsisch fusions-aktives gB/VSV-G Chimär, ausschließlich von den MAbs unterbunden wird, die gegen eine bestimmte Antigen-Domäne von gB gerichtet sind. Diese Beobachtung deutet auf differentielle Mechanismen neutralisierender anti-gB MAbs hin und suggeriert, dass die Blockade der Membranfusion einen Mechanismus von Antikörper-vermittelter Neutralisation darstellt.

Die dritte Arbeitsgruppe untersucht Wirkmechanismen der adaptiven Immunität gegen HIV und zielt auf die Entwicklung von HIV-Impfstoffen ab. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Antikörper gegen HIV in der Lage sind, im Tiermodell die Infektion der allerersten Zellen zu verhindern. Für die Vakzinentwicklung nutzt die Arbeitsgruppe Gen-basierte Immunisierungsverfahren, liposomale Impfstoffe, Nanopartikel und Virus-Partikel-Impfstoffe. Ein Ansatz besteht darin, T-Helfer-Zellantworten, die durch bereits zugelassene Impfstoffe induziert werden, zur Optimierung der Antikörperantwort gegen HIV zu nutzen. Ziel weiterer Arbeiten ist es, den Einfluss der HIV-Infektion auf die durch Impfung induzierten Immunantworten zu charakterisieren.

Die vierte Arbeitsgruppe untersucht mit Hilfe von B- und T-Zell-Rezeptor-transgenen Mäusen den Einfluss von nano-partikulären Impfkandidaten und immunmodulierenden Substanzen auf die Aktivierung und Differenzierung von Antigen-spezifischen B-Zellen und follikulären T-Helferzellen. Das weitere Ziel ist die Anwendung von antiviralen nano-partikulären Impfstoffen zur Verbesserung der Antikörperantworten.

Lehre

Die curricularen Pflichtveranstaltungen zur Infektiologie und Immunologie für Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie und Molekularen Medizin werden vom Virologischen Institut gemeinsam mit dem Mikrobiologischen

Institut durchgeführt. In Kooperation mit weiteren Kollegen aus dem UK Erlangen sowie aus Würzburg und Nürnberg beteiligen sich Dozenten des Instituts an der interdisziplinären Ringvorlesung Infektiologie und Immunologie (Q4). Darüber hinaus bietet das Virologische Institut eine Reihe von Wahlpflicht- und Wahlveranstaltungen für Studierende der Medizinischen und der Naturwissenschaftlichen Fakultät an. Das Lehrangebot erstreckt sich auch auf die Bachelor- und Masterstudiengänge Molekulare Medizin, Integrated Immunology, Biologie bzw. Zell- und Molekularbiologie, Integrated Life Sciences und Molecular Sciences. Die Lehrveranstaltungen werden abgerundet durch die Betreuung von Bachelor- und Masterarbeiten sowie von medizinischen und naturwissenschaftlichen Promotionen, für die ein strukturiertes Ausbildungsprogramm durch das GRK2504 *“Novel antiviral approaches”* angeboten wird.

Ausgewählte Publikationen

Deutschmann J, Schneider A, Gruska I, Vetter B, Thomas D, Kießling M, Herrmann A, Wittmann S, Schindler M, Milbradt J, Ferreirós N, Winkler TH, Wiebusch L, Gramberg T. A viral kinase counteracts in vivo restriction of murine cytomegalovirus by SAMHD1. *Nat Microbiol* 2019; 4:2273-228.

Donhauser N, Socher E, Millen S, Heym S, Sticht H, Thoma-Kress AK. Transfer of HTLV-1 p8 and Gag to target T-cells depends on VASP, a novel interaction partner of p8. *PLoS Pathog* 2020; 16(9):e1008879.

Full F, van Gent M, Sparrer KMJ, Chiang C, Zurenski MA, Scherer M, Brockmeyer NH, Heinzerling L, Stürzl M, Korn K, Stamminger T, Ensser A, Gack MU. Centrosomal protein TRIM43 restricts herpesvirus infection by regulating nuclear lamina integrity. *Nat Microbiol* 2019; 4:164-176.

Klessing S, Temchura V, Tannig P, Peter AS, Christensen D, Lang R, Überla K. CD4+ T cells induced by tuberculosis subunit vaccine H1 can improve the HIV-1 Env humoral response by Intracellular Help. *Vaccines* (2020); 8: 604; doi:10.3390/vaccines8040604.

Lapiente D, Maier C, Irrgang P, Hübner J, Peter AS, Hoffmann M, Ensser A, Ziegler K, Winkler TH, Birkholz T, Kremer AE, Steininger P, Korn K, Neipel F, Überla K, Tenbusch M. Rapid response flow cytometric assay for the detection of antibody responses to SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; Oct 20:1-9. doi: 10.1007/s10096-020-04072-7. Online ahead of print.

Muller YA, Häge S, Alkhashrom S, Höllriegel T, Weigert S, Dolles S, Hof K, Walzer SA, Egerer-Sieber C, Conrad M, Holst S, Lösing J, Sonntag E, Sticht H, Eichler J, Marschall M. High-resolution crystal structures of two prototypical β - and γ -herpesviral nuclear egress complexes unravel the determinants of subfamily specificity. *J Biol Chem* 2020; 295: 3189-3201.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Jan Gettemans, University of Ghent, Belgium

Prof. Felix Rey, Institute Pasteur, France

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

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

Prof. Dr. D. Burton, Scripps Research, La Jolla: USA

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

- Proteinwechselwirkungen zwischen verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen: Protein-Cross-Seeding
- Untersuchung zu Verhaltensauffälligkeiten in Ratten nach Injektion von Gadolinium-basierten MR Kontrastmitteln
- Analyse der Rolle der Transglutaminase 6 in Maus- und Rattenmodellen des Morbus Alzheimer und Chorea Huntington
- Analyse der Rolle der (iso)Glutaminy Cyclase (QC) in der Huntingtonschen Erkrankung
- Potenzierung neuroprotektiver Effekte von Neuropeptide Y (NPY) in stress-assoziierten und neurodegenerativen Erkrankungen durch NPY-Abbauhemmung
- Einfluss von Histon Deacetylase Inhibitoren auf den frühen postnatalen Phänotyp in einem Rattenmodell der HD-Erkrankung

Struktur der Abteilung

- Professur: 1
Beschäftigte: 7
• Ärzte: 1
• Wissenschaftler: 1
(davon drittmittelfinanziert: 0)
• Promovierende: 4

Strukturelle Besonderheiten

- Ansiedelung innerhalb des PETZ
- Mitarbeit bei Serviceaufgaben und Lehre des PETZ

Forschung

Fokus der Forschung in der Experimentell-Therapeutischen Abteilung sind Phänotypisierungen und Therapiestudien in Tiermodellen für humane neurodegenerative und neuropsychiatrischen Erkrankungen (Morbus Alzheimer (AD), Chorea Huntington (HD), Morbus Parkinson, Schizophrenie, Stress-induzierte Krankheitsbilder), insbesondere mit Fokus auf enzymvermittelte Proteinmodifikationen und zelluläre Funktionen durch Transglutaminasen, Dipeptidylpeptidasen und Glutaminy-Zyklasen. Unterschiedliche Tiermodelle werden in speziellen Testverfahren im Hinblick auf ihren Phänotyp eingehend

charakterisiert und anschließend translationalen Forschungsansätzen zugeleitet. So werden zurzeit Substanzen gegen die AD- sowie HD-Erkrankung auf einen möglichen therapeutischen Nutzen mit Hilfe geeigneter Testverfahren eingehend im Tiermodell charakterisiert.

Proteinwechselwirkungen zwischen verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen: Protein-Cross-Seeding

Im Rahmen dieses Drittmittelprojekts soll untersucht werden, ob fehlgefaltete Proteine, die gehäuft bei Alzheimer entstehen, auch jene Moleküle zu Fehlfaltungen und damit zur Aggregation anregen, die für die anderen Krankheiten ausschlaggebend sind. Die Proteine sind in allen drei Fällen bekannt: Sie heißen Amyloid beta (A β ; bei AD), alpha-Synuclein (SNCA; bei Parkinson) und Huntingtin (HTT; bei HD). Wir verfolgen die Hypothese, dass beispielsweise A β als Kristallisationskeim für alpha-Synuclein oder Huntingtin dient und so zu einer Kreuzung (cross) der Proteinverklumpung im Rahmen eines gemeinsamen, zugrundeliegenden Krankheitsmechanismus führt – oder umgekehrt: alpha-Synuclein oder Huntingtin fördern die Verklumpung von A β . Für diese Vermutung spricht, dass immer mehr Menschen zugleich an Alzheimer- und an Parkinson-Symptomen leiden und dabei gleichzeitig die pathologischen Proteinablagerungen zeigen. Besonders interessant sind z. B. Veränderungen, die das Enzym Glutaminy-Cyclase (QC) vermittelt und bei denen erkrankungsfördernden „pyro-Glutamat (pGlu)“-Varianten von A β , als auch von SNCA und HTT entstehen könnten. Aktive Immunisierungsstrategien gegen pGlu-Varianten der Proteine sollen entsprechend experimentell-therapeutisch getestet werden.

Untersuchung zu Verhaltensauffälligkeiten in Ratten nach Injektion von Gadolinium-basierten MR Kontrastmitteln

Ziel der Studie ist die Charakterisierung möglicher Effekte nach wiederholter Gabe der Gadolinium-basierten Kontrastmittel Omniscan und Gadovist auf das Gehirn von Ratten. Hierbei wird der generelle Gesundheitszustand der Tiere, sowie ein potenzieller Einfluss auf Motorik/Koordination, Kognition und emotional-basiertes Verhalten analysiert. Beide Kontrastmittel gehören zur Familie der Aminopolycarboxylsäuren, welche Gadolinium als Chelat binden und werden zu einem hohen Prozentsatz in Patienten als Kontrastmittel zu diagnostischen Zwecken im MRT verwendet. Seit einigen Jahren ist aber bekannt, dass die wiederholte Gabe einiger Mitglieder dieser Kontrastmittelgruppe mit einer Signalminderung in bestimmten Bereichen des Gehirns einhergeht. Die klinischen Konsequenzen dessen und ob es sich um reversible bzw. irreversible Ablagerungen handelt sowie mögliche Nebenwirkungen sind bislang unbekannt.

Analyse der Rolle der Transglutaminase 6 in Maus- und Rattenmodellen des Morbus Alzheimer und Chorea Huntington

Neurodegenerative Erkrankungen stellen aufgrund ihrer schwerwiegenden Auswirkungen auf den Patienten bei insgesamt sehr begrenzten Therapiemöglichkeiten eine der großen medizinischen Herausforderungen unserer heutigen Zeit dar. Entsprechend sind Pathogeneseforschung und Therapieentwicklung weltweit Gegenstand intensivster Bemühungen. Eine Beteiligung der Transglutaminase 2 (TG2) an der AD sowie der HD konnte bereits nachgewiesen werden, die Ergebnisse werden jedoch teilweise konträr diskutiert. Eine mögliche Rolle der anderen im Gehirn vorkommenden TG-Isoformen wurde bis jetzt nicht untersucht. Es gibt jedoch zahlreiche Hinweise, dass die neuronale TG-Isoform 6 (TG6) eine wichtige Rolle bei neurodegenerativen Prozessen einnehmen könnte. Ziel des geplanten Projektes ist die Charakterisierung der Rolle der TG6 in geeigneten Tiermodellen mit dem Zweck, durch Einsatz spezifischer Inhibitoren die Pathophysiologie neurodegenerativer Erkrankung positiv zu beeinflussen. Dazu sollen TG6-Knockout-Mäuse mit transgenen Alzheimer- bzw. Huntington-Tieren gekreuzt werden, um so den Einfluss dieses Proteins auf die Symptomatik dieser Erkrankungen mittels geeigneter Testverfahren analysieren zu können.

Analyse der Rolle der (iso)Glutaminy Cyclase (QC) in der Huntingtonschen Erkrankung

Basierend auf Erkenntnissen aus der Alzheimer-Forschung ist es Ziel dieses Versuchsvorhabens, die Rolle der Glutaminy-Cyclase in der Pathogenese der HD zu überprüfen und die Möglichkeit eines entsprechenden Therapieansatzes zu bewerten bzw. diesen dann zu evaluieren. Dies soll unter Ausnutzung etablierter, transgener Maus- und Rattenmodelle der HD geschehen, in denen die Glutaminy-Zyklase entweder durch Einkreuzung einer QC/isoQC Knockout Linie ausgeschaltet wurde oder durch pharmakologische Intervention mit QC-Enzyminhibitor-Behandlung gehemmt wurde.

Potenzierung neuroprotektiver Effekte von Neuropeptide Y (NPY) in stress-assoziierten und neurodegenerativen Erkrankungen durch NPY-Abbauhemmung

Das Konzept einer Stressprotektion im Gehirn durch Stärkung endogener, stressprotektiver Signalwege steht noch ganz am Anfang seiner klinischen Translation. Aber nicht nur in der Therapie stress-bedingter Erkrankungen, sondern auch in neurodegenerativen Erkrankungen könnte hier ein therapeutischer Nutzen gefunden werden. In HD beispielsweise ist im degenerierenden Striatum der HD Patienten ein selektives Überleben NPY-positiver Neurone zu beobachten. Ziel dieser Projekte ist es daher, diese NPY-assoziierte endogene Neuroprotektion in Stress- und HD-Tiermodellen zu analysieren und mittels genetischem knock-

down bzw. pharmakologischer Inhibition des NPY-abbauenden Dipeptidyl-Peptidase-IV (DP4) Enzyms eine neue DP4Inhibitor-basierte Interventionsstrategie zu entwickeln.

Einfluss von Histon Deacetylase Inhibitoren auf den frühen postnatalen Phänotyp in einem Rattenmodell der HD-Erkrankung

Die autosomal-dominant vererbte HD wird durch eine pathologisch verlängerte Polyglutaminabfolge verursacht. Obwohl mutiertes Huntingtin schon sehr früh in der Embryogenese exprimiert und auch die neurobiologische Entwicklung durch mutiertes Huntingtin beeinflusst wird, werden die klinischen Symptome in betroffenen Personen erst sehr viel später sichtbar. Eine kurative Therapie liegt bis heute nicht vor. Wir konnten bereits einen positiven Effekt auf einen frühen Phänotyp der HD-Erkrankung in einem geeigneten Tiermodell nach Gabe eines Histon Deacetylase Inhibitors (LBH589) *in vitro* und *in vivo* detektieren. Unsere Daten stützen die Hypothese, dass die Beeinflussung eines frühen Phänotyps, lange vor dem Einsetzen der klinischen Symptome, vielversprechend in der Behandlung dieser Erkrankung ist.

Lehre

Die Experimentell-Therapeutische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre in der Molekularen Medizin und Medizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Molekularen Medizin zur Ausbildung der Studierenden im Hinblick auf präklinische und translationale Forschungsprojekte. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen auf dem Gebiet der Neuropathophysiologie und Neurobiologie neurodegenerativer Erkrankungen an Hand entsprechender transgener Tiermodelle betreut.

Ausgewählte Publikationen

Habermeyer J, Boyken J, Harrer J, Canneva F, Ratz V, Mocerì S, . . . von Horsten S. (2020). Comprehensive phenotyping revealed transient startle response reduction and histopathological gadolinium localization to perineuronal nets after gadodiamide administration in rats. *Sci Rep*, 10(1), 22385.

Dietrich P et al. (2020). Molecular crosstalk between Y5 receptor and neuropeptide Y drives liver cancer. *J Clin Invest*, 130(5), 2509-2526.

Cheong RY, Tonetto S, von Horsten S, & Petersen A. (2020). Imbalance of the oxytocin-vasopressin system contributes to the neuropsychiatric phenotype in the BACHD mouse model of Huntington disease. *Psychoneuroendocrinology*, 119, 104773.

König C, Plank AC, Kapp A, Timotius IK, von Horsten S, & Zimmermann K (2020). Thirty Mouse Strain Survey of Voluntary Physical Activity and Energy Expenditure: Influence of Strain, Sex and Day-Night Variation. *Front Neurosci*, 14, 531.

Timotius, I. K., Mocerì, S., Plank, A. C., Habermeyer, J., Canneva, F., Winkler, J., . . . von Horsten, S. (2019). Silhouette-Length-Scaled Gait Parameters for Motor Functional Analysis in Mice and Rats. *eNeuro*, 6(6).

Post JI, et al. (2019). Differential Levels and Phosphorylation of Type 1 Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptor in Four Different Murine Models of Huntington Disease. *J Huntingtons Dis*, 8(3), 271-289.

Minakaki, G et al. (2019). Treadmill exercise intervention improves gait and postural control in alpha-synuclein mouse models without inducing cerebral autophagy. *Behav Brain Res*, 363, 199-215.

Hartlage-Rubsamen M et al. (2019). Endogenous mouse huntingtin is highly abundant in cranial nerve nuclei, co-aggregates to Abeta plaques and is induced in reactive astrocytes in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol Commun*, 7(1), 79.

Internationale Zusammenarbeit

Dr. A.P. Osmand, Department of Biochemistry and Cellular and Molecular Biology, University of Tennessee, Knoxville: USA

Dr. S. Hunot, Brain & Spine Institute (ICM), Pierre et Marie Curie University, Paris: Frankreich

Dr. Å. Petersén, Translational Neuroendocrine Research Unit, Lund University, Lund: Schweden

Prof. Dr. J.G. Bjålie, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Oslo: Norwegen

Orthopädische Universitätsklinik im Malteser 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.fau.de

Direktor

Univ. Prof. Dr. med. Raimund Forst

Ansprechpartner

PD Dr. med. Albert Fujak
Tel.: +49 9131 8223303
Fax: +49 9131 8523565
elke.jallad@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Beurteilung der in vivo Implantatverankerung von Hüft- und Knieendoprothetik mit der Roentgen Stereophotogrammetric Analysis (RSA)
- neuromuskuläre Erkrankungen
- Gang- und Haltungsanalyse

Struktur des Lehrstuhls

Professur: 1

Beschäftigte: 9

- Ärzte: 3
- Wissenschaftler: 1
- Promovierende: 32 / Promotionen: 9
- Habilitant: 1 / Habilitationen: 3

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- operativer Gelenkersatz von Hüfte, Knie, Schulter
- Knie- und Schulterchirurgie
- arthroskopische Operationen
- Fußchirurgie
- Kinderorthopädie
- neuromuskuläre Erkrankungen
- konservative und technische Orthopädie
- orthopädische Schmerztherapie

Forschung

Die Orthopädische Universitätsklinik beschäftigt sich mit innovativen Forschungsfragen rund um die in vivo Diagnostik und Therapie im Bereich der Hüft- und Knieendoprothetik. Inhaltliche Schwerpunkte sind die Beurteilung der in vivo Implantatverankerung sowie der Implantatsicherheit, die präoperative Planung von Endoprothesen an Hüft-/Kniegelenk und Wirbelsäule sowie die Gang- und Haltungsanalyse. Des Weiteren werden systematisch im Rahmen klinischer Studien Informationen über seltene neuromuskuläre Erkrankungen erfasst und ausgewertet.

Die Mitarbeiter des Forschungslabors sind im „Forschungsnetzwerk Muskuloskelettale Biomechanik (MSB-NET)“ der Sektion Grundlagenforschung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU) organisiert und haben dort Austauschmöglichkeiten mit gleichartigen nationalen Forschungseinrichtungen

aus Orthopädie und Unfallchirurgie.

Beurteilung der in vivo Implantatverankerung von Hüft- und Knieendoprothetik mit der Roentgen Stereophotogrammetric Analysis (RSA)

Pl: Prof. Dr. R. Forst, PD Dr. F. Seehaus

Die Implantations- als auch die Revisionsstatistik für Hüft- und Knieendoprothetik zeigt in den letzten Jahren einen kontinuierlichen Anstieg. Klinische Herausforderung und mit einer der häufigsten Ursachen für endoprothetische Implantatrevisionen ist die aseptische Implantatlockerung. Durch die Methode der Roentgen Stereophotogrammetric Analysis (RSA) ist es möglich, die Implantatverankerung neuer Implantatdesigns bzw. -beschichtung klinisch innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre zu beurteilen. Die RSA-Methode ermöglicht eine messgenaue in vivo Erfassung der relativen Implantat-zu-Knochen Bewegung. Da die Korrelation zwischen einer erhöhten und in den ersten zwei postoperativen Jahren stetig ansteigenden Implantatmigration mit einer späteren aseptischen Lockerung wissenschaftlich belegt ist, ist die mit der RSA gemessene Implantatmigration ein zuverlässiger Surrogatmarker für die spätere Lockerung des Implantats. Im aktuellen Fokus der RSA-Forschung an der Orthopädischen Universitätsklinik steht die experimentelle Validierung neuerer Ansätze in der RSA-Methodik sowie die klinische Beurteilung der Implantatverankerung nach Hüftendoprothetik.

Aktuell wird ein RSA-Ansatz, der basierend auf geometrischen Grundkörpern (sog. Elementary Geometrical Shapes; EGS) ein Implantatmodell erzeugt und dies zur Migrationsbestimmung nutzt, experimentell und klinisch validiert. Dabei konnten sowohl methodischen Grenzen als auch weitere Möglichkeiten zur Beurteilung der Implantatsicherheit durch die RSA-EGS-Messmethodik aufgezeigt werden.

Neben der klassischen Anwendung der RSA-Methode zur Beurteilung der in vivo Implantatverankerung, nutzt die Orthopädische Universitätsklinik diese zur Bestimmung des in vivo Verschleißverhaltens der Artikulationspartner der Hüfttotalendoprothetik sowie zur Bestimmung der in vivo Implantatkinematik. Im Forschungsbereich der in vivo Implantatverankerung (RSA-Methodik) arbeitet die Orthopädische Universitätsklinik in enger Kooperation im Rahmen des MSB-Net mit dem Labor für Biomechanik und Biomaterialien der Medizinischen Hochschule Hannover, dem Labor für Biomechanik und Implantatforschung der Orthopädischen Universitätsklinik Heidelberg zusammen sowie dem Institut für Medizintechnik der Ostbayerischen Technischen Hochschule Amberg-Weiden zusammen.

Neuromuskuläre Erkrankungen

Pl: Prof. Dr. J. Forst, PD 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, den hereditären Neuropathien und den Muskeldystrophien. Die häufigste Muskelsystemerkrankung, die Duchenne-Muskeldystrophie, ist trotz Kenntnis des Gendefektes und des codierten Proteins Dystrophin bis heute nicht kausal behandelbar. Im natürlichen Verlauf dieser Erkrankung treten neben der obligaten restriktiven Lungenfunktionsstörung und einer Kardiomyopathie Kontrakturen zunächst der unteren Extremitäten sowie bei nahezu allen Patienten Skoliosen auf. An einem molekulargenetisch gesicherten Patientenkollektiv von weit über 500 Patienten wird in einer prospektiven Untersuchung die Effektivität orthopädisch operativer Behandlungsmaßnahmen der unteren Extremitäten für den Verlauf der Duchenne-Muskeldystrophie, insbesondere in der Frühphase der Erkrankung, nachgewiesen und ein stadienorientiertes Behandlungskonzept entwickelt. Die enge Kooperation mit der Anästhesiologischen Klinik dient der Untersuchung der Besonderheiten bei Narkosen und bei der Schmerztherapie von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen. In gemeinsamen Projekten mit der Kinderkardiologischen Abteilung 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.

Gang- und Haltungsanalyse

Pl: PD Dr. F. Seehaus, Prof. Dr. R. Forst, PD Dr. A. Fujak

Die Orthopädische Universitätsklinik kooperiert hier auf nationaler Ebene mit dem Ganglabor der Orthopädischen Kinderklinik Aschau (Dr. C. Dussa; PD Dr. habil. H. Böhm), international mit der University of Physical Education in Warschau, Polen.

Fragestellungen zur Beurteilung und Klassifizierung von Gangpathologien, zur Versorgungsforschung orthopädischer Hilfsmittel oder der Überprüfung operativen Maßnahmen.

Zur Beurteilung der in vivo Implantatkinematik wurde im Rahmen einer studentischen Arbeit des Studiengangs Medizintechnik, ein erstes Mess- und Informationssystem aufgebaut und validiert.

Lehre

Die Orthopädische Universitätsklinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahl(pflicht)fächern an der curricularen Lehre der Medizin. Zur Förderung interdisziplinärer Lehre werden in Kooperation mit der Technischen Fakultät interdisziplinäre Lehrveranstaltungen für Studierende der Medizin und Medizintechnik gehalten. Vorlesung und Seminar sind für Studierende der Medizintechnik, aber auch für Materialwissenschaftler, Wirtschafts-

ingenieure, Maschinenbauer oder Mechatroniker zugänglich.

Das vorhandene Lehrangebot in der Blockpraktikantenausbildung (Medizin) wird kontinuierlich durch praktische Übungen / Labore ausgebaut, z.B. das „Skillslab Frakturversorgung“. Im Rahmen dieses Kurses werden am Kunstknochen erste praktische Fähigkeiten und Fertigkeiten der Plattenosteosynthese bzw. der Implantation von Knie- und Hüftendoprothesen vermittelt und geschult.

Es werden neben Bachelor- und Masterarbeiten der Technischen Fakultät auch medizinische Promotionen betreut. Aktuell werden fünf Gastärzte (PhD-Fellowships) aus China, 32 Doktoranden und 1 Habilitant an der Orthopädischen Universitätsklinik betreut. Die Projektergebnisse wurden durch Mitarbeiter und Doktoranden auf nationalen und internationalen Konferenzen präsentiert.

Ausgewählte Publikationen

Xu J, Sonntag R, Kretzer JP, Taylor D, Forst R, Seehaus F. Model-based Roentgen Stereophotogrammetric Analysis to monitor in vivo the Head-Taper junction in Total Hip Arthroplasty – and they do move. *Materials*. 2020, 13(7):1543.

Seehaus F, Sonntag R, Schwarze M, Jakubowitz E, Sesselmann S, Kretzer JP, Hurschler C. Früherkennung des Risikos der späteren Implantatlockerung mittels der Röntgen Stereophotogram-metrischen Analyse (RSA). *Orthopäde*. 2020, 49(12):1042-1048.

Hüttel M, Golditz T, Mayer I, Heiss R, Lutter C, Hoppe MW, Engelhardt M, Grim C, Seehaus F, Forst R, Hotfiel T. Effects of Pre- and Post-Exercise Cold-Water Immersion Therapy on Passive Muscle Stiffness. *Sportverletz Sportschaden*. 2020, 34(2):72-78.

Dussa CU, Böhm H, Döderlein L, Forst R, Fujak A. Does an overcorrected clubfoot caused by surgery or by the Ponseti method behave differently? *Gait Posture*. 2020, 77:308-314.

Böhm H, Döderlein L, Fujak A, Dussa CU. Is there a correlation between static radiographs and dynamic foot function in pediatric foot deformities? *Foot Ankle Surg*. 2020, 26(7):801-809.

Internationale Zusammenarbeit

Dr. I. Wiszomirska, Józef Piłsudski University of Physical Education, Warschau: Polen

Orthopädische Klinik

im Malteser Waldkrankenhaus St. Marien

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@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- Arthroskopische Synovektomie
- Dynamische Pedobarographie
- Endoprothetische Versorgung der großen Gelenke bei degenerativ und entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen

Struktur der Einrichtung

Professuren: 1
Beschäftigte: 3
• Ärzte: 2
• Wissenschaftler: 0
• Promovierende: 0

Klinische Versorgungsschwerpunkte:

Die Orthopädisch-Rheumatologische Abteilung ist als eigenständige Einheit in den Lehrstuhl für Orthopädie integriert. Im Rahmen der klinischen Arbeit steht die operative Versorgung von Patienten mit entzündlich- (rheumatoide Arthritis) und degenerativ-rheumatischen Gelenkerkrankungen (Osteoarthritis) im Mittelpunkt. Neben gelenkerhaltenden Operationen wie der operativen Entfernung der entzündlich veränderten Gelenkinnenhaut (Synovektomie) werden vor allem gelenkersetzende Operationen (Totalendoprothesen) an Hüfte und Knie durchgeführt. Weiterhin Behandlung von Patienten mit seltenen Erkrankungen der Synovialien (synoviale Gelenkhondromatose, pigmentierte villonoduläre Synovitis, reaktive Arthritiden). Die Abteilung für Orthopädische Rheumatologie ist seit dem 19.06.2015 als Schwerpunktambulanz für operative Orthopädische Rheumatologie auditiert.

Forschung

Entsprechend dem klinischen Tätigkeitsprofil stehen nach wie vor die arthroskopische Synovektomie sowie die Endoprothetik der großen Gelenke Hüfte und Knie im Mittelpunkt der klinischen Forschung. Im Rahmen der klinisch orientierten Arthroseforschung in Kooperation mit Herrn Prof. Dr. Gelse (Unfallchirurgische Abteilung; siehe dortiger Forschungsbericht) die Frage der Knorpelzellendifferenzierung im Verlauf der humanen Arthrose. Der Forschungsschwerpunkt der Pedobarographie, der mit

Messungen an Rheumapatienten begann, bearbeitet zwischenzeitlich Fragestellungen, die sich auch auf den Bereich des Leistungssports ausdehnen.

Arthroskopische Synovektomie

Projektleiter: 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 Radio-synoviorthese kombiniert. Erfasst wurde der langfristige Effekt dieser Kombinationstherapie, wobei das Intervall bis zum künstlichen Gelenkersatz ein Endpunkt der Studie ist.

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 (Osteoarthritis), sowie bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (rheumatoide 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 mehrjährigen Intervallen erfasst, um unterschiedliche Verläufe in diesen unterschiedlichen Patientengruppen festzuhalten.

Dynamische Pedobarographie

Projektleiter Dr. T. Hotfiel
Die dynamische Pedobarographie stellt ein computergestütztes kinetisches Messverfahren dar und hat in einer Vielzahl orthopädischer und biomechanischer Fragestellungen einen hohen Stellenwert erlangt. Mit Hilfe sensorbeladener Messsohlen ist es möglich, Druck-, Kraft- und Zeitverhältnisse zwischen der Fußsohle und dem Schuhwerk beim Gehen oder bei spezifischen Bewegungsmustern ortsunabhängig zu erfassen. Erhöhte und asymmetrische Druckbelastungen werden als Risikofaktor für das Auftreten von Überlastungsverletzungen (z.B. Stressfrakturen) oder Weichteilschädigungen wie plantaren Ulcera angesehen. Weiterhin kann die Ermittlung plantarer Lastverhältnisse in der Beurteilung von orthopädisch-technischen Maßnahmen oder Rehabilitationsverfahren nützlich sein:

- Systematischer Vergleich plantarer Kraftverhältnisse bei Innenschuhmesssystemen und ortsbasierten Messplattformen.
- Identifizierung von plantaren Belastungen im Nachwuchs- und Profifußball.
- Erfassung plantarer Kraftverhältnisse während der Durchführung von Rehabilitations- und Kräftigungsübungen.

Lehre

Die Abteilung für Orthopädische Rheumatologie

beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Humanmedizin und bietet interessierten Studenten die Möglichkeit an orthopädischen Operationen teilzunehmen.

Im Rahmen von Wahlpflichtfächern werden Untersuchungskurse (hands on) angeboten. Es werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Mazur F, Swoboda B, Carl HD, Lutter C, Engelhardt M, Hoppe MW, Hotfiel T, Grim C. Plantar pressure changes in hindfoot relief devices of different designs. J Exp Orthop. 2019; 6 (1):7

Krüger K, Schmid S, Paulsen F, Ignatius A, Klinger P, Hotfiel T, Swoboda B, Gelse K. Trefoil Factor 3 (TFF3) Is Involved in Cell Migration for Skeletal Repair. Int J Mol Sci. 2019; 20(17):4277.

Stolz B, Grim C, Lutter C, Gelse K, Schell M, Swoboda B, Carl HD, Hotfiel T. Assessing Foot Loads in Continuous Passive Motion (CPM) and Active Knee Joint Motion Devices. Sportverletz Sportschaden. 2019 Feb 21. doi: 10.1055/a-0648-8699. Online ahead of print. PMID: 30791084

Hotfiel T, Golditz T, Wegner J, Pauser J, Brem M, Swoboda B, Carl HD. A cross-sectional study on foot loading patterns in elite soccer players of different ages. J Back Musculoskeletal Rehabil. 2020; 33(6):939-946.

Kiltz U, Braun J, DGRh, Becker A; DEGAM, Chenot JF, Dreimann M; DWG, Hammel L; DVMB, Heiligenhaus A; DOG, Hermann KG; DRG, Klett R; DGMM, Krause D, Kreitner KF, Lange U; DGPMR/DGRW, Lauterbach A; Physio Deutschland, Mau W, Mössner R; DDG, Oberschelp U; DGOOC, Philipp S, Pleyer U, Rudwaleit M, Schneider E, Schulte TL, Sieper J, Stallmach A; DGIM, Swoboda B; DGOOC/DGORh, Winking M; DGNC. [Long version on the S3 guidelines for axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms, Update 2019 : Evidence-based guidelines of the German Society for Rheumatology (DGRh) and participating medical scientific specialist societies and other organizations]. Z Rheumatol. 2019 ;78(Suppl 1):3-64.

Internationale Zusammenarbeit

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

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

- ACE – Adverse Cascade Effects
- ICF – International Classification of Functioning, Disability, and Health
- ICE – Ideas, Concerns, Expectations
- Klinische Qualitätssteuerung
- GAP – Gute Arzt-Patienten-Kommunikation
- WirtMed
- BayFoNet
- PRICOV-19
- Klassifikationen von Krankheiten
- BeLA: Beste Landpartie Allgemeinmedizin
- Kompetenzzentrum Weiterbildung Allgemeinmedizin Bayern (KWAB)

Struktur des Instituts

Allgemeinmedizinisches Institut: Professur: 1
Beschäftigte: 16

- Ärzte: 5
- Wissenschaftler: 7
(davon drittmittelfinanziert: 5)
- Promovierende: 18 MVZ Eckental:
- Beschäftigte: 10
- Ärzte: 4

Klinischer Versorgungsschwerpunkt

Hausärztliche Versorgung im Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ) Eckental und Hausarztpraxis Igensdorf

Forschung

Das Allgemeinmedizinische Institut betreibt Versorgungsforschung mit dem Schwerpunkt auf Über- und Unterversorgung im ambulanten Gesundheitswesen. Überversorgung ist nicht nur vor dem Hintergrund begrenzter finanzieller Ressourcen in einer alternden Gesellschaft, sondern auch in einer Situation fehlenden Nachwuchses in der hausärztlichen Versorgung relevant. Es stellt sich die zentrale Frage, wie Über- und Unterversorgung erkannt und verringert werden kann. Das Forschungsnetzwerk PRO PRICARE widmete sich eben diesen Themen. Die Förderung durch das BMBF endete 2020 nach dreijähriger Arbeit. In PRO PRICARE haben wir gemeinsam mit Lehrstühlen und Instituten der FAU, des UK Erlangen, mit Praxisnetzen der Region Nordbayern, mit der Kassenärztlichen

Vereinigung Bayerns (KVB) und der GWQ ServicePlus AG (Vertretung der Betriebskrankenkassen) ein breit aufgestelltes und auf ein dauerhaftes Bestehen angelegtes Kooperationsnetz etabliert. Innerhalb des Netzwerks wird an drei Forschungsprojekten gearbeitet:

ACE – Adverse Cascade Effects

Thema ist die Darstellung der Behandlungs- und Versorgungswege von Patient*innen mit Schilddrüsenproblemen mit Fokus auf Kaskadeneffekten ausgelöst durch nicht indizierte Ultraschalluntersuchungen. Drei Studien werden durchgeführt:

- 1) Routinedatenanalyse: Vergleich verschiedener Patientengruppen bezüglich Morbidität, Inanspruchnahme des Gesundheitswesens und Kosten.
- 2) Krankenaktenanalyse und qualitative Interviews: Nachzeichnen individueller Behandlungswege.
- 3) Multi Criteria Decision Analysis: Exploration von Motiven und Einstellungen, die die Entscheidungsfindung von Patient*innen und Ärzt*innen beeinflussen.

ICF – International Classification of Functioning, Disability, and Health

Entwicklung eines Core-Sets der ICF, um die funktionelle Gesundheit alter und sehr alter Menschen zu erfassen. Dazu wurden eine systematische Übersichtsarbeit, qualitative Interviews mit älteren Patient*innen, eine Expertenbefragung sowie eine quantitative Erhebung des Gesundheitszustandes älterer Menschen durchgeführt und die Arbeiten publiziert. Aktuell arbeiten wir an der Zusammenführung der vier vorläufigen Core-Sets zu einem endgültigen Core-Set. Aus diesem soll dann ein Fragebogen für Patienten entwickelt werden. In der Anwendung der ICF in der Hausarztpraxis sollen Auswirkungen der Medizin auf patientenbezogenen Outcomes überprüft werden mit dem Ziel nützliche von unnützen Interventionen unterscheiden zu können.

ICE – Ideas, Concerns, Expectations

Es wird geprüft, ob durch eine Stärkung patientenzentrierter Kommunikation nach der ICE-Technik nicht notwendige diagnostische und therapeutische Maßnahmen bei Patient*innen mit akuten unkomplizierten Kreuzschmerzen reduziert werden können. Anhand quantitativer und qualitativer Befragungen wird zudem die Bedeutung von Patientenzentrierung in der hausärztlichen Konsultation untersucht.

Klinische Qualitätssteuerung

Der sich zuspitzende Hausarztmangel in Kombination mit einer immer älter und kränker werdenden Bevölkerung ruft nach Lösungsansätzen, um eine primärmedizinische Versorgung auf hohem Niveau auch langfristig sicherstellen zu können. Mit klinischer Qualitätssteuerung (clinical governance) sollen Arbeitsabläufe innerhalb einer Gruppenpraxis durch die

Entwicklung elektronischer Eingabehilfen (Makros/Textbausteine) harmonisiert werden, die Dokumentationsqualität verbessert und die Behandlungsempfehlungen an gültige Leitlinienempfehlungen angepasst werden.

GAP – Gute Arzt-Patienten-Kommunikation

Die GAP-Studie stellt Hausärzt*innen und Rückenschmerzpatient*innen das leicht navigierbare und gut verständliche Internetportal „tala-med“ zur Verfügung. Die Informationen sollen die gemeinsame Entscheidungsfindung für Diagnostik und Therapie unterstützen. Die Qualität von Konsultationen unter Nutzung des Portals wird in einem prospektiven, multizentrischen, cluster-randomisierten Parallelgruppen-Design geprüft. Förderung: Innovationsfond des G-BA.

WirtMed

In WirtMed werden neue Verfahren entwickelt und erprobt, mit denen die Kassenärztlichen Vereinigungen und Krankenkassen zukünftig die Wirtschaftlichkeit und Qualität von Arzneimittelverordnungen prüfen und sinnvoll steuern können. WirtMed ist ein Konsortialprojekt verschiedener Universitäten, KVen und Krankenkassen unter Leitung der Abteilung für Allgemeinmedizin der Philipps-Universität Marburg (Prof. Dr. N. Donner-Banzhoff). Das Allgemeinmedizinische Institut untersucht in qualitativen Studien, welche Erfahrungen niedergelassene Haus- und Fachärzte mit der Bayerischen Wirkstoffvereinbarung gemacht haben. Förderung: Innovationsfond des G-BA

BayFoNet – Bayerisches Forschungsnetz Allgemeinmedizin

BayFoNet ist ein bayernweites Forschungsnetzwerk, das durch die Institute für Allgemeinmedizin an den Standorten Würzburg, München (LMU und TUM) und Erlangen aufgebaut wird. BayFoNet wird vom BMBF mit etwa 2 Mio. Euro gefördert. Das Ziel ist, Forschung zu relevanten Fragen der täglichen Versorgung in der hausärztlichen Praxis zu stärken. Es sollen 240 Praxen als Forschungspartner gewonnen werden. Um die Forschungskompetenz der Hausärzt*innen zu stärken wird ein umfassendes Schulungsprogramm entwickelt. Es soll die Teilnehmenden befähigen, Forschungsprojekte auf hohem Niveau durchzuführen und eigene Projektideen zu entwickeln.

PRICOV-19-Studie – Primary Care in times of Covid-19

Die COVID-19 Pandemie hat die Versorgung in Hausarztpraxen vor unvorhersehbare Herausforderungen gestellt. Die PRICOV-19-Studie ist eine internationale Studie in mehr als 35 Ländern, die den Einfluss der COVID-19-Pandemie auf die Organisation der Versorgung in den hausärztlichen Praxen untersucht. Im Fokus dieser Online-Befragung steht der Zugang und die Sicherstellung der Patientenversorgung im hausärztlichen Sektor.

Klassifikation von Krankheiten in der Primärversorgung

Prof. Dr. T. Kühlein ist seit 2006 Mitglied des WONCA International Classification Committee (WICC), seit 2012 Mitglied des Executive Committee und war von 2016 bis 2020 dessen Vorsitzender. Das WICC ist unter anderem mit der Aktualisierung und Weiterentwicklung der International Classification of Primary Care (ICPC) beschäftigt. WONCA ist die Weltorganisation der Hausärzte. Seit Oktober 2014 ist Prof. Dr. T. Kühlein als Delegierter der WONCA zum „Family of International Classifications Council“ der WHO berufen. Gemeinsame Forschungs- und Entwicklungsprojekte werden in Kooperationen mit den Universitäten in Gent (Belgien) und Nijmegen (Niederlande) bearbeitet.

Beste Landpartie

Allgemeinmedizin – BeLa-Programm

Die flächendeckende hausärztliche Versorgung ist gefährdet, vor allem im ländlichen Raum. Eine Strategie zur hausärztlichen Nachwuchssicherung ist die gezielte Förderung von Ausbildungsabschnitten in ländlichen Regionen. Im BeLa-Programm wird untersucht, ob eine spezielle finanzielle und inhaltliche Förderung von Studierenden über den klinischen Teil des Studiums in Kombination mit der Anbindung an eine ländliche Region die Attraktivität und Bereitschaft zu einer späteren Niederlassung im Fach Allgemeinmedizin und dem ländlichen Raum fördert. In einer qualitativen Prozessbegleitung werden individuelle und motivationale Faktoren für eine Niederlassung im ländlichen Raum identifiziert. Dieses Pilotprojekt soll ein Ansatzpunkt sein, Studierende für eine ländliche ärztliche Tätigkeit zu motivieren.

Kompetenzzentrum Weiterbildung

Allgemeinmedizin Bayern (KWAB)

Die Angebote des Kompetenzzentrums zielen auf die inhaltliche Qualität der Weiterbildung Allgemeinmedizin und ergänzen bereits bestehende Maßnahmen der Kooperationspartner zur Sicherung der hausärztlichen Versorgung in Bayern. Zusätzlich werden die ergriffenen Maßnahmen auf ihre Wirkung hin überprüft und evaluiert. Für zukünftige Hausärzte werden unter dem Dach des Kompetenzzentrums regelmäßige Weiterbildungsbegleitende Seminare angeboten. Zusätzlich wird jedem jungen Kollegen in Weiterbildung ein erfahrener hausärztlicher Kollege als Mentor zur Seite gestellt. Das Kompetenzzentrum bietet zudem Train-the-Trainer-Seminare für weiterbildungsbefugte Ärzte an, um deren didaktische Kompetenz zu stärken und so die Qualität der Weiterbildung in der Praxis zu optimieren. Das Allgemeinmedizinische Institut hat Federführung und Koordination des KWAB übernommen.

Lehre

Im Zuge der COVID-19-Pandemie hat das Allgemeinmedizinische Institut seine gesamten Lehrinhalte auf ein digitales Format hin überprüft. Seit dem SS 2020 sind die curriculare Vorlesung „Allgemeinmedizin“ und ausgewählte vorklinische und klinische Wahlfächer rein digital und asynchron verfügbar. So wird die zeit- und ortsunabhängige Bearbeitung durch die Studierenden sichergestellt. Neben der curricularen Vorlesung Allgemeinmedizin bietet

das Institut spezifisch allgemeinmedizinische Wahlfächer zu „Anamnesetraining“, „Problemorientiertes Lernen an klinischen Fällen“ sowie das vom Deutschen Netzwerk Evidenzbasierte Medizin DNEBM e.V. zertifizierte Wahlfach „Kluge Entscheidungen im klinischen Alltag“ an. Das jüngste Mitglied der Wahlfachfamilie stellt der „Ärztliche Bereitschaftsdienst“ dar. In diesem Wahlfach werden den Studierenden typische hausärztliche Notfälle nähergebracht. Sobald es die Pandemiesituation wieder zulassen wird, können Studierende auch als Hospitanten am Fahrdienst des ärztlichen Bereitschaftsdienstes teilnehmen. Wir freuen uns, dass wir für dieses Wahlfach den erfahrenen Hausarzt und leitenden Notarzt Dr. Thomas Ruppert als Lehrkraft gewinnen konnten. Abgerundet wird das Lehrangebot des Allgemeinmedizinischen Instituts durch das interprofessionelle Lehrprojekt „Ohne Sorge in die Niederlassung“, das in einem Planspiel die Praxisübernahme und Niederlassung eines Vertragsarztes angeboten. Das Allgemeinmedizinische Institut kooperiert in dem Projekt eng mit der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns, den Aktiven Senioren e.V. und Experten aus dem Bereich Rechtswissenschaften und Finanzwirtschaft. Mit diesem Angebot wird gezielt den Ängsten des ärztlichen Nachwuchses vor der wirtschaftlichen Verantwortung des niedergelassenen Arztes vorgebeugt. Die Lehrforschung beschäftigt sich vornehmlich mit der Umsetzung digitaler Lehre im Medizinstudium, sowie der Integration, Analyse und Evaluation von Wissenschaftskompetenz und dem kritischen Umgang von medizinischen Informationen im Medizinstudium vor dem Hintergrund der anstehenden Änderungen durch den Masterplan 2020.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Heinmüller, S., Schaubroeck, E., Frank, L., Höfle, A., Langer, M., Saggau, K., Kuehlein, T. (2020). The quality of COPD care in German general practice-A cross-sectional study. *Chron Respir Dis*, 17, doi:10.1177/1479973120964814

Pausch, M., Schedlbauer, A., Weiss, M., Kuehlein, T., & Hueber, S. (2020). Is it really always only the others who are to blame? GP's view on medical overuse. A questionnaire study. *PLoS one*, 15(1), e0227457. doi:10.1371/journal.pone.0227457

Tomandl J, Book S, Hoeffle A, Graessel E, Sieber C, Freiburger E, Kuehlein T, Susann Hueber, Gotthardt S. (2020) Laying the foundation for a primary care core set of the International Classification of Functioning, disability and health (ICF) for community-dwelling older adults: a qualitative study. *J Rehabil Med*; 52: jrm00150

Book S, Ulbrecht G, Tomandl J, Kuehlein T, Gotthardt S, Freiburger E, Graessel E. (2020) Laying the foundation for an International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set for community-dwelling elderly adults in primary care: the clinical perspective identified in a cross-sectional study. *BMJ Open*;10:e038434.

van der Keylen, P., Lippert, N., Kunisch, R., Kühlein, T., & Roos, M. (2020). Asynchronous, digital teaching in times of COVID-19: A teaching

example from general medicine. *GMS J Med Educ*, 37(7), 1-8. doi:10.3205/zma001391

van der Keylen, P., Tomandl, J., Wollmann, K., Möhler, R. S., Maun, A., Voigt-Radloff, S., & Frank, L. (2020). The Online Health Information Needs of Family Physicians: Systematic Review of Qualitative and Quantitative Studies. *JMIR*, 22(12), e18816. doi:10.2196/18816

Moynihan, R., Brodersen, J., Heath, I., Johansson, M., Kuehlein, T., Minue-Lorenzo, S., Glasziou, P. (2019). Reforming disease definitions: a new primary care led, people-centred approach. *BMJ Evid Based Med*, 24(5), 170-173. doi:10.1136/bmjebm-2018-111148

Schedlbauer, A., Burggraf, L., Hueber, S., Terzakis-Snyder, I. A., Kuehlein, T., & Roos, M. (2019). Referrals for uncomplicated lower back pain: a cluster parallel randomised trial of patient-centred communication to improve the management of acute back pain in primary care. A study protocol. *BMJ Open*, 9(10), e027718. doi:10.1136/bmjopen-2018-027718

van der Keylen, P., Maun, A., Hoyer, S., Roos, M., Beier, M., Voigt-Radloff, S., & Frank, L. (2019). "Mind the gap" - Verzahnung von Wissenschaft und hausärztlicher Praxis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 179-184. doi:10.3238/zfa.2019.0179-0184

Voigt-Radloff, S., C. Schöpf, A., Boeker, M., Frank, L., Farin, E., Kaier, K., Maun, A. (2019). Well informed physician-patient communication in consultations on back pain – study protocol of the cluster randomized GAP trial. *BMC Fam Pract*, 20. doi:10.1186/s12875-019-0925-8

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. J. de Maeseneer, Department of Family Medicine and Primary Health Care, Ghent University, Ghent: Belgien

Dr. I. Heath, London: Großbritannien

Prof. Dr. G. Stucki, Department of Health Sciences and Health Policy, University of Lucerne, Luzern: Schweiz

Prof. Dr. John Brodersen, Centre of Research & Education in General Practice, Department of Public Health, University of Copenhagen: Dänemark

Prof. Dr. Joachim Sturmberg, Department of General Practice, University of Newcastle, Australien

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. Christian Jeleazcov
Tel.: +49 9131 8539150
Fax: +49 9131 8539161
christian.jeleazcov@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- klinische und experimentelle Pharmakologie der Anästhesie
- experimentelle Schmerzforschung: Pathomechanismen der Kältehyperalgesie und Kälteallodynie, Schmerzmodelle für seltene Schmerzerkrankungen sowie neue therapeutische Ansätze der Schmerztherapie nach Schädel-Hirntrauma
- klinische Forschung in der perioperativen Medizin
- Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Verfahren
- Lehr- und Lernforschung

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 2
Beschäftigte: 479

- Ärzte: 151
- Wissenschaftler: 8
(davon drittmittelfinanziert: 3)
- Promovierende 2019: 9
Promovierende 2020: 13

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- klinische Anästhesiologie
- interdisziplinäre operative Intensivmedizin
- stationäre und ambulante Schmerztherapie
- Notfallmedizin
- Palliativmedizin

Strukturelle Besonderheiten

- 50 Narkosearbeitsplätze
- Anästhesieambulanz
- Schmerzümbulanz, Schmerzzation (4 Betten)
- zwei interdisziplinäre operative Intensivstationen (35 Betten, unterteilt in IOI 1 – 25 Betten, IOI 2 – 10 Betten); während der Covid-Pandemie zwei weitere interdisziplinäre operative Intensivstationen (23 Betten, unterteilt in IOI 3 – 12 Betten, IOI 4 – 10 Betten)
- Zentrum für Interdisziplinäre Schmerztherapie (gemeinsam mit der Neurologischen Klinik)
- ärztliche Leitung des Notarztdienstes (Erlangen, Landkreis Erlangen-Höchstädt, Herzogenaurach)
- Versorgungsaufgaben im Bereich der Luftrettung und des Interhospitaltransports

Forschung

Fokus der Forschung an der Anästhesiologischen Klinik ist die klinische und experimentelle Pharmakologie in der Anästhesie sowie die experimentelle und klinische Schmerzforschung. Des Weiteren werden neue Medizintechnikverfahren erforscht, und es werden Projekte zur Qualitätsverbesserung von studentischer Lehre und ärztlicher Aus- und Weiterbildung durchgeführt.

Klinische und experimentelle Pharmakologie in der Anästhesie

Der Schwerpunkt in diesem Bereich lag auf Untersuchungen zu Pharmakokinetik und klinische Pharmakodynamik (Sedierung, Hämodynamik, Respiration, Elektrokardiogramm) des neuen kurzwirksamen Benzodiazepins Remimazolam in einer klinischen Phase I Studie an jungen gesunden Probanden. Dabei wurde ein integriertes pharmakokinetisches Modell für Remimazolam und seinen Metaboliten sowie ein Modell für den sedativen Effekt entwickelt, das zu Target-Controlled-Infusion Anwendungen verwendet werden kann.

Des Weiteren wurde in diesem Berichtszeitraum im Rahmen einer Forschungs Kooperation mit dem Department of Anesthesiology, Wenzhou Medical University, China die Pharmakokinetik von Dexmedetomidin, einem selektiven α_2 -Adrenozeptor-Agonisten zur Sedierung, bei chinesischen Kindern im Alter von 4 bis 10 Jahren nach intranasaler Applikation während allgemein chirurgischer Eingriffe untersucht und ein neues pharmakokinetisches Modell entwickelt.

Experimentelle Schmerzforschung

Pathomechanismen der Kältehyperalgesie und Kälteallodynie, Schmerzmodelle für seltene Schmerzerkrankungen sowie neue therapeutische Ansätze der Schmerztherapie nach Schädel-Hirntrauma.

Im Bereich Experimentelle Schmerzforschung wurde die seit Mai 2014 bestehende Heisenberg-Professur verstetigt. Forschungsthema dieses Programmes sind unter anderem die Pathomechanismen von Kälteschmerz sowie die Untersuchung der Rolle von TRP-Kanälen im somatosensorischen System und bei der Thermoregulation. Zur Untersuchung von Afferenzen, die Muskelgewebe innervieren, wurde ein neues Muskel-Nerv Präparat etabliert, das es erlaubt Rezeptive Felder im Muskel spezifisch und lokal zu stimulieren. Hierdurch konnte der Effekt von Laktat und ansteigender Temperatur, wie im arbeitenden Muskel, auf Metaborezeptoren und andere Afferenzen im Muskel untersucht werden. Weitere Teilprojekte befassten sich mit den Unterschieden im Aktivitätsmuster, der Nahrungsaufnahme und im Energieverbrauch einer großen Anzahl an Inzuchtmäusestämmen, die für Mausmodelle in der Schmerzforschung und für laufende Haplotyp-Mapping-Studien herangezogen werden. In diesen Studien wurden Unterschiede zwischen den Mäusestämmen tierexperimentell quantifiziert, um die Ergebnisse als Grundlage für die Interpretation künftiger

Haplotyp-basierter Studien heranzuziehen.

Ein weiterer Forschungsbereich beschäftigt sich mit der Untersuchung seltener Schmerzerkrankungen unter Zuhilfenahme von induzierten humanen Stammzellen. Hierbei generieren wir in Kooperation mit der Stammzellbiologischen Abteilung aus Hautbiopsien von gesunden Probanden und betroffenen Patienten Schmerzrezeptoren (stammzellabgeleitete Nozizeptoren). Diese sensorischen Nervenzellen sind sonst beim Menschen einer Analyse kaum zugänglich und daher bisher überwiegend an Tiermodellen untersucht. Speziespezifische Unterschiede stellen eine mögliche Ursache dar, warum viele vielversprechende präklinische Ansätze bisher jedoch nur unzureichend auf den Menschen übertragbar waren. Unsere Arbeiten sollen mithilfe diese Lücke zu schließen. Mit diesem Krankheitsmodell konnten wir *in vitro* zeigen, dass auch die stammzellabgeleiteten Nozizeptoren unserer Patienten in elektrophysiologischen Analysen pathologische Spontanaktivität aufweisen, wie sie auch bei betroffenen Patienten mit neuropathischen Schmerzen vorkommen.

Medizintechnik diagnostischer und therapeutischer Verfahren

Im Mittelpunkt der Forschungsvorhaben stand die Verarbeitung und Analyse des Elektroenzephalogramms während der Sedierung mit dem neuen kurzwirksamen Benzodiazepin Remimazolam. Mit Hilfe eines zur Mustererkennung im Zeitbereich des EEG-Signals trainierten Künstlichen Neuronalen Netzes sowie unter Verwendung neuerer Verfahren der Zeit-Frequenz-Analyse konnten konzentrationsabhängige, Remimazolam-charakteristische Änderungen der EEG-Aktivität in den Beta-, Alpha- und Delta-Frequenzbändern identifiziert werden. Die konzentrationsabhängige Änderung eines errechneten Monitoringparameters im Beta-Frequenzbereich (BetaRatio) korreliert mit dem Remimazolam-induzierten Sedierungsgrad und eignet sich deshalb als Surrogatparameter für das Monitoring der Sedierung mit Remimazolam.

In dem Berichtszeitraum wurde auch die analgetische Effizienz des therapeutischen Algorithmus Patient-Controlled-Analgesia mit Target-Controlled-Infusion (TCI-PCA) untersucht. Am Beispiel des Opioids Hydromorphon konnte in einer vergleichenden Untersuchung zu einer Standard-PCA eine analgetische Äquivalenz mit einem höheren Patientenkomfort des Algorithmus gezeigt werden.

Klinische Forschung in der perioperativen Medizin

Schwerpunkte der perioperativen klinischen Forschung waren die Evaluation von Atemwegshilfsmitteln sowie komplexer Prozeduren der Atemwegssicherung und intraoperativen Beatmung im Bereich der Thoraxchirurgie. Die in der zeitgenössischen Anästhesie und Notfallmedizin wesentliche Videolaryngoskopie wurde vergleichend untersucht. Es ließen sich Schlussfolgerungen über für eine sichere Versorgung vorteilhafte Baumuster ableiten. Im Bereich der thoraxchirurgischen Anästhesie wurde

die komplexe Kombination aus Neuromonitoring zum Schutz vor intraoperativen Nervenschäden unter Aufrechterhaltung seitengetrennter Beatmung konzipiert sowie auf Machbarkeit und Sicherheit untersucht. Während dies die Patientensicherheit bei der anästhesiologischen und operativen Versorgung gleichermaßen adressierte, bezog sich eine systematische und interdisziplinäre Entwicklung einer von der Fachgesellschaft bundesweit eingeführten elektronischen Merk- und Handlungshilfe für Krisensituationen auf notfallmedizinische Aspekte des Faches. Ein weiterer notfallmedizinischer Schwerpunkt bestand in einer Reihe von Untersuchungen aus der präklinischen Notfallmedizin, mit denen körperliche und seelische Belastungen bei Einsatzkräften genauer abgegrenzt werden konnten. Anhand dieser Untersuchungen konnten sowohl Umstände der rettungsdienstlichen Berufsrealität als auch Unterstützungsbedarfe genauer abgegrenzt werden.

Lehr- und Lernforschung

Ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit im Berichtszeitraum stellt die Weiterentwicklung der am Hause etablierten Gedächtnis- und Entscheidungshilfen für Notfälle in der Anästhesie dar. Unter der Leitung unserer Forschungsgruppe entwickelte eine Arbeitsgruppe des Berufsverbands Deutscher Anästhesisten (BDA) und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) in Kooperation mit dem Institut für Medizininformatik der Universität Erlangen-Nürnberg in einem dreijährigen Projekt die weltweit erste nationale „elektronische Gedächtnis- und Entscheidungshilfe für Notfälle in der Anästhesiologie“: eGENA. Bei der Entwicklung von eGENA wurde auf die Einhaltung eines benutzerzentrierten Entwicklungsprozesses („User Centered Design-Process“; UCD) nach DIN EN ISO 9241-210 geachtet, bei dem Struktur, Textgestaltung und grafische Darstellung den Kriterien eines benutzerfreundlichen Systems („usability“) entsprechen. Da eine wesentliche Funktion einer Gedächtnis- und Entscheidungshilfe (GEH) für Notfälle in der Anästhesiologie darin besteht, Experten zu unterstützen, sich an wesentliche Informationen zu erinnern, und nicht darin, Anfängern zu helfen eine Situation alleine zu bewältigen, die jenseits ihrer Expertise liegt, wurde in einem qualitativen Ansatz vergleichend die Wahrnehmung von Experten und Berufsanfängern zu wesentlichen Eigenschaften und Entwicklungsschritten hin zu „Expertise in der Anästhesiologie“ untersucht.

Bedingt durch die COVID-19 Pandemie und den damit verbundenen Einschränkungen der studentischen Präsenzlehre wurden Konzepte zum Training intensivmedizinischer Unterstützung im Pandemiefall (TIP) entwickelt und wissenschaftlich evaluiert.

Lehre

Der Anästhesiologische Lehrstuhl ist vielfältig in die curriculare und extracurriculare studentische Lehre der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität eingebunden. Im Jahr 2019 standen zwei Digitalisierungsprojekte im Rahmen der QuiS II Förderphase (Qualität in Studium und Lehre) im Focus der Weiterentwicklung des Lehrbetriebs. Durch Evaluation und Studierendenbefragungen getriggert, erstellten zwei Projektgruppen Blended Learningkonzepte in Form von Flipped Classrooms für den Querschnittsbereich 14 „Schmerzmedizin“ und Q8 „Notfallmedizin 6. Semester“. In der Lernplattform StudOn wurden interaktive, auf die Präsenzphase vorbereitende

Lernmodule erstellt. Mit der Covid-19 Pandemie in 2020 veränderten sich die Lehr- und Lernbedingungen rasant. Die beiden Projekte konnten nun ihre volle Wirksamkeit entfalten. Durch das komplexe Anforderungsprofil der Notfallmedizin von theoretischem Wissen, technischen Fertigkeiten in Kombination mit non technical Skills und hoher Interaktivität im Team ist ein Präsenztraining unabdingbar. Flipped Classroomkonzepte setzen vorab Wissensimpulse und aktivieren latentes Wissen. In der Präsenzphase werden diese Wissensimpulse in praktischen Fallszenarien angewendet. Der Fokus des Konzeptes liegt in einer konzentrierten Präsenzphase am Simulationsmanikin. Dieses Konzept und die Erfahrungen aus QuiS II wurden auch auf das Blockpraktikum „Anästhesie, Intensivmedizin und Notfallmanagement“ (10. Semester) übertragen. In ähnlicher Art und Weise wurde der Lehrbetrieb für das Blockpraktikum Schmerzmedizin umgesetzt. Hier erarbeiten Studierende vorab fallbasiert in Lernmodulen Inhalte, um diese in einem Video Seminar (Zoom) mit einem Dozenten zu reflektieren und an einem Simulationspatienten (SP) praktisch zu vertiefen. An diese curricularen Seminare und Praktika wurden Evaluationen verknüpft, die zu jedem Zeitpunkt sehr positiv bewertet wurden bzw. zu einer weiteren Optimierung der Kurse beitragen.

Aufbauend auf diesen Erfahrungen, konnten Vorlesungen, Seminare und Praktika in digitaler oder hybrider Form angeboten werden. Das Konzept des Blended Learning als flipped Classroom bietet die Chance für konzentrierte, vertiefende Präsenzphasen und wird weiter in der curricularen Entwicklung eine wichtige Rolle spielen, um die Studierenden auf Ihre ärztliche Tätigkeit vorzubereiten.

Ausgewählte Publikationen

Schüttler J, Eisenried A, Lerch M, Fechner J, Jeleazcov C, Ihmsen H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of remimazolam (CNS 7056) after continuous infusion in healthy male volunteers: Part I. Pharmacokinetics and clinical pharmacodynamics. *Anesthesiology*. 2020; 132(4): 636-651. doi: 10.1097/ALN.0000000000003103

König C., Plank A., Kapp A., Timotius I., von Hörsten S., Zimmermann K. (2020) Thirty mouse strain survey of voluntary physical activity and energy expenditure: Influence of strain, sex and day-night variation. *Frontiers in Neuroscience* 14:531. doi: 10.3389/fnins.2020.00531.

Lampert A., Bennett D.L., McDermott L.A., Neureiter A., Eberhardt E., Winner B., Zenke M. Human sensory neurons derived from pluripotent stem cells for disease modelling and personalized medicine. *Neurobiology of Pain* 8:100055 (2020)

Eisenried A, Schüttler J, Lerch M, Ihmsen H, Jeleazcov C. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remimazolam (CNS 7056) after Continuous Infusion in Healthy Male Volunteers: Part II. Pharmacodynamics of Electroencephalogram Effects. *Anesthesiology*. 2020;132(4):652-666. doi:10.1097/ALN.0000000000003102

Wehrfritz A, Ihmsen H, Fuchte T, Kim M, Kremer S, Weiß A, Schüttler J, Jeleazcov C. Postoperative pain therapy with hydromorphone; comparison of patient-controlled analgesia with target-controlled infusion and standard patient-controlled analgesia: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2020 Dec;37(12):1168-1175. doi: 10.1097/EJA.0000000000001360.

St Pierre, M. and J. M. Nyce (2020). "How novice and expert anaesthetists understand expertise in anaesthesia: a qualitative study." *BMC Med Educ* 20(1): 262.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. E. Jørum, Department of Neurology, Oslo University Hospital-Rikshospitalet, Oslo: Norwegen

Prof. G. Peltz, Department of Anesthesia, Pain and Perioperative Medicine, Stanford University, Stanford: USA

Prof. Teijo Saari, Department of Anesthesiology and Intensive Care at Turun yliopisto - University of Turku, Finland

Prof. Johan Bergstrom, PhD, Division of Risk Management and Societal Safety, Director MSC. Programme in Human Factors & Systems Safety, Lund University, Sweden

Anästhesiologische Klinik

Molekular-Pneumologische Abteilung

Adresse

Hartmannstraße 14
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8542454
Fax: +49 9131 8535977
www.molekulare-pneumologie.uk-erlangen.de

Leiterin

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

Ansprechpartnerin

Prof. Dr. rer. nat. Susetta Finotto, PhD
Tel.: +49 9131 8542454
Fax: +49 9131 8535977
susetta.finotto@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Immunpathogenese bei Lungentumoren
- Immunpathogenese bei allergischem Asthma

Struktur der Abteilung

Professur: 1
Beschäftigte: 13
• Wissenschaftler: 9
• (davon drittmittelfinanziert: 3)
• Promovierende: 8

Forschung

Die Molekular-Pneumologische Abteilung erforscht allgemein die Grundlagen der Immunantworten bei allergischem Asthma und bei Tumoren der Lunge.

Immunpathogenese bei Lungentumoren

Lungenkrebs gehört weltweit zu den Krebsarten mit der höchsten Mortalitätsrate. Als Faktoren zur Entwicklung gelten neben dem Rauchen auch spezifische genetische Merkmale. Zu den Behandlungsmöglichkeiten zählen die operative Entfernung des Tumors sowie Chemo- und Strahlentherapie, die einen geringen Behandlungserfolg aufweisen und in einer 5-Jahres-Überlebensrate von nur 15% resultieren. Aktuelle Studien konzentrieren sich auf Immuntherapien als neue bahnbrechende Behandlungsmöglichkeit in der Onkologie. Effektor- und zytotoxische T-Zellen spielen hierbei eine unverzichtbare Rolle, um eine erfolgreiche anti-tumorale Immunantwort zu gewährleisten. Unsere Gruppe beschäftigt sich in den letzten Jahren mit der Analyse von T-Zellen, die im Tumor-Mikromilieu vorhanden sind und die Entstehung und Entwicklung von Lungenkarzinomen beeinflussen. In den meisten Tumoren sind Effektorfunktionen von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten (TIL) durch verschiedene Faktoren, wie die Akkumulation von immunsupprimierenden Zellen oder die erhöhte Expression von inhibitorischen Rezeptoren, wie programmed cell death protein 1 (PD-1), inhibiert. PD-1 trägt zur funktionellen Beeinträchtigung der T-Zell Aktivierung bei. Weiterhin werden inhibitorische Rezeptoren von Tumorzellen verwendet, um eine Immunantwort zu umgehen. Aus diesem Grund wurden Immuntherapien entwickelt, die durch Blockade von

sogenannten checkpoint Rezeptoren auf immunregulatorischen Zellen, Effektor-Immunzellen reaktivieren sollen. Um mögliche Ziele einer Immuntherapie identifizieren zu können, wird in unserer Gruppe der Einfluss von verschiedenen Genen und Signalwegen auf die Tumor-Entstehung und Entwicklung untersucht.

Hierzu analysieren wir in Zusammenarbeit mit der Thoraxchirurgie aktuell Proben von mehr als 150 Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). Dabei wurden Gewebeproben aus drei verschiedenen Bereichen der Lunge entnommen: der Tumor-Region, der peri-tumoralen Region, welche den Tumor im Abstand von 2 cm umgibt, sowie aus einem Kontroll-Bereich, der frei von Tumorzellen ist. Von diesen Gewebeproben werden histologische Schnitte generiert, RNA und Proteine extrahiert sowie diverse Zelltypen isoliert. Weitere Untersuchungen werden an mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) durchgeführt. Diese Vorgänge sind notwendig, um spezifische Tumormerkmale zu verstehen und neue therapeutische Strategien entwickeln zu können.

Weiterhin wollen wir durch Verwendung muriner Modelle für Lungenkarzinom mittels Deletion verschiedener Gene in bestimmten Zelltypen untersuchen, welche Rolle diese in der Regulation der Immunantwort auf Lungenkrebs spielen könnten. Derzeit werden u. a. folgende Projekte bearbeitet:

- Rolle von STAT5 NSCLC
- Rolle von PU.1 in NSCLC
- Rolle von Glucose bei der Entstehung und Entwicklung von NSCLC
- Rolle von Blimp-1 in NSCLC

Immunpathogenese bei allergischem Asthma

Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Lunge, bei der die Patienten an Atemwegshyperreagibilität (AHR) und einer variablen Obstruktion der Atemwege leiden. Die immunologischen Mechanismen, die der Erkrankung zugrunde liegen, sind vielschichtig und komplex. Beim allergischen Asthma spielen vor allem T Helferzellen des Typs 2 (Th2) sowie Th9 und Th17 Zellen eine wichtige Rolle, während den Th1 und den regulatorischen T-Zellen (Treg) eine eher protektive Rolle zugeschrieben wird. Die aus B-Zellen frei gesetzten IgE Antikörper können mit ihrem konstanten Teil an den zugehörigen Rezeptor binden, welcher vor allem auf Mastzellen vorhanden ist. Werden Antikörper dann bei erneutem Kontakt mit dem Antigen vernetzt, werden Entzündungsmediatoren, wie z. B. Histamin, freigesetzt. Im Rahmen der europaweiten Asthmastudie PreDicta (Post-infectious immune reprogramming and its association with persistence and chronicity of respiratory allergic diseases) wurden seit 2011 wichtige Erkenntnisse für die Entstehung von Asthma allgemein und speziell für den Zusammenhang mit Virusinfektionen erlangt. Im Laufe der Studie wurden jeweils über 20 Kinder mit und ohne Asthma im Vorschulalter (4 bis 6 Jahre) rekrutiert. Beim Erstbesuch wurde den Kindern Blut für die Isolation von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (PBMC) und die Bestimmung wichtiger immunologischer Parameter, z. B. C-reaktives Protein, abgenommen. Außerdem

wurden eine Lungenfunktionsmessung durchgeführt, ein Nasenabstrich zur Bestimmung der Besiedelung des Nasenrachenraumes mit Bakterien und Viren genommen sowie ein Fragebogen beantwortet. Die Teilnehmer wurden über einen Zeitraum von 24 Monaten beobachtet und kamen in regelmäßigen Abständen sowie bei einem akuten Atemwegsinfekt zur Untersuchung in die Klinik. Seit 2016 läuft nun eine lokale Folgestudie AGENDAS (Genetic, age, gender, and environmental factors that modify immuno-responses and the development of allergic asthma during the school age in childhood) mit gesunden und an Asthma erkrankten Schulkindern (6 bis 10 Jahre), die zu einem Baseline- und einem Symptomatikbesuch rekrutiert werden. Die Ergebnisse aus der PreDicta-Studie sollen mit Hilfe der AGENDAS Studie bestätigt und erweitert werden. Besonders der Zusammenhang zwischen Rhinovirusinfektionen und Interferon Typ I und Typ III Antworten steht im Fokus unserer Aufmerksamkeit, jedoch werden auch T- und B-Zellantworten sowie lymphoide Zellen des angeborenen Immunsystems (ILC) untersucht. Hier stehen vor allem Zytokinmuster der verschiedenen Zellpopulationen, z. B. die Sekretion von IL-4 aus Th2 Zellen und die Expression von typischen Transkriptionsfaktoren, wie T-bet in Th1 Zellen oder Foxp3 in Tregs, im Vordergrund. Seit 2020 führen wir nun auch eine Humanstudie mit Gesunden und Asthmatikern im Erwachsenenalter durch. In der AZCRA Studie werden diese analog zu AGENDAS zu einem Baseline- und einem Symptomatikbesuch eingeladen. Hierbei liegt ein besonderer Fokus auf verschiedenen Chemokinen und ihrer Rezeptoren, sowie bestimmte Zytokine die im Immungeschehen wichtig sind. In einer dritten Gruppe wird der Einfluss der Ernährung auf die Immunantwort erforscht. Hier werden Asthmastiker in Kooperation mit dem Hector Center für 12 Wochen auf eine gesunde Diät umgestellt. Die aus den humanen Studien erhaltenen Ergebnisse werden außerdem durch den Einsatz von Mausmodellen unterstützt. So wird u. a. durch die Analyse von für einzelne Transkriptionsfaktoren, Zytokine oder Zytokinrezeptoren defizienten Mausstämmen, z.B. IL3-, NFATc1 (welches konditional in CD4+ T-Zellen deletiert ist) oder CCR3-defizienten Mäusen der Einfluss dieser Mediatoren auf die Entstehung von Asthma untersucht. Als Modellantigen wird in diesen Versuchen Ovalbumin oder das humanrelevante Allergen der Hausstaubmilbe verwendet. Diese Studien sollen dazu beitragen, neue Therapiemöglichkeiten und Präventionsstrategien für Asthma zu entwickeln. Derzeit werden u. a. folgende Projekte bearbeitet:

- Rolle des Transkriptionsfaktors NFAT in allergischem Asthma
- Rolle des Chemokins Rantes und seiner Rezeptoren in allergischem Asthma
- Interferon Typ I und Typ III Immunantworten in Bezug auf Rhinovirusinfektionen bei Asthma
- Rolle von Vitamin D3 bei allergischem Asthma

Lehre

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie

medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Sopel N, Kölle J, Dumendiak S, Koch S, Reichel M, Rhein C, Kornhuber J, Finotto S. Immunoregulatory role of acid sphingomyelinase in allergic asthma. *Immunology*. 2019 Apr;156(4):373-383

Kölle J, Haag P, Vuorinen T, Alexander K, Rauh M, Zimmermann T, Papadopoulos NG, Finotto S. Respiratory infections regulated blood cells IFN- β -PD-L1 pathway in pediatric asthma. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Sep;8(3):310-319

Krug J, Kiefer A, Koelle J, Vuorinen T, Xepapadaki P, Stanic B, Chiriac M, Akdis M, Zimmermann T, Papadopoulos NG, Finotto S. TLR 7/8 regulates Type I and Type III Interferon Signalling in RV1b induced Allergic Asthma. *Eur Respir J*. 2020 Dec 10:2001562

Jakobi M, Kiefer A, Mirzakhani H, Rauh M, Zimmermann T, Xepapadaki P, Stanic B, Akdis M, Papadopoulos NG, Raby BA, Weiss ST, Finotto S. Role of nuclear factor of activated T cells 2 (NFATc2) in allergic asthma. *Immun Inflamm Dis*. 2020 Dec;8(4):704-712

Koch S, Knipfer L, Kölle J, Mirzakhani H, Graser A, Zimmermann T, Kiefer A, Melichar VO, Rascher W, Papadopoulos NG, Rieker RJ, Raby BA, Weiss ST, Wirtz S, Finotto S. Targeted deletion of NFAT-Interacting-Protein-(NIP) 45 resolves experimental asthma by inhibiting Innate Lymphoid Cells group 2 (ILC2). *Sci Rep*. 2019 Oct 30;9(1):15695

Internationale Zusammenarbeit

T. Vuorinen, Department of Virology, University of Turku, Turku: Finnland

Prof. S.T. Weiss, Translational Genomics Core, Partners HealthCare, Cambridge, MA: USA

Prof. Dr. M.L. Kowalski, Department of Immunology, Rheumatology and Allergy, Medical University of Łódź, Łódź: Polen

Prof. T. Jartti, Department of Pediatrics' and Adolescent Medicine, Turku University Hospital, Turku: Finnland

Prof. N.G. Papadopoulos, Allergy and Clinical Immunology Unit, National and Kapodistrian University of Athens, Athen: Griechenland

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 am Lebensende
- Angehörige in der Palliativversorgung und Versorgungsqualität am Lebensende
- klinisch-experimentelle Forschung

Struktur der Abteilung

Professur: 1
Beschäftigte: 50
• Ärzte: 8
• Wissenschaftler: 6
(davon drittmittelfinanziert: 5)
• Promovierende: 24

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Behandlung schwerkranker und sterbender Menschen
- medikamentöse und nicht-medikamentöse Verfahren der Symptomkontrolle und Schmerzlinderung
- Unterstützung bei der Therapiezielfindung
- Koordination der Versorgung
- Beratung zu Voraussetzungen

Forschung

Versorgungsforschung in der Palliativversorgung untersucht die „Wirklichkeit“ der palliativmedizinischen Versorgung. Sie liefert Informationen über Versorgungskonzepte unter Alltagsbedingungen. Damit beantwortet Versorgungsforschung in der Palliativmedizin Fragen, die weder die biomedizinische Grundlagenforschung noch die klassische klinische Forschung beantworten können.

Die klinisch-experimentelle Forschung der Palliativmedizinischen Abteilung beschäftigt sich mit innovativen Ansätzen zur Optimierung der Behandlung von Patienten mit schwersten Erkrankungen, beispielsweise durch medizintechnische Anwendungen in der Palliativmedizin.

Ethische Fragestellungen am Lebensende

PI: Prof. Dr. C. Ostgathe, 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.

- Bereits seit 2012 forscht die Palliativmedizinische Abteilung zur palliativen Sedierung. Die Erstellung einer Dokumentationsempfehlung, der einige Forschungsarbeiten vorangingen, konnte im Jahr 2018 abgeschlossen und publiziert werden.

Förderung: Staedtler Stiftung

- Ein Verbund-Projekt zu sedierenden Maßnahmen in der spezialisierten Palliativversorgung wird seit 2017 in Erlangen koordiniert und durchgeführt. Der Diskussion über Sedierung in der spezialisierten Palliativversorgung in Deutschland und anderen Ländern mangelt es bislang an einem Rahmenwerk, das verschiedene Formen der Sedierung unter Berücksichtigung klinisch, ethisch und rechtlich relevanter Aspekte differenziert. Ebenso fehlen Daten zu klinischen Aspekten der Sedierungspraxis und den Erfahrungen und Einschätzungen unterschiedlicher Institutionsvertreter, die in Entscheidungen über Sedierung eingebunden sind. Belastbare empirische Daten mit einer ausführlichen Analyse ethischer und rechtlicher Herausforderungen sind ebenso notwendig wie ein Vorgehen, das Vertreter relevanter Berufsgruppen (wie z. B. Pflegekräfte und Ärzte) einbezieht, um konzeptionelle und empirisch begründete Handlungsempfehlungen für eine gute Handlungspraxis der verschiedenen Formen der Sedierung in Deutschland zu entwickeln. Das Ziel des Projektes sind konzeptionell und empirisch begründete Handlungsempfehlungen für verschiedene Formen der Sedierung in der stationären und ambulanten spezialisierten Palliativversorgung. Förderung: BMBF

- Erfahrungen und Meinungen von Ärzten zu kontinuierlicher Sedierung bis zum Tod, einer aus ethischen Perspektiven besonders diskutierten Form der Sedierung, wurde im Rahmen eines internationalen Projektes durch die Förderung aus den ELAN Fonds durchgeführt.

Förderung: ELAN Fonds

Angehörige in der Palliativversorgung und Versorgungsqualität am Lebensende

PI: Prof. Dr. C. Ostgathe, Dr. M. Heckel, PD Dr. S. Gahr

- Validierung des Fragebogens „Care of the Dying Evaluation (CODE)“ für Nahestehende von verstorbenen Patienten im deutschen Sprachraum

Im Jahr 2018 wurde die Validierung des CODE Fragebogens, der die Betreuungsqualität von Patienten in den letzten Lebenstagen erhebt, in Kooperation mit der Universitätsklinik Mainz abgeschlossen. Die Beantwortung der Fragen erfolgte schriftlich durch Angehörige, die den Patienten in den letzten drei Lebenstagen begleitet hatten. Die Veröffentlichung der Validierungsstudie und der inhaltlichen

Ergebnisse zur Betreuungsqualität der letzten Lebenstage in zwei deutschen Krankenhäusern wurden 2020 publiziert. Die Bereitstellung des Fragebogens, der die statistischen Gütekriterien der Validität und Reliabilität für Erhebungsinstrumente gut erfüllt und zudem für Forschung und Praxis gut einsetzbar ist, ermöglicht auch eine internationale Vergleichbarkeit. Eine Weiterentwicklung des CODE ist in einem internationalen Projekt (iCODE) bereits in Arbeit, das die Ergebnisse der vorliegenden Validierungsstudie einbezieht.

Förderung: DFG

- Koordinationsstelle Palliativmedizin im Netzwerk der deutschen Comprehensive Cancer Center

In einer ersten Projektphase von 2014-2017 wurde mit wissenschaftlichen Methoden eine „Best-Practice-Strategie“ für eine strukturierte Einbindung spezialisierter Palliativversorgung in einem Comprehensive Cancer Center (CCC) entwickelt. Darauf aufbauend, wurde ab dem Jahr 2017 unter anderem mit der Umsetzung Empfehlungen, der Implementierung und Evaluation der gemeinsam erstellten SOPs (Standard Operating Procedure), einer gemeinsamen Dokumentation für Ermittlung und Auswertung von Qualitätsindikatoren und der Entwicklung eines bedarfsgerechten ärztlichen Fort- und Weiterbildungsprogramms begonnen. Ein dritte Förderzeitraum vom 4. Jahren wurde bewilligt und im November 2020 begonnen. Schwerpunktthemen sind: zeitgerechte Integration der Palliativversorgung in die Behandlung Krebskranker, Screening von Palliativbedarf, Begleitung in der Sterbephase und die Einbindung und Begleitung von An- und Zugehörigen.

Förderung: Deutsche Krebshilfe

- PallPan Palliativversorgung in Pandemiezeiten

PallPan wird vom Forschungsnetzwerk universitäre Palliativmedizin durchgeführt. Dazu haben sich zwölf universitäre palliativmedizinische Einrichtungen und weitere Kooperationspartner, insbesondere die Infektiologie im Rahmen des bundesweiten Netzwerks Universitätsmedizin (NUM) zusammengeschlossen. In dem Forschungsvorhaben werden alle Bereiche der Hospiz- und Palliativversorgung (allgemein und spezialisiert, ambulant und stationär) berücksichtigt, damit die Vielschichtigkeit und die Komplexität der Pandemiesituation für die Versorgung von Menschen am Lebensende und deren Nahestehende angemessen abgebildet werden kann. Um für zukünftige Pandemiephasen besser vorbereitet zu sein (die "Pandemic Preparedness"), soll bis März 2021 eine Nationale Strategie für die Betreuung schwerkranker, sterbender Erwachsener und deren Angehöriger in Pandemiezeiten erarbeitet werden. Die Palliativmedizinische Abteilung Erlangen führt ein Arbeitspaket zur Berücksichtigung von Schwerkranken, Sterbenden, Angehörigen und Trauernden in Krisenstäben der Mikro-, Meso- und Makroebene durch. Deutschlandweit werden exemplarische Leitungen

und Mitarbeitenden von Krisenstäben befragt zu deren Mitglieder, Befugnisse, Kommunikationsstrukturen, Aufgaben, Maßnahmen und deren Geltungsbereich jeweils in Bezug auf die Versorgung von schwerkranken, sterbenden und trauernden Personen.
Förderung: BMBF

Klinisch-experimentelle Forschung

PI: Prof. Dr. C. Ostgathe, Dr. T. Steigleder

Die klinisch-experimentelle Forschung der Palliativmedizinischen Abteilung beschäftigt sich mit innovativen Ansätzen zur Optimierung der Behandlung von Patienten mit schwersten Erkrankungen. Ein Forschungsschwerpunkt sind medizintechnische Anwendungen in der Palliativmedizin. Dieser Schwerpunkt wird von der Arbeitsgruppe PallMeT abgebildet.

- GUarded by Advanced Radar technology-based Diagnostics Applied in palliative and intensive care Nursing (GUARDIAN)

In der Pflege schwerkranker Menschen kann die Erfassung von Atmung und Herzschlag zur Krisenerkennung notwendig sein. Die bisher hierfür notwendige Ableitung über Elektroden am Körper der Betroffenen und Kabel schränkt Palliativ- und Intensivpatienten in ihrer Selbstbestimmung und Lebensqualität ein und führt zu Fehlalarmen und Komplikationen, wie Verwirrtheit. GUARDIAN soll die berührungslose Kontrolle von Vitalparametern zur Sicherung der Gesundheit ermöglichen. Pflegebedürftige können dabei ihre Position im Bett beliebig ändern und sich in einem GUARDIAN-beschützten Raum frei bewegen. Durch den Einsatz der Sechstor-Interferometrie als neues Konzept werden alle Körperbewegungen mit bisher nicht erreichter Distanzauflösung im Mikrometerbereich berührungslos aus bis zu mehreren Metern Abstand erfasst und Atmung sowie Herzschlag aus dem zeitlichen Signalverlauf extrahiert.

Ziel des Verbundprojekts ist die Erforschung und prototypische Entwicklung eines auf Radar basierenden Sensors, der es ermöglicht, die Vitalparameter Herzfrequenz und Atmung eines Patienten ohne Körperkontakt auf Distanzen bis zu mehreren Metern zu messen. 2017 entwickelten Projektpartner am Lehrstuhl für Technische Elektronik der FAU einen Prototyp des Radarsensors, der 2018 von PallMeT in einer klinischen Studie mit 30 gesunden Probanden getestet wurde. Ab 2019 wurde das weiterentwickelte Radarsystem für eine Studie mit Patientenprobanden auf der Palliativstation des UK Erlangen erforscht.

Förderung: BMBF

- Evaluation nicht-medikamentöser Therapien am Beispiel der Musiktherapie
Musiktherapie wird in der Palliativmedizin, neben anderen nicht-medikamentösen Therapien, häufig angewendet. Die Arbeitsgruppe PallMeT erforscht seit 2018 die Wirkung von Musiktherapie auf physiologische Parameter, wie z. B. Herzrate, Atmung, Blutdruck und Aktivität des autonomen Nervensystems. Hierbei erfolgt die Erfassung der Herzaktivität berührungslos mittels Radarmessung (s. GUARDIAN-Projekt). Dieses Projekt wird in Kooperation mit der Universität Augsburg durchgeführt.

- BrainEpP Bioradarinterferometrie in der Epilepsiediagnostik in der Pädiatrie
Mittels Radarinterferometrie können Biomarker wie Herzschlag und Atmung über einige Meter Entfernung und durch Materialien hindurch, die gering mit elektromagnetischen Wellen interagieren wie zum Beispiel Bekleidung,

Bettdecken, Matratzen oder Holzbauteile, für den Betroffenen belastungsfrei erfasst werden. Die Sechstor-Radarinterferometer wird weltweit ausschließlich von den Projektinitiatoren in Verbindung mit Biomarkern intensiv erforscht (siehe oben). Aus den Vitalparametern lassen sich weitere Biomarker, die auf die Funktion des autonomen Nervensystems hinweisen, ableiten, z.B. die Herzratenvariabilität (HRV). Dies ermöglicht die Anwendung in der Epilepsiediagnostik, denn mittels EKG-Analysen konnte eine signifikante Veränderung der HRV während und auch im unmittelbaren Vorfeld eines epileptischen Anfalles gefunden werden. Im vorliegenden Projekt wird seit Februar 2020 erforscht, wie diese Veränderungen genutzt werden können, um radar-basiert, berührungslos und belastungsfrei epileptische Anfälle zu erkennen oder vorherzusagen. Ein kontinuierliches Monitoring und ein Monitoring von Betroffenen, die nur eingeschränkt mitarbeiten können wie zum Beispiel Kleinkinder oder Neugeborene soll möglich werden.

Förderung: BMBF



Forschungsbeirat der Palliativmedizinischen Abteilung. Bürgerinnen und Bürger engagieren sich ehrenamtlich, um ihre Perspektive auf unterschiedliche Art und Weise im Forschungsprozess einzubringen und das Forschungsteam zu unterstützen und zu beraten. (Foto: I. Gheith, 09.05.2019)

Lehre

Die Palliativmedizinische Abteilung ist in die curriculare Ausbildung der Studierenden der Fächer Medizin, Psychogerontologie, Logopädie, Medizintechnik und Medical Process Management integriert. Alle Lehrangebote werden in einem multiprofessionellen Konzept umgesetzt. Neben dem umfassenden curricularen Lehrangebot bietet die Palliativmedizinische Abteilung unter anderem die Möglichkeit, im Rahmen der klinischen Routine auf unserer Palliativstation Schauspielpatienten von Aufnahme bis Entlassung unter Supervision zu behandeln und zu begleiten mit einem besonderen Schwerpunkt auf kritischer Therapiezielfindung, Haltung und Kommunikation. Ebenfalls bietet unsere Abteilung seit 2013 ein mehrtägiges, multiprofessionelles Palliativseminar für Teilnehmer aller Gesundheitsberufe an.

Es werden medizinische Promotionen sowie Bachelor- und Masterarbeiten anderer Studiengänge betreut. Begleitend findet für Studierende, die in der Abteilung eine Abschlussarbeit anfertigen, eine Forschungswerkstatt statt.

Ausgewählte Publikationen

Vogt A, Stiel S, Heckel M et al. Assessment of the quality of end-of-life care: translation and validation of the German version of the "Care of the Dying Evaluation" (CODE-GER) - a questionnaire for bereaved relatives. Health

Qual Life Outcomes 2020; 18: 311. doi:10.1186/s12955-020-01473-2

Shi K, Schellenberger S, Will C, Steigleder T, Michler F, Fuchs J, Weigel R, Ostgathe C, and Koelpin A (2020) A dataset of radar-recorded heart sounds and vital signs including synchronised reference sensor signals, Scientific Data, Feb 13;7(1):50

Kurkowski S, Radon J, Vogt AR et al. Hospital end-of-life care: families' free-text notes. BMJ Support Palliat Care 2020.

doi:10.1136/bmjspcare-2020-00239.

Heckel M, Vogt AR, Stiel S et al. The quality of care of the dying in hospital-next-of-kin perspectives. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 2020; 28: 4527-4537. doi:10.1007/s00520-020-05465-2

Heckel M, Sturm A, Stiel S et al. '... and then no more kisses!' Exploring patients' experiences on multidrug-resistant bacterial microorganisms and hygiene measures in end-of-life care A mixed-methods study. Palliative Medicine 2020; 34: 219-230. doi:10.1177/0269216319881603

Gahr S, Loedel S, Berendt J et al. Implementation of Best Practice Recommendations for Palliative Care in German Comprehensive Cancer Centers. Oncologist 2020; 25: e259-e265. doi:10.1634/theoncologist.2019-0126

Augenklinik

Lehrstuhl für Augenheilkunde

Adresse

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

- Entwicklung neuer Methoden der lamellären Hornhauttransplantation
- Pharmakologische Beeinflussung der Regenerationsfähigkeit des Hornhautendothels
- Korneale Stammzellen und Entwicklung neuer stammzellbasierter Verfahren zur Rekonstruktion der Augenoberfläche
- Erlanger Glaukomregister
- Biomorphometrie des Nervus opticus
- Minimal-invasive Glaukomchirurgie
- Funktionelle Aspekte der retinalen Neurodegeneration
- Netzhautphysiologie
- Nicht-invasive Elektrophysiologie bei Mensch und Tier
- Selektive Untersuchungen der Fotorezeptoren und der Sehbahnen
- Autoimmunität und Glaukome
- Autoimmunität und Post-COVID Syndrom
- Pseudoexfoliations-Syndrom/Glaukom
- Klinisch-pathologische Konzepte in der Diagnose und Therapie okulärer Erkrankungen
- Zirkulation des Auges und der Sehbahn

Struktur der Klinik

Professuren: 8
Beschäftigte: 176

- Ärzte: 43
- Wissenschaftler: 13
(davon drittmittelfinanziert: 7)
- Promovierende: 57

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Hornhautchirurgie
- Rekonstruktive Chirurgie des vorderen Augenabschnitts
- Minimal-invasive Glaukomchirurgie mit Implantaten
- Okuloplastische Tränenwegs- und Orbitachirurgie
- Tumorchirurgie und vitreoretinale Chirurgie
- Transkonjunktivale nahtlose Netzhaut- Glaskörperchirurgie
- Refraktive Chirurgie mit dem Femtosekundenlaser
- Kataraktchirurgie mit innovativen Intraokularlinsen

- Intraokulare Injektionen bei altersbedingten Makulaerkrankungen (AMD)
- Spezialsprechstunden
- Sehschule/Orthoptik
- Berufsfachschule für Orthoptistinnen
- Fluoreszenzangiographie und Laser
- Sehbehindertenambulanz
- Hornhautbank
- Forschungslabore

Forschung

Die Augenklinik zählt zu den national und international führenden Zentren auf den Gebieten der lamellären Hornhauttransplantation einschließlich Strukturbilogie der Hornhaut sowie der Diagnostik und Pathophysiologie von Glaukomerkrankungen einschließlich Pseudoexfoliationsglaukom. Ein interdisziplinäres Team aus Medizinerinnen und Naturwissenschaftlern betreibt patientenorientierte experimentelle und klinische Forschung zu Hornhauterkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen und okulären Tumoren. Dafür wird ein breites Methodenspektrum eingesetzt, das von molekular- und zellbiologischen Experimenten über Histologie und Elektronenmikroskopie, Sinnes- und Elektrophysiologie bis zu modernsten bildgebenden Verfahren, wie der OCT-Angiographie und Magnetresonanztomographie, reicht. Neue Medizinprodukte zur Behandlung verschiedener Augenerkrankungen werden im Rahmen multizentrischer Studien an der Augenklinik getestet. Wichtiges Ziel der wissenschaftlichen Untersuchungen ist es, die Ursachen für degenerative und vaskuläre Erkrankungen des Auges und der Sehbahn auf molekularer, zellulärer und systemischer Ebene zu erforschen, die mikrochirurgischen Verfahren weiterzuentwickeln, die Qualität der Behandlungen zu sichern und die Entwicklung innovativer Therapiekonzepte und Behandlungsstrategien voranzutreiben.

Entwicklung neuer Methoden der lamellären Hornhauttransplantation

PI: Prof. Dr. F.E. Kruse, PD Dr. T. Tourtas, PD Dr. J. Weller

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 konstant 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.

Pharmakologische Beeinflussung der Regenerationsfähigkeit des Hornhautendothels

PI: Prof. Dr. F.E. Kruse, PD Dr. T. Tourtas, PD Dr.

Weller, Prof. Dr. U. Schlötzer-Schrehardt

Aufgrund eines Mangels an Spendergewebe besteht zunehmend Bedarf an regenerativen Zelltherapien für die Behandlung von Erkrankungen des Hornhautendothels, wie der Fuchs'schen Endotheldystrophie. Rho-Kinasen (ROCK) sind an der Regulation vieler Zellfunktionen beteiligt. Im Rahmen klinischer Studien und begleitender labor-experimenteller Untersuchungen wird die Effektivität selektiver ROCK-Inhibitoren für die Regeneration des Hornhautendothels in frühen Stadien der Erkrankung evaluiert.

Korneale Stammzellen und Entwicklung neuer stammzellbasierter Verfahren zur Rekonstruktion der Augenoberfläche

PI: 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 Therapieoptimierung 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 Hornhaut-epitheläquivalente gesucht.

Erlanger Glaukomregister

PI: Dr. Dr. B. Hohberger, Prof. Dr. R. Lämmer, Prof. Dr. C. Mardin,

Das Glaukom stellt die zweithäufigste Ursache für eine Erblindung in den Industrienationen dar. Seit seiner Gründung im Jahre 1991 werden innerhalb des Erlanger Glaukomregisters Patienten mit Verdacht auf Glaukom oder einem manifesten Glaukom rekrutiert. Diese longitudinale Beobachtungsstudie wurde mit dem Ziel aufgebaut, die pathogenetischen Einflussfaktoren der Glaukomerkrankungen zu erforschen, die Diagnostik zu verbessern und zu erweitern sowie translationale Bezüge zur Optimierung der konservativen und chirurgischen Therapie zu ermöglichen.

Biomorphometrie der Retina und des Nervus opticus

PI: Prof. Dr. C. Mardin, Prof. Dr. R. Lämmer, Dr. Dr. B. Hohberger

Schwerpunkt der Forschung ist die Entwicklung und Anwendung bildgebender Verfahren zur Glaukomfrüherkennung und zur Progressionserfassung. Neben morphometrischen (z.B. OCT) werden neueste Verfahren zur Mikrozirkulation angewendet sowie die bestehenden Methoden weiterentwickelt. Die bildgebenden Verfahren werden durch funktionelle Tests ergänzt. Die methodischen Entwicklungen werden auch auf andere Netzhauterkrankungen, wie diabetische Retinopathie und altersabhängige Makuladegeneration,

angewendet.

Minimal-invasive Glaukomchirurgie

PI: Prof. Dr. R. Lämmer, Dr. Dr. B. Hohberger
Mit der minimal-invasiven Glaukomchirurgie (MIGS) wurden kürzlich neue sichere Verfahren zur effektiven Senkung des Augeninnendrucks, dem wichtigste Risikofaktor des Glaukoms, mit Hilfe verschiedener Varianten von Micro-Stents entwickelt. Um die Effektivität und Sicherheit der Implantate im Hinblick auf die Indikation beurteilen zu können, werden im Rahmen dieses klinischen Projekts die unterschiedlichen MIGS-Verfahren vergleichend evaluiert. Im Hinblick auf eine personalisierte Therapie sind eine richtige Indikationsstellung und die postoperative Bewertung der Qualität und Effektivität der unterschiedlichen Implantate ausschlaggebend für den Erfolg der MIGS-Chirurgie. Ziele des Projekts sind daher die Erfassung der MIGS-Eingriffe in einem Register sowie die Identifizierung von Risikofaktoren für das operative Vorgehen und das postoperative Ergebnis. Zudem werden individuelle und molekulare Einflussfaktoren auf den Therapieerfolg identifiziert.

Funktionelle Aspekte der retinalen Neurodegeneration

PI: Prof. Dr. J. Kremers, PD Dr. C. Huchzermeyer
In diesem Forschungsschwerpunkt werden neue elektrophysiologische und psychophysische Techniken entwickelt, um die funktionellen Aspekte der retinalen Neurodegeneration, insbesondere bei Glaukomen und bei erblichen Netzhauterkrankungen, 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

PI: Prof. Dr. J. Kremers
Ziel des Schwerpunktes ist die Erforschung der Funktion der normalen und erkrankten Netzhaut. Dazu werden elektrophysiologische Netzhautantworten auf Lichtreizung bei Nagermodellen verschiedener Erkrankungen abgeleitet. Außerdem werden elektrophysiologische Untersuchungen und Wahrnehmungsversuche bei Normalprobanden und Patienten durchgeführt. Ziel ist es, verschiedene Signalfunktionen 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.

Autoimmunität und Glaukome

PI: Dr. Dr. B. Hohberger, Prof. Dr. C. Mardin
Die Pathomechanismen der Glaukomerkrankungen sind komplex und multifaktoriell. Neben dem relevantesten Risikofaktor, dem erhöhten Augeninnendruck, sind auch Autoimmunprozesse, einhergehend mit Veränderungen verschiedener Autoantikörper, von Bedeutung. In

klinischen Studien wird die Rolle agonistischer Autoantikörper gegen β_2 -adrenerge Rezeptoren in der Glaukopathogenese untersucht. Weiterhin wird die Entfernung der β_2 -Autoantikörper mittels gezielter medikamentöser Blockade als neue Therapiestrategie zur Senkung des Augeninnendrucks geprüft.

Autoimmunität und Post-COVID Syndrom: Die Erfahrungen und Methodiken, basierend aus dem Glaukombereich werden translational auf das Post-COVID-Syndrom übertragen. Neben der Mikrozirkulation werden Autoimmunphänomene untersucht.

Pseudoexfoliations-Syndrom/Glaukom

PI: 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, die funktionelle Analyse seltener Varianten sowie die Identifizierung weiterer PEX-assoziiierter Gene mittels Transkriptomanalyse und nachfolgender Pathway- und Netzwerkanalyse.

Klinisch-pathologische Konzepte in der Diagnose und Therapie okulärer Erkrankung

PI: PD Dr. J. Weller, Dr. R. Meiller, Prof. Dr. A. Bergua, Prof. Dr. G. Gusek-Schneider
Multidisziplinäre Diagnostik und Therapie orbitaler Erkrankungen: Neben der Ausarbeitung morphologisch-biomikroskopischer, histologischer und molekulargenetischer Kriterien epibulbärer Prozesse werden anhand von Langzeitstudien die Therapieerfolge nach Exzision und plastischer Rekonstruktion untersucht. Gefriermikroskopisch-kontrollierte Exzision periokulärer Malignome und plastische Rekonstruktion: Indikationen, Methoden und Ergebnisse.

Zirkulation des Auges und der Sehbahn, Computer-unterstützte Diagnose und virtuelle Lehre

PI: Prof. Dr. G. Michelson
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. In interdisziplinären Projekten werden neue Methoden der medizinischen Informationsverarbeitung zur Optimierung von Diagnostik und Behandlung der Patienten erforscht. Automatische Bildanalyse-Systeme ermöglichen eine quantitative Auswertung von Fundusbildern hinsichtlich verschiedener Erkrankungen. Neurodegenerative Augenerkrankungen betreffen oft die gesamte Sehbahn. Es steht eine nicht-invasive Untersuchungsmethode zur Verfügung, welche auf der Magnetresonanztomographie basiert, die Auskunft gibt über die Integrität und Orientierung der Sehbahn.

Lehre

Die Ergebnisse der Forschung fließen unmittelbar in die studentische und postgraduierte Lehre ein. Ein Schwerpunkt bildet die Zusammenarbeit mit ausländischen Kolleginnen und Kollegen. In 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

Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M, Strunz M, ..., Kruse FE. Potential Functional Restoration of Corneal Endothelial Cells in Fuchs Endothelial Corneal Dystrophy by ROCK Inhibitor (Ripasudil). Am J Ophthalmol. 2020; 224:185-199

Augustin VA, Weller JM, Kruse FE, Tourtas T. Influence of corneal guttae and nuclear cataract on contrast sensitivity. Br J Ophthalmol. 2020 Sep 9;bjophthalmol-2019-315206.

Huchzermeyer C, Fars J, Kremers J. Photoreceptor-Specific Loss of Perifoveal Temporal Contrast Sensitivity in Retinitis Pigmentosa. Transl Vis Sci Technol. 2020 May 27;9(6):27.

Deng SX, Kruse F, Gomes JAP, ..., Tan D; and the International Limbal Stem Cell Deficiency Working Group. Global Consensus on the Management of Limbal Stem Cell Deficiency. Cornea. 2020;39(10):1291-1302.

Deng SX, Borderie V, Chan CC, ..., Kruse FE; and The International Limbal Stem Cell Deficiency Working Group. Global Consensus on Definition, Classification, Diagnosis, and Staging of Limbal Stem Cell Deficiency. Cornea. 2019 Mar;38(3):364-375.

Polisetti N, Giehl A, Li S, Sorokin L, Kruse FE, Schlötzer-Schrehardt U. Laminin-511-E8 promotes efficient in vitro expansion of human limbal melanocytes. Sci Rep. 2020 Jul 6;10(1):11074.

Hohberger B, Kunze R, Wallukat G, ..., Herrmann M. Autoantibodies Activating the β_2 -Adrenergic Receptor Characterize Patients With Primary and Secondary Glaucoma. Front Immunol. 2019;10:2112.

Hohberger B, Müller M, Hosari S, Mardin CY. OCT-Angiography: Mydriatic phenylephrine and tropicamide do not influence retinal microvasculature in macula and peripapillary region. PLoS One. 2019 Oct 17;14(10):e0221395.

Grau E, Horn F, Nixdorff U, Michelson G. OCT and IOP findings in a healthy worker cohort: results from a teleophthalmic study in occupational medicine. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2019 Nov;257(11):2571-2578.

Berner D, Hoja U, Zenkel M, ..., Schlötzer-Schrehardt U. The protective variant rs7173049 at LOXL1 locus impacts on retinoic acid signaling pathway in pseudoexfoliation syndrome. Hum Mol Genet. 2019 Aug 1;28(15):2531-2548.

Michelton G, Forst T. Diabetic Macular Edema in Diabetological Practices. Klin Monbl Augenheilkd. 2020 Nov;237(11):1320-1325.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. M. Greiner, Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa: USA

Prof. Dr. S. Kinoshita, Department of Frontier Medical Science and Technology for Ophthalmology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto: Japan

Prof. Dr. N. Koizumi, Department of Biomedical Engineering, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyotanabe: Japan

Prof. Dr. T. Aung, Singapore Eye Research Institute, Singapore National Eye Centre: Singapur

Prof. Dr. S. Deng, Stein Eye Institute, University of California, Los Angeles: 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. Robert Grützmann, MBA

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Robert Grützmann, MBA
Tel.: +49 9131 8533201
Fax: +49 9131 8536595
chir-direktion@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Prognoseevaluierung gastrointestinaler Tumore
- Randomisierte Studien bei gastrointestinalen Tumoren
- Analysen zur bundesweiten Ergebnisqualität komplexer Operationen anhand von Routinedaten
- Der IFN- γ -Signaltransduktionsweg in der Immunevasion des kolorektalen Karzinoms
- angiokrine Mechanismen bei der Tumorsuppression im kolorektalen Karzinom
- Genome editing von Pankreastumormodellen
- Organoidmodelle des Pankreaskarzinoms
- Immunpathogenese akuter (Sepsis) und chronischer (Colitis) Entzündungsreaktionen
- Immunphänotypisierung und liquid biopsy Analysen gastrointestinaler Tumorerkrankungen

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 308
• Ärzte: 38
• Wissenschaftler: 10
(davon drittmittelfinanziert: 6)
• Promovierende: 44

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- onkologische Tumorchirurgie
- gastrointestinale Chirurgie
- metabolische und Adipositaschirurgie
- endokrine Chirurgie
- endoskopische Chirurgie
- Transplantationen
- ambulante Chirurgie
- Akutversorgung chirurgischer Erkrankungen

Forschung

Die Forschung der Chirurgischen Klinik basiert auf der klinischen Forschung, die das langjährig geführte klinische Krebsregister, die Studienzentrale sowie die Analyse von Routinedaten umfasst, und auf der translationalen Forschung, die auf die Leiterkrankungen kolorektales Karzinom/chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Pankreaskarzinom fokussiert ist. Immunologisch ausgerichtete

Arbeitsgruppen zu den Bereichen Mikromilieu-induzierte Stromazellplastizität bei Tumoren und Sepsis verbinden die Forschungsschwerpunkte.

Prognoseevaluierung gastrointestinaler Tumore

PI: Prof. Dr. R. Grützmann, Prof. Dr. S. Merkel
Die Chirurgische Klinik führt seit 1978 ein klinisches Krebsregister mit prospektiver, strukturierter, organspezifischer Tumordokumentation. Hier sind mittlerweile mehr als 30.000 Patienten registriert. Schwerpunkte bilden das kolorektale und das Pankreaskarzinom, dessen Patienten lebenslang nachbeobachtet werden. Die Rate an so genannten „lost cases“ beträgt 1%. Neben der onkologischen Versorgungsforschung und dem Qualitätsmanagement stehen bei der Auswertung 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 durchgeführten multimodalen Therapie resultiert aus einer interdisziplinären Zusammenarbeit mit Mitarbeitern zahlreicher anderer Kliniken und Institute der Medizinischen Fakultät.

Randomisierte Studien bei gastrointestinalen Tumoren

PI: Prof. Dr. R. Grützmann, Dr. H. Golcher
Die Chirurgische Klinik hat an verschiedenen multizentrischen Studien zu gastrointestinalen Tumoren teilgenommen, u. a. Pankreatoduodenektomie mit oder ohne prophylaktischem Ligamentum teres hepatis Umschlag um den Arteria gastroduodenalis-Stumpf zur Vermeidung einer Pankreatektomieblutung oder optimales Resektionsausmaß und zentrale Radikalität beim Kolonkarzinom (T-REX-Studie). Die Studie „Prospektive Studie zum Vergleich der Anlage einer Hepatikojejunostomie in Einzelknopfnahntechnik und fortlaufender Nahttechnik“ wurde in der chirurgischen Klinik initiiert. Die im interdisziplinären Tumorboard „Gastrointestinale Tumore“ gescreenten Patienten werden einzelnen Studien zugeordnet und weiterbetreut. Die chirurgische Zweitbefundung („Chirurgenpanel“) für die CONKO-007-Studie zum nicht (sicher) resektablen Pankreaskarzinom erfolgt im Tumorboard und wird vom Studienteam organisiert.

Analysen zur bundesweiten Ergebnisqualität komplexer Operationen

PI: PD Dr. C. Krautz
Viele Operationen in der Viszeralchirurgie sind aufgrund ihrer Komplexität mit zahlreichen Komplikationsmöglichkeiten und einer variablen Ergebnisqualität assoziiert. Die Auswertung deutschlandweiter Routinedaten bietet die Möglichkeit, diesbezügliche Ursachen zu untersuchen. Derzeitig untersuchen wir, welchen Einfluss die unterschiedlichen Fallzahlenmengen der Krankenhäuser auf die Ergebnis-

qualität haben, um entsprechende Empfehlungen für eine optimale Krankenhausstruktur in Deutschland geben zu können.

Der IFN- γ -Signalweg in der Immun-Evasion des kolorektalen Karzinoms

PI: PD Dr. N. Britzen-Laurent, Prof. Dr. Dr. M. Stürzl

Interferon- γ (IFN- γ) ist ein pleiotropes Zytokin, das eine wichtige Rolle bei der Immunüberwachung von kolorektalem Karzinom (KRK) spielt. Hier untersuchten wir den Einfluss der IFN- γ -Resistenz in Tumorzellen auf die Tumorprogression. Die Kolontumorentstehung erhöhte sich bei Mäusen mit einem inaktivierten IFN- γ -Signalweg in Darmzellen. In humanen KRK korrelierte eine verminderte Expression des IFN- γ -Rezeptors (IFN γ R α) mit einem verringerten krebbsbedingten Überleben und einer erhöhten Metastasierung. Auf molekularer Ebene war die IFN- γ -Resistenz auf eine verminderte Stabilität von IFN γ R α zurückzuführen, das von einer fehlerhaften N-Glykosylierung verursacht wurde. Die Expression der Glykosyltransferase MGAT3 könnte die Expression und die Signalaktivität von IFN γ R α wiederherstellen. Diese Daten legen nahe, dass die IFN- γ -Resistenz ein häufiger Tumor-Evasion-Mechanismus des KRK-Tumorzellen ist, die durch Protein-N-Glykosylierung reguliert wird.

Die Rolle vaskulärer Plastizität bei gastrointestinalen Erkrankungen

PI: Prof. Dr. E. Naschberger, PD. Dr. N. Britzen-Laurent, Prof. Dr. Dr. M. Stürzl

Die Bedeutung der Plastizität des Gefäßsystems wird für die Entwicklung gastrointestinaler Erkrankungen anhand des kolorektalen Karzinoms und chronisch entzündlicher Darmerkrankungen untersucht. Ein wichtiges Ergebnis dieser Untersuchungen war, dass Tumorgefäße im kolorektalen Karzinom in prognostisch günstigen Tumoren lösliche Mediatoren freisetzen, die der Tumorentwicklung entgegenwirken. Zudem fanden wir, dass eine interferon-induzierte Gefäßpermeabilität eine entscheidende Triebkraft bei der Entwicklung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen darstellt. Beide Befunde eröffnen neue Ansätze für die Behandlung gastrointestinaler Erkrankungen und werden gegenwärtig an verschiedenen experimentellen Modellen validiert und bezüglich ihrer Translation in die Klinik erprobt.

Zelluläre Erinnerungsprozesse zur Aufklärung der Pathogenese des kolorektalen Karzinoms

PI: Prof. Dr. Dr. M. Stürzl, Prof. Dr. E. Naschberger

Die Tumormikroumgebung wird durch das Wechselspiel von Tumorzellen mit Stromazellen (z.B. Endothelzellen, Fibroblasten) und Immunzellen etabliert und steuert den Verlauf der Erkrankung. Die Hypothese dieses Arbeitsbereichs ist, dass Stromazellen in kolorektalen Karzinomen durch unterschiedliche Mikroumgebungen geprägt werden und bestimmte „Erinnerungsfunktionen“ an die

Umgebung im Tumor auch in der Kultur beibehalten. Zelluläre Erinnerungsprozesse sollen ausgenutzt werden, um Einblicke in die Pathogenese der Erkrankung zu erhalten. Wir etablierten hierzu neue Verfahren für die Isolierung von Fibroblasten und Endothelzellen aus kolorektalen Karzinomen mit unterschiedlichen Mikroumgebungen und konnten über die differenzielle Charakterisierung der isolierten Zellen auf Ebene des Genoms, Transkriptoms und Epigenoms neue Mediatoren identifizieren, welche die Metastasierung steuern. Der Ansatz bestätigt, dass kultivierte Stromazellen als „Zellsplione“ für die intratumorale Mikroumgebung im kolorektalen Karzinom dienen können und er liefert neue Ansatzpunkte zu Behandlung der Erkrankung.

Genome editing von Pankreastumor-modellen

PI: Prof. Dr. C. Pilarsky

Das Pankreaskarzinom ist die vierthäufigste Krebstodesursache in der westlichen Welt mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 10%. Dies ist verursacht durch die Chemoresistenz des Tumors. In diesem Projekt versuchen wir zu verstehen, welche Mechanismen eine solche Chemoresistenz beeinflussen. Basierend auf bekannten Tumorgenomveränderungen schalten wir zielgerichtet mit CRISPR/Cas9 Gene insbesondere der DNA-Reparatur aus und testen, ob unsere Modelle durch dieses genome editing empfindlicher auf die Gabe von Chemotherapeutika reagieren. Dies ermöglicht eine Anpassung der Chemotherapeutika-Regime an den individuellen Tumors im Rahmen der modernen „precision medicine“. In dem zweiten Teil des Projektes untersuchen wir inwieweit genomic editing zur Initiierung von Metastasen genutzt werden kann. Damit wollen wir metastasierungs assoziierte Targets identifizieren und pharmakologisch beeinflussen.

Organoidmodelle des Pankreaskarzinoms

PI: Prof. Dr. C. Pilarsky

In diesem Projekt testen wir den Einfluss der Kulturbedingungen auf die Chemosensitivität von Pankreaskarzinom-modellen. Dazu werden Pankreastumorzellen in dem speziellen Verfahren der Organoidkultur angezogen und mit Chemotherapeutika behandelt. Dies ermöglicht das bessere Verständnis für die notwendige Dosierung der Chemotherapeutika und eine eventuell bessere präklinische Testung neuer Chemotherapien.

Immunpathogenese akuter (Sepsis) und chronischer (Colitis) Entzündungsreaktionen

PI: PD Dr. G. Weber, Dr. A. Bénard

Der Wirt wird durch ein Zusammenspiel von angeborenen und erworbenen Immunfunktionen vor Infektionen geschützt. Dabei kann unausgeglichene Immunantwort den Wirt gefährden. Ein wichtiges therapeutisches Ziel ist dann, die Balance zwischen infektionskontrollierenden und entzündungsfördernden Mechanismen zu finden. Eine Strategie ist es, sich die endogene Immunfunktionen zunutze zu machen, um schützende Immunprozesse zu fördern und schädliche zu unterdrücken. Dies setzt allerdings ein tiefes Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankung voraus. Der Fokus dieses Projektes liegt auf der Funktion von Interleukin-3 als zentraler Regulator von akuten (Sepsis) und chronischen (Colitis) Entzündungsreaktionen.

Immunphänotypisierung und liquid biopsy

Analysen gastrointestinaler Tumorerkrankungen

PI: PD Dr. G. Weber

Die erfolgreiche Behandlung von malignen Tumorerkrankungen basiert auf einem genauen Verständnis der zu Grunde liegenden Mechanismen der Tumorentstehung und Progression. Neben der exakten Bestimmung der Immunogenität des Tumors ist hierfür auch eine frühe und präzise Diagnose notwendig. Im Rahmen dieses Projektes werden wir nicht-invasive alternative Techniken - sogenannte „liquid biopsies“ - entwickeln, um Tumorerkrankungen frühzeitig zu diagnostizieren, den Fortschritt der Erkrankung frühzeitig zu erkennen und zu kontrollieren, die Patientenselektion für etablierte Therapiestrategien zu verbessern und schließlich neue medikamentöse Zielstrukturen identifizieren. Zusätzlich werden die Tumoren immunologisch charakterisiert, um die Möglichkeit von Immuntherapieverfahren zu evaluieren.

Lehre

Die Chirurgische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Human- und Zahnmedizin sowie in den Studiengängen Molekulare Medizin und Biologie. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des Dr. House Kolloquiums mit der Inneren Medizin. Mit der Implementierung eines Trainingslabors (Surgical Skills Lab) profitieren neben den chirurgischen Ausbildungsassistenten auch Studierende, z. B. im Rahmen des chirurgischen Blockpraktikums, von einer praxisnahen Vermittlung von Operationsmethoden und manueller Fertigkeiten. Es werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut. Die Abteilung Molekulare und Experimentelle Chirurgie führt Lehrveranstaltungen (Vorlesungen, Seminare, Praktika) im Rahmen der Studiengänge Molekulare Medizin und Biologie durch.

Ausgewählte Publikationen

Merkel S, Weber K, Brunner M, ..., Grützmann R. Prognostic subdivision of pT2 rectal carcinomas. *Int J Colorectal Dis*. 2019 Mar;34(3):409-415.

Beck C, Weber K, Brunner M, ..., Merkel S. The influence of postoperative complications on long-term prognosis in patients with colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2020;35(6):1055-1066.

Wittel UA, Lubgan D, Ghadimi M, ..., Golcher H. Consensus in determining the resectability of locally progressed pancreatic ductal adenocarcinoma - results of the Conko-007 multicenter trial. *BMC Cancer*. 2019 Oct 22;19(1):979.

Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, ..., Galon J. Multicenter International Society for Immunotherapy of Cancer Study of the Consensus Immunoscore for the Prediction of Survival and Response to Chemotherapy in Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 1;38(31):3638-3651.

Langer V, Vivi E, Regensburger D, ..., Stürzl M. IFN- γ drives inflammatory bowel disease pathogenesis through VE-cadherin-directed vascular barrier disruption. *J Clin Invest*. 2019 Nov 1;129(11):4691-4707. doi: 10.1172/JCI124884.

Wohlfahrt T, Rauber S, Uebe S, ..., Ramming A. PU.1 controls fibroblast polarization and tissue fibrosis. *Nature*. 2019 Feb;566(7744):344-349. doi: 10.1038/s41586-019-0896-x.

Langer V, Vivi E, Regensburger D, ..., Stürzl M. IFN- γ drives inflammatory bowel disease pathogenesis through VE-cadherin-directed vascular barrier disruption. *J Clin Invest*. 2019 Nov 1;129(11):4691-4707.

Bengs S, Becker E, Busenhardt P, ..., Scharl M. β 6-integrin serves as a novel serum tumor marker for colorectal carcinoma. *Int J Cancer*. 2019 Aug 1;145(3):678-685.

Bardenbacher M, Ruder B, Britzen-Laurent N, ..., Tripal P. Permeability analyses and three dimensional imaging of interferon gamma-induced barrier disintegration in intestinal organoids. *Stem Cell Res*. 2019 Mar;35:101383.

Sistemich L, Kutsch M, Hämisch B, ..., Herrmann C. The Molecular Mechanism of Polymer Formation of Farnesylated Human Guanylate-binding Protein 1. *J Mol Biol*. 2020 Mar 27;432(7):2164-2185. doi: 10.1016/j.jmb.2020.02.009. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32087202.

Bardenbacher M, Ruder B, Britzen-Laurent N, ..., Tripal P. Investigating Intestinal Barrier Breakdown in Living Organoids. *J Vis Exp*. 2020 Mar 26;(157).

Internationale Zusammenarbeit

Prof. M. Gack, Department of Microbiology, The University of Chicago, Chicago: USA

Prof. R.D. Kamm, Massachusetts Institutes of Technology - MIT, Cambridge: USA

Prof. M. Kelly/Prof. D.C. Winter, Department of Surgery, St. Vincent's University Hospital Dublin, Dublin: Irland

Prof. F.K. Swirski, Center for Systems Biology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston: USA

Prof. D. Tuveson, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor: USA

Prof. O. Sansom/Dr. R. Jackstadt, Beatson Institute, Glasgow, Cancer Research, UK and DKFZ Heidelberg.

Prof. R.D. Kamm, Massachusetts Institutes of Technology - MIT, Cambridge, USA

Prof. M. Scharl, University Hospital Zürich, Switzerland

Chirurgische Klinik

Kinderchirurgische Abteilung

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8532923
Fax: +49 9131 8534432
www.kinderchirurgie.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Robert Grützmann, MBA
(kommissarisch)

Ansprechpartner

Dr. med. Manuel Besendoerfer
Tel.: +49 9131 8532923
Fax: +49 9131 8534432
manuel.besendoerfer@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Sakrale Neuromodulation zur Behandlung der chronischen Obstipation im Kindes- und Jugendalter
- Neonatale Forschung
- Vakuumtherapie zur Behandlung tiefer sternaler Wundheilungsstörungen nach Korrektur kongenitaler Herzfehler im Säuglingsalter
- elastic stable chest repair (ESCR) angeborener Brustwanddeformitäten
- ChildOrg: Etablierung von in vitro Organoiden aus pädiatrischen Tumoren

Struktur der Abteilung

Professuren: 0
Beschäftigte: 10
• Ärzte: 7
• Promovierende: 6

Forschung

Sakrale Neuromodulation zur Behandlung der chronischen Obstipation im Kindes- und Jugendalter

PI: Dr. M. Besendoerfer
Die Arbeitsgruppe der Neuromodulation stellt die klinische Umsetzung und Anpassung der bei Erwachsenen etablierten Sakralnervstimulation für Kinder mit chronischen enteralen Transportstörungen in den Vordergrund. Auf Grundlage der etablierten Methodik (E. Tanagho (Urologie, San Francisco) / Prof. Dr. K. Matzel (Koloproktologie, Erlangen)) wird die klassische, invasive Sakralnervstimulation über S3/4 angewendet. In Zusammenarbeit mit der Firma Medtronic evaluieren wir bei Kindern die Implantationstechnik und die Optimierung des kleinsten, wiederaufladbaren Schrittmachersystems (Interstim Micro). Im Vorfeld konnten wir bereits eine kindgerechte, nicht-invasive Variante entwickeln und etablieren, bei der mittels Klebeelektroden das enterische Nervensystem elektrisch stimuliert wird. In der ersten klinischen Auswertung konnte eine Wirksamkeit in 71% mit Verbesserung der Stuhlkonsistenz und -

frequenz, sowie einer Reduktion der Enkopresis bei minimaler Komplikationsrate bestätigt werden. In der Hälfte der Patienten zeigte sich auch nach Beendigung der Therapie ein anhaltender Effekt der Symptomkontrolle. Nach Auswertung der Daten des Pilotprojektes werden zwei klinische Studien durchgeführt: im ersten Projekt wird die Wirksamkeit der nicht-invasiven sakralen Neuromodulation im Vergleich zur konventionellen Therapie (medikamentöse und Verhaltenstherapie) im Fall-Kontroll-Design ausgewertet. Im zweiten Projekt wird die Wirkung der invasiven und nicht-invasiven Sakralnervstimulation erfasst und verglichen. In beiden Studien erfolgt die prospektive Patientenrekrutierung. Zwischenergebnisse bestätigen die Wirksamkeit der Sakralnervstimulation und eine therapeutische Überlegenheit gegenüber konventionellen Ansätzen.

Neonatale Forschung

Duodenalatresien

PI: S. Seitz

Eines der klassischen Krankheitsbilder in der Neonatalchirurgie stellt die kongenitale Duodenalatresie und -stenose dar. Wie auch viele andere Eingriffe in der Kinderchirurgie durchläuft auch diese aktuell den Prozess minimalinvasiver Versorgungstechniken zu entwickeln und zu optimieren. Auch in der kinderchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Erlangen findet dieser Wechsel statt. Mit der Perspektive diese Entwicklung zu begleiten, werden die Daten der bisher klassisch offen versorgten Patienten der letzten 15 Jahre analysiert. Es handelt sich hierbei um eine Kohorte von 50 Neonaten mit angeborenen Duodenalatresien, die in den ersten Lebenstagen operiert wurden. Ziel ist es eine Vergleichsbasis für weitere prospektive Studien an diesem Patientenkollektiv zu schaffen.

Evaluation biologischer Patches im kinderchirurgischen Patientenkollektiv und direkter Vergleich von Tutopatch und SurgiMend

PI: Dr. A. Földner

Bei zahlreichen angeborenen und erworbenen Krankheitsbildern in der Kinderchirurgie ist eine Rekonstruktion der Körperwand mittels Implantat notwendig, viele davon in einem kontaminierten Situs. Synthetische, nicht-resorbierbare Materialien wurden in den vergangenen Jahren zunehmend durch Materialien biologischen Ursprungs ersetzt, die zunächst mechanische Stabilität verleihen und anschließend als Matrix für das Einwandern körpereigener Zellen dienen sollen. In unserer Klinik wurden von 2016-2020 zwei unterschiedliche Produkte - SurgiMend® (11 Patienten) und Tutopatch® (17 Patienten) - eingesetzt. In der Untersuchung wird die Verwendung beider Produkte bei kinderchirurgischen Patienten evaluiert und beide Produkte bezüglich

Sicherheit und Anwendungsfreundlichkeit miteinander verglichen. Dafür werden klinische und demographische Daten, inklusive Länge des ICU-Aufenthalts, Mortalität und patch-assoziierte Komplikationen sowie Kosten erhoben und miteinander verglichen. Insgesamt traten patch-assoziierte Komplikationen in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, jedoch wurde SurgiMend® öfter am offenen Abdomen mit einem kontaminierten Situs implantiert (63% vs. 30%), passend dazu kam es hier öfter zu Infektionen des Patches. Patch-Versagen und starke enterale Adhäsionen bei Explantation traten bei Tutopatch® häufiger auf. Insgesamt sprechen die Daten für eine Favorisierung von SurgiMend® gegenüber Tutopatch®, was vorgängige Ergebnisse im experimentellen Versuchsaufbau bestätigen.

Nekrotisierende Enterokolitis

PI: Dr. S. Diez

Das Auftreten einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEC) wird vor allem durch die Unreife der Kinder bestimmt. Als zentraler Mechanismus der akuten inflammatorischen Reaktion des Magen-Darm-Trakts wurde die gestörte Interaktion zwischen Bakterien und unreifen Enterozyten und Immunzellen postuliert. Zusätzlich prädisponieren kongenitale Herzvitien durch die hämodynamische Auswirkung der enteralen Hypoperfusion für eine NEC. Die Differenzierung der Pathophysiologie ist Zentrum der aktuellen Forschung. Wir konnten Unterschiede in klinischen Faktoren und Outcome der NEC der Frühgeborenen und der kardiogenen NEC im eigenen Kollektiv bestätigen, die Einfluss auf Therapieentscheidungen der einzelnen Patientengruppen nehmen. Die Pathophysiologie wird weiterhin in Zusammenarbeit mit dem pathologischen Institut des Universitätsklinikums und der Tissue Bank des Nationalen Zentrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg erforscht. Hierbei wird die Rolle von DMBT1 (Deleted in Malignant Brain Tumor 1), einem Protein der angeborenen Immunabwehr und Zelldifferenzierung, auch in Hinblick auf die Patientengruppen untersucht.

Ösophagusatresien

PI: Dr. S. Diez

Die angeborene Ösophagusatresie stellt eine häufige Fehlbildung des Magen-Darm-Trakts dar. Oft treten Begleitfehlbildungen, vor allem im Rahmen des VACTERL-Syndroms, auf. Der Erfolg der operativen Kontinuitätswiederherstellung wird maßgeblich von diesen Begleitfehlbildungen beeinflusst. Im Rahmen des Projekts wurden postoperative Komplikationen nach ösophagealer Rekonstruktion im Patientenkollektiv der letzten 10 Jahre (n=50) ausgewertet. Hierbei konnte die Assoziation des postoperativen Pneumothorax mit einem schlechteren Outcome herausgearbeitet werden. Zudem wurden Effekte der postoperativen kontinuierlichen

Muskelrelaxierung zur protegierten Heilung der Anastomose evaluiert, wobei sich kein zusätzlicher Nutzen bestätigte. Es erfolgt der Aufbau eines prospektiven Patientenregisters und regelmäßiger Follow-up-Erhebungen, um mögliche Langzeit-Komplikationen zu erfassen und früh zu behandeln.

Vakuumtherapie zur Behandlung tiefer sternaler Wundheilungsstörungen nach Korrektur kongenitaler Herzfehler im Säuglingsalter

PI: Dr. J. Syed

Die Korrektur kongenitaler Herzfehler ist mit multiplen Risikofaktoren für die Entstehung einer tiefen sternalen Wundheilungsstörung verbunden, die das Outcome der Patienten wesentlich verschlechtert. In der Erwachsenenmedizin ist die Vakuumtherapie bereits ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von Wundheilungsstörungen nach Herzoperation. Vorliegende Daten zeigen einen Vorteil gegenüber traditionellen Behandlungsstrategien, insbesondere bezüglich des sternalen Erhalts und der thorakalen Stabilität sowie der Krankenhausverweildauer. Über den adäquaten Einsatz im Säuglingsalter liegen bisher kaum Daten vor. Untersucht werden die Daten aus der eigenen Klinik im Vergleich mit der internationalen Literatur mit dem Ziel, einen Behandlungsstandard festlegen zu können. Die Arbeit findet in Kooperation mit der Kinderherzchirurgie statt.

Elastic stable chest repair (ESCR) angeborener Brustwanddeformitäten

PI: Dr. J. Syed

Brustwand-Deformitäten wie Trichterbrust, Kielbrust und Mischdeformitäten sowie deren Rezidive mit retrosternal dislozierten Rippenpseudarthrosen nach konventionell offener Brustwand-Korrektur können durch elastisch stabile Brustwand-Korrektur unter Erhalt der sternocostalen Einheit und thorakalen Stabilität korrigiert werden. In einem 10 Jahre Follow up erfolgt eine Evaluation der Operationstechnik im Hinblick auf Patientenzufriedenheit, klinischer Parameter sowie kardiorespiratorischer apparativer Diagnostik.

ChildOrg: Etablierung von in vitro Organoiden aus pädiatrischen Tumoren

PI: PD Dr. Vera Schellerer, Prof. Dr. E. Naschberger, Prof. Dr. M. Metzler, PD Dr. C. Günther und Dr. M. Kunz

ChildOrg ist ein interdisziplinäres Projekt der Kinderchirurgie (Schellerer), der Abteilung für Molekulare und Experimentelle Chirurgie (Naschberger), der pädiatrischen Onkologie (Metzler), der Gastroenterologie (Günther) und der Bioinformatik (Kunz). In diesem Projekt wird mit Hilfe von in silico-Modellen und patientenspezifisch etablierten Organoidkulturen nach optimalen Medikamentenkombinationen bei Tumoren im Kindesalter gesucht. Dazu werden individualisierte Organoidkulturen aus Biopsien angelegt, welche systematisch Omics-Analysen unterzogen werden. Basierend darauf werden in silico Modelle entwickelt, die die in vivo- und in vitro-Situation inklusive metabolischem Profiling widerspiegeln und erlauben, Kombinationstherapien systematisch in silico zu testen. Die vielversprechendsten Wirkstoffkombinationen mit einer geringen prädiktionierten Toxizität werden in den Organoiden hinsichtlich ihrer Effizienz

experimentell validiert und in Folge in der Klinik für gezielte Therapieentscheidungen eingesetzt. Dies führt zu optimierten Therapiestrategien und einem besseren klinischen Management von Tumoren im Kindesalter und leistet gleichzeitig aber einen wesentlichen Beitrag zur Reduktion bis hin zum Ersatz von Tierversuchen in der onkologischen Forschung, insbesondere hinsichtlich der Toxikologie von Kombinationstherapien.

Lehre

Die Kinderchirurgische Abteilung beteiligt sich an der curricularen Lehre nach IMPP. Kooperative Veranstaltungen erfolgen mit den Berufsfachschulen der FAU Kinderkrankenpflege, der pädiatrischen Intensivtherapie und der Schule für Operationstechnische Assistenten, Physiotherapie und Massage sowie interdisziplinär und anhand praktischer Ausbildungen in Phantom-Kursen zur minimal invasiven Kinderchirurgie in „skills lab“ und „hands-on“-Veranstaltungen. Es werden medizinische Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Clinical Characteristics of Necrotizing Enterocolitis in Preterm Patients With and Without Persistent Ductus Arteriosus and in Patients With Congenital Heart Disease.

Diez S, Tielech L, Weiss C, Halbfass J, Müller H, Besendörfer M. Front Pediatr. 2020 Jun 5;8:257

A Pilot Study of Non-invasive Sacral Nerve Stimulation in Treatment of Constipation in Childhood and Adolescence.

Besendörfer M, Kohl M, Schellerer V, Carbon R, Diez S, Front Pediatr. 2020 Apr 16;8:169. doi: 10.3389/fped.2020.00169. eCollection 2020. Front Pediatr. 2020. PMID: 32373563

From pullout-techniques to modular elastic stable chest repair: the evolution of an open technique in the correction of pectus excavatum.

Schulz-Drost S, Syed J, Luber AM, Carbon RT, Besendörfer M. J Thorac Dis. 2019 Jul;11(7):2846-2860. doi: 10.21037/jtd.2019.07.01. J Thorac Dis. 2019. PMID: 31463114

Computed Tomography-Guided Wire-Marking for Thoracoscopic Resection of Small Lung Nodules in Children.

Seitz ST, Schellerer VS, Schmid A, Metzler M, Besendörfer M. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019 May;29(5):688-693. doi: 10.1089/lap.2018.0184. Epub 2019 Apr 4. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2019. PMID: 30946003

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. A. Fisher, Biochemical Center of Research, Weizman Institute of Science, Rehovot: Israel

Prof. Dr. G. Berci, Endoscopic Research, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles: USA

AO Foundation. TK Thoracic Surgery Expert Group, Davos: Schweiz

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. Dr. h.c. Horia Sirbu

Ansprechpartner

Dr. Denis Trufa
Tel.: +49 9131 8532047
Fax: +49 9131 8532048
denis.trufa@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- chirurgische Behandlung der Hyperhidrose: eine prospektive Studie
- chirurgische Therapie pulmonaler Metastasen des kolorektalen Karzinoms
- die intrathorakale Vakuumtherapie in der septischen Thoraxchirurgie
- immunologische und molekulare Charakterisierung der malignen Lungentumoren
- neoadjuvante Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA, simultane Radiochemotherapie, gefolgt von Operation
- prognostische Bedeutung der pathohistologischen Response nach neo-adjuvanten Radiochemotherapie im Stadium des lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinoms
- prognostischer Einfluss der sogenannten Salvage-Resektion im Stadium des lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinoms
- Wertigkeit der systematisch extensiven Lymphknotendisektion beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Rahmen der operativen Behandlung
- pulmonale Lungenkeilresektion mit parietaler Pleurektomie (WRPP) versus alleiniger parietaler Pleurektomie (PP) zur Behandlung primärer Pneumothoraces
- funktionelle Untersuchung von humanen Dendritischen Zellsubpopulationen

Struktur der Abteilung

Professur: 1
Beschäftigte: 11
• Ärzte: 7
• Wissenschaftler: 7
(davon drittmittelfinanziert: 0)
• Promovierende: 3

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- schonende Operationstechniken von Lungenkrebs, Lungentumoren
- erfolgreiche Behandlung von krankhaftem Schwitzen (Hyperhidros)
- Video-assistierte Korrektur der Brustkorbdeformationen, z. B. Trichterbrust

Forschung

Fokus der Forschung an der Thoraxchirurgi-

schen Abteilung ist die klinische Forschung der innovativen Therapien bei operativen Lungen- und Thoraxerkrankungen, um neue klinische Behandlungskonzepte zu entwickeln. Des Weiteren werden im Rahmen der Kooperationen mit anderen Abteilungen experimentelle immunologische Projekte mit Proben von der Lunge und von humanen lymphoiden Organen durchgeführt.

Chirurgische Behandlung der Hyperhidrose: eine prospektive Studie

PI: Dr. D. Trufa, Prof. Dr. H. Sirbu, M. Haj Khalaf
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 entworfenen Fragebogen werden in einer prospektiven Studie der postoperative Erfolg und die Patientenzufriedenheit untersucht.

Chirurgische Therapie pulmonaler Metastasen des kolorektalen Karzinoms

PI: Prof. Dr. H. Sirbu, Dr. 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 in der septischen Thoraxchirurgie

PI: Dr. W. Dudek, 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.

Immunologische und molekulare Charakterisierung der malignen Lungentumoren

PI: Prof. Dr. S. Finotto (Molekular-Pneumologische Abteilung), Dr. D. Trufa, Prof. Dr. H. Sirbu

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.

Neoadjuvante Therapie des fortgeschrittenen Lungenkarzinoms im Stadium IIIA, simultane Radiochemotherapie, gefolgt von Operation

PI: Prof. Dr. H. Sirbu, Dr. D. Trufa, Prof. Dr. R. Fietkau (Strahlenklinik)

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.

Prognostische Bedeutung der patho-histologischen Response nach neo-adjuvanten Radiochemotherapie im Stadium des lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinoms

PI: Prof. Dr. H. Sirbu, Prof. Dr. R.J. Rieker (Pathologisches Institut)

In der Studie wird die prognostische Bedeutung und der langfristige Effekt des patho-histologischen Ansprechens untersucht mit dem Ziel, die prädisponierenden Faktoren für das verbesserte Überleben der Patienten im Stadium des lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinoms zu generieren.

Prognostischer Einfluss der sogenannten Salvage-Resektion im Stadium des lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinoms

PI: Prof. Dr. H. Sirbu, Prof. R. Fietkau (Strahlenklinik)

Das Ziel dieser Studie ist der prognostische Einfluss und Effekt auf die lokale Tumorkontrolle durch die „Salvage“-Resektion bei Vorliegen eines Lokalrezidivs bzw. eines persistierten Primärtumors nach einer definitiven Radiochemotherapie im Stadium des primär inoperablen lokal fortgeschrittenen Lungenkarzinoms.

Wertigkeit der systematisch extensiven Lymphknotendisektion beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im Rahmen der operativen Behandlung

PI: Prof. Dr. H. Sirbu, Dr. D. Trufa

Zweck der Studie ist es, die Bedeutung der ausgedehnten Lymphknotendisektion unter Berücksichtigung der lymphatischen Metastasierungswege zu untersuchen sowie eine

Verbesserung des Lymphknotenstagings zu erreichen.

Pulmonale Lungenkeilektomie mit parietaler Pleurektomie (WRPP) versus alleiniger parietaler Pleurektomie (PP) zur Behandlung primärer Pneumothoraxes

Pl: Prof. Dr. H. Sirbu, Dr. W. Dudek

Prospektiv-randomisierte, multizentrische, klinische Studie zum Vergleich zweier etablierter Operationsverfahren (WOPP-Studie). Ziel der Studie ist es, bei der operativen Behandlung des primären Spontanpneumothorax einen Unterschied zwischen der Oberlappenkeilektomie mit parietaler Pleurektomie (WRPP) und der alleinigen parietalen Pleurektomie (PP) hinsichtlich der Pneumothorax-Rezidivrate innerhalb der ersten 24 Monate nach Operation zu zeigen. Förderung: DFG

Funktionelle Untersuchung von humanen Dendritischen Zellsubpopulationen

Pl: Prof. Dr. D. Dudziak (Hautklinik), Prof. Dr. H. Sirbu

Im wissenschaftlichen Mittelpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. D. Dudziak stehen insbesondere die Charakterisierung von Dendritischen Zellen (DCs) und die Initiierung spezifischer T-Zell-Immunantworten. Die Studien erfolgen sowohl in murinen Modellen sowie an verschiedenen humanen Zellen. Erste detaillierte phänotypische und funktionelle Analysen von DC-Subpopulationen in unterschiedlichen humanen lymphoiden Organen (Milz, Blut, Thymus, Knochenmark, Nabelschnurblut, Tonsille) konnten kürzlich veröffentlicht werden. Im Kooperationsprojekt mit Prof. Dr. H. Sirbu werden vergleichende Analysen der Entwicklung verschiedener Immunzellen in weiteren humanen Organen, wie den Lymphknoten, Blut, der Lunge sowie im Thymus, von Erwachsenen durchgeführt. Letzterer weist trotz der zum Teil stark fortgeschrittenen Regression eine Restaktivität in der Entwicklung von T-Zellen auf. Darüber hinaus ist die simultane Analyse des Phänotyps und der Funktion DC-Subpopulationen in verschiedenen lymphoiden Organen desselben Spenders von unschätzbarem Wert, um der großen interindividuellen Varianz im humanen System Rechnung tragen zu können.

Lehre

Für Medizinstudierende bietet die Thoraxchirurgische Abteilung aktuelle Vorlesungen zu relevanten Themen (maligne Lungen-erkrankungen, Pneumothorax, Lungenemphysem, Pleuraempyem, Trauma, etc.), einen interaktiven EKM-Kurs (Einführung in die klinische Medizin) sowie die Möglichkeit zur Hospitation auf der Thorax-Station, in der Ambulanz und im Thorax-Operationssaal an. Den Bewerberinnen und Bewerbern für das Praktische Jahr in der Thoraxchirurgischen Abteilung werden spezielle Kenntnisse vermittelt (Teilnahme an Ärztekongressen, Durchführung einer Aufnahmeuntersuchung, Aufstellung eines Behandlungsplans und Besprechung mit dem Tutor, Erlernung der speziellen Aspekte der Risikoaufklärung, Vorstellung des Patienten bei der Nachmittagsvisite, aktive Teilnahme an einer thoraxchirurgischen Operation). Des Weiteren werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche

Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Dudek W, Schreiner W, Mykoliuk I, Higaze M, Sirbu H. Pulmonary metastasectomy for sarcoma-survival and prognostic analysis. J Thorac Dis. 2019 Aug;11(8):3369-3376. doi: 10.21037/jtd.2019.08.10.

Schreiner W, Ludolph I, Dudek W, Horsch RE, Sirbu H. Negative Pressure Wound Therapy Combined With Instillation for Sternotomy Site Infection. Ann Thorac Surg. 2020 Nov;110(5):1722-1725. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.04.037.

Dudek W, Al Moussa E, Schreiner W, Mantsopoulos K, Sirbu H. Survival and Prognostic Analysis after Pulmonary Metastasectomy for Head and Neck Cancer. Thorac Cardiovasc Surg. 2020 Jun 19. doi: 10.1055/s-0040-1713112

Schreiner W, Mykoliuk I, Dudek W, Sirbu H. Impact of Selective Quality of Life Analysis in Patients with Local Hyperhidrosis after Sympathetic Clipping. Zentralbl Chir. 2019 Apr;144(2):139-145. doi: 10.1055/a-0808-5003.

Heim L, Kachler K, Siegmund R, Trüfa D, Mittler S, Geppert C, Friedrich J, Rieker RJ, Sirbu H, Finotto. Increased expression of the immunosuppressive interleukin-35 in patients with non-small cell lung cancer. Br J Cancer. 2019 Apr;120(9):903-912. doi: 10.1038/s41416-019-0444-3.

Schreiner W, Dudek W, Rieker RJ, Lettmaier S, Fietkau R, Sirbu H. Major Pathologic Response after Induction Therapy Has a Long-Term Impact on Survival and Tumor Recurrence in Stage IIIA/B Locally Advanced NSCLC. Cardiovasc Surg. 2020 Oct;68(7):639-645. doi: 10.1055/s-0039-1679884.

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. Holger Hackstein, MBA

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Robert Zimmermann
Tel.: +49 9131 8542110
Fax: +49 9131 8536973
robert.zimmermann@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- COVID-19 Immuntherapie
- Entwicklung neuer minimal invasiver Photopherese-Verfahren
- funktionelle Modulation von Dendritischen Zellen
- Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen (DZ)
- kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen
- kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung
- mesenchymale Stromazellen (MSC)
- Optimierung der Herstellung regulatorischer T-Zellen (Tregs)
- Transfusionsrecht

Struktur der Abteilung

Professur: 1
Beschäftigte: 76
• Ärzte: 6
• Wissenschaftler: 6
(davon drittmittelfinanziert: 0)
• Promovierende: 10

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- klinische Transfusionsmedizin
- Blutkomponentenbereitstellung
- immunhämatologische und hämostaseologische Diagnostik
- ambulante und stationäre Gerinnungsberatung
- Herstellung und Lagerung von Stammzellpräparaten
- Transfusionsrecht
- minimal invasive Photopherese-Verfahren

Forschung

Im Fokus der Forschung in der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung stehen die Charakterisierung von speziellen Blutkomponenten, Stammzellkonzentraten und neuen experimentellen zellulären Präparaten. Des Weiteren werden klinische Fragestellungen zur Hämotherapie und zum Gerinnungsmanagement erforscht. Im GMP-Laborbereich der Abteilung werden interdisziplinär experimentelle Präparate für innovative klinische Studien hergestellt und geprüft

(Advanced Therapy Medicinal Products, ATMP).

COVID-19 Immuntherapie

PI: Prof. Dr. H. Hackstein
Im Zuge der SARS-COV-2 Pandemie erhielt die Abteilung im April 2020 als eine der ersten Einrichtungen in Deutschland die Gestattung zur Herstellung von Covid-19 Immunplasma. COVID-19 Immunplasma wird von Rekonvaleszenten gemäß Arzneimittelgesetz hergestellt und enthält virus-spezifische Antikörper. Zur Prüfung der klinischen Wirksamkeit hat die Abteilung gemeinsam mit der Med. Klinik IV (Prof. Dr. Mario Schiffer) eine randomisierte Phase II Studie initiiert: Assessment of Efficacy and Safety of Therapy With COVID-19 Convalescent Plasma in Subjects With Severe COVID-19 (IPCO).

Entwicklung neuer minimal invasiver

Photopherese-Verfahren

PI: Prof. Dr. H. Hackstein
Aktuelle Standard-Photopherese-Verfahren sind nur eingeschränkt in der Lage, Kleinkinder zu behandeln. Die Projektgruppe hat die klinischen Photopherese-Verfahren modifiziert und entwickelt neue minimal invasive Behandlungsverfahren, so dass auch kritisch kranke Kleinkinder z. B. mit einer Graft versus Host Erkrankung, nach Knochenmarktransplantation erfolgreich behandelt werden können. Dieses neue Mini-Photopherese-Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass nur sehr geringe Blutmengen (100 – 200 ml Vollblut) erforderlich sind und somit auch Kleinstkinder oder vital instabile, kritisch kranke erwachsene Patienten mit Kontraindikationen für eine klassische Apherese behandelt werden können.

Funktionelle Modulation von Dendritischen Zellen

PI: Prof. Dr. H. Hackstein
Die Projektgruppe untersucht pharmakologische Substanzen, welche Schlüsselfunktionen dendritischer Zellen (DZ) steuern oder blockieren mit dem Ziel, antigenspezifische Immunantworten zu aktivieren oder zu blockieren. Mit dem Immunsuppressivum Rapamycin konnte beispielsweise erstmals ein klinisch eingesetztes Medikament identifiziert werden, welches sowohl die Antigenaufnahme als auch die Mobilisation dendritischer Zellen *in vitro* und *in vivo* inhibiert. Aktuelle Arbeitsprojekte untersuchen die Rolle RNA-editierender Enzyme hinsichtlich der hämatopoetischen Differenzierung dendritischer Zellen sowie translationale Protokolle für die beschleunigte Differenzierung von Monozyten in DZ.

Gewinnung von Monozyten zur Generierung dendritischer Zellen (DZ)

PI: Prof. Dr. E. Strasser
Im Blut zirkulierende Monozyten sind die Vorläufer ortständiger DZ, die als antigen-präsentierende Zellen eine Schlüsselrolle in der Funktion des Immunsystems spielen. Die Gewinnung und Kultivierung dieser Zellen ist die Voraussetzung für innovative Therapieansätze bei

malignen Erkrankungen. Die Projektgruppe bearbeitet in Zusammenarbeit mit der Hautklinik die Anpassung von Zellseparationsverfahren an die speziellen klinischen und experimentellen Probleme der Gewinnung dieser Zellen. Vergleichende Untersuchungen verschiedener Zellseparationssysteme widmen sich den Teilaspekten der Sammeleffizienz, des Zellgehaltes und der Reinheit der Konzentrate mononukleärer Zellen.

Kliniknahe Forschung zu hämostaseologischen Fragestellungen

PI: Prof. Dr. R. Zimmermann, Prof. Dr. E. Strasser

Weitere Forschungsfelder der Transfusionsmedizinischen und Hämostaseologischen Abteilung sind Thrombophilie, Reisthrombose und Hämostasestörungen mit resultierender Blutungsneigung. Andere aktuelle Studienprojekte widmen sich der Präanalytik bei Fibrinolyse-Tests, der Gerinnungsanalytik bei systemischem Lupus erythematoses und weiteren aktuellen hämostaseologischen Themen.

Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

PI: Prof. Dr. V. Weisbach, Prof. Dr. R. Zimmermann, 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)

PI: 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)

PI: Prof. Dr. E. Strasser, PD 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, der Hautklinik und der 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

PI: 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.

Lehre

Die Transfusionsmedizinische und Hämostaseologische Abteilung beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen des Querschnittsfachs 13 zusammen mit der Medizinischen Klinik 5 und der klinischen Chemie und die Mitwirkung am Blockpraktikum Chirurgie. Weiter werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Buchele V, Hackstein H. A simplified extracorporeal photopheresis procedure based on single high-dose ultraviolet A light irradiation shows similar in vitro efficacy. Transfusion. 2021 Mar;61(3):883-893.

Strasser EF, Steininger PA, Korn K, Achenbach S, Tenbusch M, Cunningham S, Zimmermann R, Überla K, Hackstein H. Validation of a SARS-CoV-2 RNA RT-PCR assay for high-throughput testing in blood of COVID-19 convalescent plasma donors and patients. Transfusion. 2021 Feb;61(2):368-374.

Hackstein H, Kalina A, Dorn B, Keil IS, Baal N, Michel G, Brendel C, Neubauer A, Jakob T, Bein G. CD11c+ dendritic cells mediate antigen-specific suppression in extracorporeal photopheresis. Clin Exp Immunol. 2021 Feb;203(2):329-339.

Kausche LE, Adler W, Zimmermann R, Hackstein H, Strasser EF. Thrombin Generation in Fresh and Frozen-Thawed Platelet Poor Plasma - Is there a Difference? Clin Lab. 2020 Jun 1;66(6).

Cunningham S, Buchele V, Brox R, Strasser E, Hackstein H. Thrombocyte apheresis cassettes as a novel source of viable peripheral blood mononuclear cells. Transfusion. 2020 Jul;60(7):1500-1507.

Schwab L, Michel G, Bein G, Hackstein H. CD71 surface analysis of T cells: a simple alternative for extracorporeal photopheresis quality control. Vox Sang. 2020 Jan;115(1):81-93.

Frauenklinik

Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Adresse

Universitätsstraße 21-23
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 85-33451
Fax: +49 9131 85-33456
www.frauenklinik.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Matthias W. Beckmann
Tel.: +49 9131 85-33451
Fax: +49 9131 85-33456
fk-direktion@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Translationale/Klinische Phase I-IV Studien, Versorgungsforschung, Genetikstudie (Studienzentrale)
- Biomaterialstudien (Vollblut, Serum, Gewebe, Körperflüssigkeiten (Biobank-Zentrale))
- Genomanalysen, Digitalisierung und künstliche Intelligenz (Zentrale für Biostatistik und Informatik)
- Molekulare Forschung (Labor für Molekulare Medizin)
- Kryokonservierung, künstliche Organe (Labor für Reproduktionsmedizin)

Struktur der Klinik

- Professuren: 3
Beschäftigte: 320
• Ärzte: 50
• Wissenschaftler: 10
(davon drittmittelfinanziert: 8)
• Promovierende: 27

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- minimalinvasive und rekonstruktive Operationen bei Genital- und Mammakarzinomen
- zielgerichtete Therapien von Genital- und Mammakarzinomen
- Beratung von Hochrisiko-Brust- und Eierstockkrebs
- prä-, intra- und postpartale Betreuung von geburtshilflichen Risikopatientinnen
- präpartale Diagnostik und Betreuung fetaler Fehlbildungen
- konservative und operative Behandlung ausgedehnter Endometriosefälle (rASRM IV, TIE)
- fertilitätserhaltende Therapie bei Krebserkrankungen, inklusive Ovargewebe-Kryokonservierung
- Digitalisierung der Versorgung von gynäkologisch-onkologischen und geburtshilflichen Patientinnen

Forschung

Die Forschungsschwerpunkte der Frauenklinik orientieren sich an der klinischen Ausrichtung der sieben zertifizierten Zentren (Universitäts-Brustzentrum Franken, Familiäres Brust- und Eierstockkrebszentrum, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken, Kontinenz- und

Beckenbodenzentrum, Universitäts-Perinatalzentrum Franken, Universitäts-Endometriosezentrum Franken, Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken). Ergänzende zentrale Infrastruktureinheiten sind die Zentrale für Biostatistik und Informatik, die Studienzentrale und das Institut für Frauengesundheit, die translationale Biobank-Zentrale, das Labor für Molekulare Medizin und das Labor für Reproduktionsbiologie.

Zentrale für Biostatistik und Informatik: Digitalisierung und Künstliche Intelligenz in der Versorgung gynäkologisch-onkologischer und geburtshilflicher Patientinnen

Universitäts-Brustzentrum Franken, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken, Universitäts-Perinatalzentrum Franken
Die Digitalisierung der Versorgung wurde in der COVID-19-Pandemie für unsere gynäkologisch-onkologischen und geburtshilflichen Patientinnen weiter ausgebaut. Eine App mit Datensouveränität bei den PatientInnen und anonymen Datentransfers in die Klinik wurde entwickelt. Rekrutierungswege wurden an die Situation der „häuslichen Versorgung“ durch web-basierte Studieninformationen sowie eConsent angepasst. Dies wird aktuell in der Registerstudie *DEFENSECOVID-19* (www.corona-register.de, <https://freeda.one>) eingesetzt, um dezidierte Daten von allen KrebspatientInnen während der Pandemie zur Erkrankung, Therapie, aber auch zur Stimmung und zum Impfverhalten zu erheben. Die Digitalisierung der Prävention mit integriertem Patientenportal wird neben anderen Zielen in den Kooperationsprojekten *SMART-Start* für die Schwangerschaft (BMG gefördertes Kooperationsprojekt mit IT-FAU) sowie *DigiOnko-Brustkrebs* (Förderer Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege) adressiert. Künstliche Intelligenz (KI) hat das Potential bei richtiger Entwicklung und Einsatz in der Medizin für Verbesserungen in Prävention, Früherkennung, Diagnosen oder der Entdeckungen neuartiger Behandlungen und kann so einen echten Anteil zur personalisierten Medizin leisten. In dem von Siemens geleiteten, vom BMWi geförderten Smart-Data-Projekt *KDI* konnten erste Grundlagen für die Unterstützung der Tumorkonferenz durch Algorithmen des maschinellen Lernens etabliert werden. Eine Weiterentwicklung dessen wird im BMBF geförderten Verbundprojekt *MLwin* angestrebt. Ansätze von KI sollen in Zukunft Patienten-Arzt-Gespräche als Dokumentationshilfe erleichtern.

Labor für Molekulare Medizin:

-Tumorbiologie und Genetik, Angeborene Immunität und Immunediting.

Universitäts-Brustzentrum Franken, Familiäres Brust- und Eierstockkrebszentrum, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken

Zusammen mit den Instituten für Pathologie (Prof. Dr. A. Hartmann) und Urologie (Prof. Dr. B. Wullich) werden für die drei Krebsentitäten Blase, Niere und

Eileiter die komplette endogene retrovirale (ERV)-Expression und Regulation hinsichtlich der immanenten Immunität analysiert. Dabei wird die immanente Immunität in Tumorzellen von doppelsträngiger ERV-RNA via TLR3 und MDA5 Rezeptoren, sowie von ERV-Proteinen via TLR4 Rezeptoren aktiviert. Für Blasen-tumore konnte eine signifikante Korrelation zwischen hoher ERV-Expression und Inflammation sowie längerem Überleben gezeigt werden. Zum anderen zeigten Nierentumore ein signifikant besseres Überleben bei hoher Expression von bestimmten ERV-Proteinen. Für Eileiterkarzinome spielt vor allem die Epigenetik der DNA und Histone für die ERV-Expression eine große Rolle. Dies wird in Kooperation mit der Universität von Washington, USA, analysiert. Die Verbesserung des Überlebens mit einer aktivierten Inflammation könnte somit auf eine erhöhte ERV-Expression zurückzuführen sein. Zusammenfassend könnte eine Stimulation der ERV-Expression durch epigenetische Regulatoren eine neue Behandlungsmethode darstellen.

Mit Hilfe von isolierten humanen primären epithelialen und mesenchymalen Tumorzellen der Brust konnten sogenannte Sphäroide, also multizelluläre Aggregate aus mehreren Tausend Zellen, hergestellt werden. Dabei konnten diese als Homo-Sphäroide (eine Zellart) oder auch Hetero-Sphäroide (mehrere Zellarten) etabliert werden. Mit Hilfe von 3D-Analysen (in Kooperation mit dem Institut für Biophysik, Prof. Dr. B. Fabry) konnte nun für die Proliferation und Invasion gezeigt werden, dass diese Sphäroide sich wie Tumorfragmente oder Biopsien verhalten. Die komplette Sequenzierung der RNA zeigt, dass bestimmte Transkriptionsfaktoren in den Tumorzellen überreguliert werden. Weitere Versuche mit komplexeren Hetero-Sphäroiden, vor allem mit Immunzellen, sowie Normal-Zell-Sphäroide von gesundem Brustgewebe sollen zum besseren Verständnis der Brustkarzinogenese beitragen.

-Genetische Grundlage für pathologische Schwangerschaften

Universitäts-Perinatalzentrum Franken, Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken
Die molekulare Forschung der Geburtshilfe konzentriert sich auf der Detektion von molekularen Ursachen und Biomarkern für pathologische Veränderungen in der Schwangerschaft und der plazentaren Entwicklung. Im Rahmen der *Franconian Maternal Health Evaluation* Studie (FRAMES) wurden genetische Varianten in dem Aromatase Gen CYP19A1, dem Progesteronrezeptor und dem Östrogenrezeptor analysiert und Präeklampsie-Fälle mit gesunden Kontrollen verglichen. Im Zuge des *Clinical Gravidity Association Trial and Evaluation* (CGATE) Programms wurden molekulare Marker des Blutes hinsichtlich ihrer Assoziation mit der Brustvolumenzunahme im Verlauf der Schwangerschaft untersucht. Marker, die auch mit dem Auftreten und der Progression von Brustkrebs assoziiert sind, zeigten hierbei einen Einfluss auf die Brustvolumenzunahme während der Schwangerschaft. In Kooperationsprojekten mit der Erlanger Kinder- und Jugendklinik wurden darüber hinaus

molekulare Veränderungen insbesondere des Retinsäure-Signalwegs und des Kortikosteron-Metabolismus in Maus- und Ratten-Modellen der intrauterinen Wachstumsrestriktion analysiert.

Studienzentrale: Klinische Studien in der Frauenheilkunde

Universitäts-Brustzentrum Franken, Familiäres Brust- und Eierstockkrebszentrum, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken, Universitäts-Endometriosezentrum Franken

Von 2001 bis Ende 2020 wurden über 260 Studienprojekte mit klinischen Phasen I-IV-Studien durchgeführt, deren Zielsetzung die konsequente Individualisierung der Therapie mit Erhöhung der Effektivität und Minimierung der Nebenwirkungen ist. Hierzu werden Ganzgenomsequenzierungen ebenso genutzt wie modernste zielgerichtete Therapien. Die Studien umfassen kurative und palliative Behandlungsansätze.

Eines der Zentralprojekte ist das deutschlandweite PRAEGNANT-Register für Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, welches seit 2014 etabliert ist. Es werden Testungen auf neue Biomarker durchgeführt. Diese Biomarker treffen unter anderem Aussagen über Effektivität und Toxizität von Therapiekonzepten sowie über die Lebensqualität der Patientinnen. Anhand einer Ganzgenomsequenzierung werden innovative Therapieziele identifiziert, welche im Rahmen von klinischen Studien oder außerhalb der Zulassung untersucht werden. Die erhobenen Daten sind potentielle Zulassungsdaten, d. h. sogenannte Real-World-Daten.

In Kooperation mit der Medizinischen Klinik 5 – Hämatologie und Internistische Onkologie des Universitätsklinikums Erlangen - erfolgt bei soliden Tumoren eine Claudin-6-Testung im Rahmen der Claudin-6-Studie. Bei positivem Testergebnis ist eine weitere zielgerichtete Therapie mittels chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (CAR-T) in der BNT211-Studie möglich.

Zusätzlich zu den durch die Studienzentrale und das Institut für Frauengesundheit entwickelten Projekten nimmt das hiesige Zentrum an zahlreichen international relevanten Zulassungsstudien teil.

Biobank-Zentrale: Sammlung von Biomaterialien

Universitäts-Brustzentrum Franken, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken, Universitäts-Perinatalzentrum Franken, Universitäts-Endometriosezentrum Franken, Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken.

Die Biobank der Frauenklinik gehört zu den weltweit größten Biobanken im Bereich gynäkologischer Forschung. Hierbei werden PatientInnen nicht nur aus den klinik-internen Zentren Brust- (ca. 10.000 ProbandInnen), Genitalkrebs- (ca. 6.400), Endometriose- (ca. 2.300) und Perinatalzentrum (ca. 1.800) eingeschlossen, sondern auch aus nationalen multizentrischen Studien. Derzeit liegen von ca. 63.000 ProbandInnen Biomaterialien (132.000 Blut-, 16.500 Gewebe-, 30.000 Urin-, 150.000 Serum-/Plasma- und Stuhlproben) vor. In einem Kooperationsprojekt mit dem Pathologischen Institut konnten mittlerweile 10.500 Tumorklötze von PatientInnen aus klinischen Studien akquiriert werden. Die Blutdaten können mit denen aus dem Tumor (Mutationsanalysen und Expressionsmuster) verglichen werden. Im Rahmen eines Horizon2020 und eines EraCoSysMed geförderten Projekts werden Marker des peripheren Immunsystems und des Tumormikromilieus zur Prädiktion von Therapieansprechen und Prognose unter Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie analy-

siert. Wachsender Bestandteil der Biomaterialiensammlung ist das PRAEGNANT-Studiennetzwerk für PatientInnen mit metastasiertem Brustkrebs (aktuell ca. 4.000 an 60 deutschen Zentren). In diesem Zuge wurde unter anderem die Nutzung der PRAEGNANT-Registerstudie zur Patienten-selektion auf Basis klinischer Daten und einer zentralen Testung des Biomarkers Heregulin für den potentiellen Einschluss in eine klinische Studie (SHERBOC) untersucht.

Labor für Reproduktionsbiologie: Künstliche Organe und Fertilitäts erhalten

Universitäts-Endometriosezentrum Franken, Universitäts-Fortpflanzungszentrum Franken, Gynäkologisches Universitäts-Krebszentrum Franken

Obwohl die Ergebnisse fertilitäts erhaltender Maßnahmen bei Krebserkrankungen mit vielen Schwangerschaften gut sind, gibt es eine Gruppe von Patientinnen, denen aufgrund ihrer Erkrankung noch nicht geholfen werden kann. Bei diesen Patientinnen besteht die Gefahr, dass durch die Transplantation von konserviertem Ovarialgewebe die Krebserkrankung wieder auftritt, weil sich im Gewebe maligne Zellen befinden. Diesen Patientinnen zu helfen, ist ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten. Ein Ansatz ist die Herstellung eines künstlichen Ovars mittels 3D-Elektrosponnen. Dabei werden tumorzellfreie Follikel aus dem entnommenen Eierstockgewebe isoliert und in künstliche Stützgerüste - hergestellt vom Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaften (Biomaterialien) der FAU – eingebracht. Anschließend werden sie in diesen weiter kultiviert, da ohne die 3D-Struktur vom Stroma befreite Follikel nicht wachsen können. Zusätzlich werden diese Stützgerüste mit Wachstumsfaktoren funktionalisiert.

Das Endometriosezentrum sammelt zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen anamnestiche und klinische Daten von Endometriose-Patientinnen, sowie Biomaterial im Rahmen des International Endometriosis Evaluation Program (IEEP). Ziel ist es, Risikofaktoren und prädiktive Marker in Bezug auf Diagnose und Rezidiv der Erkrankung sowie die Wirksamkeit einer Therapie in Abhängigkeit von den Hauptbeschwerden der Patientin zu identifizieren. In einer Substudie zu dem Programm wurden verschiedene Methoden der Gewinnung von zirkulierender zellfreier DNA miteinander verglichen.

Zudem wurde ein Bioassay aufgebaut, in welchen das Einwachsen von Zellen aus Endometrioseherden in ein Kollagengerüst gemessen werden kann, was einen Rückschluss auf die Invasivität dieser Zellen zulässt.

Die Mitarbeiter des Endometriosezentrums sind koordinierend für die Leitlinienerstellung und haben dafür eine systematische Literaturanalyse der Jahre 2013 bis 2018 durchgeführt. Dadurch konnten Empfehlungen und Statements für die Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit Endometriose abgeleitet werden.

Lehre

Der Funktionsbereich Lehre in der Frauenklinik gehört seit Ende 2010 zu den ersten hochschul-klinischen Einrichtungen in Deutschland, die über ein eigenes zertifiziertes Qualitätsmanagementsystem verfügen (inzwischen DIN EN ISO 9001:2015). Dieses wird regelmäßig rezertifiziert. Die Frauenklinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und der interdisziplinären Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Allgemeine Prävention, Sexualmedizin und Notfallmedizin. Die Frauenklinik verfügt über ein eigenes, speziell auf die

Bedürfnisse der Lehre in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde abgestimmtes Skills-Lab, welches für die Ausbildung im Rahmen des Blockpraktikums und des Praktischen Jahres genutzt wird. Die Frauenklinik betreut medizinische Promotionen.

Ausgewählte Publikationen:

Mark C, Grundy TJ, Strissel PL, ..., Fabry B. Collective forces of tumor spheroids in three-dimensional biopolymer networks. *Elife*. 2020 Apr 30;9:e51912. doi: 10.7554/eLife.51912.

Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P et al: Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Research and Treatment* 2019, 173(2):319-328.

Huebner H, Kurbacher CM, Kuesters G et al: Heregulin (HRG) assessment for clinical trial eligibility testing in a molecular registry (PRAEGNANT) in Germany. *Bmc Cancer* 2020, 20(1).

Pretschner J, Ruebner M, Ekici AB, ..., Schwenke E. "Genetic variations in estrogen and progesterone pathway genes in preeclampsia patients and controls in Bavaria." *Arch Gynecol Obstet*. 2020, doi: 10.1007/s00404-020-05812-y.

Wunderle M, Ruebner M, Haeblerle L, ..., Fasching PA. "RANKL and OPG and their influence on breast volume changes during pregnancy in healthy women." *Sci Rep* 2020, 10(1): 5171.

Lux MP, Nabieva N, Hartkopf AD, et al: Therapy Landscape in Patients with Metastatic HER2-Positive Breast Cancer: Data from the PRAEGNANT Real-World Breast Cancer Registry. *Cancers* 2019, 11(1).

Raffel N, Dittrich R, Baeuerle T, ..., Liverani L. Novel approach for the assessment of ovarian follicles infiltration in polymeric electrospun patterned scaffolds. *PLoS One*. 2019 Apr 29;14(4):e0215985.

Burghaus S, Hildebrandt T, Fahlbusch C et al. Standards für die Diagnostik und Therapie von Patientinnen mit Endometriose an einem klinischen und wissenschaftlichen Endometriosezentrum. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2019; 79(05): 487-497. doi:10.1055/a-0813-4411.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. D. Easton, Breast Cancer Consortium, Cambridge: Großbritannien

Prof. Dr. D. Lambrechts, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven: Belgien

Prof. Dr. D. Slamon, University of California Los Angeles (UCLA), Los Angeles: USA

Prof. Dr. R. Weinshilboum, Mayo Clinic, Rochester, Rochester: USA

Prof. Dr. S. Baylin, Johns Hopkins Medical Center, Baltimore, Baltimore: USA

Prof. K. Chiappinelli, George Washington University, Washington DC: USA

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 8534808
christoph.alexiou@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Ultraschall, Endoskopie und Speicheldrüsen
- Phoniatrie und Pädaudiologie
- experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON)
- Sprachverstehen mit Hörgerät und mit Cochlea-Implantat-Systemen
- Allergologie/klinische Immunologie und Rhinologie
- experimentelle HNO-Heilkunde
- Schlaflabor/Somnologie

Struktur der Klinik

Professuren: 5
Beschäftigte: 355
• Ärzte: 43
• Wissenschaftler: 34
(davon drittmittelfinanziert: 18)
• Promovierende: 32

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- minimal-invasive Speicheldrüsenchirurgie
- Tumorchirurgie
- Cochlea-Implantat-Versorgung
- konservative und operative Verfahren zur Stimmverbesserung
- kindliche und frühkindliche Hörstörungen
- Nasen-/Nasennebenhöhlenchirurgie
- Diagnostik und Behandlung der Rhinopathie

Forschung

Die Hals-Nasen-Ohren (HNO) Klinik gehört zu den größten Kliniken in Deutschland und verfügt über ein umfangreiches Forschungsrepertoire. Im klinischen Bereich stellen der Ultraschall, die Diagnostik/Behandlung von Speicheldrüsenerkrankungen, Tumor- und Stimmerkrankungen, Gleichgewichts- und Hörstörungen, die Somnologie und Allergologie Schwerpunkte dar. Diese spiegeln sich im Grundlagenforschungsbereich wider. Ein weiterer, stark interdisziplinär ausgerichteter Schwerpunkt ist die Nanomedizin, die sowohl in der Klinik translationale Projekte als auch umfangreiche Grundlagenarbeiten durchführt.

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 Arbeiten. Die Rolle der Sonographie für die Diagnose der Sialolithiasis wurde systematisch anhand eines großen Patientenkollektivs untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen eine Treffsicherheit von ca. 95% für die Diagnose der Sialolithiasis. Die drüsenerhaltende Chirurgie bei gutartigen Speicheldrüsenerkrankungen ist einer unserer Schwerpunkte. Die Hauptthemen sind derzeit die Langzeit-Ergebnisse nach limitierter, extrakapsulärer Resektion insbesondere von Zystadenolymphomen und pleomorphen Adenomen der Glandula Parotis. Minimal-invasive Eingriffe der Kopfspeicheldrüsen und deren ableitenden Gänge sind nicht nur Anwendungen in der täglichen Praxis, sondern wurden systematisch wissenschaftlich aufgearbeitet und bewertet. Kombinierte endoskopische und offene chirurgische Verfahren bieten eine neue Möglichkeit der Therapie von obstruktiven, aber auch von weiteren Speicheldrüsenerkrankungen. Die 2015 eingeführte Anwendung der pneumatischen intrakorporalen Lithotripsie wurde in unserer Klinik erweitert, insbesondere im Rahmen der multimodalen Behandlung der schwierigen Fällen von Sialolithiasis, die bis vor kurzem eine Resektion der betroffenen Speicheldrüse in Vollnarkose erforderlich gemacht hätten.

Phoniatrie und Pädaudiologie

In der klinischen Forschung entwickeln wir neue Methoden, die die objektive Stimmdiagnostik erlauben. Herauszuheben ist hierbei die quantitative Analyse von endoskopischen Hochgeschwindigkeitsaufnahmen der Stimmbandbewegung. Die Grundlagenforschung konzentriert sich auf grundlegende physikalische Interaktionen während der Stimmgebung. Mittels numerischer (Feder-Masse und auch Finite-Volumen Modelle) und experimenteller (synthetische Silikonstimmlippen und ex-vivo Kadaver Tierkehlköpfe) Verfahren untersuchen wir den Zusammenhang zwischen anregender Luftströmung, Stimmlippenbewegung und resultierender Akustik für physiologische und pathologische Vorgänge im Kehlkopf. Wir setzen aktuelle Methoden aus dem Bereich der künstlichen Intelligenz zur zukünftigen Diagnoseunterstützung ein. Seit 2016 beschäftigen wir uns mit der molekular-biologischen Analyse von Stimmlippen-gewebe. Dies alles soll ebenso zu einer verbesserten Diagnose und Therapie der Patienten führen.

Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON)

Die Sektion für Experimentelle Onkologie und Nanomedizin (SEON) konnte die

Themenschwerpunkte Onkologie, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Regenerative Medizin, Bildgebung und Nanotoxikologie erfolgreich weiter ausbauen und den Bereich der Infektionsforschung als weitere Säule neu dazu implementieren. Die Forschungsarbeiten beziehen sich hierbei auf die Nanopartikelbasierte magnetische Isolierung spezifischer Bakterien und Toxine für die Therapie und Diagnose von bakteriellen Infektionserkrankungen. Hier konnte bei der Doktor Robert Pflieger-Stiftung eine umfangreiche Förderung akquiriert werden. Die aus dieser Förderung gewonnenen Basisuntersuchungen halfen uns, die Herausforderungen im Rahmen der herausziehenden Corona-Pandemie wissenschaftlich zu bearbeiten. So konnten wir mit Unterstützung der Manfred-Roth-Stiftung das Projekt „Funktionalisierte Superparamagnetische Eisenoxidnanopartikel (SPIONs) als Plattformtechnologie für die Diagnostik und Therapie von behüllten Viren“ (u. a. SARS COV-2) einwerben und wir arbeiten daran einen Antigentest zu entwickeln. Im Bereich der Regenerativen Medizin wird SEON zusammen mit den Universitäten Würzburg, Bayreuth und Partnern aus der FAU erfolgreich im DFG-SFB/Transregio 225 „Von den Grundlagen der Biofabrikation zu funktionalen Gewebemodellen“ als Projektpartner gefördert. Ein besonderes Highlight war die 10-Jahres-Feier von SEON am 18. September 2019, die wir mit einem wissenschaftlichen Symposium und zahlreichen Besuchern*innen feiern konnten. Zu dieser Festveranstaltung konnte auch die weltweit erste Installation eines roboter-gesteuerten Magneten für die Nanopartikeltherapie der Öffentlichkeit vorgestellt werden. Darüber wurde auch umfangreich in den Medien berichtet.



Installation eines TX 200 Hochleistungs-6-Arm-Roboters der Firma Stäubli im Tier-OP von SEON für die präzise Steuerung und Positionierung des Magnetfeldes.

Im Sommer 2019 erhielten wir den renommierten Medical Valley Award für das Projekt „Sichere Kontrastmittel für die Kernspintomographie (MRT)“. Im Rahmen des von der Bayerischen Staatsregierung ausgelobten KI-Wettbewerbs konnten wir uns mit dem komplementären Verbundantrag Medical-Nano-Micro-Robotics zusammen mit der TU-München, der Hochschule München

und der Hochschule Ansbach erfolgreich durchsetzen. Mit dieser umfangreichen Förderung ist es nun möglich eine W2-Professur und anhängige Ausstattungsstellen zu besetzen. Auch in diesem Berichtszeitraum wurden unsere Arbeiten wieder mit zahlreichen wissenschaftlichen Preisen auf verschiedenen nationalen und internationalen Kongressen ausgezeichnet und u.a. erhielt Frau Dr. med. dent. Magdalena Alev für ihre mit summa cum laude bewertete Doktorarbeit am 22.10.2020 den Promotionspreis der STAEDTLER-Stiftung.

Sprachverstehen mit Hörgerät und mit Cochlea-Implantat-Systemen

Die Wiederherstellung der Hörleistung mit technischen Geräten wie Hörgeräten oder Cochlea-Implantat-Systemen ist eine der wichtigsten Herausforderungen der audiologischen Forschung. Schwerpunkt dieses Projektes ist die Vorhersage des Sprachverstehens auf der Basis audiologischer Kenndaten. Ausgehend von einer bestehenden Hörminderung wird die Abschwächung und die Verzerrung des Sprachsignals abgeschätzt und daraus die Sprachverständlichkeit vorhergesagt. Auf der Basis von klinischen Daten und von speziellen Hörprüfungen wurden Modelle entwickelt, die das Hören und Sprachverstehen mit CI-System vorhersagen können. Die Daten werden genutzt, um Hörgeräteversorgungen zu bewerten und die Indikation für CI-Versorgungen zu verbessern.

Allergologie/klinische Immunologie und Rhinologie

Endonasale, endoskopische Nasennebenhöhlenchirurgie und nachfolgende orale adaptive Desaktivierung mit Acetylsalicylsäure bilden ein mögliches Behandlungsverfahren für nicht-steroidale Entzündungshemmer (NSAID)-intolerante Patienten. Nun soll ein Behandlungsschema zur intravenösen adaptiven Desaktivierung mit Acetylsalicylsäure erarbeitet und durchgeführt werden. Die gesammelten Daten werden mit den Ergebnissen der oralen adaptiven Desaktivierung verglichen, um die Effektivität der Therapie zu bewerten.

Experimentelle HNO-Heilkunde

In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns unter anderem mit der Entstehung von Tinnitus. Wir haben dazu ein neuartiges Modell entwickelt, das auf informationstheoretischen Überlegungen basiert und Tinnitus als ein Nebenprodukt eines Mechanismus versteht, welcher Hörschwellen zu verbessern vermag. Eine aus diesem Modell abgeleitete neue Therapie zeigt in ersten Pilotstudien bereits vielversprechende Ergebnisse. Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen stützen das Modell ebenfalls. Mit einer neuartigen, von uns entwickelten statistischen Methode raumzeitliche Muster kortikaler Aktivität und können so tinnitusspezifische Aktivität im Gehirn beschreiben, welche diagnostisch genutzt werden könnten. Es gelang uns auch, mittels dieser Methode humane Schlafstadien aus EEG- Daten zu klassifizieren und somit neue Erkenntnisse für die Schlafmedizin zu gewinnen. Des Weiteren entwickeln wir neue Methoden zur Bestimmung sensorischer Schwellen bei Mensch und Tier, so dass nun z. B. Hörschwellen aus akustisch evozierten Hirnstammableitungen automatisiert und damit vollständig objektiv bestimmt werden können. Für all diese und weitere Fragestellungen entwickeln wir überdies künstliche neuronale

Netzwerke und Anwendungen für Künstliche Intelligenz.

Schlaflabor/exp. Schlafmedizin

Die schlafmedizinische Abteilung bietet auf Seiten der Klinik ein umfangreiches Spektrum der aktuellen Diagnostik und Therapie sämtlicher Schlafstörungen nach ICSD-3 mit dem Schwerpunkt "schlafbezogene Atmungsstörungen". Im Rahmen der experimentellen Schlafmedizin liegt ein von der DFG-geförderter Forschungsschwerpunkt im Bereich der Analyse der Schlaf-Architektur in Hinsicht auf die Makro- sowie Mikrostruktur des Schlafs. Ein wesentliches Ziel ist hierbei die Etablierung eines neuartigen, vollständig objektivierten und somit automatisierbaren Verfahrens der Schlafstadienanalyse mittels einer globalen Musteranalyse der kortikalen Aktivitätsverteilung. Weitere Ziele bestehen in der Untersuchung raumzeitlicher Entwicklungen kortikaler Aktivität beim Wechsel von Schlafstadien, sowie die Untersuchung von Local Sleep Phänomenen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Mit dem Ziel eines tieferen Verständnisses im Bereich der Schlaf-Elektrophysiologie finden dafür Methoden wie die nicht-überwachte Dimensionsreduktion (tiefe Autoencoder), die Zeitreihenanalyse (Bayessche Superstatistik) sowie die statistische Clusteranalyse (Kombination von Gaussian Mixture Modells mit evidenz-basierter Bayesscher Modellauswahl) Anwendung.

Ein weiterer translationaler Forschungsschwerpunkt liegt zudem auf dem Gebiet der Optimierung der schlafmedizinischen Diagnostik sowie der Individualisierung therapeutischer Konzepte bei obstruktiver Schlafapnoe. Im Vordergrund steht hier die Validierung unterschiedlicher zirkulierender Biomarker auf serologischer Basis. Untersucht wird hier sowohl der Einsatz von Biomarkern als Screening-Instrument im Rahmen der Primärdiagnostik als auch zur individuelle kardiovaskulären Risiko-Stratifizierung sowie zur Therapieverlaufs- und -erfolgskontrolle. Ziel dieses Projekts ist der Einsatz zirkulierender Biomarker in der klinischen Routine um zukünftig individualisierbare Therapiestrategien im Rahmen der personalisierten Medizin zu ermöglichen.

Lehre

Die HNO-Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin, Zahnmedizin und dem Studiengang Logopädie. Besonders hervorzuheben ist die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Medizintechnik, Nanotechnologie, Toxikologie und Integrated Live Sciences.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische, ingenieurtechnische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Hoppe U, Hocke T, Hast A, Iro H. Cochlear Implantation in Candidates With Moderate-to-Severe Hearing Loss and Poor Speech Perception. *Laryngoscope*, 2020, <https://doi.org/10.1002/lary.28771>

Karawacka W, Janko C, Unterweger H, Mühlberger M, Lyer S, Taccardi N, Mokhir A, Jira W, Peukert W, Boccaccini AR, Kolot M, Strauss R, Bogdan C, Alexiou C, Tietze R. SPIONs functionalized with

small peptides for binding of lipopolysaccharide, a pathophysiologically relevant microbial product. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, 174: 95-102

Friedrich RP, Schreiber E, Tietze R, Yang H, Pilarsky C, Alexiou C. Intracellular Quantification and Localization of Label-Free Iron Oxide Nanoparticles by Holotomographic Microscopy. *Nanotechnol Sci Appl*, 2020, 13:119-130

P. Gomez, A. M. Kist, P. Schlegel, D. A. Berry, D. K. Chhetri, S. Dürr, M. Echternach, A. M. Johnson, S. Kniesburges, M. Kunduk, Y. Maryn, A. Schützenberger, M. Verguts, M. Döllinger. BAGLS, a multihospital benchmark for automatic glottis segmentation. *Scientific Data*, 7(1):186; 2020.

P. Schlegel, M. Kunduk, M. Stingl, M. Semmler, M. Döllinger, C. Bohr, A. Schützenberger. Influence of spatial camera resolution in highspeed videoendoscopy on laryngeal parameters. *PLoS ONE*, 14(4):e0215168; 2019.

Internationale Zusammenarbeit

D.A. Berry, PhD, University of California Los Angeles, Los Angeles: USA

M. Kunduk, PhD, Louisiana State University, Baton Rouge: USA

C. Madell, PhD, The University of Sydney, Sydney: Australien

N. Li-Jessen, PhD, McGill University, Montreal, Kanada

Prof. Dr. M. Kaltenbacher, TU-Graz, Graz: Österreich

Hautklinik

Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533661
Fax: +49 9131 8536175
www.hautklinik.uk-erlangen.de

Direktorin

Prof. Dr. med. Carola Berking

Ansprechpartnerin

Silke Röder
Tel.: +49 9131 85 45899
silke.roeder@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- zelluläre Immunintervention
- RNA-Elektroporation zur Verbesserung von DZ-Vakzinen und zur Herstellung antigen-spezifischer T-Zellen
- funktionelle Untersuchung von DZ-Subpopulationen und -Antigenpräsentation
- Rolle von microRNA bei Tumor- und Immun-erkrankungen
- Detektion, Zusammensetzung und Funktion extrazellulärer Vesikel (EV) im Plasma
- 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
- Motilität und Migration von NK-Zellen und regulatorischen T-Zellen

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 212

- Ärzte: 40
- Wissenschaftler: 24
(davon drittmittelfinanziert: 17)
- Promovierende: 10

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Zielgerichtete und Immuntherapie des Melanoms und Uveamelanoms (Checkpointblockade, Impfung mit DZ)
- Behandlung von entzündlichen und autoimmun-erkrankungen
- Experimentelle Behandlung mit ex vivo expandierten regulatorischen T-Zellen
- Rekombinante Allergene zur Diagnostik und Hypsensibilisierung
- Zertifizierte Versorgung von chronischen Wunden

Forschung

Ein Hauptfokus der Forschungsaktivitäten der Hautklinik liegt auf dem malignen Melanom. Die Studien beschäftigen sich mit der Pathogenese, Immunabwehr, zellulären Immuntherapie, Transkriptionsfaktoren und Biomarkern des Tumors. Ein besonderes Interesse gilt den Dendritischen Zellen

(DZ), CAR T-Zellen, extrazellulären Vesikeln im Plasma und der MELC-Technologie für die Analyse von Gewebeschnitten. Außerdem gibt es geförderte Forschungsprojekte zu entzündlichen Hautkrankheiten und Autoimmunerkrankungen. Projektübergreifend nutzen wir die besondere Expertise von Netzwerkanalysen und Computersimulationen.

Zelluläre Immuntherapie

PI: Prof. Dr. med. B. Schuler-Thurner
Ziel der Arbeitsgruppe, die aus dem GMP-Labor (Herstellung der Zelltherapeutika) und einer klinischen Einheit (Anwendung am Patienten) besteht, ist die Herstellung und klinische Prüfung innovativer Zelltherapeutika (ATMPs, advanced therapy medicinal products). Nach sieben erfolgreich durchgeführten Phase I- und II-Studien mit DZ-Vakzinen beim Melanom startete im Juli 2014 eine multizentrische, adjuvante Phase-III-Studie mit Tumor-RNA als Vakzinantigen beim Uvea-melanom (Kooperation mit der Augenklinik in Erlangen sowie weiteren Universitätsaugenkliniken NCT01983748). Bisher wurden 226 Patienten gescreent und 114 Patienten inkludiert. Aktuelle Weiterentwicklungen bestehen in der Verwendung von Next Generation Exon und RNA Sequencing und der Prädiktion mutierter HLA-Epitope zur Antigenbeladung und dem Einsatz NFkB-aktivierter DZ, die neben T-Zellen auch NK-Zellen stimulieren können. Eine Phase-I-Studie mit einer derart optimierten DZ-Vakzine läuft seit Herbst 2020 bei Patienten mit metastasiertem Uveamelanom (NCT04335890). Für die Implementierung dieser neuen Zell-Generationsprozesse wurde das GMP-Qualitätsmanagement (Dr. M. Kummer) ausgebaut.

RNA-Elektroporation zur Erzeugung antigen-spezifischer T-Zellen

PI: PD Dr. N. Schaft

Diese Forschung konzentriert sich auf die Verwendung der Elektroporation von T-Zell-Rezeptor-(TZR) und chimäre Antigen-Rezeptor-(CAR) kodierender mRNA, um T-Zellen neu zu programmieren, damit sie Tumorzellen oder virusinfizierte Zellen direkt erkennen können. Für die klinische Anwendung dieser Zellen zur Behandlung von (Uvea-)Melanompatienten wurde die klinische Produktion von CSPG4-spezifischen CAR-T-Zellen unter vollständiger GMP-Konformität entwickelt. Darüber hinaus laufen die Vorbereitungen für die Genehmigung einer klinischen Studie der Phase I beim Paul-Ehrlich-Institut. Neben dem klassischen Format eines CARs (d.h. scFv als antigenbindendes Teil, gekoppelt an intrazelluläre, kostimulatorische (z.B. CD28-, 4-1BB-) und CD3ζ-Domänen), werden alternative CAR-Formate mit nicht-kanonischen Signaldomänen (z.B. NKG2D, DAP-10, CD32A, CD16A) präklinisch entwickelt und untersucht. Dies ermöglicht auch die funktionelle Erprobung solcher neuen CARs in alternativen Zellarten wie NK/NKT-Zellen oder myeloischen Zellen, um schließlich die Möglichkeiten der Zelltherapie gegen Krebs zu erweitern.

RNA-Elektroporation zur Verbesserung therapeutischer DZ-Vakzinen

PI: PD Dr. J. Dörrie

Das Ziel dieses Projekts liegt in der präklinischen und translationalen Optimierung von DZ als therapeutischer Impfstoff gegen Tumore, vor allem gegen das Uveamelanom und das Merkelzell-Karzinom. Hierbei werden die DZ durch Elektroporation von mRNA sowohl mit Antigen beladen, als auch funktionell aktiviert. Ein Aktivator des NFkB-Signalwegs wurde so mutiert, dass dieser dauerhaft aktiv ist. So konnten DZ generiert werden, die potentere Immunantworten induzieren. Parallel wird in Zusammenarbeit mit Prof. J. Vera-González die Analyse von NGS-Daten zur Identifizierung idealer Tumorantigene weiterentwickelt.

Funktionelle Untersuchung von DZ-Subpopulationen und Antigenpräsentation

PI: Prof. Dr. D. Dudziak

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der funktionellen Charakterisierung von primären DZ-Subpopulationen und ihrer Modulierung von Immunantworten. Dazu werden Untersuchungen durchgeführt, wie das Zytokinprofil, das Oberflächenprofil, aber auch das Wanderungsverhalten von DZs gesteuert werden können. Ziel ist es, die DZ-Subpopulationen über verschiedene Stimulatoren so zu verändern, dass sie eine verbesserte TH1-, TH2- oder TH17 CD4+ T-Zellantwort bzw. zytotoxische CD8+ Immunantworten generieren. Als Modell dient sowohl das murine als auch humane System. Es kommen u.a. sogenannte Antigen-Beladungsantikörper zum Einsatz, mit denen Antigene an DZ-Subpopulationen gezielt hingeführt werden, als auch Multi-Farben-Durchflussszytometrie, konfokale Multi-Farben-Immunfluoreszenz und RNA-Sequenzierungen. In Kooperation mit verschiedenen Kliniken werden humane DZ-Subpopulationen charakterisiert. Prof. Dudziak ist seit 2020 Koordinatorin der Bayresq.Net Initiative IRIS, um neue Checkpoints im Kampf gegen multi-resistente Bakterien zu verstehen. Seit 2020 ist Frau Dudziak für die Öffentlichkeitsarbeit in der Deutschen Gesellschaft für Immunologie verantwortlich und im Fachkolleg „Zellbiologie“ der DFG tätig.

Systemmedizin von Hauterkrankungen

PI: Prof. Dr. J. Vera-González

Multifaktorielle Erkrankungen werden nicht von einzelnen Genen gesteuert, sondern von dichten Netzwerken interagierender Gene, Proteine und RNAs. Wir kombinieren klinische Daten, molekulares Profiling von Patientenproben und computergestützte Modellierung, um die wichtigsten Gennetze aufzuspüren, die die Pathogenese und das Ansprechen auf Therapien bei Melanomen und Autoimmunerkrankungen steuern (www.vcells.net/melanoma). Wir verfügen über Algorithmen zur Erkennung und Auswahl von Tumorepitopen für die Antikrebstherapie beim Melanom (www.curatopes.com). Netzwerk- und Pharmakogenomik-Ansätze werden genutzt, um miRNA-basierte Antikrebstherapien zu entwerfen (www.synmirapy.net), sowie Netzwerkanalysen und Computersimulationen, um Immunzellen für die Krebstherapie zu entwickeln.

Diagnostik mit Biomarker-Mustern aus extrazellulären Vesikeln im Plasma (pEV) mit Methoden

der künstlichen Intelligenz (KI)

PI: Prof. Dr. A. Baur

Dieses Projekt untersucht die Zusammensetzung von extrazellulären Vesikeln im Plasma (pEV), welche unter Verwendung von KI eine prädiktive Diagnostik von Krankheiten, insbesondere Krebs, ermöglichen soll. Im Fokus stehen die Erfassung von Protease-Aktivitäten und die Bestimmung von Immunmarkern mithilfe eigener patentierter Testsysteme. Eine wesentliche Entdeckung war, dass pEV bei Tumorerkrankungen, Infekten und neurodegenerativen Erkrankungen in deutlich erhöhter Konzentration zirkulieren und zahlreiche Biomarker bzw. Protease-Aktivität enthalten, während dies bei gesunden Probanden nicht der Fall ist. Weiter ist vielversprechend, dass diese Biomarker-Profile mit dem Stadium bzw. Progress einer Erkrankung korrelieren. Dies kann zur Prognosestellung und Steuerung der Therapie herangezogen werden. 2018 wurde das Projekt vom BMBF ausgewählt und erhielt 2020 zusammen mit einem Partner für medizinische Apparate Entwicklung eine umfassende Förderung. Das Ziel der Kooperation ist eine Ausgründung.

Charakterisierung des Toponomes von Gewebe und Zellen mittels Multi-Epitope-Ligand-Cartography (MELC)

PI: Prof. Dr. A. Baur, Dr. C. Ostalecki

Die Forschungsgruppe beschäftigt sich mit der Charakterisierung von Geweben durch die MELC (Multi-epitope ligand cartography)-Technologie, welche die Färbung mit bis zu 100 Antigenen auf einem Gewebeschnitt mittels Antikörpern ermöglicht. Durch digitale Bildgebung dieser Gewebemarker entstehen Multiplex-Datensätze, die eine ideale Grundlage für die Anwendung von Data Mining-Algorithmen bieten. So wurde die Entstehung des frühen Melanoms analysiert, und es wurden neue Expressionsmuster identifiziert. Zudem konnte zum ersten Mal eine klonale Dedifferenzierung von primären Melanom mittels dieser Data Mining-Algorithmen aufgezeigt und neue Einblicke in die Pathogenese des Melanoms geliefert werden. Es sollen neue Prognose-bestimmende Parameter erarbeitet werden und der konventionellen histologischen Analyse neue Möglichkeiten bieten.

Pathomechanismen chronisch-entzündlicher Hauterkrankungen

PI: Prof. Dr. M. Sticherling

Chronisch-entzündliche Erkrankungen machen einen wesentlichen Anteil von Hautkrankheiten aus und umfassen neben z. B. der Psoriasis und granulomatösen Erkrankungen die autoimmunbedingten Erkrankungen. Letztere betreffen die Haut, z. B. in Form von bullösen Autoimmun-dermatosen. Wissenschaftlich werden molecular-biologisch und immunhistologisch die Beteiligung von B-Zellen am Entzündungsgeschehen der Psoriasis und des kutanen Lupus erythematoses untersucht. Ebenso wird die differentielle Bedeutung von Toll-like-Rezeptoren und deren Modulation im kutanen Entzündungsgeschehen erforscht.

3D-Imaging von Pigmentmalen und Hautveränderungen unter systemischer Therapie von malignen Hauttumoren

PI: Dr. M. Erdmann

Mittels hochauflösender sequentieller 3D-Ganzkörperfotografie können initiale Veränderungen bei Patienten mit zahlreichen Pigmentmalen exakt beurteilt werden. Zudem werden Hautveränderungen unter immuno-onkologischer sowie zielgerichteter Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Hauttumoren analysiert. Hier konnte u.a. die Entstehung sowie das Therapieansprechen von disseminierten Hautmetastasen nachgewiesen

werden.

Evidenzbasierte Dermato-Onkologie und Versorgungsforschung

PI: PD Dr. med. Markus Heppt, M.Sc., MHBA; Theresa Steeb, MPH

Die Arbeiten im Bereich der evidenzbasierten Dermato-Onkologie und Versorgungsforschung sollen dazu beitragen, bessere Therapieentscheidungen sowohl für Hautkrebspatienten als auch ihre behandelnden Ärzte zu ermöglichen. Im Fokus steht hierbei die Bearbeitung von medizinischen Leitlinienprojekten mit Schwerpunkt Dermato-Onkologie (z.B. S3-Leitlinie Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut) sowie die Durchführung von systematischen Übersichtsarbeiten, Meta-Analysen und Netzwerk-Meta-Analysen gemäß den Kriterien der evidenzbasierten Medizin zu Themen der Dermato-Onkologie, vorrangig zu aktinischen Keratosen. Darüber hinaus werden versorgungsrelevante Themen bearbeitet unter Zuhilfenahme von quantitativen und qualitativen Forschungsansätzen, wie beispielsweise der Bewertung von Internetseiten und Videos zum Thema Hautkrebs. Die Projekte werden von der Deutschen Krebshilfe und der Nationalen Versorgungskonferenz Hautkrebs e.V. gefördert.

Transkriptionsfaktoren im Melanom

PI: PD Dr. med. Markus Heppt, M.Sc., MHBA; Anja Wessely, M.Sc.

Diese Arbeitsgruppe untersucht, welchen Einfluss die Neuralleisten-Transkriptionsfaktoren auf die Entstehung und das Fortschreiten des kutanen Melanoms und des Uveamelanoms haben. Speziell wird die funktionelle Rolle von SOX10 im Uveamelanom untersucht, das sich genetisch und im Metastasierungsverhalten grundlegend vom kutanen Melanom unterscheidet. Des Weiteren wird die epigenetische Regulation des Transkriptionsfaktors Brn3a, der im Melanom das Überleben der Zellen und die Tumorentstehung fördert, analysiert. Die Arbeitsgruppe generiert neue Zelllinien aus Primärtumoren und Metastasen von Uveamelanomen.

Versorgungssituation von Patienten mit chronischen Wunden

PI: PD Dr. C. Erfurt-Berge, Prof. R. Renner

Diese Arbeitsgruppe untersucht diagnostische und therapeutische Ansätze in der Versorgung von Patienten mit chronischen Wunden. Schwerpunkt ist die Erforschung seltener Dermatosen als Ursache chronischer Wunden wie Pyoderma gangränosum oder Necrobiosis lipoidica. Neben der Versorgungssituation innerhalb aber auch außerhalb spezifizierter Wundzentren werden Einflussfaktoren auf die Wundheilung wie Mobilität und Lebensqualität und neue Konzepte zur Patientenedukation erarbeitet. Kooperationen bestehen mit dem Studiengang Medical Process Management an der FAU sowie der Hochschule Coburg (Masterstudiengang Gesundheitsförderung). Aktuell werden zwei Projekte von der Initiative chronische Wunde e.V. gefördert zu den Themen Patienteninformation und -edukation, sowie Erfassung von Mobilität und Schlaf bei Patienten mit chronischen Wunden. In Kooperation mit der Hochschule Osnabrück (Forschungsgruppe Informatik im Gesundheitswesen) wurde kürzlich eine Förderung im Rahmen der BMBF-Maßnahme „Adaptive Technologien für die Gesellschaft-intelligentes Zusammenwirken von Mensch und künstlicher Intelligenz“ zugesagt. Die AG engagiert sich besonders im Bereich Lehre und konnte sowohl neue praktische Lehrkonzepte, als auch digitale Lernangebote zum Thema Wundmanagement in die Lehre an der FAU implementieren und wissenschaftlich auswerten.

Regulatorische T-Zellen als zellbasierte Therapie bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Untersuchung der Zellmotilität und Migration von NK-Zellen und regulatorischen T-Zellen

PI: PD Dr. C.J. Bosch-Voskens, PhD

In einem zuerst über die KFO 257 und seit Juli 2018 über den SFB/Trans Regio 241 unterstützten Projekt beschäftigt sich diese AG mit regulatorischen T-Zellen (Treg). In Kooperation mit der Med. Klinik 1 und der Experimentellen Immuntherapie werden diese in einer klinischen Studie intravenös verabreicht, um entzündliche Darmerkrankungen zu behandeln (NCT04691232). Des Weiteren beschäftigt sich diese AG mit der Untersuchung der Zellmotilität und Migration von NK-Zellen und regulatorische T-Zellen in dreidimensionalen Kollagen-Gelen und konnte belegen, dass NK-Zellen nach Einfrieren und Auftauen durch eine signifikante Verringerung der Zellmotilität ihre Fähigkeit zur Zytotoxizität verlieren.

Mechanismen zur Verbesserung der CAR T-Zelltherapie bei soliden Tumoren

PI: Dr. med. U. Uslu

Nach dem Erfolg von chimären Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zellen bei hämatologischen Erkrankungen, wird ihre Wirksamkeit derzeit bei verschiedenen soliden Tumoren untersucht. Die ersten Ergebnisse waren jedoch nicht überzeugend, unter anderem aufgrund der insuffizienten T-Zell-Migration sowie dem ungünstigen Tumormikromilieu. Diese Gruppe arbeitet daher an Mechanismen zur Verbesserung der CAR-T-Zelltherapie. Die DNA-basierte T-Zell-Transduktion für die stabile Expression von Tumorantigen-spezifischen Rezeptoren wurde im Hause etabliert. Dies wird insbesondere für die erfolgreiche klinische Anwendung der neuen Therapie entscheidend sein.

Lehre

Die Beschäftigten der Hautklinik unterrichten Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Molekularen Medizin, Integrated Life Sciences, Integrated Immunology und Molekularen Zellbiologie auf dem Gebiet der Haut- und Geschlechtskrankheiten und Immunologie. Die Ausbildung findet in Form von Seminaren, praktischen Kursen, Vorlesungen, Laborpraktika, Bachelor-, Master- und Dissertationssarbeiten statt. Die Klinik ist verantwortlicher Organisator von dermatologischen Fortbildungsreihen für Ärztinnen und Ärzte.

Ausgewählte Publikationen

Mark C, Czerwinski T, Roessner S, ..., Voskens CJ. Cryopreservation impairs 3-D migration and cytotoxicity of natural killer cells. *Nat Commun.* 2020 Oct 16;11(1):5224. doi: 10.1038/s41467-020-19094-0. PMID: 33067467; PMCID: PMC7568558.

Lühr JJ, Alex N, Amon L, ..., Dudziak D. Maturation of Monocyte-Derived DCs Leads to Increased Cellular Stiffness, Higher Membrane Fluidity, and Changed Lipid Composition. *Front Immunol.* 2020;11:590121. doi: 10.3389/fimmu.2020.590121. eCollection 2020. PMID: 33329576.

Lee JH, Eberhardt M, Blume K, Vera J, Baur AS. Evidence for liver and peripheral immune cells secreting tumor-suppressive extracellular vesicles in melanoma patients. *EBioMedicine.* 2020 Dec;62:103119. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.103119.

Schaft N. The Landscape of CAR-T Cell Clinical Trials against Solid Tumors-A Comprehensive Overview. *Cancers (Basel).* 2020;12(9):2567. doi: 10.3390/cancers12092567. *Cancers (Basel).* 2020. PMID: 32916883.

Hautklinik

Immunmodulatorische Abteilung

Adresse

Hartmannstraße 14
91052 Erlangen
Tel.: +49 9131 8536725
Fax: +49 9131 8535799
www.immunmodulation.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. Alexander Steinkasserer, PhD

Ansprechpartner

Prof. Dr. Alexander Steinkasserer, PhD
Tel.: +49 9131 8536725
Fax: +49 9131 8535799
alexander.steinkasserer@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- CD83 induzierte immun-regenerative Prozesse und Entzündungsauflösung
- Immunmodulation bei Autoimmunität und Transplantation
- Transkriptionelles *in vivo* Targeting von Dendritischen Zellen (DZ)
- Zell-spezifische biologische Funktion von CD83 exprimierenden Immunzellen
- Interaktion zwischen DZ und Viren

Struktur der Abteilung

Professur: 1

Beschäftigte: 18

- Wissenschaftler/-innen: 10
(davon drittmittelfinanziert: 8)
- Promovierende: 5

Forschung

Im Mittelpunkt unserer langfristigen Forschungsaktivitäten steht die Weiterentwicklung von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in neue angewandte Therapieverfahren, die sogenannte *translationale Forschung*. Schwerpunkt stellt hierbei die Immunmodulation bei Autoimmunerkrankungen und Transplantation sowie die Entwicklung neuer Vakzinationsstrategien bei Tumor- und Infektionskrankheiten dar. Als neuen Ansatzpunkt forschen wir an der immun-medierten Regeneration bei Wundheilungsprozessen sowie der Entzündungsauflösung.

CD83 induzierte immun-regenerative Prozesse und Entzündungsauflösung

PI: Dr. D. Royzman, Prof. Dr. A. Steinkasserer
Die zeitlich und räumlich koordinierte Auflösung von Entzündungsprozessen sowie die darauf anschließende immun-medierte Regeneration von Zellen und Geweben sind absolut essentiell, um chronische Langzeitschäden zu verhindern. Dies gilt sowohl für entzündliche Gelenk- und Darmerkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (RA) und Colitis, als auch für Wundheilungsprozesse. Nachdem das rekombinant hergestellte lösliche CD83 Molekül (sCD83) Antigen-spezifische Immuntoleranz sowie die Auflösung von Entzündungsprozessen induziert, wurde dieses Molekül im Rahmen von

präklinischen RA Studien eingesetzt. Dabei zeigten sCD83-behandelte Mäuse einen signifikant milderen Krankheitsverlauf, ein stark reduziertes Entzündungsmilieu, sowie eine beschleunigte Auflösung der Entzündung. Bemerkenswerterweise, und ohne weitere sCD83-Applikation, waren die behandelten Mäuse auch vor einer zweiten Krankheitsinduktion geschützt. Zusätzlich konnten wir erstmals den inhibierenden Effekt von sCD83 auf die Bildung von knochenresorbierenden Zellen, den Osteoklasten, nachweisen. In weiteren Untersuchungen sollen nun die murinen Erkenntnisse in das humane System übertagen werden, um langfristig neue therapeutische Strategien für RA Patienten zu entwickeln.

Ein weiterer Fokus dieser Arbeitsgruppe liegt in der Analyse der pro-regenerativen Eigenschaften von sCD83 bei der Wundheilung. Grundlage hierfür war die Beobachtung, dass sowohl die systemische, als auch die lokale sCD83 Applikation, zu einem signifikant verbesserten Wundverschluss führte. Dies äußerte sich durch eine stärkere Gefäßbildung im Wundareal und beschleunigte regenerative Heilungsprozesse. Derzeit arbeitet die Arbeitsgruppe an der Erforschung der molekularen und zellulären Prozesse, die während der Wundheilung durch sCD83 induziert werden. Darüber hinaus soll mit Hilfe geeigneter Modelle untersucht werden, ob sCD83 in Zukunft evtl. für die Versorgung von chronischen Wunden bei älteren Patienten und Patienten mit Wundheilungsstörungen, geeignet ist.

Immunmodulation bei Autoimmunität und Transplantation

PI: PD Dr. E. Zinser

In dieser Projektgruppe ist der Fokus auf das lösliche CD83 Molekül gerichtet. Mit Hilfe des sCD83 Moleküls konnten Entzündungen und krankheitsassoziierte Symptome in verschiedenen Tiermodellen für Autoimmunerkrankungen signifikant reduziert werden. Auch bei Transplantationsstudien war die Modulation des Immunsystems mittels sCD83 sehr effizient, da die Abstoßung von Transplantaten erfolgreich reduziert bzw. verhindert werden konnte. Mechanistisch konnten wir zeigen, dass sCD83 regulatorische T-Zellen (Tregs) induziert und, dass hierbei die Indoleamin 2,3-Dioxygenase eine entscheidende Rolle spielt.

Mit Hilfe von transgenen Mäusen, bei denen die CD83 Expression spezifisch in CX3CR1⁺ Makrophagen (MΦ) ausgeknockt wurde, wird erstmals die Funktion von CD83 für die Biologie von MΦ untersucht. MΦ sind Fresszellen, welche Krankheitserreger sowie körpereigene Zellen oder Zellbestandteile phagozytieren. Zusätzlich sind sie an der Auflösung von Entzündungsprozessen beteiligt. Mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren, immunologischer Methoden und Proteomik-Analysen werden die unterschiedlichen MΦ-Populationen detailliert charakterisiert. Zudem erforscht die Arbeitsgruppe im murinen

Modell der allogenen Hornhauttransplantation die Funktionsweise der sCD83-vermittelten, antigen spezifischen Immuntoleranz. Hierbei wird untersucht, ob die Vorbehandlung der Spenderhornhaut mit sCD83, die Immunzellen des Transplantats so moduliert, dass beim Empfänger eine Immuntoleranz induziert wird. Die Erkenntnisse aus diesen Arbeiten stellen die Basis für die Entwicklung neuartiger immunmodulatorischer Behandlungsstrategien im Rahmen von Transplantationen dar.

Transkriptionelles *in vivo* Targeting von Dendritischen Zellen (DZ)

PI: Dr. I. Knippertz

Die Arbeitsgruppe hat zwei Schwerpunktthemen: (1) das transkriptionelle *in vivo* Targeting von Dendritischen Zellen (DZs) zur Entwicklung neuer Vakzinierungsstrategien und (2) die Aktivierung des Aryl Hydrocarbon Rezeptors (AhR) zur Induktion tolerogener DZ.

Im ersten Forschungsschwerpunkt steht die Entwicklung neuartiger Vakzinierungsstrategien zur Behandlung von Krebserkrankungen sowie chronisch viraler Infektionen (u.a. HIV) im Vordergrund. Hierzu werden neue therapeutische, adenovirale Vektoren bzw. Nanopartikel generiert, die nach Applikation in den Patienten, zielgerichtet DZ infizieren bzw. ansteuern. Ziel ist es dann, mit Hilfe des sogenannten „transkriptionellen Targetings“, tumor- bzw. virus-spezifische Antigene, unter der Kontrolle des humanen CD83 Promotor, nur in reifen DZ zu exprimieren. Hierdurch soll eine potente antigen-spezifische Immunantwort direkt im Patienten induziert werden.

Im zweiten Projektschwerpunkt steht der Ligand-aktivierte Transkriptionsfaktor AhR im Mittelpunkt. Konkret werden die Einflüsse von spezifischen endogenen (Metabolite) und exogenen (Nahrungsbestandteile) Liganden untersucht, welche die Aktivierung von AhR in DZs bewirken. In diesem Kontext konnten wir zeigen, dass DZ, welche mit dem AhR Liganden Quercetin, einem natürlich vorkommenden Flavonoid, inkubiert wurden, einen tolerogenen Phänotyp entwickeln. Aktuell werden die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen nach AhR Aktivierung durch verschiedene endogene Liganden analysiert. Diese Erkenntnisse sollen zukünftig helfen, neue tolerogene Therapieansätze für Patienten, welche unter Autoimmunerkrankungen leiden, zu entwickeln.

Zell-spezifische biologische Funktion von CD83 exprimierenden Immunzellen

PI: Dr. A. Wild

Im Rahmen dieses Forschungsschwerpunkts wird, mittels konditioneller CD83 KO-Linien (cKO), die Funktion des CD83-Moleküls auf DZs, Tregs und Mikroglia untersucht. Wir konnten bereits zeigen, dass CD83 auf DZs eine wichtige Entzündungs-auflösende Rolle spielt, da Entzündungen in CD83 cKO Mäusen massiv verstärkt waren. Dies führt einerseits zu einer massiven Verschlechterung von Autoimmunreaktionen, andererseits aber zu einer

verbesserten Abwehr von bakteriellen Infektionen. Auf zellulärer Ebene liegt diesen Beobachtungen ein überaktiver entzündlicher Phänotyp in den CD83-defizienten DZs zugrunde. Dieser zeichnet sich durch die Störung von regulatorischen sowie tolerogenen Mechanismen aus. In Studien mit Tregs haben wir festgestellt, dass CD83 essenziell für die Differenzierung und Stabilität dieses Zelltyps ist und nun beschäftigen wir uns mit den zugrundeliegenden Mechanismen. Des Weiteren nutzen wir cKO-Linien, bei denen CD83 spezifisch in Mikroglia-Zellen des Zentralnervensystems (ZNS) deletiert wurde. Hierbei untersuchen wir den Einfluss der CD83-Expression auf die autoimmune Neuroinflammation. Es hat sich herausgestellt, dass die mikroglia-spezifische CD83 Expression sowohl mit einem homöostatischen als auch einem reparativen Phänotyp assoziiert ist und, dass die CD83 Deletion in diesen Zellen zu einer verstärkten Neuroinflammation führt. Daten welche im Rahmen dieses Grundlagenprojekts generiert werden, bilden die Basis für die zukünftige Entwicklung neuer Behandlungsmethoden autoimmuner Erkrankungen des ZNS.

Interaktion zwischen DZ und Viren

PI: Dr. A. Birzer

Diese Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Interaktion zwischen DZ und spezifischen Viren, u.a. Herpes simplex Virus Typ-1 (HSV-1) und HSV-2 und HCMV. Um eine Immunantwort gegen Pathogene wie Viren, zu induzieren, spielen DZ eine entscheidende Rolle. Daher ist es nicht verwunderlich, dass viele Viren Strategien entwickelt haben um die biologische Funktion von DZ zu beeinträchtigen. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Untersuchung von solchen virus-spezifischen Immun-Escape-Mechanismen. Diesbezüglich konnten wir kürzlich zeigen, dass sowohl die Adhäsion, als auch die Migration von humanen DZ durch HSV-1 und HSV-2, stark moduliert wird. Funktionell führte die virusinduziert verstärkte Adhäsion von DZ dazu, dass die Migration in den Lymphknoten verhindert, und somit die Induktion einer antiviralen T Zell Antwort blockiert wird.

Darüber hinaus haben wir kürzlich herausgefunden, dass HSV-1 den IL-6 Signalweg in humanen DZ moduliert, indem es spezifisch die IL-6 Rezeptor Oberflächenexpression auf reifen DZ inhibiert. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass nicht nur direkt infizierte DZs sondern auch nicht infizierte, Bystander DZs in ihrer IL-6R Expression beeinträchtigt waren. Hierfür sind sogenannte, nicht-infektiöse leichte Partikel (L-Partikel), welche im Unterschied zu infektiösen schweren (H-) Partikeln, kein Kapsid und somit kein virales Genom besitzen, verantwortlich. Sie beinhalten eine Vielzahl von viralen Proteinen und können so die IL-6R Expression auf Bystander DZs modulieren. Um die genaue Proteinkomposition von nicht-infektiösen L-Partikeln zu analysieren, wurden massenspektrometrische Analysen durchgeführt und mit infektiösen H-Partikeln verglichen.

Weiterhin befasst sich die Gruppe mit der Charakterisierung der HSV-1 Replikation in unreifen und reifen DZs. Dabei stellte sich heraus, dass in unreifen DZ infektiöse H-Partikel generiert werden, während in reifen DZ lediglich nicht-infektiöse L-Partikel gebildet werden. In diesem Zusammenhang konnten wir erstmals zeigen, dass die viralen Kapside im Kern reifer DZ zurückgehalten werden, wohingegen unreife DZ

eine vollständige, autophagie-abhängige Replikation von HSV-1 gewährleisten. Dies stellt einen völlig neuen Mechanismus zur Blockade der HSV-1 Replikation in reifen DZ dar.

Lehre

Wir unterrichten Studierende der Studiengänge „Molekulare Medizin“ und „Biologie“, auf dem Gebiet der molekularen und zellulären Immunologie. Die Ausbildung findet in Form von Vorlesungen, Seminaren und Laborpraktika statt. Darüber hinaus betreuen wir Studenten bei ihren Bachelor-, Master- sowie Doktorarbeiten.

Ausgewählte Publikationen

Birzer A, Krawczyk A, Draßner C, Kuhnt C, Mühl-Zürbes P, Heilingloh CS, Steinkasserer A, Popella L. HSV-1 Modulates IL-6 Receptor Expression on Human Dendritic Cells. *Front Immunol.* 2020 Aug 26;11:1970. doi: 10.3389/fimmu.2020.01970. PMID: 32983130; PMCID: PMC7479228.

Royzman D, Andreev D, Stich L, Rauh M, Bäuerle T, Ellmann S, Boon L, Kindermann M, Peckert K, Bozec A, Schett G, Steinkasserer A, Zinser E. Soluble CD83 Triggers Resolution of Arthritis and Sustained Inflammation Control in IDO Dependent Manner. *Front Immunol.* 2019 Apr 2;10:633.

Turan A, Grosche L, Krawczyk A, Mühl-Zürbes P, Drassner C, Duthorn A, Kummer M, Hasenberg M, Voortmann S, Jastrow H, Dörrie J, Schaft N, Kraner M, Döhner K, Sodeik B, Steinkasserer A, Heilingloh CS. Autophagic degradation of lamins facilitates the nuclear egress of herpes simplex virus type 1. *J Cell Biol.* 2019 Feb 4;218(2):508-523.

Wild AB, Krzyzak L, Peckert K, Stich L, Kuhnt C, Butterhof A, Seitz C, Mattner J, Grüner N, Gänsbauer M, Purtak M, Soulat D, Winkler TH, Nitschke L, Zinser E, Steinkasserer A. CD83 orchestrates immunity toward self and non-self in dendritic cells. *JCI Insight.* 2019 Oct 17;4(20):e126246.

Zinser E, Naumann R, Wild AB, Michalski J, Deinzer A, Stich L, Kuhnt C, Steinkasserer A, Knippertz I. Endogenous Expression of the Human CD83 Attenuates EAE Symptoms in Humanized Transgenic Mice and Increases the Activity of Regulatory T Cells. *Front Immunol.* 2019 Jun 25; 10:1442. doi: 10.3389/fimmu.2019.01442.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. M. Berezovski, Department of Chemistry and Biomolecular Sciences: Canada

Prof. Dr. R.D. Everett, MRC-Center for Virus Research, University of Glasgow, Glasgow: GB

Prof. Dr. C.C. Figdor, Nijmegen Center for Molecular Life Sciences, Nijmegen: The Netherlands

Prof. Dr. U. Grohmann, University of Perugia, Perugia: Italy

Prof. Dr. M. G. Manz, University of Zurich, Zurich: Switzerland

Herzchirurgische Klinik

Lehrstuhl für Herzchirurgie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533319
Fax: +49 9131 8532768
www.herzchirurgie.uk-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)
- elektromechanische Kopplung und Fibrose bei Herzinsuffizienz
- Entwicklung eines nicht blutführenden Herzaktors
- Der Pulsduplikator: Hochgeschwindigkeitskamera-Untersuchungen an Herzklappen und VAD-Modellen

Struktur der Klinik

Professuren: 1
Beschäftigte: 100
• Ärzte: 15
• Wissenschaftler: 4
(davon drittmittelfinanziert: 1)

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Herztransplantationen bei Erwachsenen und Kindern
- Herzinsuffizienzchirurgie mit besonderem Augenmerk auf Herzunterstützungssystemen
- minimal-invasive Klappenchirurgie
- stationäre und ambulante Wundversorgung
- stationäre und ambulante Herzinsuffizienztherapie
- Rhythmuschirurgie
- Chirurgie bei Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern
- interventionelle Herzklappenchirurgie
- interventionelle Aortenchirurgie

Forschung

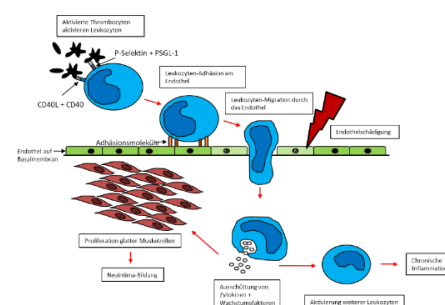
Wichtige Forschungsschwerpunkte unserer Klinik betreffen einerseits die Grundlagenforschung im Bereich der Transplantationsmedizin als auch die klinische Forschung im Bereich der Kunstherzchirurgie und der Entwicklung neuer Herzunterstützungssysteme.

Chronische Abstoßung von Allotransplantaten

PI: PD Dr. C. Heim

Die Transplantat-Vaskulopathie wird als Hauptursache für das chronische Transplantat-

versagen angesehen. Gerade im Hinblick permanent abnehmender Organspende-Zahlen, einer noch nicht effektiven Gewebeersatztherapie oder sicheren Langzeittherapie mit Herzunterstützungssystemen, muss es ein Hauptinteresse sein, die implantierten Organe so lange wie möglich funktionstüchtig zu erhalten. Ziel dieses Forschungsschwerpunktes ist die Charakterisierung der Entstehung der Transplantat-Vaskulopathie in einem experimentellen Maus-Aortentransplantations-Modell und die Entwicklung von Strategien, dieser Entwicklung entgegen zu treten. Die Rolle der Thrombozyten-inhibition mit Clopidogrel auf die chronische Abstoßung ist für die Arbeitsgruppe von Interesse. Hier konnte bereits in mehreren Publikationen ein immunmodulatorischer Effekt nachgewiesen werden, der letztendlich zur Initiierung einer klinischen Multi-Center Studie (CEDRIC) geführt hat. Neben der immun-modulatorischen Wirkung der Thrombozyten-inhibition wird die Rolle der mikrovaskulären Integrität in weiteren Untersuchungen fokussiert. Aus den Ergebnissen der Grundlagenforschung wurde ein Kooperationsprojekt mit der Internationalen Gesellschaft für Herz und Lungentransplantation (ISHLT) initiiert, das der Serostatus mit Cytomegaloviren in einer Registerstudie untersucht. In Kooperation mit der Medizinischen Kliniken 3 und 5 wird die Wirkung verschiedener Medikamente auf die Transplantat-Vaskulopathie untersucht, für die anti-proliferative Eigenschaften aus anderen Krankheitsbildern/-modellen beschrieben wurden.



Vereinfachtes Schema der Pathogenese der CAV
Eine Endothelschädigung (sowohl durch immunologische als auch durch nicht-immunologische Mechanismen) gilt als ein primärer Stimulus für die nachfolgenden zur CAV führenden Prozesse. Aktivierte Thrombozyten exprimieren Oberflächenmoleküle mit deren Hilfe sie Leukozyten aktivieren, die daraufhin am Endothel anhaften und schließlich durch das Endothel ins Transplantat migrieren wo sie diverse Zytokine wie z.B. TNF α , INF γ oder MCP-1 und Wachstumsfaktoren wie z.B. TGF- β und PDGF freisetzen. Diese Mediatoren stimulieren die Migration von VSMCs in die Gefäßintima und ihre dortige Proliferation und Sekretion von extrazellulärer Matrix, was zur Bildung der Neointima führt. Gleichzeitig werden durch die Zytokine weitere Immunzellen aktiviert und es entsteht ein chronisch inflammatorisches Milieu (Reproduced from Kuckhahn et al., Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2019, with permission from Springer Nature)

Herzinsuffizienztherapie durch Herztransplantation und Unterstützung mit links oder rechtsventrikulären Unterstützungspumpen (Kunstherz)

PI: 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.

Elektromechanische Kopplung und Fibrose bei Herzinsuffizienz

PI: PDDr. C. Heim

Auf anatomischer und physiologischer Ebene ist das Fortschreiten der Herzinsuffizienz gekennzeichnet durch einen anhaltenden Umbauprozess (Remodeling) des Myokards. Während dieses Umbauprozesses kommt es einerseits zum Absterben von Kardiomyozyten und damit zur Reduktion der kontraktile Herzleistung. Andererseits wird das Herzgewebe durch Zunahme von Bindegewebe (Fibrose) auch steifer, so dass es zusätzlich zu einer verschlechterten Füllung des Ventrikels und zu einem erhöhten Kraftaufwand während der Kontraktion kommt. Beide Prozesse können gleichzeitig ablaufen und verschlechtern die systolische und diastolische Funktion des Herzens. In diesem Projekt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Physiologie und Pathophysiologie wird vitales humanes Myokard auf verschiedene Fibrosemarker untersucht, das während der Implantation von Herzunterstützungssystemen oder Herztransplantationen routinemäßig entfernt wird. Besonderes wissenschaftliches Interesse wird dabei auf die Calciumfreisetzung in Kardiomyozyten gelegt, die bei der Herzinsuffizienz gestört wird. Kardiomyozyten sind hochspezialisierte Zellen, die ein dichtes System aus Membranınvaginationen besitzen (transversale Tubuli, T-System). Im T-System befinden sich Calciumkanäle, welche sich bei elektrischer Erregung einer Zelle kurz vor der Systole öffnen und die zusätzliche Freisetzung von Calcium aus intrazellulären Speichern auslösen. In vorausgehenden Studien konnte bereits gezeigt werden, dass dieser Umbau in direktem Zusammenhang mit der Erholungsfähigkeit des Herzens bei Entlastung durch Herzunterstützungssysteme steht.

Entwicklung eines nicht blutführenden Herzaktors

PI: Prof. Dr. M. Weyand

Die Unterstützung der Herzmuskelfunktion bei Insuffizienz durch künstliche Unterstützungssysteme 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 Projekt mit dem Thema „Medizinisch-technische Entwicklung eines patientenindividuellen, nicht blutführenden Herzaktors zur biventrikulären, dauerhaften Kreislaufunterstützung“ 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

PI: 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

Die Herzchirurgische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Human und Zahnmedizin. Insbesondere wurde ein neues Wahlpflichtfach „Herzchirurgie in Theorie und Praxis“ eingeführt, das auf sehr positive Resonanz bei den Studierenden gestoßen ist.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten insbesondere auch aus der Technischen Fakultät sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Heim C, Kuckhahn A, Ramsperger-Gleixner M, Nicolls MR, Weyand M, Ensinger SM. Microvasculature in murine tracheal allografts after combined therapy with clopidogrel and everolimus. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2020

Fritz NM, Stammering T, Ramsperger-Gleixner M, Kuckhahn A, Müller R, Weyand M, Heim C.

Cytomegalovirus chemokine receptor M33 knockout reduces chronic allograft rejection in a murine aortic transplant model. *Transplant Immunology*. 2020

Rivinius R, Kaya Z, Boeken U, Provaznik Z, Heim C, Knosalla C, Schoenrath F, Rieth A, Berchtold-Herz M, Barten MJ, Rauschnig D, Grinninger C, Warnecke G, Schulze PC, Katus HA, Kreusser MM, Raake PW. COVID-19 among heart transplant recipients in Germany: A multicenter survey. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109(12):1531-1539

Abu-Khousa M, Fiegler DJ, Sommer ST, Minabari G, Milting H, Heim C, Weyand M, Tomasi R, Dendorfer A, Volk T, Seidel T. The degree of t-system remodeling predicts negative force-frequency relationship and prolonged relaxation time in failing human myocardium. *Frontiers Physiology*. 2020; 11:182

Seidel T, Fiegler DJ, Baur TJ, Ritzer A, Nay S, Heim C, Weyand M, Oakley RH, Cidlowski JA, Volk T. Glucocorticoids preserve the t-tubular system in ventricular cardiomyocytes by upregulation of autophagic flux. *Basic Res Cardiol*. 2019; 114(6):47

Heim C, Khan MA, von Silva-Tarouca B, Kuckhahn A, Stammering T, Nicolls MR, Weyand M, Ensinger SM. Preservation of microvascular integrity in murine orthotopic tracheal allografts by clopidogrel. *Transplantation*. 2019; 103:899-908

Internationale Zusammenarbeit

Dr. M. Nicolls, Professor in Pulmonary and Critical Care Medicine, Stanford University, CA: USA

Dr. J. Stehlik, Director of ISHLT Registry, University of Utah, UT: USA

Dr. K. Kush, Professor in Cardiology and Cardiac Transplantation, Stanford University, CA: USA

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

- Organprotektive Verfahren: zerebrale Perfusion / Beating-heart-Methode / Descendensperfusion
- Herzklappenchirurgie
- extrakorporale Kreislaufunterstützung
- Thymusimmunologie
- Untersuchung der Migration von Weichmachern in das Patientenblut

Struktur der Abteilung

Professur: 1

Beschäftigte: 7

- Ärzte: 4
- Promovierende: 19

Klinische Versorgungsschwerpunkte:

- chirurgische Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern
- mechanische Kreislaufunterstützungssysteme bei Kindern mit Herzinsuffizienz oder Lungenversagen
- Herzklappenrekonstruktion und „physiologischer“ Herzklappenersatz

Forschung

Ziel unserer patientenorientierten Forschung ist es, langfristig die größtmögliche Sicherheit und Nachhaltigkeit in der chirurgischen Behandlung angeborener Herzfehler für unsere Patienten zu erreichen und die operativen Verfahren weiter zu optimieren. Der Fokus der Forschung liegt hierbei insbesondere in den organprotektiven Verfahren während der Anwendung einer Herz-Lungen-Maschine.

Herzklappenchirurgie

Im Kontext der Chirurgie angeborener Herzfehler ist häufig eine Rekonstruktion des rechtsventrikulären oder seltener des linksventrikulären Ausflusstraktes mit Hilfe einer Herzklappenprothese erforderlich. Der noch postulierte Goldstandard mit Implantation eines pulmonalen Homografts rechts ist aufgrund der geringen Verfügbarkeit nur bedingt realisierbar. Auf der linken Seite wird als Aortenklappenersatz oft die autologe Pulmonalklappe verwendet (Ross-OP), und zwischen rechtem

Ventrikel (RV) und Pulmonalarterie (PA) wird ein Conduit implantiert. Xenogene Pulmonalklappenprothesen bieten zum Homograft eine Alternative, sind allerdings von ihrem Durchmesser her nur in limitierten Größen vorhanden - für kleine Patienten oft zu groß und für größere Patienten oft zu klein. Insbesondere bei Patienten nach Fallot-Korrektur finden sich ein deutlich vergrößerter rechtsventrikulärer Ausflusstrakt sowie dilatierte Pulmonalarterien. Für diese Patientengruppe bieten sich gestentete, xenogene Aortenklappenprothesen an, die nach Einnähen in eine Dacron-Prothese auch als Pulmonalis-Conduit einsetzbar sind. Der Vorteil dieser Methode besteht neben einem niedrigen transvalvulären Gradienten in einer idealen "landing zone" für spätere trans-femorale Pulmonalklappeninterventionen bzw. Ersatz.

Dezellularisierte aortale Homografts (DAH, zellfreie Aortenklappen von menschlichen Spendern) für den Aortenklappen-Ersatz werden seit 2002 klinisch bei Kindern und jungen Erwachsenen eingesetzt. Die 10-Jahres-Daten zeigen in klinischen Studien sehr gute mittelfristige Ergebnisse ohne Verkalkung im Vergleich zu konventionellen Homografts.

Das Potenzial dezellularisierter Implantate für eine Rezellularisierung bei Kindern kann am Beispiel eines 2,4-jährigen Kindes veranschaulicht werden, dessen DAH mit dem erkrankten Organ während einer Herztransplantation bei vorbestehendem Myokardversagen explantiert wurde. Eine signifikante Rezellularisierung des makroskopisch normal erscheinenden Homografts durch nicht immunogene Zellen wurde 8 Monate nach der Implantation beobachtet. Das explantierte DAH ähnelte in der kurzen Nachbeobachtungszeit bereits zu 75% einer normalen Aortenklappe.

Die neuesten Daten deuten darauf hin, dass DAH eine vielversprechende zusätzliche Option für den pädiatrischen Aortenklappenersatz bieten. Die publizierten Daten für Kinder waren mit den Ergebnissen der aktuellen pädiatrischen Ross-Verfahren und mit einem mechanischen Aortenklappenersatz vergleichbar und besser als bei kryopräservierten Homografts.

Seit 2018 implantieren wir diese Grafts bei kleinen Kindern und jungen Erwachsenen, die einen Aortenklappen-Ersatz benötigen mit großem Erfolg (n=20). Ein relevanter Vorteil dieser neuartigen Conduits im Vergleich zu mechanischen Herzklappen ist, dass die Patienten nicht lebenslang blutverdünnende Medikamente (Antikoagulantien) einnehmen müssen. Die Klappen besitzen darüber hinaus das Potenzial mitzuwachsen. Mittlerweile sind für uns auch dezellularisierte Pulmonalklappenhomografts als RVPA-Conduits verfügbar. Das Verfahren wurde seit 2018 bei elf Patienten angewandt.

Untersuchung der Migration von Weichmachern aus medizinischen Kunststoffen in das Patientenblut

Ein kontinuierlicher Forschungsschwerpunkt unserer Abteilung ist die Untersuchung der

Migration von Phthalaten (z.B. DEHP) und anderen „Weichmachern“ aus medizinischen Kunststoffen (z.B. Aufbewahrungsbeutel für Blut-Produkte) in das Patientenblut. Diese Weichmacher besitzen in der Blutbahn toxisches Potential und sollen insbesondere bei Kindern vermieden werden. Die Kinderherzchirurgische Abteilung untersuchte zusammen mit dem IPASUM (Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin/Direktor Prof. Dr. H. Drexler) in verschiedenen experimentellen Modellen neue Methoden, um die gesamte Menge der aufkommenden Weichmacher aus Blutprodukten zu eliminieren oder deren Einfluss zu reduzieren. In vergangenen Projekten konnte nachgewiesen werden, dass länger in der Blutbank gelagerte Produkte signifikant mehr Weichmacher im Beutelinhalt oder bei Erythrozytenkonzentraten enthalten („Weichmacher-Migration“). Migrierte Weichmacher können durch eine „Waschung“ mit einem Cell-Saver vor einer Transfusion gezielt aus Erythrozytenkonzentraten reduziert werden. Die Weichmacherkonzentration in Blutprodukten, die älter als 7 Tage gelagert wurden, kann durch eine Reinigung mit dem Cell-Saver um das 2,3-fache bis 14,8-fache reduziert werden.

Es ist erwiesen, dass Weichmacher als „endokrine Disruptoren“ bei Kindern Veränderungen der Fortpflanzungsorgane und der Fruchtbarkeit bewirken können, weshalb sie in der Spielzeugherstellung bereits verboten wurden. Die Forschung in diesem Segment hat daher einen hohen präventiven, gesundheitspolitischen wichtigen Wert.

Organprotektive Verfahren: Monitoring der zerebralen Perfusion

Organprotektive Maßnahmen im Rahmen kongenitaler Aortenbogenoperationen sind ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt der Kinderherzchirurgischen Abteilung. Nach der tierexperimentellen Validierung der selektiven Hirnperfusion während Aortenbogenoperationen konnten unter anderem bei Säuglingen mit offener Fontanelle in vivo erstmals mit Hilfe von intraoperativ durchgeführtem, transfontanellärem Ultra-schall Aussagen zum Nutzen und zur Qualität der intraoperativen zerebralen Perfusion getroffen werden. Die Anwendung des transfontanellaren kontrastmittelverstärkten Ultraschalls (T-CEUS, transfontanellar contrast enhanced ultrasound) ermöglichte die quantitative und qualitative Beurteilung des zerebralen Blutflusses während verschiedener Phasen der neonatalen Herzchirurgie mit und ohne extrakorporale Zirkulation bei unterschiedlichen Patientengruppen. Der besondere Vorteil der Methode liegt im „real-time Monitoring“ der zerebralen Perfusion, sodass die intraoperativen Messungen zur Beurteilung der Hirnperfusion während jeder Phase des chirurgischen Eingriffs durchgeführt werden können. Die Methode ermöglicht u.a. die Seitenanteiligkeit der Hemisphären-

Perfusion zu begutachten. Dabei wurden keine Änderungen der T-CEUS-Parameter während Operationen mit und ohne extrakorporale Zirkulation festgestellt. Gleichzeitig zeigte sich auch, dass bei reduziertem Fluss an der Herz-Lungen-Maschine erwartungsgemäß eine signifikante Veränderung der Hirnperfusion stattfindet.

Die Optimierung kardioproduktiver Maßnahmen sowie der Versorgung der gesamten Endorgane und eine optimierte zerebrale Perfusion während der chirurgischen Therapie von angeborenen Herzfehlern mit Aortenbogenhypoplasie oder Aortenbogenunterbrechung stehen in der Forschungsaktivität weiterhin im Vordergrund. Die selektive Perfusion der Aorta descendens während Aortenbogenkorrekturen („Descendensperfusion“) stellt eine Weiterentwicklung der selektiven, optimierten regionalen Perfusion an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) dar.

Nach unseren primär erhobenen klinischen Daten führt diese Technik zu einem verbesserten Outcome von Neugeborenen und Säuglingen, die besonders empfindlich während Perfusionen an der HLM sind.

Abschließend liegt ein besonderer Fokus auf die Auswirkungen des kardiopulmonalen Bypasses auf das neonatale Gehirn und die spätere neurologische Entwicklung und mögliche Beeinträchtigungen, bzw. wie diese durch eine optimale Perfusion an der HLM vermieden werden können.

Extrakorporale Kreislaufunterstützung

Extrakorporale Kreislaufunterstützungssysteme werden bei terminalem Herz- und/oder Lungenversagen eingesetzt. Die VAD-Therapie (Ventricular Assist Device) hat sich als vielversprechende überbrückende Behandlung schwerstkranker Patienten bis zur Transplantation mit Verbesserung der Lebensqualität und des Überlebens auf der Warteliste etabliert. Die VAD-Therapie für Patienten mit einer Fontan-Zirkulation und Eiweißverlust-Enteropathie bleibt jedoch nach wie vor eine ganz besondere Herausforderung.

Bei Patienten mit erhaltener Systemventrikel-Funktion wurde die Implantation eines rechtsventrikulären Assist-Devices (RVAD) als Überbrückung bis zu einer Transplantation mit Verbesserung der Organfunktionen beschrieben. Eine RVAD-Unterstützung stellt für Fontan-Patienten mit einem Kreislaufversagen („Failing-Fontan“) eine vielversprechende palliative Methode bis zu einer Transplantation oder vielleicht sogar als Dauerpalliation dar. Die Validierung und Entwicklung solcher Konzepte wird gemeinsam mit vielen anderen Zentren und der Industrie (BerlinHeart/Berlin, Deutschland) aktuell gemeinschaftlich bearbeitet.

Thymusimmunologie

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.

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 Studierenden-seminaren in kleinen Gruppen unterrichtet. Das Teaching im Operationssaal ist durch die moderne Ausstattung visuell über vergrößerte Screens möglich.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Rüffer A, Tischer P, Munch F, Purbojo A, Toka O, Rascher W, Cesnjevar RA, Jungert J. Comparable Cerebral Blood Flow in Both Hemispheres During Regional Cerebral Perfusion in Infant Aortic Arch Surgery. Ann Thorac Surg. 2017, Jan;103(1):178-185

Ambarsari YA, Purbojo A, R. Blumauer, Glockler M, Toka O, Cesnjevar RA, Ruffer A. Systemic-to-Pulmonary Artery Shunting Using Heparin-Bonded Grafts. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Oct 1;27(4):591-597

Heger L, Balk S, Luhr JJ, Heidkamp GF, Lehmann CHK, Hatscher L, Purbojo A, Hartmann A, Garcia-Martin F, Nishimura SI, Cesnjevar RA, Nimmerjahn F, Dudziak D. Clec10a Is a Specific Marker for Human Cd1c(+) Dendritic Cells and Enhances Their Toll-Like Receptor 7/8-Induced Cytokine Secretion. Front Immunol. 2018 Apr 27;9:744

Kellermann S, Janssen C, Munch F, Koch A, Schneider-Stock R., Cesnjevar RA, Ruffer A. Deep Hypothermic Circulatory Arrest or Tepid Regional Cerebral Perfusion: Impact on Haemodynamics and Myocardial Integrity in a Randomized Experimental Trial. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2018 Apr 1;26(4):667-672

Stonawski V, Vollmer L, Kohler-Jonas N, Rohleder N, Golub Y, Purbojo A, Moll GH, Heinrich H, Cesnjevar RA, Kratz O, Eichler A. Long-Term Associations of an Early Corrected Ventricular Septal Defect and Stress Systems of Child and Mother at Primary School Age. Front Pediatr. 2018 Jan 15;5:293

Münch F, Hollerer C, Klapproth A, Eckert E, Ruffer A, R. Cesnjevar RA, Goen T. Effect of Phospholipid Coating on the Migration of Plasticizers from Pvc Tubes. Chemosphere. 2018 Jul;202:742-749

Internationale Zusammenarbeit

Prof. M.D. Rodefild, MD, Department of Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis: USA

Dr. O. Miera, EEPiG (European Excor Pediatric Investigator Group): multizentrisch

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. Joachim Wölfle

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Holm Schneider
Tel.: +49 9131 8533775
Fax: +49 9131 8533113
holm.schneider@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Arzneimitteltherapiesicherheit
- Perinatale Programmierung und Determination renaler/kardiovaskulärer Erkrankungen
- Seltene endokrine Erkrankungen, insbes. Störungen des Längenwachstums
- genetisch bedingte Hauterkrankungen des Neugeborenen
- Genomveränderungen bei Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter
- Zelldifferenzierungswege in der Entwicklung des Skelettsystems
- Experimentelle und translationale Bildgebung
- Neonatale Neurologie und Neuroprotektion

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 5
Beschäftigte: 430
• Ärzte: 81
• Wissenschaftler: 15
(davon drittmittelfinanziert: 10)
• Promovierende: 6

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Versorgung von Früh- und Neugeborenen
- Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie
- Pädiatrische Gastroenterologie
- Pädiatrische Nephrologie
- Neuropädiatrie
- Pädiatrische Onkologie und Hämatologie

Forschung

Die Forschung an der Kinder- und Jugendklinik ist auf den Bereich der Perinatalmedizin fokussiert. Hier werden krankheitsorientierte experimentelle, präklinische und klinische Studien durchgeführt. Weitere Forschungsschwerpunkte liegen in den Bereichen pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie, Onkologie, Neuropädiatrie und Pharmakotherapie.

Die Kinderklinik verfügt über eine eigene Studienzentrale, die auch als Weiterbildungsstätte für das Gebiet Arzneimittelinformation dient.

Arzneimitteltherapiesicherheit

PI: Prof. Dr. A. Neubert

Wir befassen uns seit vielen Jahren mit der pädiatrischen Arzneimitteltherapie und hier insbesondere mit Methoden zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). Unser Mitwirken an den AMTS-Aktionsplänen (2013-2015 und 2016-2019) hat dazu geführt, dass in der Klinik eine vom Bundesministerium für Gesundheit geförderte evidenzbasierte Dosisdatenbank für Kinder in Deutschland erstellt und kostenfrei zur Nutzung durch Angehörige der Heilberufe zur Verfügung gestellt wurde (kinderformularium.de). Darüber hinaus koordinieren wir das bundesweite, durch den Innovationsfonds geförderte Projekt „KiDSafe“, in welchem die genannte Dosisdatenbank sowie weitere Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit umfassend evaluiert werden. Insgesamt wurden in diese Untersuchung deutschlandweit mehr als 42500 Patienten aus ganz Deutschland eingeschlossen. Zusätzlich sind wir Mitglied in den Europäischen Netzwerken c4c und EPTRI mit dem Ziel die pädiatrische klinische und präklinische Forschung europaweit zu fördern. Weitere Projekte beinhalten die Entwicklung eines Algorithmus zur Identifizierung von arzneimittelbedingten stationären Aufnahme sowie die Problematik nicht geeigneter Darreichungsformen in der Pädiatrie.

Perinatale Programmierung und frühe Determination renaler und kardiovaskulärer Erkrankungen

PI: Prof. Dr. A. Hartner, PD Dr. F. Fahlbusch

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 placentaren Veränderungen zu Schäden in kindlichen Organsystemen führen können, die die Entstehung von Krankheiten begünstigen. Diese Untersuchungen erfolgen in Kooperation mit dem Perinatalzentrum Mittelfranken und dem Comprehensive Cancer Center Erlangen-EMN.

Genetisch bedingte Hauterkrankungen des Neugeborenen

PI: 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. Solche Krankheiten können schon im Neugeborenenalter mit lebensbedrohlichen Komplikationen einhergehen. Neben der Haut sind oft 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 und der ektodermalen Dysplasie untersuchen wir in DFG-geförderten Projekten Möglichkeiten des pränatalen Proteinersatzes bzw. der Gentherapie *in utero*. Wir waren federführend an der ersten therapeutischen Studie an Kindern mit hypohidrotischer ektodermaler Dysplasie beteiligt. Dabei wurden Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit einem Ektodysplasie-A1-Ersatzprotein in der frühesten postnatalen Entwicklungsphase geprüft. Basierend auf überzeugenden tierexperimentellen Daten, den Ergebnissen dieser klinischen Studie sowie dem Erfolg mehrerer individueller Heilversuche vor der Geburt, bereiten wir derzeit eine Phase-3-Studie zur pränatalen Verabreichung des Ersatzproteins vor.

Physiologie und Pathophysiologie von Störungen des Längenwachstums

PI: Prof. Dr. J. Woelfle

Längenwachstum ist ein zentrales Phänomen der Kindheit, das häufig als Indikator für An-/Abwesenheit von Gesundheit genutzt wird. Störungen können dabei sowohl zu unterdurchschnittlichem Längenwachstum mit dem Risiko eines Kleinwuchses, aber auch zu übermäßigem Wachstum mit der Folge eines Hochwuchses führen. In diesem Bereich beschäftigen wir uns mit genetischen und epigenetischen Ursachen von Wachstumsstörungen, insbesondere Störungen der Signaltransduktion nach Aktivierung des Wachstumshormonrezeptors und der transkriptionellen Regulation von Mitgliedern der WH-IGF-1-Achse.

Genomveränderungen bei Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter

PI: Prof. Dr. M. Metzler

Krebszellen weisen charakteristische genetische Veränderungen auf, die nicht nur für die Tumorentstehung und -entwicklung Bedeutung haben, sondern auch als molekulare Marker zum spezifischen Nachweis der Tumorzellen – bei Diagnosestellung, Monitoring des Therapieansprechens und Rezidiverkennung – von Interesse sind. Neben solchen Veränderungen analysieren wir bei ausgewählten Tumorarten auch Keimbahn-Mutationen, die für das Auftreten von Tumoren in jungem Lebensalter prädisponieren. Als nationale Studienzentrale für die chronisch-myeloische Leukämie im Kindes- und Jugendalter beschäftigen wir uns außerdem intensiv mit klinischen und biologischen Aspekten dieser Modellkrankheit.

Zelldifferenzierungswege in der Entwicklung des Skelettsystems

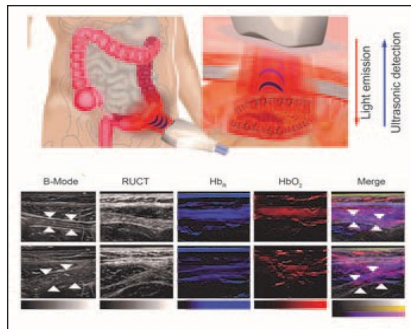
PI: Prof. Dr. M. Rauh, Prof. Dr. H. Schneider

Um die Rolle spezieller Signalmoleküle bei skelettalen Differenzierungsprozessen aufzuklären, nutzen wir ein breites Methodenspektrum, von Genexpressionsanalysen und immunhistochemischen Ansätzen über Osteogenesemodelle *in vitro* und *in vivo* bis zur massenspektrometrischen Bestimmung verschiedener Enzymaktivitäten reicht. Weiterhin beschäftigen wir uns mit der gezielten Differenzierung von Stammzellen aus Nabelschnurblut in Knochen- und Knorpelzellen. Diese könnten z. B. genutzt werden, um Ersatzgewebe für den Verschluss von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten – der häufigsten angeborenen Fehlbildung – herzustellen und betroffenen Kindern so zusätzliche Operationen zu ersparen.

Experimentelle und translationale Bildgebung

PI: Dr. F. Knieling

Konventionelle diagnostische Bildgebungsmethoden sind oft invasiv, mit Komplikationsrisiken verbunden und kosten viel Zeit. Diese Einschränkungen potenzieren sich bei Kindern und Jugendlichen mit noch besonders vulnerablen Organismus. Licht- und schallgestützte bildgebende Verfahren, wie die multispektrale optoakustische Tomographie (MSOT), bieten neue Möglichkeiten für nicht-invasive Diagnostik. Gepulstes Laserlicht im Nahinfrarotbereich führt dabei zur Entstehung von Ultraschallwellen, die mit speziellen Sonden aufgezeichnet werden. Unsere aktuellen Forschungsprojekte verbinden MSOT und andere bildgebende Verfahren mit Aspekten aus Grundlagenforschung und klinischer Pädiatrie, um eine rasche Übertragung der Erkenntnisse in den diagnostischen Alltag zu ermöglichen.



Das Prinzip der multispektralen optoakustischen Tomographie

Neonatale Neurologie und Neuroprotektion

PI: Prof. Dr. R. Trollmann

Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe sind die Früherkennung perinatal erworbener Hirnläsionen und die Neuroprotektion. An einem etablierten Mausmodell der perinatalen Hypoxie untersuchen wir molekulare Effektormechanismen des unreifen Gehirns nach Schädigung durch Hypoxie und Exzitotoxizität sowie neuroprotektive Behandlungsansätze (u.a. Erythropoietin, neurotrophe Wachstumsfaktoren). Wir analysieren die Auswirkungen einer akuten Hypoxie auf die frühe neuronale Migration, die Angiogenese, die Gliazell- und die Blut-Hirn-Schrankenfunktion sowie Effekte pharmakologischer Interventionen zur Stabilisierung der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren (HIF). Zudem haben wir an einem Mausmodell neonataler Anfälle die Wirkung exzitotoxischer Stimuli auf zentrale Mechanismen der frühen ZNS-Reifung mit dem Ziel charakterisiert, spezifische Signalwege (u.a. ADAR-Regulation, RNA editing) als Ansatz für altersspezifische neuroprotektive Therapieoptionen zu

identifizieren. Analysen Hypoxie-induzierter neuroinflammatorischer Mechanismen *in vitro* sowie tierexperimentell dienen der Weiterentwicklung von Projekten zur Neuroprotektion über die Neonatalzeit hinaus.

Lehre

Die Kinder- und Jugendklinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Human- und Zahnmedizin. Daneben werden spezielle Forschungsseminare und interdisziplinäre Veranstaltungen angeboten. An einem eigens für die Bedürfnisse der Neonatologie und der pädiatrischen Intensivmedizin hergestellten Notfall-Simulator wird der Umgang mit Notfällen geübt und im Team analysiert. Dabei erfolgt auch eine Aufarbeitung realer Zwischenfälle aus dem Klinikalltag.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Zahn J, Hoerning A, Trollmann R, Rascher W, Neubert A. Manipulation of Medicinal Products for Oral Administration to Paediatric Patients at a German University Hospital: An Observational Study. *Pharmaceutics*. 2020 Jun 23;12(6):583.

Eberl S, Ahne G, Toni I, Standing J, Neubert A. Safety of clonidine used for long-term sedation in paediatric intensive care: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Dec 23. doi: 10.1111/bcp.14552.

Schmidt M, Rauh M, Schmid M, Huebner H, Ruebner M, Wachtveitl R, Cordasic N, Rascher W, Menendez-Castro C, Hartner A, Fahlbusch FB. Influence of Low Protein Diet-Induced Fetal Growth Restriction on the Neuroplacental Corticosterone Axis in the Rat. *Front Endocrinol (Lausanne)*. (2019) 10:124

Regensburger AP, Fonteyne LM, Jüngert J, Wagner AL, Gerhalter T, Nagel AM, Heiss R, Flenkenthaler F, Qurashi M, Neurath MF, Klymiuk N, Kemter E, Fröhlich T, Uder M, Woelfle J, Rascher W, Trollmann R, Wolf E, Waldner MJ, Knieling F. Detection of collagens by multispectral optoacoustic tomography as an imaging biomarker for Duchenne muscular dystrophy. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1905-1915.

Krieg P, Dick A, Latzko S, Rosenberger S, Meyer J, Crumrine D, Hielscher T, Elias PM, Rauh M, Schneider H. Conditional Alox12b knockout: degradation of the corneocyte lipid envelope in a mouse model of autosomal recessive congenital ichthyoses. *J Invest Dermatol* 2020, 140:249-253 378:1604-1610

Plamper M, Gohlke B, Schreiner F, Woelfle J. Phenotype-Driven Diagnostic of PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Macrocephaly, But Neither Height nor Weight Development, Is the Important Trait in Children. *Cancers (Basel)*. 2019, 11(7):975.

Schulte S, Gohlke B, Schreiner F, Gruenewald M, Fimmers R, Stoffel-Wagner B, Bartmann P, Woelfle J. Thyroid Function in Monozygotic Twins with Intra-twin Birth Weight Differences: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *J Pediatr*. 2019 Aug;211:164-171

Jung S, Ballheimer YE, Brackmann F, Zoglauer D,

Geppert CI, Hartmann A, Trollmann R. Seizure-induced neuronal apoptosis is related to dysregulation of the RNA-edited GluR2 subunit in the developing mouse brain. *Brain Res*. 2020 May 15;1735:146760. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146760.

Jung S, Topf HG, Boie G, Trollmann R. C1 Esterase Inhibitor Reduces BBB Leakage and Apoptosis in the Hypoxic Developing Mouse Brain. *Neuromolecular Med*. 2020 Mar;22(1):31-44. doi: 10.1007/s12017-019-08560-8.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. T. Grange, Department of Pediatrics, Washington University School of Medicine, St. Louis: USA

Dr. P. Schneider, Department of Biochemistry, University of Lausanne, Epalinges: Schweiz

Dr. O. Delattre, INSERM U830, Institut Curie, Paris: Frankreich

Prof. Dr. D. Reinhardt, Department of Anatomy & Cell Biology, McGill University, Montreal: Kanada

Prof. Dr. Catherine Tuleu, University College London, London: Großbritannien

Prof. Dr. Dick Tibboel, Erasmus Medical Center, Rotterdam: Niederlande

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

- Spiroergometrie und kardiovaskuläre Belastbarkeit von Kindern
- Einfluß von Hochleistungssport auf die Herzgesundheit
- Myokarditis und Sport
- Sport bei Fontan-Patienten
- Risikostratifizierung nach Herzoperationen
- Pathophysiologie der Fontanzirkulation
- Congenital Cardiology Cloud
- Echokardiographie
- Pathophysiologie angeborener Herzfehler im Rattenmodell
- Multimodale Bildgebung
- Interventionelle Therapie
- Pharmakologische Studien

Struktur der Abteilung

Professur: 1
Beschäftigte: 79
• Ärzte: 22
• Wissenschaftler: 2
(davon drittmittelfinanziert: 2)
• Promovierende: 20

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- stationäre Behandlung aller angeborenen und erworbenen Herzerkrankungen des Kinder- und Jugendalters
- herzkatheterinterventionelle Behandlung angeborener Herzfehler
- operative Behandlung angeborener Herzfehler (in enger Zusammenarbeit mit der Kinderherzchirurgischen Abteilung)
- intensivmedizinische Behandlung
- Spezialsprechstunden: Herzinsuffizienz, Herztransplantation, Rhythmologie, Sport bei Herzerkrankungen, Fontan-Patienten

Forschung

In der Kinderkardiologischen Abteilung erfolgt patientennahe Forschung zu Behandlungstechniken und Versorgungsstrukturen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf verschiedenen Modalitäten der kardiovaskulären Bildgebung und der Pathophysiologie bei univentrikulären Herzen nach Fontan-Operationen. In der Grundlagenforschung

existieren zwei Arbeitsgruppen zur Pathophysiologie angeborener Herzfehler im Kleintiermodell und eine Materialbiobank zu den molekulargenetischen Ursachen angeborener Herzfehler.

Spiroergometrie und kardiovaskuläre Belastbarkeit von Kindern

PI: Dr. Dr. I. Schöffl, Dr. K. Rottermann

Spiroergometrie bei sehr jungen Kindern und bei Kindern mit limitierter kardiopulmonaler Kapazität stellt eine besondere Herausforderung dar. Sowohl die Ergometrie auf dem Fahrrad, als auch auf dem Laufband haben ihre Limitationen für Kinder. In einer Studie mit 7 – 10-jährigen konnten wir einen Feldtest mit einer mobilen Spiroergometrie entwickeln, bei dem die Geschwindigkeit in den vier Stufen den Fähigkeiten der Kinder angepasst werden können. Dieser Test erwies sich im Vergleich zu einem Fahrradergometer-Test als leichter durchführbar und alle Kinder konnten erfolgreich ausbelastet werden. In einer weiteren Studie soll dieser Test auf noch jüngere Kinder (4 – 6 Jahre) übertragen werden und mit einem Standard-Laufbandtest verglichen werden. In einer multizentrischen Studie soll das neu entwickelte Protokoll dann zur Generierung von Normwerten bei Kindern im Alter von 4 – 8 Jahren genutzt werden.

Einfluß von Hochleistungssport auf die Herzgesundheit

PI: Dr. Dr. I. Schöffl

Der plötzliche Herztod ist die führende Ursache für einen nicht-traumatischen Tod im Sport. Ein detailliertes Wissen über die sportartspezifische kardiale Adaptation ist daher entscheidend, um den Einfluß des spezifischen Hochleistungssports auf das Herz erfassen und auf lange Sicht präventive Ansätze zur Vermeidung des plötzlichen Herztods herbeiführen zu können. In einer ersten Studie mit der Jugend-Kletter-Nationalmannschaft konnten wir zeigen, dass der Klettersport mit charakteristischen kardialen Veränderungen einhergeht, die denen einer Kontaktsportart ähneln, sich aber von einer klassischen Ausdauersportart wie dem Langlaufsport unterscheiden. In einer weiteren Studie sollen nun die Auswirkungen extremen Ausdauersports wie dem Skitourengehen, Langlaufen und Biathlon mit Hilfe von Strain-Untersuchungen, klassischen Echokardiographie-Parametern und Spiroergometrie nachgegangen werden. Hierzu erfolgt eine multizentrische Evaluation der Nationalkader in den drei Sportarten.

Myokarditis und Sport

PI: Dr. Dr. I. Schöffl, Dr. A. Weigelt

Bei der Myokarditis kommt es zu einer Schädigung von Kardiomyozyten. Die häufigste Ursache ist eine virale Infektion des Herzmuskels. In Deutschland stellt die Myokarditis die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod bei Sportlern dar. In Tiermodellen konnte ein Zusammenhang

zwischen sportlicher Betätigung bei viralem Infekt und dem Auftreten einer Myokarditis gezeigt werden. Auch wird vermutet, dass Sportler ein höheres Risiko für das Auftreten einer Myokarditis haben. Die Zahlen sind jedoch so gering, dass hier bislang keine sicheren Aussagen möglich sind. Die Weiterbetreuung nach Myokarditis, insbesondere in Bezug auf die Wiederaufnahme von Sport, basiert auf Empfehlungen, die häufig einen niedrigen Evidenzgrad beinhalten. Vor allem bei Kindern, bei denen die Myokarditis die häufigste erworbene Herzkrankheit darstellt, gibt es kaum Studien. Seit 2013 werden deshalb in 25 Zentren in Deutschland und Österreich alle Myokarditis-Fälle erfasst, um mit größeren Patientenzahlen, valide Aussagen treffen zu können. In Zusammenhang mit dem so etablierten MYKKE-Register untersuchen wir diese Fälle mit einem speziell entwickelten Fragebogen nach, der den Zusammenhang zwischen Sport und Auftreten, Compliance, Rezidiven und Empfehlungen untersucht. Gleichzeitig zu diesem retrospektiven Ansatz verfolgen wir einen prospektiven Ansatz, in dem alle neu aufgetretenen Myokarditis-Fälle entsprechend der ESC-Empfehlungen nachbetreut werden und individualisierte Trainingspläne erhalten, um nach durchgemachter Myokarditis erfolgreich und rezidivfrei in den Sport zurückkehren zu können.

Sport bei Fontan-Patienten

PI: Dr. A. Weigelt, Dr. Dr. I. Schöffl

Die kardiopulmonale Fitness kann mithilfe der Spiroergometrie bestimmt werden. Die dadurch bestimmte VO₂peak stellt den besten Prognoseparameter für Patienten mit univentrikulären Herzen in Bezug auf Mortalität, Transplantation und Leberversagen dar. In einer Studie, in der die VO₂peak von Fontan-Patienten in Kombination mit ihrer sportlichen Aktivität als Klein-, Schulkind und Jugendlicher erfasst werden, versuchen wir nachzuweisen, dass eine positive Korrelation zwischen Sport und VO₂peak besteht, was wiederum eine direkte Verbesserung der Prognose für diese Patienten bedeutet.

In einem weiteren Studienansatz wollen wir dann den Einfluß von Sport-Interventionen für Fontan-Patienten evaluieren.

Risikostratifizierung nach Herzoperationen

PI: Dr. M. Schöber, Dr. R. Zant

Ziel dieser Studie ist es, Patienten, die eine konsekutive Schocksymptomatik in der frühen postoperativen Phase entwickeln, frühzeitig mit definierten Parametern zu identifizieren und die entsprechende Unterstützung zur optimalen Gewebsoxygenierung einzuleiten. Hierzu verwenden wir u.a. Urin-Laktatbestimmungen. Die Laktatbestimmung im Urin wurde bei Kindern nach kardiochirurgischer Operation noch nicht evaluiert. Sie kann der Bestimmung von Laktat im Serum überlegen sein: der Wert im Urin spiegelt eine globale Aussage wieder, weil er kurze, aber klinisch irrelevante Spitzenwerte

nivelliert und einen größeren Zeitraum zusammenfasst. Diese Studie wird von der Johannes und Frieda Marohn-Stiftung gefördert.

Pathophysiologie der Fontanzirkulation

PI: Prof. Dr. S. Dittrich, Dr. J. Moosmann

Bei Patienten mit einem univentrikulären Herzen benötigen eine Fontan-Operation: das univentrikuläre Herz pumpt das Blut in die Aorta, das venöse Blut fließt direkt in die Lunge. Mit der Nahinfrarot Spektroskopie konnten wir zeigen, dass Fontan Patienten Perfusionsgebiete mit niedriger regionaler Sauerstoffsättigung aufweisen. Eine besondere Rolle spielt das Lymphgefäßsystem. Wir identifizierten miRNA-Veränderungen bei Pathways, die im immunologischen System eine Rolle spielen. Eine Lymphopenie, veränderte Lymphozyten-subpopulationen und Veränderungen der T-Zell Differenzierung entsprechend einer chronischen Entzündung waren mit einer Eiweiß-verlustenteropathie assoziiert. In einer großen MRT-Querschnittsanalyse konnten wir zeigen, dass pathologische Lymphgefäßdarstellungen bei einem relevanten Anteil nach Fontan-operierten Patienten vorliegen und dass diese eine Assoziation mit klinischen Symptomen nach Fontan Operationen aufweisen. Diese Beobachtung begründeten die Hypothese, dass das lymphatische System einen eigenen Beitrag zu post-Fontan-Komplikationen leisten könnte.

Congenital Cardiology Cloud

PI: Dr. U. Doll, Dr. K. Rottermann

Mit Förderung durch das Bayerische Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie im Programm „Bayern Innovativ“ (PBN-MED-1609-0004) konnte eine telemedizinische Plattform etabliert werden, die stationäre Behandlung mit der dauerhaften ambulanten Betreuung verzahnt. Bessere Nutzung von medizinischen Befunden, bessere Dokumentation, bessere Behandlungsplanung und stärkere Patienteneinbindung sind die Themen in der Versorgungsforschung, für die wir die intersektorale Cloud nutzen. Neben telemedizinischen Konsilen und Zweitmeinungsverfahren, in denen unter anderem patientenbezogene Daten wie Arztbriefe, Echokardiographie- oder Herzkatheter-untersuchungen ausgetauscht werden können, werden auch live telemedizinische Konferenzen mit unseren Zuweisern abgehalten. Alle relevanten Daten können den Patienten über die Telemedizin-Cloud zur Verfügung gestellt werden. Patienten können über das Konferenztool in ihrer häuslichen Umgebung per Video visitiert werden.

Echokardiographie

PI: Dr. M. Schöber

Strain Deformation Imaging, eine echokardiographische Methode, um die myokardiale Deformation des Myokards zu bestimmen, ermöglicht Einblicke in die Pathophysiologie des Herzens. Derzeit werden in unserem Echolab routinemäßig Deformationsanalysen zur Evaluation eingeschränkter Ventrikelfunktion bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern sowie in einer Studie akute Effekte einer Anthrazyklintherapie im Rahmen einer Behandlung bei pädiatrisch-onkologischer Erkrankung durchgeführt.

Pathophysiologie angeborener Herzfehler im Rattenmodell

PI: Dr. M. Alkassar

Im Tier- und Zellmodell untersuchen wir die

Veränderungen der Kraftentwicklung der Herzzellen einzeln und im Gewebsverbund bei kardial erkrankten Ratten. Zur besseren 3-dimensionalen Visualisierung kranker Herzareale etablierten wir ein neues erfahren zur kardialen 4D-Darstellung im Ultraschall im Kleintiermodell. Diese Ergebnisse wurden genutzt, um ein eigens hierfür entwickeltes Computer-Simulationsprogramm zur frühzeitigen Darstellung einer drohenden Herzschwäche zu optimieren. Die Simulation bildet dabei die im Inneren des Muskels entstehenden Kräfte vierdimensional ab und zeigt kritische Bereiche an.

Förderung: Klaus Tschira Stiftung

Multimodale Bildgebung

PI: Dr. M. Alkassar

Durch eine genauere räumliche Darstellung der anatomischen Strukturen soll die Therapieplanung weiter optimiert werden. Wir etablierten eine neue 3-dimensionale Darstellungsmethode, die aus MRT- und CT-Datensätzen eine äußerst realistische Abbildung von Herz und Gefäßen (Cinematic-rendering Verfahren) als Holographie im Raum (Mixed Reality, HoloLens®, Microsoft) erlaubt. Im Rahmen einer prospektiven Studie haben wir den Vorteil einer präoperativen Vorbereitung mittels holographischer 3-dimensionaler Darstellung untersucht. Hierbei zeigte die Auswertung der chirurgischen Bewertungen einen Vorteil der Holographie gegenüber der etablierten Darstellung am Monitor. Diese Methode zeigte sich ebenfalls im Vorteil gegenüber der räumlichen 3-dimensionalen Darstellung mittels 3D-Silikon-Druck. Die Kinderkardiologische Abteilung zählt zu den führenden Zentren bezüglich Etablierung und Weiterentwicklung multimodaler Methoden zur Therapie herzkranker Kinder in Deutschland.

Interventionelle Therapie

PI: Dr. T. Abu-Tair

Zur Risikostratifizierung und Prognoseabschätzung der im Neugeborenenalter eröffneten Pulmonalatriesien und kritischen Pulmonalstenosen wurden die zwischen 1996 und 2014 eröffneten und mittels Ballon-valvuloplastie behandelten Patienten in einer multizentrischen Studie evaluiert. Es wurden anhand morphologischer, hämodynamischer und prozeduraler Daten prognostische Parameter ermittelt für Zeitpunkt und Notwendigkeit eines Klappenersatzes, operativer RVOT-Desobstruktion oder RVOT-Stenting. Trotz eines etablierten und über Jahrzehnte erfolgreich durchgeführten Verfahrens gibt es derzeit keine suffizienten Daten bezüglich des Langzeit-Outcomes. Auch andere interventionelle Verfahren zum Erhalt der Ventrikelfunktion werden reevaluiert und deren Einfluss auf das Langzeit-Outcome ermittelt.

Pharmakologische Studien

PI: Prof. Dr. S. Dittrich, Dr. Martin Schöber

Wir konnten im Berichtszeitraum eine mehrjährige investigator-initiated pharmakologischen Studie bei Morbus Duchenne im Kindes- und Jugendalter abschließen. Der Einsatz antikongestiver Medikamente bei Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie hat mittlerweile Eingang in die Leitlinien-Empfehlungen gefunden. Aktuell gibt es eine laufende Phase III Studie zur Pharmakotherapie bei Kindern mit einem angeborenen Herzfehler: die Panorama-Studie der Firma Novartis für den Einsatz von einem Kombinationspräparat LCZ696 (sacubitril/valsartan) für die Therapie der Herzinsuffizienz.

Lehre

Die Kinderkardiologische Abteilung beteiligt sich an der curricularen Lehre. Darüber hinaus wird das Fach Kinderkardiologie auch in Wahlpflichtfächern unterrichtet. Auf der Station werden PJ-Studierende ausgebildet. In der Ambulanz und auf der kinderkardiologischen Station besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation. Wir betreuen medizinische und naturwissenschaftliche Promovenden.

Ausgewählte Publikationen

Dittrich S, Weise A, Cesnjevar R, et al. Association of Lymphatic Abnormalities with Early Complications after Fontan Operation. The Thoracic and cardiovascular surgeon. 2020

Herrmann H, Cabet E, Chevalier NR, et al. Dual Functional States of R406W-Desmin Assembly Complexes Cause Cardiomyopathy With Severe Intercalated Disc Derangement in Humans and in Knock-In Mice. Circulation 2020 Oct 7. doi: 10.1161/PMID: 33023321

van Walree ES, Dombrowsky G, Jansen IE, et al. Germline variants in HEY2 functional domains lead to congenital heart defects and thoracic aortic aneurysms. Genet Med. 2020 Aug 21.

Söder S, Wälisch W, Dittrich S, et al. Three-Dimensional Rotational Angiography during Catheterization of Congenital Heart Disease A ten Years' experience at a single center. Sci Rep. 2020; 10: 6973.

Schöffl I, Ehrlich B, Stanger S, et al. Exercise Field Testing in Children: A New Approach for Age-Appropriate Evaluation of Cardiopulmonary Function. Pediatr Cardiol 2020.

Knieling F, Rüffer A, Cesnjevar R, et al. Transfontanellar Contrast-Enhanced Ultrasound for Monitoring Brain Perfusion During Neonatal Heart Surgery. Circ Cardiovasc Imaging 2020 Mar;13(3):e010073. doi: 10.1161

Stegmann H, Bauerle T, Kienle K, et al. 4D cardiac magnetic resonance imaging, 4D and 2D transthoracic echocardiography: a comparison of in-vivo assessment of ventricular function in rats. Laboratory animals 2019; 53: 169-179

Schroer S, Fahlbusch FB, Munch F, et al. Multisite measurement of regional oxygen saturation in Fontan patients with and without protein-losing enteropathy at rest and during exercise. Pediatric research 2019; 85: 777-785

Roschl F, Purbojo A, Ruffer A, et al. Initial experience with cinematic rendering for the visualization of extracardiac anatomy in complex congenital heart defects dagger. Interactive cardiovascular and thoracic surgery 2019; 28: 916-921

Dittrich S, Graf E, Trollmann R, et al. Effect and safety of treatment with ACE-inhibitor Enalapril and beta-blocker metoprolol on the onset of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Orphanet journal of rare diseases 2019; 14: 105

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

- kolorektales Karzinom
- experimentelle Hepatologie
- Dynamik des epithelialen Zytoskeletts im Darm
- experimentelle Therapieforschung
- klinische und experimentelle Pneumologie
- molekulare Gastroenterologie
- molekulare Hepatologie und GI-Onkologie
- patientenorientierte Forschung und innovative Therapiestrategien bei CED
- Zellwanderung und T-Zellen bei CED
- Zytokine und Transkriptionsfaktoren bei CED und Karzinom
- Klinische und Experimentelle Ernährungs- und Sportmedizin – Hector-Center

Struktur der Klinik

Professuren: 10
Beschäftigte: 478
• Ärzte: 69
• Wissenschaftler: 23
(davon drittmittelfinanziert: 14)
• Promovierende: 61

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Gastroenterologie
- Pneumologie
- Endokrinologie und Diabetologie
- Hepatologie
- Ernährungsmedizin
- Intensivmedizin
- Notfallaufnahme

Forschung

Der Forschungsschwerpunkt der Medizinischen Klinik 1 konzentriert sich auf die Untersuchung der Physiologie und Pathophysiologie des Darms, der Leber und der Lunge. Es wird insbesondere untersucht, wie Zellen und deren Funktionen zur Entstehung von Krankheiten wie Entzündung und Krebs beitragen und welche molekularen Zielstrukturen sich für therapeutische Eingriffe eignen könnten. Neben etablierten immunologischen, molekularbiologischen und zellbiologischen Techniken werden innovative und interdisziplinäre Nachweisverfahren entwickelt.

Kolorektales Karzinom

PI: PD Dr. Dr. C. Neufert, Prof. Dr. M. Waldner

Unser wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Erforschung der Pathogenese von Darmentzündungen und Darmtumoren. Wir untersuchen dabei molekulare Mechanismen, die zur Entstehung dieser Erkrankungen beitragen. Im Vordergrund steht die Bedeutung des Immunsystems und dessen Interaktion mit anderen Darmzellpopulationen. Durch ein besseres Verständnis dieser Prozesse können unsere Studien perspektivisch die Therapieoptionen für entzündliche Darmerkrankungen und Darmkrebs verbessern.

Experimentelle Hepatologie

PI: PD Dr. Wirtz, Prof. Dr. C. Günther, PD Dr. A. Kremer

Wir bearbeiten aktuelle klinisch relevante Fragestellungen zur Pathophysiologie akuter und chronischer Lebererkrankungen und deren Begleitsymptome, wie dem Juckreiz und Fatigue. Dabei interessieren uns neue Signalmechanismen, die für das massive Absterben parenchymatöser Leberzellen nach toxischen und infektiösen Noxen verantwortlich sind. Wir konnten erstmals zeigen, dass neben apoptotischen Prozessen z. B. programmierte Nekrose maßgeblich das Absterben von Hepatozyten im Rahmen von Entzündungen begünstigen. Wir untersuchen daher in präklinischen Untersuchungsansätzen und in Patientenkollektiven, inwieweit regulierte Nekrosen die Progression fibrotischer Gewebeumbauprozesse moduliert.

Dynamik des epithelialen Zytoskeletts im Darm

PI: Dr. R. Lopez-Posadas

Diese Gruppe zielt auf die Beschreibung von Zytoskelett-abhängigen molekularen Mechanismen, welche die epitheliale Integrität im Darm regulieren. Dieses Wissen könnte genutzt werden, um innovative Diagnose- und Therapiestrategien zum Nutzen von IBD- und CRC-Patienten zu entwickeln und zu den aktuellen Bemühungen im Rahmen der epithelialen Restitution für das klinische Management chronischer Darmerkrankungen beizutragen.

Experimentelle Therapieforschung

PI: PD Dr. I. Atreya

Wir wollen die Immunpathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (CED) und die Entstehung von kolorektalen Karzinomen auf zellulärer Ebene besser verstehen. Hierbei gilt unser besonderes Interesse den T Lymphozyten und den angeborenen lymphoiden Zellen im peripheren Blut, im entzündeten Darmgewebe bzw. im intestinalen Tumorgewebe und ihrer Fähigkeit zur lokalen Interaktion mit Epithelzellen, weiteren mukosalen Immunzellen oder anderen gewebsständigen Zellen. Die Anwendung innovativer experimenteller Systeme erlaubt uns eine detaillierte funktionelle Analyse primärer humaner Immunzellen. Wir hoffen, durch unsere Ergebnisse den Weg für innovative Therapieansätze präklinisch bahnen zu können und neue therapeutische Zielstrukturen zur Behandlung der CED und kolorektaler Tumorerkrankungen zu identifizieren.

Klinische und experimentelle Pneumologie

PI: PD Dr. F. Fuchs, Prof. Dr. K. Hildner

Die an der Klinik aufgebaute Lungengewebebank unterstützt interdisziplinäre Forschungsvorhaben zum immunologischen Mikromilieu der Lunge. Hierbei stehen z. B. Analysen zum Vorkommen und zur Funktionalität von angeborenen Immunzellsubpopulationen in der bronchoalveolären Lavage im Mittelpunkt aktueller Forschungsvorhaben. Aktueller, klinischer Forschungsschwerpunkt ist die bayernweite Etablierung eines Netzwerks als Forschungsdateninfrastruktur für das Lungenkarzinom unter dem Dach des neu gegründeten Bayerischen Krebsforschungszentrums (BZKF). Klinische Studien innerhalb dieses Netzwerks sind aktuell in Vorbereitung.

Molekulare Gastroenterologie

PI: Prof. Dr. C. Becker

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit den immunologischen und molekularen Mechanismen bei der Entstehung von gastrointestinalen Infektionen, sowie Entzündung und Krebs im Darm. Im Berichtszeitraum wurden verschiedene Studien zur Rolle des Zelltodes bei der Entstehung und Abheilung von Darmentzündung und Darmkrebs durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass Nekroptose im Darmepithel eine entscheidende Rolle für die Entstehung von Darmentzündung spielt und dass Nekroptose durch das Immunsystem reguliert werden kann. Wichtige Ziele bei der Erforschung der Nekroptose waren nicht nur die Aufklärung der zellulären Signalwege und die Erforschung der Bedeutung von Nekroptose bei verschiedenen Erkrankungen, sondern auch die Entwicklung von spezifischen Nachweisverfahren für Nekroptose und für die Abgrenzung von Nekroptose von anderen Formen des Zelltods.

Molekulare Hepatologie und GI-Onkologie

PI: PD Dr. Dr. P. Dieterich

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit den molekularen Mechanismen der Entstehung und Therapieresistenz bei primären Leberkrebs. Im Berichtszeitraum wurden zudem Mechanismen untersucht, die dazu beitragen, dass viele gastrointestinale Krebserkrankungen, wie z. B. Darmkrebs, häufig in die Leber metastasieren und damit die Prognose von Patienten maßgeblich verschlechtern. Es wurden wichtige Funktionen kleiner RNA-Moleküle sowie deren Wechselwirkungen mit therapeutisch beeinflussbaren Hauptsignalwegen von Krebszellen, wie z. B. des RAS-RAF-ERK-Signalweges, aufgedeckt. Weiterhin wurde die durch Neuropeptide vermittelte Interaktion von Krebszellen mit ihrer Umgebung analysiert. Solche neuroimmunologischen Wechselwirkungen könnten das Tumormikromilieu und damit die Progression und Therapieresistenz maligner Erkrankungen entscheidend beeinflussen.

Patientenorientierte Forschung und innovative Therapiestrategien bei CED

PI: Prof. Dr. R. Atreya

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem

molekularen Wirkmechanismus von anti-entzündlichen Therapien bei CED, und der daraus resultierenden Etablierung von Prädiktoren des therapeutischen Ansprechens. Weiterhin werden immunologische Resistenzmechanismen dieser Therapien charakterisiert, welche ein fehlendes therapeutisches Ansprechen begründen. Die Etablierung der molekularen Endoskopie zur Vorhersage des individuellen Therapieansprechens und zur selektiven Darstellung krankheits-spezifischer Veränderungen stellen ebenfalls einen Forschungsschwerpunkt dar.

Zellwanderung und T-Zellen bei CED

PI: Dr. S. Zundler

Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppe ist das Verständnis der Prozesse der Zellwanderung in der intestinalen Immunologie mit besonderem Fokus auf CED und diesbezügliche translationale Anwendungsmöglichkeiten. Im Berichtszeitraum charakterisierten die Forscher die Rolle sogenannter gewebsansässiger Gedächtnis T-Zellen bei chronischer Colitis. Dabei konnte eine Schlüsselrolle dieser Zellen in der Steuerung intestinaler Entzündung sowohl in präklinischen Modellen als auch in Gewebeproben von Patienten gezeigt werden. Zudem erforschte die Gruppe die Bedeutung verschiedener molekularer Mechanismen für die Einwanderung von verschiedenen Immunzellpopulationen ins Darmgewebe.

Zytokine und Transkriptionsfaktoren bei CED und Karzinom

PI: PDDr. B. Weigmann

Die Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe sind T-Zell spezifische Transkriptionsfaktoren sowie die dazugehörigen Zytokine. Gerade Transkriptionsfaktoren der NFAT Familie sind wichtige Modulatoren der Th2-Zellen und stehen in engem Zusammenhang mit Colitis Ulcerosa (CU). Sie sind Gegenstand von Untersuchungen mit Darmentzündungsmodellen. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeitsgruppe ist das Zytokin Interleukin-9, das vor einigen Jahren im Zusammenhang mit CU identifiziert werden konnte und das von Th9-Zellen gebildet wird. IL-9 wird als Mediator für CAC (Kollitis-assoziierte Kolonkarzinome) in der Arbeitsgruppe untersucht. Darüber hinaus ist die Herstellung von stimulationssensitiven, biofunktionalisierten PLGA-Nanoträgern mit oberflächengebundenen Biomolekülen für eine spezifischere Bindung von im Dickdarm entzündeten Geweben durch aktive/passive Mechanismen das Ziel eines weiteren Forschungsbereichs der Arbeitsgruppe. Weiterhin steht die Wirkung von Cyclosporin A, welches bei CU eingesetzt wird, im Fokus aktueller Untersuchungen. Unsere Daten deuten darauf hin, dass durch das gezielte Ausschalten der Tec-Kinase, Itk, die Aktivierung von T-Zellen verhindert werden kann und somit die Auflösung der Entzündungsreaktion im Darm induziert werden kann.

Klinische und Experimentelle Ernährungs- und Sportmedizin – Hector-Center

PI: Prof. Dr. Y. Zopf

Die Arbeitsgruppe untersucht bei Krebserkrankungen und Adipositas den Einfluss von Ernährung und Sport auf die Körperzusammensetzung, die Leistungsfähigkeit, den Muskelstoffwechsel und die molekularen Mechanismen der Inflammation. Wir konnten zeigen, dass selbst bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen die Kombination aus einer eiweißreichen Ernährung und Sport Myokine freisetzt, die den

Muskelstoffwechsel aktivieren und im experimentellen Modell die Proliferation von Tumorzellen reduzieren und deren Absterben induzieren können. Mit unseren innovativen Sport- und Ernährungsinterventionen konnten wir die systemische Inflammation bei Adipösen senken, die körperliche Leistungsfähigkeit steigern und das metabolische Risikoprofil verbessern. Im Bereich der Nahrungsmittelunverträglichkeiten untersuchen wir den Einfluss von Nahrungsmitteln auf die Darmschleimhaut und -integrität. Fokus ist die Detektion der molekularen Pathomechanismen der zugrundeliegenden Darmentzündung und die Effekte anti-entzündlicher Nahrungsmittel.

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 allgemeininternistischen Themen, Grundlagen aus den Schwerpunktbereichen der Klinik vermittelt.

Ausgewählte Publikationen

Kreiß L, Thoma O, Dilipkumar A, Carlé B, Longequeue P, Kunert T, Rath T, Hildner K, Neufert C, Vieth M, Neurath MF, Friedrich O, Schürmann S, Waldner MJ. Label-Free In Vivo Histopathology of Experimental Colitis via 3-Channel Multiphoton Endomicroscopy. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):832-834.

Heichler C, Scheibe K, Schmied A, Geppert A, Schmid B, Wirtz S, Thoma O, Kramer V, Waldner MJ, Büttner C, Farin HF, Pešić M, Knieling F, Merkel S, Grüneboom A, Gunzer M, Grützmann R, Rose-John S, Koralov SB, Kollas G, Vieth M, Hartmann A, Greten FR, Neurath MF, Neufert C. STAT3 activation through IL-6/IL-11 in cancer-associated fibroblasts promotes colorectal tumour development and correlates with poor prognosis. *Gut*. 2020 Jul;69(7):1269-1282.

Schleier L, Wiendl M, Heibredner K, Binder M, Atreya R, Rath T, Becker E, Schulz-Kuhnt A, Stahl A, Schulze L, Ullrich K, Merz SF, Bornemann L, Gunzer M, Watson AJM, Neufert C, Atreya I, Neurath MF, Zundler S. Non-classical monocyte homing to the gut via $\alpha 4\beta 7$ integrin mediates macrophage-dependent intestinal wound healing. *Gut*. 2020 Feb;69(2):252-263.

Zundler S, Becker E, Spocinska M, Slawik M, Parga-Vidal L, Stark R, Wiendl M, Atreya R, Rath T, Leppkes M, Hildner K, López-Posadas R, Lukassen S, Ekici AB, Neufert C, Atreya I, van Gisbergen KPJM, Neurath MF. Hobit- and Blimp-1-driven CD4 + tissue-resident memory T cells control chronic intestinal inflammation. *Nat Immunol*. 2019 Mar;20(3):288-300.

Schmitt H, Billmeier U, Dieterich W, Rath T, Sonnenwald S, Reid S, Hirschmann S, Hildner K, Waldner MJ, Mudter J, Hartmann A, Grützmann R, Neufert C, Münster T, Neurath MF, Atreya R. Expansion of IL-23 receptor bearing TNFR2+ T cells is associated with molecular resistance to anti-TNF therapy in Crohn's disease. *Gut*. 2019 May;68(5):814-828.

Günther C, Ruder B, Stolzer I, Dorner H, He GW,

Chiriac MT, Aden K, Strigli A, Bittel M, Zeissig S, Rosenstiel P, Atreya R, Neurath MF, Wirtz S, Becker C. Interferon Lambda Promotes Paneth Cell Death Via STAT1 Signaling in Mice and Is Increased in Inflamed Ileal Tissues of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2019 Nov;157(5):1310-1322.e13.

Internationale Zusammenarbeit

M. Lacucci, MD, PhD, Institute of Translational Medicine, University of Birmingham, Birmingham: Großbritannien

R. S. Blumberg, MD, Brigham Research Institute Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston: USA

Prof. A. Kaser, Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge: Großbritannien

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

Ansprechpartnerin

Dr. rer. biol. hum. Inken Emrich
Tel.: +49 9131 8545134
Fax: +49 9131 8535303
inken.emrich@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- molekulare und experimentelle Kardiologie
- interventionelle Kardiologie
- interventioneller Herzklappenersatz
- Elektrophysiologie
- kardiale Computertomographie

Struktur der Klinik

Professur: 1
Beschäftigte: 228
• Ärzte: 54
• Wissenschaftler: 4 (davon drittmittelfinanziert: 2)
• Promovierende: 45

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- interventionelle Kardiologie
- Rhythmologie
- Intensivmedizin
- kardiale Bildgebung

Forschung

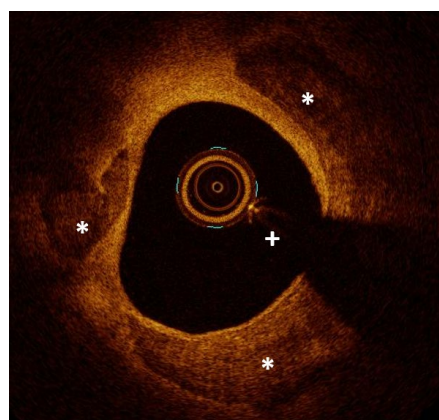
Die Medizinische Klinik 2 – Kardiologie und Angiologie betreibt klinisch orientierte Forschung auf dem Gebiet der Herz- und Kreislauferkrankungen mit drei besonderen Schwerpunkten. Dies sind zum einen die grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten zur Entstehung und Progression der Atherosklerose in der Arbeitsgruppe für Molekulare Kardiologie, welche im „Translational Research Center“ angesiedelt ist. Zum anderen sind dies Forschungsarbeiten im Bereich der interventionellen Kardiologie – sowohl die Koronare Herzkrankheit als auch strukturelle Herzkrankheiten betreffend – und im Bereich der kardialen Bildgebung. Besonderer Schwerpunkt ist der Einsatz kardialer bildgebender Verfahren zur Optimierung struktureller und koronarer Interventionen. Darüber hinaus ist die Klinik über ein aktives Studienbüro an zahlreichen nationalen und internationalen multizentrischen Studien beteiligt, vor allem im Bereich der interventionellen Kardiologie, der invasiven Elektrophysiologie sowie der Schrittmacher- und ICD-Therapie.

Molekulare und experimentelle Kardiologie

PI: Dr. B. Dietel, Dr. M. Tauchi-Brück
Im „Translational Research Center“ (TRC; s. eigener Bericht) ist die Untersuchung des Einflusses von Scherkräften im Gefäßsystem auf die Entstehung der Atherosklerose ein zentrales Forschungsthema. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Charakterisierung zellulärer Signalwege, die in der Gefäßwand durch mechanische Stimulation aktiviert werden. Hierbei befasst sich die Arbeitsgruppe u.a. mit der Mechanoaktivierung spezifischer Bestandteile der Glykokalyx, einer zellulären Oberflächenstruktur, die die Ausbildung atherosklerotischer Gefäßablagerungen essentiell beeinflusst. Ein besonderer Akzent liegt auf der engen Verzahnung von Grundlagen- und klinischer Forschung; dies kommt der Translation neuer Erkenntnisse in die Klinik zu Gute.

Interventionelle Kardiologie

PI: Dr. L. Gaede
Diese Arbeitsgruppe fokussiert sich auf die Optimierung der interventionellen Therapie der koronaren Herzerkrankung (KHK). Mono- sowie multizentrische Studien befassen sich mit interventionellen Verfahren sowohl im akuten als auch im chronischen Koronarsyndrom – so beispielsweise die Planung der Koronarintervention durch die optische Kohärenztomographie (OCT) oder die Intervention stark verkalkter Stenosen mittels koronarer Lithotripsie. Methodische und klinische Aspekte der Beurteilung der Hämodynamik von Koronarstenosen stellen einen weiteren Schwerpunkt der Arbeiten dar. Zum einen werden konventionelle Druckdrahtverfahren bei speziellen Anatomien evaluiert zum anderen die Druckdrahtverfahren mit neuen rein angiographischen oder CT-angiographischen Verfahren verglichen.



Stark kalzifizierte Stenose in der optischen Kohärenztomographie (OCT)
**kalzifizierte Plaque + Gefäßlumen*

Interventioneller Herzklappenersatz

PI: PD Dr. M. Arnold
Neben der Analyse prozeduraler Parameter und von Prädiktoren des Outcomes nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz (Transcatheter Aortic Valve Implantation, TAVI)

stellt die Behandlung der Mitralklappen- und vor allem der Trikuspidalklappeninsuffizienz mit kathetergestützten Techniken ein besonders intensiv betriebenes Forschungsfeld dar. In diesem Rahmen ist die Klinik an internationalen Registern zur Evaluation der Behandlung der Trikuspidalklappeninsuffizienz mittels kathetergestützter Annuloplastie teilweise in führender Rolle beteiligt.

Elektrophysiologie

PI: PD Dr. M. Arnold, Dr. L. Anneken
Ein Schwerpunkt ist die Testung und Evaluation neuer Cryo-Ablationsverfahren bei Patienten mit Vorhofflimmern, unter anderem im Rahmen internationaler Multicenterstudien. Ein weiterer Schwerpunkt der wissenschaftlichen Tätigkeit sind Verfahren zur kardialen Resynchronisationstherapie. Dies umfasst unter anderem die Evaluation von rein linksventrikulären Stimulationsverfahren zur kardialen Resynchronisationstherapie, da der Verzicht auf eine Sonde in dem rechten Ventrikel insbesondere für Patienten mit Trikuspidalvitien relevant ist. Im nichtinvasiven Bereich werden innovative Techniken zur Langzeit-EKG Dokumentation, inklusive textilbasierter Verfahren, sowie Methoden zur automatischen Analyse untersucht.

Kardiale Computertomographie

PI: PD Dr. M. Marwan
Die Arbeitsgruppe verfolgt mehrere Schwerpunkte im Bereich der nicht-invasiven Koronardiagnostik mittels CT, zum Beispiel bezüglich der nicht-invasiven Bestimmung der fraktionellen Flussreserve aus der CT-Koronarangiographie und deren prognostischer Bedeutung anhand eines sehr großen Patientenkollektivs in einem gemeinsamen Projekt mit der Cleveland Clinic, USA. Darüber hinaus bleibt die Entzündungshypothese im Bereich der koronaren Atherosklerose und der koronaren Herzkrankheit von großem Interesse. Zusammen mit einer Forschungsgruppe der University of Oxford wird die potenzielle Rolle von Veränderungen der Fettablagerungen um die Koronararterien als Marker für Plaque-Entzündung und -Instabilität sowie deren Auswirkung auf die Langzeitprognose untersucht. Ein weiterer wesentlicher Schwerpunkt ist die Planung und Optimierung von kardialen Interventionen mittels Computertomographie im Sinne der „therapeutischen Bildgebung“, vor allem zur Prädiktion und Vermeidung von Komplikationen nach kathetergestütztem Aortenklappenersatz.

Lehre

Der Lehrstuhl für Innere Medizin II beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin. Es werden zahlreiche medizinische Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Bittner DO, Mayrhofer T, Budoff M, Szilveszter B, Foldyna B, Hallett TR, Ivanov A, Janjua S, Meyersohn NM, Staziaki PV, Achenbach S, Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U, Lu MT; PROMISE investigators. Prognostic value of coronary CTA in stable chest pain: CAD-RADS, CAC, and cardiovascular events in PROMISE. JACC Cardiovasc Imaging. 2020, 13(7), 1534-1545

De Backer O, Dangas GD, Jilaihawi H, Leipsic JA, Terkelsen CJ, Makkar R, Kini AS, Veien KT, Abdel-Wahab M, Kim WK, Balan P, Van Mieghem N, Mathiassen ON, Jeger RV, Arnold M, Mehran R, Guimarães AHC, Nørgaard BL, Kofoed KF, Blanke P, Windecker S, Søndergaard L; Reduced Leaflet Motion after Transcatheter Aortic-Valve Replacement. GALILEO-4D Investigators. N Engl J Med. 2020 Jan 9;382(2):130-139.

Fearon WF, Achenbach S, Engstrom T, Assali A, Shlofmitz R, Jeremias A, Fournier S, Kirtane AJ, Kornowski R, Greenberg G, Jubeh R, Kolansky DM, McAndrew T, Dressler O, Maehara A, Matsumura M, Leon MB, De Bruyne B; FAST-FFR study investigators. Accuracy of fractional flow reserve derived from coronary angiography. Circulation. 2019 Jan 22;139(4):477-484

Oikonomou EK, Desai MY, Marwan M, Kotanidis CP, Antonopoulos AS, Schottlander D, Channon KM, Neubauer S, Achenbach S, Antoniades C. Perivascular Fat Attenuation Index Stratifies Cardiac Risk Associated With High-Risk Plaques in the CRISP-CT Study. J Am Coll Cardiol. 2020 Aug 11;76(6):755-757.

Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, Desai MY, Marwan M, Antonopoulos AS, Thomas KE, Thomas S, Akoumianakis I, Fan LM, Kesavan S, Herdman L, Alashi A, Centeno EH, Lyasheva M, Griffin BP, Flamm SD, Shirodaria C, Sabharwal N, Kelion A, Dweck MR, Van Beek EJ, Deanfield J, Hopewell JC, Neubauer S, Channon KM, Achenbach S, Newby DE, Antoniades C. A novel machine learning-derived radiotranscriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. Eur Heart J. 2019 Nov 14;40(43):3529-3543

Smits PC, Chang CC, Chevalier B, West NEJ, Gori T, Barbato E, Tarantini G, Kocka V, Achenbach S, Dudek D, Escaned J, Wlodarczak A, Abdel-Wahab M, Esposito G, Tijssen JGP, Morice MC, Onuma Y, van Geuns RM. Bioresorbable vascular scaffold versus metallic drug-eluting stent in patients at high risk of restenosis: the COMPARE-ABSORB randomised clinical trial. EuroIntervention. 2020 Oct 23;16(8):645-653

Internationale Zusammenarbeit

Dr. U. Hoffmann, Massachusetts General Hospital, Boston: USA

Prof. Dr. D. Berman, Damini Dey, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles: USA

Prof. Dr. S. Neubauer, University of Oxford, Oxford: Großbritannien

Prof. Dr. P. Smits, Maasstad Hospital, Rotterdam: Niederlande

Prof. Dr. Milind Desai, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Lehrstuhl für Innere Medizin III

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539131
Fax: +49 9131 8534770
www.medizin3.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Georg Schett

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Georg Schett
Tel.: +49 9131 8539131
Fax: +49 9131 8534770
georg.schett@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Knochen und Entzündung
- Stoffwechsel und Entzündung
- Angeborene Immunität
- Fibroseforschung
- Klinische Arthritisforschung
- COVID 19 und Entzündung

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 8

Beschäftigte: 246

- Ärzte: 31
- Wissenschaftler: 52
(davon drittmittelfinanziert: 22)
- Promovierende: 36

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- ambulante und stationäre Rheumatologie
- ambulante und stationäre Immunologie

Forschung

Die Abteilung Medizin 3 konzentriert sich auf die translationale und klinische Entzündungsforschung, um die Mechanismen zu entschlüsseln, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung rheumatischer Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen verantwortlich sind. Der Fokus der experimentellen Forschung liegt auf der Interaktion zwischen Immunzellen und Zellen der betroffenen Organe. Der Schwerpunkt der klinischen Forschung liegt auf innovativen Arzneimittelstudien und der Früherkennung rheumatischer Erkrankungen, z.B. durch bildgebende Verfahren.

Knochen und Entzündung

Chronische Entzündungen fördern den Knochenabbau. Verantwortlich sind Entzündungsmediatoren, welche zerstörerisch auf die Gelenk- und Knochenstruktur wirken.

PI: Prof. Dr. A. Bozec

Wir beschreiben, dass Makrophagen durch die Expression von Fra-1 über die Induktion von L-Arginin in einen entzündungshemmenden und knochenschützenden Phänotyp umgewandelt werden. Wir haben auch gezeigt, dass der Sensor HIF1a eine wichtige Rolle bei der Regulierung von B-Zellen spielt und so

Autoimmunreaktionen sowie die Knochenhomöostase beeinflusst. Kürzlich haben wir eine neue Wechselwirkung zwischen dem Absterben von Osteozyten und der Induktion von Knochenschwund durch Steigerung der Osteoklastogenese über die Aktivierung des C-Typ-Lektinrezeptors Mincle aufgedeckt.

PI: Dr. U. Steffen

Die Gruppe erforscht das Zusammenspiel von Antikörpern und Knochenabbau bei rheumatischen Erkrankungen. Wir konnten zeigen, dass die Knochenresorption durch Siglec-9 reguliert wird und konnten Auswirkungen von IgA-Unterklassen auf Immunzellen und den Knochen zeigen. So wirkt beispielsweise die IgA-Unterklasse IgA2 proinflammatorisch und verschlimmert die rheumatoide Arthritis.

PI: Dr. S. Frey

Die Gruppe zeigte, dass JAK-Inhibitoren den pathologischen Knochenverlust mildern und die Reparatur von angegriffener Knochensubstanz fördern. Dabei konnte definiert werden wie knochenaufbauende Zellen bei Arthritis stimuliert werden können um die Neubildung von Knochen zu fördern.

Autoimmunität

PI: Prof. Dr. G. Krönke

Es wurde ein neuer Mechanismus und eine neue Funktion entdeckt, die es ermöglichen, dass die Gelenkhöhlen zellfrei bleiben: Mit Hilfe des Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskops konnten wir einen geschlossenen Mantel aus ansässigen Makrophagen entlang der Synovialis sichtbar machen, der das Gelenk vom umgebenden Gewebe isoliert und eine Schutzmembran gegen Entzündungsreaktionen darstellt.

Metabolismus

Fehlgesteuerte Stoffwechselvorgänge wie bei Adipositas, Diabetes und chronischen Darmerkrankungen scheinen einen großen Einfluss auf die Entzündungsaktivität bei Gelenk- und Knochenkrankungen zu nehmen.

PI: Prof. Dr. M. Zaiss

Interaktionen zwischen Darm und Gelenk spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Arthritis. Dabei beeinflussen Stoffwechselprodukte der Darmbakterien das Immunsystem. Wir konnten zeigen, dass eine ballaststoffreiche Ernährung eine entzündungshemmende Wirkung hat. Auch die immunmodulatorische Wirkung von moderatem Alkoholkonsum wurde von der Gruppe beschrieben.

Tissue Homeostasis

Entzündungen führen zu schnellen Gewebereaktionen, die eine Entzündung entweder verhindern oder entfachen können.

PI: Prof. Dr. S. Uderhardt

Mittels intravitaler Bildgebung und Multiplex-Mikroskopie konnten wir nachweisen, dass im Gewebe ansässige Makrophagen stromale

Gewebeschäden aktiv abschirmen und die Aktivierung von inflammatorischen Effektorzellen verhindern können. Durch diesen "Cloaking"-Mechanismus werden entzündliche Kollateralschäden vermieden und die Gewebehomöostase bei lokalen Stromaverletzungen aufrechterhalten.

PI: PD Dr. M. Hoffmann

Wir konnten zeigen, dass das sog. „entzündliche Gewebepriming“ auf einer metabolischen Umprogrammierung gewebständiger synovialer Fibroblasten (SF) beruht. Entzündliches Gewebepriming entwickelt sich nach der Aktivierung von intrazellulärem Komplement C3 und dem Komplement C3a-Rezeptor, die den mTOR/HIF1α-Pathway in Gang setzt und damit erhöhte Glykolyse und oxidative Phosphorylierung und Anschaltung des NLRP3-Inflammasoms in SF bewirkt. Dieses neue Konzept kann eine Grundlage für neue therapeutische Ansätze sein, die darauf zielen, das Gewebepriming zurückzusetzen und damit eine Aussetzung antientzündlicher Therapien bei geringem Rückfallrisiko zu ermöglichen.

Angeborene Immunität

Neutrophile extrazelluläre Fallen (Neutrophil extracellular traps; NETs) spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und sind zugleich unerlässlich für die Immunabwehr.

PI: Prof. Dr. Dr. M. Herrmann, PD Dr L. Munoz
Neutrophile, NETs und aggregierte NETs (aggNETs) sind zweischneidige Schwerter, die die angeborene Immunantwort orchestrieren, aber auch das Risiko in sich tragen, Autoimmunität, Epithelschäden und Gefäßverstopfungen zu verursachen. Wir zeigten, dass Gallensteine sich durch das Zusammenkleben vieler NETs bilden. Entsprechend dem physikochemischen Prozess der Kristallbildung begünstigen NETs deren Zusammenlagerung zu größeren Aggregaten und schließlich zu Gallensteinen. Ebenso fördern sie die Kalziumkristallaggregation in den Speicheldrüsenengängen und lösen Speichelsteine aus. Sie sind dabei besonders wichtig für die Überwachung der äußeren und inneren Körperoberflächen. Hingegen kann eine übertriebene aggNET-Bildung direkt Gefäße und Gänge blockieren und so Thromben, u.a. bei COVID-19 oder einen Gangverschluss, wie bei Gallensteinen, verursachen.

Fibroseforschung

Kennzeichnend für fibrotische Erkrankungen ist eine aberrante Aktivierung von Fibroblasten mit fortschreitender Ablagerung von extrazellulärer Matrix.

PI: Prof. Dr. J. Distler

Wir konnten zeigen, dass der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR3) und sein Ligand FGF9 werden bei Patienten mit Systemischer Sklerose (SSc) durch das profibrotische Zytokin Transforming Growth

Factor β (TGF- β) induziert, mit einer entsprechenden FGFR3-Signatur in der SSC-Haut. Die Aktivierung von FGFR3 induziert einen profibrotischen Phänotyp in Fibroblasten durch Induktion multipler profibrotischer Signale, während eine Hemmung von FGF9/FGFR3 antifibrotische Effekte in verschiedenen Modellen zeigt. Wir konnten außerdem zeigen, dass durch Aktivierung von DNA-Methyltransferase 3A (DNMT3A) und DNMT1 in Fibroblasten die Expression des antifibrotischen Faktors Suppressor of Cytokine Signaling 3 durch Promotor-Hypermethylierung im Sinne eines Gewebedächnisses abgestellt wird, und die resultierende Hyperaktivierung der JAK/STAT Signalkaskade den fibrotischen Gewebeumbau fördert.

PI: PD Dr. A. Ramming

Bei fibrotischen Erkrankungen synthetisieren Fibroblasten große Mengen an extrazellulärer Matrix. Kennzeichnend für Fibroblasten bei Arthritis ist aber auch der Abbau der extrazellulären Matrix. Wir identifizierten den Transkriptionsfaktor PU.1 als einen wesentlichen Regulator des pro-fibrotischen Genexpressionsprogramms. Das Zusammenspiel zwischen transkriptionellen und posttranskriptionellen Mechanismen, die normalerweise die Expression von PU.1 kontrollieren, ist bei verschiedenen fibrotischen Erkrankungen gestört, was zur Hochregulation von PU.1, zur Induktion von Fibrose-assoziierten Gensätzen und zu einem phänotypischen Wechsel in extrazelluläre Matrix produzierende pro-fibrotische Fibroblasten führt.

Klinische Forschung

Um innovative Diagnose- und Behandlungsmethoden sowie zielgerichtete Therapien in die Routine zu transferieren, führen wir Phase Ib-IV Therapiestudien sowie Phase II Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten durch.

PI: PD Dr. A. Kleyer, PD Dr. D. Simon, PD Dr. M. Pachowsky

Strukturelle Knochenschäden sind häufig eine Spätfolge der Entzündung bei chronisch entzündlichen Arthritiden. Durch den Einsatz moderner Bildgebungsverfahren wie MRT oder hochauflösender peripherer quantitativer Computertomographie (HR-pQCT) konnten wir sehr frühe Veränderungen nachweisen, die die Entwicklung einer Arthritis voraussagen. Dabei kombinieren wir moderne Bildgebung mit Computeranalysen wie Cinematic Rendering. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass bestimmte Knochenveränderungen der Finger-gelenke wie Erosionen und Osteophyten altersabhängig sind und bei Patienten mit einer Handosteoarthritis die biomechanischen Eigenschaften des peripheren Knochens, relevant reduziert sind. Neben den knöchernen Veränderungen wurde untersucht, ob Sequenzen im MRT, wie T2-Mapping, Knorpelschäden bei Patienten mit RA erkennen. Diese innovativen Diagnose- und Überwachungsmethoden sowie zielgerichtete Therapien werden in laufenden Studien (Phase II-IV) untersucht, um Erkrankungsverläufe und Therapieansprechen bei Patienten mit Arthritis zu evaluieren und in die klinische Routine zu transferieren.

COVID-19 und Entzündung

Wir identifizierten Faktoren, die die humorale Immunantwort auf SARS-CoV-2 bei Patienten mit immun-vermittelten entzündlichen

Erkrankungen beeinflussen.

PI: Prof. Dr. M. Herrmann

Wir zeigten, dass schwere COVID-19 Verläufe durch eine stark ausgeprägte Bildung von NETs innerhalb der Mikrogefäße gekennzeichnet ist. Die intravaskuläre Aggregation von NETs führt zu einem schnellen Verschluss der betroffenen Gefäße, einer gestörten Mikrozirkulation und zu Organschäden. Bei schweren COVID-19 Verläufen sind die neutrophilen Granulozyten stark aktiviert und nehmen einen sogenannten Low-Density-Phänotyp an, der zur spontanen Bildung von NETs neigt.

PI: Prof. Dr. G. Schett, Prof. Dr. B. Manger, PD Dr. D. Simon

SARS-CoV-2 Antikörpertestungen zeigten, dass Patienten mit entzündlichen Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn und Psoriasis, unter Zytokin inhibitorischer Therapie ein niedriges Risiko haben, an COVID-19 zu erkranken. Dieser Befund war überraschend und deutet darauf hin, dass die immunmodulierende Behandlung dieser Patienten nicht eingestellt, sondern während der Pandemie beibehalten werden sollte.

Lehre

Die Medizinische Klinik 3 beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Vorlesung „Dr. House in Erlangen – Chirurgische und Internistische Differentialdiagnosen“ für Erstsemester.

Des Weiteren werden Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Simon D, et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nat Commun.* 2020 Jul 24;11(1):3774.

Schett G, et al. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Aug;16(8):465.

Tajik N, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun.* 2020 Apr 24;11(1):1995.

Simon D, et al. Bone Mass, Bone Microstructure and Biomechanics in Patients with Hand Osteoarthritis. *JBMR.* 2020b. 35, 1695-1702.

Leppkes M, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020 Aug;58:102925.

Steffen U, et al. IgA subclasses have different effector functions associated with distinct glycosylation profiles. *Nat Commun.* 2020 Jan 8;11(1):120.

Distler JHW, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Dec;15(12):705.

Daniel C, et al. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Sep;15(9):559.

Muñoz LE, et al. Neutrophil Extracellular Traps

Initiate Gallstone Formation. *Immunity.* 2019 Sep 17;51(3):443.

Culemann S, et al. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature.* 2019 Aug;572(7771):670.

Wohlfahrt T, et al. PU.1 controls fibroblast polarization and tissue fibrosis. *Nature.* 2019 Feb;566(7744):344.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. L. Klareskog, Karolinska Institutet, Stockholm: Schweden

Prof. M. Hansson, Uppsala Universität, Schweden

Prof. I. McInnes/Prof. C. Goodyear, University of Glasgow, Großbritannien

Prof. R. Lories, Universiteit Leuven, Belgien

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Molekular-Immunologische Abteilung

Adresse

Glückstraße 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8535913
Fax: +49 9131 8539343
www.molim.med.fau.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
hans-martin.jaack@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- 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 peripheren B-Zellreifung und Plasmazelldifferenzierung
- Selektion von B-Zellen
- metabolische Kontrolle von B-Zellen

Struktur der Abteilung

Professur: 1

Beschäftigte: 18

- Wissenschaftler: 4
(davon drittmittelfinanziert: 1)
- Promovierende: 6

Forschung

Die Forschung der Molekular-Immunologischen Abteilung konzentriert sich auf die Mechanismen der Etablierung der adaptiven humoralen Immunität mit Fokus auf B-Zell- und Plasmazelldifferenzierung sowie der Produktion menschlicher monoklonaler Antikörper zur Tumorthherapie.

Rolle von miRNA bei der B-Zellreifung und der Pathogenese des multiplen Myeloms

PI: H.-M. Jäck, J. Wittmann
MiRNA (microRNA), kleine, nicht-kodierende RNA (Ribonukleinsäure), kontrollieren die Expression von spezifischen Zielgenen posttranskriptionell 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 Autoimmunkrankheiten 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)

PI: H.-M. Jäck, J. Wittmann
Nonsense-mRNA entstehen während der B-Zellreifung u.a. 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 der ein von uns identifizierter NMD-Faktor konditionell in B-Lymphozyten deletiert werden kann. Parallel dazu werden durch Immunpräzipitationen und anschließende massenspektroskopische Analyse neue Interaktionspartner identifiziert, und deren Rolle innerhalb des Abbaus von fehlerhaften mRNA und der frühen B-Zellentwicklung wird analysiert.

Molekulare Kontrolle der peripheren B-Aktivierung und Plasmazelldifferenzierung

PI: H.-M. Jäck, W. Schuh
Eine adäquate Immunantwort basiert darauf, dass Immunzellen zur richtigen Zeit am richtigen Ort im Körper lokalisiert sind. Der Transkriptionsfaktor Krüppel-like factor 2 (KLF2) spielt eine wichtige Rolle bei der Differenzierung, Aktivierung und der richtigen Positionierung von B-Zellen in den lymphatischen Organen. Untersuchungen eines Mausmodells mit einer B-zellspezifischen Deletion von KLF2 zeigten, dass KLF2 unter anderem essentiell wichtig für die Migration von Plasmazellen zu ihren Überlebensnischen im Knochenmark ist. Derzeit werden die molekularen Mechanismen der Plasmazell-Wanderung und des Plasmazell-Überlebens durch die Identifizierung und Verifizierung neuer sowie bereits bekannter Zielgene von KLF2 untersucht. Dazu werden vergleichende Transkriptom- sowie *Single Cell Sequencing*-Analysen von „normalen“ Plasmazellen und KLF2-defizienten Plasmazellen aus verschiedenen Geweben durchgeführt. Weiterhin soll die Funktion von KLF2 in der B-Zell-Aktivierung und der Plasmazell-Homöostase in den Darm-assoziierten lymphatischen Geweben (GALT) und im Rahmen einer IgA-Immunantwort untersucht werden.

Selektion und Differenzierung von B-Zellen im Keimzentrum

PI: D. Mielenz
In spezialisierten Strukturen, sogenannten Keimzentren, werden das B-Zell-Gedächtnis und Plasmazellen, die hochaffine Antikörper sezernieren, gebildet. Beides ist notwendig, um eine lang anhaltende, hochspezifische Immunität zu etablieren. Die Keimzentrums-

reaktion erfordert eine fein abgestimmte intrazelluläre Signalübertragungsmaschinerie und eine flexible Anpassung des Stoffwechsels, da Signale von mehreren Rezeptoren integriert werden sollen. Viele dieser Elemente sind noch nicht charakterisiert. Das Hauptziel dieses Projektes ist es, die B-Zellselektion in der Keimzentrumsreaktion zu verstehen. Besonderes Augenmerk wird auf das Zytoskelett der B-Zelle, den Stoffwechsel und die intrazellulären Transportstrukturen gelegt. Wir haben gezeigt, dass die B-Zell-Geschwindigkeit im Keimzentrum die Plasmazellbildung unterstützt. Dies hängt von Kontakten der B-Zellen des Keimzentrums mit follikulären dendritischen Zellen ab und wird durch ein Zytoskelettprotein, EFhd2 (EF hand containing 2), vermittelt. EFhd2 scheint auch den B-Zell-Metabolismus über mTOR zu regulieren.

Metabolische Kontrolle von B-Zellen durch Mitochondrien und Autophagie

PI: D. Mielenz
B-Zellen reprogrammieren ihren Stoffwechsel nach (prä-)BZR-Aktivierung, aber auch nach Aktivierung über TLR4, CD40 und den Interleukin-4-Rezeptor im Zuge der Plasmazelldifferenzierung. In diesem Projekt untersuchen wir, wie die mitochondriale Atmungskette die B-Zellentwicklung und Plasmazelldifferenzierung beeinflusst. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die mitochondriale Atmungskette sowohl für die Entwicklung von B-Zellen im Knochenmark am Prä-BZR-Checkpoint als auch für die Entwicklung von Plasmazellen essentiell ist. Mechanistisch zeigen wir, dass die mitochondriale Atmung den Fluss des Krebs-Zyklus kontrolliert. Dies ermöglicht die Synthese von Phosphatidylsäure, die den für die Plasmazelldifferenzierung erforderlichen mTOR-Weg antreibt. Wir haben darüber hinaus einen Signalweg identifiziert, der die Homöostase des endoplasmatischen Retikulums und den Fluss der Autophagie in aktivierten B-Zellen sicherstellt. Dieser Weg, der durch TFG (Trk-fused gene) vermittelt wird, ist essentiell für die Plasmazell-Homöostase.

Glukosestoffwechsel in Plasmazellen

PI: H.-M. Jäck, K. Pracht
Während der Differenzierung reifer B-Zellen in Antikörper-sezernierende Plasmazellen steigt ihre Glukoseaufnahme stetig an. Glukose ist ein wesentlicher Baustein für die Bildung und Sekretion korrekt glykosylierter und damit funktioneller Antikörper. Dieses Kohlenhydrat scheint ebenso ein wichtiger Bestandteil des Stoffwechsels langlebiger Plasmazellen zu sein, die für einen langfristigen Immunschutzes unerlässlich sind, da sie auch nach der Beseitigung des Erregers weiterhin schützende Antikörper sezernieren. Wir verwenden Mauslinien mit einem B-Zell-spezifischen Defekt in der Glukoseaufnahme, um zu untersuchen, ob

Nährstoffmangel die Etablierung und Aufrechterhaltung einer schützenden humoralen Immunantwort beeinflusst. Darüber hinaus analysieren wir, ob differenzierende B-Zellen und Antikörper-sezernierende Zellen in der Lage sind ihre Stoffwechselprozesse in Abwesenheit von Glucose anzupassen. Unser langfristiges Ziel ist es zu verstehen, wie das B-Zell-vermittelte Immungedächtnis aufgebaut und aufrechterhalten wird und wie eine Änderung der Ernährung diese Prozesse beeinflussen kann.

Lehre

Die Molekular-Immunologische Abteilung beteiligt sich mit Praktika, Vorlesungen und Seminaren im Fach Immunologie an den Bachelor- und Masterstudiengängen in Molekulare Medizin, Biologie, Zell- und Molekularbiologie, Integrated Life Sciences (ILS) und Life Science Engineering (LSE), sowie am Studium der Human-Medizin.

Sie bietet die Möglichkeit an, Bachelor- und Masterarbeiten, sowie medizinische Doktorarbeiten, eingebettet in die aktuelle Forschung in der Abteilung, anzufertigen. Die Promovierendenausbildung erfolgt im Rahmen des GK 1660 (s. eigener Bericht). Das integrierte GK im Transregio 130 (s. eigener Bericht) beinhaltet zahlreiche Literaturseminare und Workshops, wie z. B. die Anleitung zum Verfassen wissenschaftlicher Manuskripte in Englisch und Kurse zum Erlernen von Präsentations- und Vortragstechniken. Außerdem erhalten die Promovierenden die Gelegenheit, sich an der Organisation des internationalen Erlanger-Graduiertenkolleg-Symposiums zu beteiligen.

Ausgewählte Publikationen

Cvetkovic, L., Perisic, S., Titze, J., Jack, H.-M., and Schuh, W. (2019). The Impact of Hyperosmolality on Activation and Differentiation of B Lymphoid Cells. *Front Immunol* 10, 828.

Reimer, D., Meyer-Hermann, M., Rakhymzhan, A., Steinmetz, T., Tripal, P., Thomas, J., Boettcher, M., Mougiakakos, D., Schulz, S.R., Urbanczyk, S., Niesner, R., Mielenz, D. (2020). B Cell Speed and B-FDC Contacts in Germinal Centers Determine Plasma Cell Output via Swiprosin-1/EFhd2. *Cell Rep* 32, 108030.

Schuh, W., Mielenz, D., and Jack, H.-M. (2020). Unraveling the mysteries of plasma cells. *Adv Immunol* 146, 57-107.

Steinmetz, T.D., Schlotzer-Schrehardt, U., Hearne, A., Schuh, W., Wittner, J., Schulz, S.R., Winkler, T.H., Jack, H.-M., and Mielenz, D. (2020). TFG is required for autophagy flux and to prevent endoplasmic reticulum stress in CH12 B lymphoma cells. *Autophagy*, 1-19.

Pracht, K., Meinzinger, J., Schulz, S.R., Daum, P., Corte-Real, J., Hauke, M., Roth, E., Kindermann, D., Mielenz, D., Schuh, W., et al. (2020). miR-148a controls metabolic programming and survival of mature CD19-negative plasma cells in mice. *Eur J Immunol*.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. R.E.M. Toes, Leiden University Medical Center, Rheumatology, Leiden, Niederlande,

Prof. Dr. Adam Cunningham, University of Birmingham, Birmingham, UK,

Prof. Dr. Marco Herold, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne, Australien,

Dr. Rafael Arguello, CNRS, INSERM, and Aix-Marseille University, Marseille, Frankreich

Medizinische Klinik 4 – Nephrologie und Hypertensiologie

Lehrstuhl für Innere Medizin IV

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Phone: +49 9131 8539002
Fax: +49 9131 8539209
www.medizin4.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Mario Schiffer

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Mario Schiffer
Phone: +49 9131 8539002
Fax: +49 9131 8539209
med4@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Mechanismen seltener Nierenerkrankungen
- Identifizierung und Beeinflussung genetisch bedingter Nierenerkrankungen
- Rolle der Hypoxie-induzierten Genexpression bei Nierenerkrankungen
- Arterielle Hypertonie und ihre Folgeschäden
- Akutes und chronisches Nierentransplantatversagen

Struktur der Klinik

Professuren: 5
Beschäftigte: 244
• Ärzte: 34
• Wissenschaftler: 18
(davon drittmittelfinanziert: 16)
• Promovierende: 21

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Diagnostik und Therapie aller akuten und chronischen Nierenerkrankungen
- Nierentransplantation, inklusive Nierenlebendspende
- Sepsis und Multiorganversagen
- Extrakorporale Blutreinigungsverfahren
- Therapierefraktäre arterielle Hypertonie

Forschung

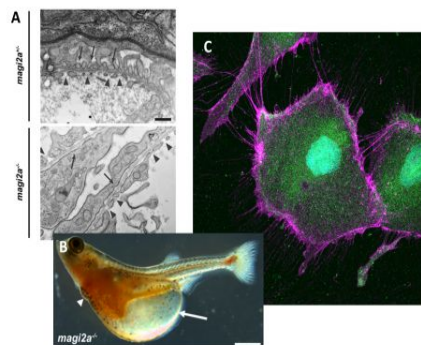
Die Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Klinik 4 sind translational ausgerichtet und umfassen dementsprechend experimentelle sowie patientennahe Forschung. Die Schwerpunkte zielen auf ein besseres Verständnis der Grundlagen und des Verlaufs akuter und chronischer Nierenerkrankungen sowie der Entstehung und Komplikationen von Bluthochdruck ab.

Molekulare Mechanismen seltener Nierenerkrankungen

PI: Prof. Dr. J. Müller-Deile, Prof. Dr. M. Schiffer, Dr. Jobst-Schwan

Anfang 2019 wurde das Zentrum für Seltene Nierenerkrankungen gegründet, in welchem derzeit pro Quartal etwa 75 Patienten mit seltenen Nierenerkrankungen behandelt werden. Um die Erforschung dieser seltenen Nierenerkrankungen zu fördern, wurde ein Research Center on Rare Kidney Diseases (RECORD), mit einem „Clinician

Scientist“ Programm, etabliert, gefördert von der Else Kröner-Fresenius-Stiftung (www.record.fau.de). Die Arbeitsgruppen des Schwerpunktes erforschen mit Zellkulturmodellen, transgenen Zebrafischmodellen, podozyten-spezifischen Knockoutmodellen, innovativen Techniken, interdisziplinären Kollaborationen und Einbezug von Patientenmaterial seltene glomeruläre Erkrankungen, um deren multidimensionalen Aspekt in einem patienten-zentrierten Ansatz zu verstehen. Zell-Zell-Kommunikation über miRs, Exosomen, Autophagie und zirkulierende Faktoren werden betrachtet, um mehr über die Pathomechanismen von seltenen Nierenerkrankungen herauszufinden. Die Ergebnisse sollen helfen, neue Therapieansätze für seltene Nierenerkrankungen zu finden. In anderen Fällen kann die molekulare Aufklärung seltener Erkrankungen auch helfen, unnötige und nicht erfolgversprechende Therapien zu vermeiden, wie etwa die Therapie mit Glukokortikoiden bei seltenen Formen des nephrotischen Syndroms.



Magi2a knock-out Zebrafische entwickeln eine primäre Podozytopathie mit Fussfortsatz-effacement (A), und entwickeln ein generalisiertes Ödem (B). (C) MAGI2 (grün) und β -catenin (magenta) interagieren miteinander und colokalisieren in der podozytären Zellmembran

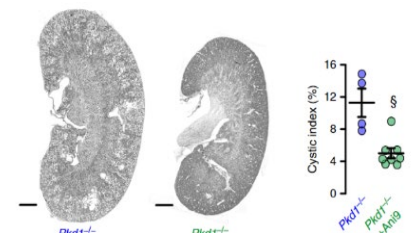
Identifizierung und Beeinflussung genetisch bedingter Nierenerkrankungen

PI: Prof. Dr. M. Schiffer, Prof. Dr. M. Wiesener, PD Dr. B. Buchholz

Die großen Fortschritte in der Technik der Sequenzierung erlauben es zunehmend, bei Nierenerkrankungen, die familiär gehäuft auftreten, aus der Kombination minutiös ermittelter Stammbäume und aktuellen Sequenzierungsstrategien genetische Ursachen zu identifizieren. Dieses führen wir in rezenten Patienten der klinischen Versorgung durch, aber auch in Register-Patienten, sowie größeren überregionalen Kohorten, insbesondere im Rahmen der nationalen GCKD Studie mit ca. 5000 chronisch nierenkranken Patienten; das Studienzentrum und die Biobank dieser Studie sind bei uns lokalisiert. In vielen Fällen werden experimentelle Ansätze verfolgt, um die funktionelle Relevanz identifizierter genetischer Varianten zu ermitteln, zum Beispiel in Patienten-bezogenen Zellkulturansätzen, Organoiden, sowie im Zebrafischmodell. Das eigentliche Ziel dieser Ansätze ist die verbesserte Diagnostik und, wenn

möglich, Therapie dieser Erkrankungen. Dabei gelang es unter anderem, die molekulargenetische Ursache eines Transplantatversagens anhand von Tubuluszellen aus dem Urin des Transplantatempfängers als Ziliopathie des verstorbenen Spenders zuzuordnen.

Eine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Pathophysiologie der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung ADPKD. Die ADPKD ist gekennzeichnet durch das Auftreten zahlreicher Zysten (flüssigkeitsgefüllter Hohlräume) in beiden Nieren, die über Jahre hinweg kontinuierlich an Größe zunehmen und dabei gesundes Nierengewebe verdrängen. Wir interessieren uns deshalb für die Mechanismen, die zum Zystenwachstum führen, und dabei insbesondere für die Chloridsekretion und den Flüssigkeitstransport in das Zysteninnere. Bereits für andere Indikationen zugelassene Hemm-substanzen eines Chloridkanals wurden von uns als potentielle neue Therapeutika für diese Erkrankung identifiziert.



Auftreten und Größenzunahme zahlreicher Nierenzysten im Mausmodell durch Deletion des Pkd1 Gens (Pkd^{-/-}) wird deutlich vermindert durch Behandlung mit Ani9, einem spezifischen Hemmer des Chloridkanals Anoctamin-1.

Pathophysiologische Relevanz Hypoxie-induzierter Genexpression

PI: Prof. Dr. C. Willam, PD Dr. Dr. J. Schödel, PD Dr. C. Warnecke, Dr. Schley, Dr. Gramp

Sowohl bei akuten Nierenerkrankungen als auch bei der Entstehung bösartiger Nierentumore spielt die Gewebs-Hypoxie eine wichtige Rolle. Im Mittelpunkt steht dabei die Regulation und funktionelle Bedeutung der Hypoxie-induzierbaren Transkriptionsfaktoren (HIF). 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 genetische oder pharmakologische Modulation des Systems beeinflusst werden kann. Dabei wird u.a. das Potenzial von Hemmstoffen der HIF-abbauenden Enzyme zur Behandlung chronischer Nierenerkrankungen geprüft. Diese Analysen konzentrieren sich aktuell auf die Modulation der Entzündungsreaktion, die sowohl Ursache als auch Folge chronischer Nierenerkrankungen sein kann. Weiter werden die epigenetische Regulation der HIF bei der Entstehung von Nierenzellkarzinomen erforscht sowie andere langfristigen Folgen von Hypoxie auf die Nierenstruktur, mit besonderem Fokus auf

Fibroseentstehung und maligne Transformation von Epithelzellen der Niere.

Pathogenese der arteriellen Hypertonie und ihrer Folgeschäden

PI: Prof. Dr. R. Schmieder, Prof. Dr. K. Hilgers, Prof. Dr. R. Veelken, Prof. Dr. J. Titze, PD Dr. A.

Dahlmann, PD Dr. A. Bosch, Dr. C. Kopp

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 dabei Studien zum Salzhaushalt, die der Hypothese nachgehen, dass nicht osmotisch aktive Kochsalzspeicher im Organismus existieren, deren Kapazität wesentlichen Einfluss hat auf das Blutdruckverhalten. Mit Hilfe von moderner Bildgebung in Kooperation mit der Radiologie (Natrium-MRT) werden Veränderungen des Kochsalzhaushaltes direkt beim Menschen analysiert und neue diagnostische Verfahren etabliert.

Weitere experimentelle Projekte befassen sich mit der Rolle des sympathischen Nervensystems für die Pathogenese der Hypertonie und das Auftreten von Nierenschäden bei Bluthochdruck. Dabei wird experimentell nicht nur die Rolle efferenter, sympathischer Fasern untersucht, sondern auch die Frage, ob afferente Nervenfasern aus der Niere ihrerseits die zentrale Regulation der sympathischen Aktivität, und damit die Blutdruckentwicklung bei Nierenerkrankungen, beeinflussen können.

Organschäden an Herz, Niere und Gefäßen können letztlich nicht in Isolation gesehen werden von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren, die bei den am schwersten betroffenen Patienten regelmäßig mit Hypertonie vergesellschaftet auftreten – u.a. Diabetes mellitus, Hyperlipidämie und nicht zuletzt eingeschränkte Nierenfunktion selbst. Die Mechanismen der Organschädigung bei diesen Risikofaktoren werden ebenfalls sowohl klinisch als auch experimentell untersucht, ersteres auch im Rahmen der bereits erwähnten, nationalen Kohortenstudie (GCKD).

Akutes und chronisches

Nierentransplantatversagen

PI: Prof. Dr. M. Schiffer, Prof. Dr. M. Wiesener, Dr. K. Heller, Dr. M. Opgenoorth

In Kooperation mit der Urologischen und der Chirurgischen Klinik werden pro Jahr um die 65 Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantationen durchgeführt, einschließlich Lebendnieren-transplantationen. Die Lebendniere spende bei Blutgruppenunverträglichkeit stellt einen besonderen Schwerpunkt dar. Übergeordnetes Ziel des Forschungsprogrammes auf diesem Gebiet ist die Optimierung des langfristigen Transplantationserfolges. Zur Verbesserung desselben wurde unser Nierentransplantationsprogramm in das Nachsorge-Innovationsprojekt NTX 360° eingeschlossen. Darüber hinaus werden transplantierte Patienten in multizentrische Therapie-, Register- und Beobachtungsstudien eingeschlossen. Im Rahmen eines Kooperationsprojektes mit der Medizinischen Klinik 5 bemühen wir uns um die Generierung und Applikation von Virus-spezifischen T-Zellen (autolog und allogene) gegen schwere Virusinfekte, die nach Nierentransplantation auftreten (CMV und BKV).

Fit für die Nierentransplantation durch Rehabilitation

PI: Prof. Dr. M. Schiffer, Dr. K. Heller, Dr. M. Opgenoorth

Das Forschungsprojekt ist ein vom Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

gefördertes Kooperationsprojekt der Medizinischen Klinik 4, der M&I-Fachkliniken Herzogenaurach und Bad Heilbrunn und der Gesundheitsregion PLUS Erlangen-Höchstädt. Ziel des Kooperationsprojektes ist es, eine neue nachhaltige Versorgungsstruktur speziell für ältere dialysepflichtige Patienten auf der Transplantationswarteliste aufzubauen, da diese aufgrund der enormen Belastungen besonders anfällig sind, körperlich und mental abzubauen. Deswegen wird für diese Patienten eine angepasste stationäre Rehabilitationsmaßnahme entwickelt. Dies ist häufig schon durch die notwendigen Dialysebehandlungen in regulären Reha-Einrichtungen erschwert. Durch die Kooperation mit den niedergelassenen Nephrologen sollen Risikopatienten auf unserer Transplantationswarteliste identifiziert werden, damit diese durch die angebotene Reha-Maßnahme und ambulantes Training gezielt auf einen transplantablen Wartestatus gebracht werden und auch nachhaltig im ambulanten Versorgungsbereich „Fit für die Transplantation“ gehalten werden (<https://www.fit-für-transplantation.fau.de>).

Lehre

Die Medizinische Klinik 4 beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin. Neben Praktika, Seminaren und Vorlesungen zur Inneren Medizin finden Wahlfächer mit interdisziplinärer Ausrichtung ihren Platz, unter anderem mit der Kinder- und Jugendklinik („Niere und Gefäßsystem“) und der Anästhesiologischen Klinik („Interdisziplinäre Intensivmedizin“).

Im SS und WS 2020 wurden im Rahmen der Coronasatzung der FAU Module zur on-line Lehre (Vorlesungen, Seminare und virtuelle Praktika) im Fach Innere Medizin entwickelt.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische, humanbiologische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Müller-Deile J, Schenk H, Schroder P, Schulze K, Bolaños-Palmieri P, Siegerist F, Endlich N, Haller H, Schiffer M. Circulating factors cause proteinuria in parabiotic zebrafish. *Kidney Int.* 2019; 96:342-349

Jobst-Schwan T, Hoogstraten CA, Kolvenbach CM, Schmidt JM, Kolb A, Eddy K, Schneider R, Ashraf S, Widmeier E, Majmundar AJ, Hildebrandt F. Corticosteroid treatment exacerbates nephrotic syndrome in a zebrafish model of magi2a knockout. *Kidney Int.* 2019; 95:1079-1090

Schley G, Klanke B, Kalucka J, Schatz V, Daniel C, Mayer M, Goppelt-Strube M, Herrmann M, Thorsteinsdottir M, Palsson R, Beneke A, Katschinski DM, Burzlaff N, Eckardt KU, Weidemann A, Jantsch J, Willam C. Mononuclear phagocytes orchestrate prolyl hydroxylase inhibition-mediated renoprotection in chronic tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2019; 96:378-396

Schödel J, Ratcliffe PJ. Mechanisms of hypoxia signalling: new implications for nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15:641-659

Tossidou I, Teng B, Worthmann K, Müller-Deile J, Jobst-Schwan T, Kardinal C, Schroder P, Bolanos-Palmieri P, Haller H, Willerding J, Drost DM, de Jonge L, Reubold T, Eschenburg S, Johnson RI, Schiffer M. Tyrosine Phosphorylation of CD2AP Affects Stability of the Slit Diaphragm Complex. *J Am Soc Nephrol.* 2019; 30:1220-1237

Cabrita I, Kraus A, Scholz JK, Skoczynski K, Schreiber R, Kunzelmann K, Buchholz B: Cyst growth in ADPKD is prevented by pharmacological and genetic inhibition of TMEM16A in vivo. *Nat Commun.* 2020; 11: 4320

Rodionova K, Veelken R, Hilgers KF, Paulus EM, Linz P, Fischer MJM, Schenker M, Reeh P, Tiegs G, Ott C, Schmieder R, Schiffer M, Amann K, Ditting T. Afferent renal innervation in anti-Thy1.1 nephritis in rats. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 319:F822-F832

Wiesener A, Knaup KX, Büttner-Herold M, Dieterle A, Stoeckert J, Riedl B, Morath C, Wald A, Vondran F, Braun F, Schödel J, Schueler M, Schiffer M, Amann K, Reis A, Kraus C, Wiesener MS. Molecular diagnosis of kidney transplant failure based on urine. *Am J Transplant.* 2020; 20: 1410 – 1416

Internationale Zusammenarbeit

Prof. R. Kleta, University College, London: Großbritannien

Prof. P.J. Ratcliffe, University of Oxford, Oxford: Großbritannien

Prof. S. Somlo, University of Yale, New Haven: USA

Prof. F. Hildebrandt, Harvard University, Cambridge: USA

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

- Immunregulation durch DN T-Zellen
- adoptive Zelltherapie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)
- T-Zellen zwischen Immuntherapie und Autoimmunerkrankung
- Immunmetabolismus
- Tumor-assoziierte Makrophagen und posttranskriptionelle Regulation der Leukämogenese
- Interaktion von Tumorzellen und Mikromilieu
- molekulare Immuntherapie
- T-zell-basierte Immuntherapie beim okulären Melanom
- Tumor-Mikromilieu und transendotheliale Migration
- Tumor immune escape
- zelluläre Immuntherapie
- HLA Labor

Struktur der Klinik

Professuren: 2
Beschäftigte: 127
• Ärzte: 37
• Wissenschaftler: 12
(davon drittmittelfinanziert: 6)
• Promovierende: 12

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- stationäre und ambulante Therapie von Leukämien, Lymphomen und nicht-malignen Bluterkrankungen
- allogene und autologe Knochenmark und Blutstammzell-Transplantationen
- Knochenmark-Transplantations-Ambulanz
- stationäre und ambulante Therapie von urologischen Tumoren, Knochen- und Weichteilsarkomen, Kopf-Hals-Tumoren, Lungentumoren und anderen soliden Tumoren
- ambulante Uro-Onkologische Therapieeinheit Erlangen (AURONTE)
- hämatologische Diagnostik

Forschung

Der wissenschaftliche Fokus der Medizinischen Klinik 5 liegt im Bereich der Tumorummunologie. Es werden grundlegende immunologische Mechanismen bei der Tumorentstehung, der Abwehr von Tumoren und der Immunevasion untersucht. Ein besonderer Forschungsschwerpunkt liegt in der Charakterisierung und Blockade der unerwünschten Graft-versus-Host Erkrankung (GvHD) nach allogener Stammzell-Transplantation (alloSZT) bzw. der gezielten Verstärkung der erwünschten Graft-versus-Leukämie Reaktion. Mit diesen Erkenntnissen sollen innovative, zell-basierte Arzneimittel entwickelt werden.

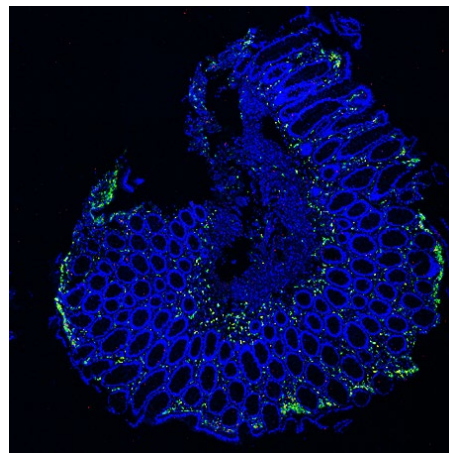


Abbildung 1. Gewebeschnitt aus dem Colon eines GvHD Patienten. Angefärbt wurden Makrophagen (CD68, grün), PD-L1 (rot) und der Kern (DAPI, blau).

Immunregulation durch DN T-Zellen

PI: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. S. Völkl
Eine besondere Rolle bei der Regulation des Immunsystems kommt der Population von humanen TCR α/β ⁺ CD4-CD8 doppelt-negativen (DN) T-Zellen zu. In diesem Projekt wird untersucht, über welche Mechanismen DN T-Zellen Immunreaktionen supprimieren können. Weiterhin wird evaluiert, welche biologische Relevanz humanen DN T-Zellen bei verschiedenen Autoimmunkrankheiten zukommt. Langfristiges Ziel ist die Entwicklung eines therapeutischen Ansatzes zur Behandlung bzw. Prävention einer GvHD nach alloSZT. Förderung: DFG, IZKF

Adoptive Zelltherapie mit Gedächtnis-B-Lymphozyten nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)

PI: 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 alloSZT zu entwickeln und klinisch zu testen. Wir entwickelten ein Phase I/IIA Studienprotokoll, bei dem transplantierte Patienten vier Monate nach der Stammzelltransplantation aufbereitete B-Lymphozyten vom Stammzellspender erhalten. Die allogenen B-Lymphozyten werden als Einmalgabe den Patienten in vier Dosisstufen verabreicht. Wir haben bereits die ersten drei Dosisstufen 2016 abgeschlossen und konnten eine gute Verträglichkeit zeigen. Förderung: DFG

T-Zellen zwischen Immuntherapie und Autoimmunerkrankung

PI: PD Dr. Dr. A.N. Kremer
Schwerpunkt dieser Gruppe ist die Separierung des gewünschten Graft-versus-Leukämie (GvL) Effekt im Rahmen der alloSZT von der unerwünschten GvHD mittels Charakterisierung der intrazellulären Prozessierung von HLA Klasse II restringierten Antigenen sowie die Identifikation von tumor-spezifischen Zielantigenen beim Mamma-Karzinom. Weiteranalysieren wir die Rolle dieser Antigene bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und die CD4⁺ T-Zell medierte Abstoßung MHC Klasse II negativer Tumoren. Förderung: DFG, Else Kröner Fresenius Stiftung, Ernst-Jung Stiftung, IZKF, Wilhelm-Sander-Stiftung, Bay. Ministerium für Wissenschaft und Kunst

Immunmetabolismus

PI: Prof. Dr. D. Mougiakakos
Wir beschäftigen uns mit Veränderungen von Stoffwechsel und Immunsystem in Tumorerkrankungen und nach Stammzelltransplantation. Ein Verständnis der verantwortlichen (metabolischen) Mechanismen soll dabei helfen, Ansätze für die Tumorthherapie zu entwickeln. Darüber hinaus wollen wir Erkenntnisse aus der Tumorbilogie nutzen, um Strategien für eine gezielte Immunabschwächung zu entwickeln. Diese sollen Grundlage für Ansätze zur Behandlung von GvHD nach Stammzelltransplantation sein. Förderung: DFG (Einzelanträge, TRR221, TR305, GRK2599, FOR2866), IZKF, Elitenetzwerk Bayern, Industrie

Tumor-assoziierte Makrophagen und therapeutischen Antikörper

PI: PD Dr. H. Bruns
Bei den meisten Tumorentitäten besteht das Tumormikromilieu zu einem großen Teil aus Makrophagen. Obwohl Makrophagen prinzipiell in der Lage sind, Tumorzellen zu eliminieren, und bedeutende Effektorzellen für Antikörpertherapien sind, stellt die Makrophagen-Infiltration bei den meisten Tumorerkrankungen paradoxerweise einen ungünstigen prog-

nostischen Faktor dar. Im Zentrum der Projekte steht daher eine umfassende funktionelle und molekulare Analyse des Tumormikromilieus, insbesondere der Tumor-assoziierten Makrophagen (TAM), und die Identifizierung und Modulierung potenzieller therapeutischer Target-Strukturen.
Förderung: DFG, Wilhelm Sander-Stiftung, Volkswagenstiftung

Interaktion von Tumorzellen und Mikromilieu

PI: Dr. G. Lutzny-Geier

Unsere Gruppe beschäftigt sich mit der Kommunikation von Tumorzellen mit ihrem Mikromilieu. Das Ziel ist zu verstehen, wie verschiedene Signalwege durch intrinsische Signale der Tumorzelle selbst und extrinsische Signale des Mikromilieus aktiviert werden. Daher untersuchen wir die Regulationsmechanismen der Tumorzellen bei der Interaktion mit dem Mikromilieu und die Möglichkeiten in diese Modulationen der Knochenmarksnische einzugreifen, um neue therapeutische Ansätze entwickeln zu können. Methodisch arbeiten wir u.a. mit innovativen 3D-BMSC/Leukämie Modellen und Organoiden.
Förderung: ELAN, Trunkstiftung, Industrie, DFG, Wilhelm-Sander Stiftung

Molekulare Immuntherapie

PI: Dr. F. Müller

Die Forschungsgruppe nutzt Antikörper-basierte rekombinante Immunotoxine, um Krebszellen spezifisch zu töten. Immunotoxin-induzierter Zelltod ist hoch immunogen, wodurch das immunsuppressive Milieu innerhalb eines Tumors moduliert und eine anti-Tumor-Immunantwort verbessert wird. Zentral für die Forschung sind

1. die Entwicklung innovativer Immunotoxine und
2. das Verständnis und die Verstärkung der Immunotoxin-induzierten anti-Tumor-Immunantwort.

Der Mechanismus der Immunmodulation durch Immunotoxine in Kombination mit Checkpoint-Inhibitoren wird in Tiermodellen untersucht.
Förderung: Deutsche Krebshilfe (Max-Eder Nachwuchsgruppe), DFG, IZKF, Forschungstiftung Medizin, Industrie

T-Zell-basierte Immuntherapie beim okulären Melanom

PI: Dr. J. Bosch

Forschungsschwerpunkt dieser Arbeitsgruppe ist es, eine T-zell-basierte Immuntherapie spezifisch für das okuläre Melanom zu entwickeln. Insbesondere untersuchen wir, welche Immunzellen ins Melanom am immunprivilegierten Auge infiltrieren und ob Uveamelanom-Vakzine oder bi-spezifische Antikörper verschiedene CD4+ T-Zellen aktivieren und welche Zytokine dafür nötig sind. Zudem wird getestet, ob T-Zellen modifiziert mit chimärischen Antigen-Rezeptoren (CAR-T-Zellen) die Uveamelanom Zellen erkennen und lysieren.

Förderung: DFG

Modulation der T-Zell-Antwort bei der Graft-versus-host disease

PI: PD Dr. S. Spoerl

Ziel unserer Forschung ist es, die T-Zell-Antwort nach allogener Stammzelltransplantation insofern medikamentös zu beeinflussen, dass der Graft-versus-host Effekt möglichst in keiner schweren klinischen Immunreaktion resultiert, gleichzeitig aber der Graft-versus-leukemia Effekt aufrechterhalten wird, um so ein Rezidiv der Grunderkrankung längerfristig zu verhindern. In diesem Kontext untersuchen wir nicht nur unterschiedliche GvHD-spezifische Medikamente, sondern auch den Einfluss spezieller T-Zell-Unterformen, wie etwa der T-follikulären Helferzellen oder der regulatorischen T-follikulären Zellen auf die Pathogenese der GvHD.

Förderung: ELAN, Forschungstiftung Medizin, Manfred-Roth-Stiftung

Tumor immune escape

PI: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. M. Aigner

Tumore können sich der Erkennung durch das Immunsystem entziehen (Immune Escape). Ein Mechanismus beruht dabei auf der Sezernierung von Stoffwechselprodukten durch den Tumor. Der Tumormetabolit 5'-Deoxy-5'-methylthioadenosine (MTA) spielt durch die Dysregulation von MTA bzw. des MTA abbauenden Enzyms MTAP in vielen malignen Erkrankungen eine Rolle. Wir untersuchen den Einfluss von MTA auf die Aktivierung, Proliferation und Effektor-Funktionen von T- und NK- Zellen.

Förderung: DFG

Zelluläre Immuntherapie

PI: Prof. Dr. A. Mackensen, Dr. R. Gary, Dr. M. Aigner

Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt auf der adoptiven T-Zelltherapie. Im Rahmen einer aktiven klinischen Prüfung Phase I/IIa werden seit 2014 virusspezifische T-Zellen gegen CMV und EBV für Patienten nach alloSCT hergestellt. Wir erweitern derzeit die Herstellungsverfahren für weitere virale Erkrankungen wie SARS-CoV-2 und BKV.

Neben Virus-spezifischen T-Zellen liegt der Fokus auch auf der Etablierung der GMP gerechten Herstellung von CARs (chimäre Antigen Rezeptor Zellen) und TRUCKS (Zytokinproduzierende CARs) und der Entwicklung klinischer Protokolle.
Förderung: Deutsche Krebshilfe, Deutsche Krebshilfe, Bayerisches Ministerium für Wissenschaft und Kunst, Wilhelm-Sander Stiftung

HLA Labor

PI: 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

Die Medizinische Klinik 5 beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin.
Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Bruns H, Jitschin S, Gamali S, Saul D, Böttcher M, Mackensen A, Jitschin R, Mougiakakos D. A novel immunoregulatory function of beta-2-microglobulin as a promoter of myeloid derived suppressor cell induction. *Leukemia*. 2019 May;33(5):1282-1287.

Kretschmann S, Herda S, Bruns H, Russ J, van der Meijden ED, Schlötzer-Schrehardt U, Griffioen M, Na IK, Mackensen A, Kremer AN. Chaperone protein HSC70 regulates intercellular transfer of Y chromosome antigen DBY. *J Clin Invest*. 2019 Jun 17;129(7):2952-2963.

Jitschin R, Böttcher M, Saul D, Lukassen S, Bruns H, Loschinski R, Ekici AB, Reis A, Mackensen A, Mougiakakos D. Inflammation-induced glycolytic switch controls suppressivity of mesenchymal stem cells via STAT1 glycosylation. *Leukemia*. 2019 Jul;33(7):1783-1796.

Haug T, Aigner M, Peuser MM, Strobl CD, Hildner K, Mougiakakos D, Bruns H, Mackensen A, Völkl S. Human Double-Negative Regulatory T-Cells Induce a Metabolic and Functional Switch in Effector T-Cells by Suppressing mTOR Activity. *Front Immunol*. 2019 Apr 26;10:883.

Strobl CD, Schaffer S, Haug T, Völkl S, Peter K, Singer K, Böttcher M, Mougiakakos D, Mackensen A, Aigner M. Selective PRMT5 Inhibitors Suppress Human CD8 + T Cells by Upregulation of p53 and Impairment of the AKT Pathway Similar to the Tumor Metabolite MTA. *Mol Cancer Ther*. 2020 Feb;19(2):409-419.

Internationale Zusammenarbeit

M. Miano, MD, Department of Pediatric Haematology-Oncology, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Genua: Italien

Prof. F. Falkenburg, Leiden University: Niederlande

Dr. T. Graf, Centre for Genomic Regulation, University of Barcelona: Spanien

Dr. I. Pastan, NCI, NIH, Bethesda: USA

Prof. R. Kiessling, Karolinska Institut, Stockholm: Schweden

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.
Marco R. Kesting

Ansprechpartner

PD Dr. med. Dr. med. dent. Rainer Lutz
Tel.: +49 9131 8533601
Fax: +49 9131 8536288
mkg-chirurgie@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Tumorforschung
- Regenerationsvorgänge im entzündeten und ersatzschwachen Gewebe
- Oralmedizin
- biomedizinische Technik

Struktur der Klinik

Professuren: 2
Beschäftigte: 100
• Ärzte: 18
• Wissenschaftler: 1
• Promovierende: 20

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Tumorchirurgie und rekonstruktive Chirurgie der Mundhöhle und des Gesichtes
- Traumatologie des Gesichtsschädels
- Chirurgie von Fehlbildungen des Gesichtsschädels und orthognathe Chirurgie
- Chirurgie entzündlicher Kieferknochenkrankungen
- dentoalveoläre Chirurgie
- Chirurgie angeborener Spaltfehlbildungen

Forschung

Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgischen Klinik liegt auf dem Gebiet der Tumorforschung, sowie in der Weiterentwicklung der rekonstruktiven Chirurgie des Fachbereiches. Orale Manifestationen als Ausdruck von Allgemeinerkrankungen werden als Brückenschlag zwischen Zahnmedizin und Medizin untersucht. Eine weitere Arbeitsgruppe widmet sich Digitalisierungsprojekten in Forschung und Lehre. Zudem ist die biomedizinische Forschung ein etablierter Wissenschaftsaspekt der Klinik.

Tumorforschung

- Rekonstruktion und Regeneration im ersatzschwachen Gewebe

Bei der mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Rekonstruktion im vorbestrahlten Gewebe mittels mikrovaskulär anastomosierter Transplantate entstehen in 3 - 20% der Fälle postoperative thromboembolische Komplikationen sowie Wund-

heilungsstörungen. Pathomorphologisch findet man eine Mediafibrosierung und eine Endothelschädigung sowie eine Überexpression proliferativer Zytokine im Übergangsbereich zwischen Transplantat und Lager. Da aktuelle Fibrosemodelle diese als einen fehlgeleiteten Rückgriff der embryonalen Geweberegeneration beschreiben, besteht dieser Forschungsschwerpunkt in der Analyse von hochkonservierten Transkriptionsfaktoren der Fibrogenese in vorbestrahltem Gewebe.

- Tumormimmunologie

Die Karzinogenese und Tumorprogression können als immunologisch vermittelte Prozesse im Sinn einer Toleranzinduktion gegenüber dem Tumor verstanden werden. Wir konnten aufzeigen, dass ein Zusammenhang zwischen erhöhter Tumormalignität und verstärkter M2-Makrophagen Polarisierung besteht. Darüber hinaus werden Regulationsmechanismen der Makrophagenpolarisierung analysiert. Zudem liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der Untersuchung der prognostischen und pathophysiologischen Bedeutung von Checkpoint Expression; diese wird im Rahmen eines DFG-geförderten Projektes untersucht. Hier konnte bereits eine verstärkte Expression der Immune Checkpoints PD-L1 und PD-L2 bei Mundhöhlenkarzinomen sowie eine Assoziation zwischen Tumorprogression und Checkpoint vermittelter systemischer Immuntoleranz gezeigt werden. Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen lokaler Immunsuppression und der malignen Transformation von Vorläuferläsionen des Mundhöhlenkarzinoms nachgewiesen werden. Dies wird aktuell in einer prospektiven multizentrischen Studie (PREDICT-OLP) weiter untersucht.

In einem vom Förderverein des Tumorzentrums Erlangen unterstützten Projekt werden zudem durch Einsatz von NanoString-Analysen die Expression von Immune Checkpoints in Gewebeproben und peripherem Blut von Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen untersucht.

Daneben wird an der Etablierung eines Immunoscores für eine verbesserte prognostische Beurteilung von Mundhöhlenkarzinomen und Neoplasien der Gesichtshaut gearbeitet. Im Rahmen dieses Projekts wird ein Next-Generation-Tissue-Microarray erstellt. Das Ziel ist die Ergänzung des TNM Score um immunologische Parameter sowie die Erkennung von Patientensubgruppen, welche besonders von einer adjuvanten Immuntherapie profitieren könnten.

Perspektivisch soll untersucht werden, ob sich eine "liquid-immuno-biopsy" von tumorspezifischer miRNA im peripheren Blut als diagnostischer Marker für Tumorrezidive und als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf eine Tumortherapie mit Checkpoint-Inhibitoren eignet. Die langfristige Vision besteht in der Evaluation einer neoadjuvanten low-dose Radioimmuntherapie als Induktions-

therapie vor definitiver chirurgischer Tumortherapie im Rahmen einer prospektiven Therapiestudie für Patienten mit Mundhöhlenkarzinomen.

Weiterhin arbeiten wir an der Entwicklung eines Multiple-Marker-Systems zur Frühdiagnose und dem Entartungspotential oraler Leukoplakien. Hierzu sollen mittels Next-Generation-Sequencing Gene und miRNAs identifiziert werden, die unmittelbar an der malignen Transformation von Leukoplakien beteiligt sind.

Regenerationsvorgänge im entzündeten und ersatzschwachen Gewebe

Da Zähne und Anteile des Kieferknochens Derivate des Neuroektoderms darstellen (kraniale Neuralleiste), verfügen Osteoblast-Progenitoren dieser Region über spezifische zelluläre Eigenschaften, z. B. eine besondere Plastizität. Ausgehend von der Modell-erkrankung MRONJ werden osteobiologische und osteoimmunologische Charakteristika und zugrundeliegende Signalwege vergleichend mit extrakranialen Geweben untersucht, um die Exklusivität dieser Erkrankungen in der Kiefer- und Gesichtsregion zu verstehen und die besondere zelluläre Plastizität für regenerative, medizinische Ansätze zu nutzen.

Oralmedizin

Chronisch-entzündliche Erkrankungen, wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Sklerodermie oder Multiple Sklerose, gehen mit einer gestörten Immunreaktion einher. Durch die steigende Inzidenz der Erkrankungen rückt deren Untersuchung, insbesondere hinsichtlich einer interdisziplinären Zusammenarbeit, zunehmend in den Fokus. Aktuelle wissenschaftliche Studien zeigen eine klare Assoziation von chronisch-entzündlichen Erkrankungen und dem Vorliegen einer Parodontitis. Jedoch ist ihre gegenseitige Beeinflussung mit einer möglichen Korrelation von Krankheitsschüben zu spezifischen Keimexpressionen wenig untersucht. Künftig sollen charakteristische Entzündungsmediatoren untersucht werden, um eine mögliche Verknüpfung zwischen dem oralen Biofilm und den Entzündungsreaktionen der systemischen Erkrankungen darzustellen.

Biomedizinische Technik

Unter dem Forschungsbereich biomedizinische Technik sind Forschungsprojekte zur Hart- und Weichgeweberegeneration, Einheilungsprozesse dentaler Implantate sowie zu Laseranwendungen zusammengefasst. Ein Forschungsschwerpunkt liegt auf der Modulation und Optimierung periimplantärer Gewebe im Rahmen der kaufunktionellen Rehabilitation mittels implantatgetragenen Zahnersatz. Dieses bezieht sich auf die präklinische und klinische Untersuchung neuer Techniken und Materialien zur Regeneration von Kieferdefekten und die Langzeitstabilität der Hart- und Weichgewebe nach Kieferaugmentation sowie auf die Regeneration periimplantärer

Weichgewebe und deren Einfluss auf die Gesundheit periimplantärer Strukturen. Im Rahmen einer drittmittelgeförderten Studie wird aktuell die Anwendung pluripotenter Stammzellen aus Nabelschnurgewebe in Kombination mit tMP zur Optimierung des periimplantären Hartgewebeangebotes evaluiert. Weiterhin untersuchen wir im Rahmen der gesteuerten Weichgeweberegeneration den zeitlichen Ablauf der Reperfusion und Vaskularisierung von freien Schleimhauttransplantaten und kollagenen Matrices. In Zusammenarbeit mit dem Bayerischen Laserzentrum (BLZ) wird außerdem die gewebespezifische Laserschirurgie untersucht. Der Schwerpunkt liegt hierbei in der Schonung von spezifischem Gewebe durch die berührungsfreie Gewebedifferenzierung bei Weich- und Hartgewebeschirurgie. In Kooperation mit dem BLZ arbeiten wir an dem Entwurf eines Sensor- und Prozessregelungskonzeptes, das den Laserabtrag gewebe selektiv reguliert.

Lehre

Die Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Zahnmedizin. Für Medizinstudierende wurden die Wahlfächer „Skills Lab Facial Surgery“ und „Microsurgical Skills Lab“ konzipiert. Im Rahmen dieses Kurses erlernen sie Grundlagen lokaler Lappenplastiken am Schweinemodell. Zudem werden theoretische und praktische Kenntnisse mikrochirurgischer Techniken vermittelt. Die Lehre der Zahnmedizin umfasst zudem digitale Lehrangebote, welche in Kooperation mit der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik des UKER sowie der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Klinikums rechts der Isar in München konzipiert wurden. Der durch die Virtuelle Hochschule Bayern (VHB) geförderte Kurs „eReconstruction“ ermöglicht es fachinteressierten Teilnehmerinnen und Teilnehmern, gebührenfrei Aspekte der plastisch-rekonstruktiven Chirurgie zu erlernen. Die Entwicklung der VHB-Kurse eRadiologie und eOralchirurgie bereits vor der Pandemie ermöglichten einen übergangslosen Wechsel der Präsenzlehre auf eine vollständige Abbildung der Lehrinhalte im virtuellen Raum im Rahmen der curricularen Lehre. Für Medizinstudierende besteht außerdem die Möglichkeit, Famulaturen sowie das Wahlfach „Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie“ im Praktischen Jahr zu belegen. Weiterhin werden (zahn-) medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Nobis CP, Kesting MR, Wolff KD, Frohwitter G, Rau A, Weitz J Development of a template tool for facilitating fibula osteotomy in reconstruction of mandibular defects by digital analysis of the human mandible. Clin Oral Investig 2020; 24(9): 3077-3083

Weber M, Söder S, Sander J, Ries J, Geppert C, Kesting M, Wehrhan F Craniofacial Osteosarcoma-Pilot Study on the Expression of Osteobiologic Characteristics and Hypothesis on Metastasis. Front Oncol 2020; 10 :745.

Weber M, Wehrhan F, Baran C, Agaimy A, Büttner-Herold M, Öztürk H, Neubauer K, Wickenhauser C, Kesting M, Ries J Malignant transformation of oral leukoplakia is associated with macrophage polarization. J Transl Med 2020; 18(1):11

Ries J, Wehrhan F, Baran C, Agaimy A, Danzer E, Bolzel S, Büttner-Herold M, Kesting M, Weber M Expression of the Immune Modulators of the PD-1: PD-L1 Axis in oral Leukoplakia Oncology Research and Treatment 2020; 43: 99-100

Weber M, Amann K, Homm A, Mueller S, Ries J, Geppert C, Preidl R, Kesting M, Wehrhan F Zoledronate Shifts Macrophage Polarization towards M1 in Vivo - An Animal Study on Wistar Rats Oncology Research and Treatment 2020; 43: 100-100

Poon KK, Wurm MC, Evans DM, Einarsrud MA, Lutz R, Glaum J Biocompatibility of (Ba,Ca)(Zr,Ti)O₃ piezoelectric ceramics for bone replacement materials. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2020; 108(4): 1295-1303

Rode C, Wyrwa R, Weisser J, Schnabelrauch M, Vučak M, Grom S, Reinauer F, Stetter A, Schlegel KA, Lutz R. Novel Resorbable Composite Material Containing Poly(ester-co-urethane) and Precipitated Calcium Carbonate Spherulites for Bone Augmentation-Development and Preclinical Pilot Trials. Molecules. 2020 Dec 28;26(1):102.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Glaum Department of Materials Science and Engineering Faculty of Natural Sciences NTNU, Trondheim

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

Prof. Dr. med. Frank Seifert, MHBA
Tel.: +49 9131 8544512
Fax: +49 9131 8534846
frank.seifert@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Schlaganfallforschung klinisch und experimentell
- Intensivmedizin
- Telemedizin
- Epilepsie
- Neuroimmunologie
- Schmerz und Kopfschmerz
- Autonomes Nervensystem
- Neuromuskuläres Zentrum
- Dystonien und Botulinumtoxintherapie
- Neuroonkologie

Struktur der Einrichtung

Professuren: 3
Beschäftigte: 312

- Ärzte: 75
- Wissenschaftler: 12 (davon drittmittelfinanziert: 9)
- Promovierende: ca. 30

Klinische Versorgungsschwerpunkte:

- Neurologische Notfallmedizin
- Vaskuläre Neurologie
- Neurologische Intensivmedizin
- Epilepsie - Epilepsiezentrum Erlangen (EZE)
- Neuroimmunologie
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Neurologische Schmerzmedizin
- Neuroonkologie
- Autonomes Nervensystem
- Klinische Neurophysiologie
- Neurosonologie
- Dystonie und Botulinumtoxintherapie
- Neurokognitive Störungen
- Telemedizin - Schlaganfallnetzwerk STENO (von unserer Klinik koordiniert)

Forschung

Die Neurologische Klinik zählt zu den größten in Deutschland und behandelt jährlich ca. 4.000 Patienten stationär und über 19.000 ambulante Patienten. Die Forschungsschwerpunkte der Neurologischen Klinik entsprechen der gesamten Breite des Fachgebietes. Sie sind im Folgenden im Detail dargestellt. Die Forschungsaktivitäten schlugen sich im Berichtszeitraum in mehr als 200, teils hochrangigen Publikationen nieder. Zudem

werden Projekte zur Verbesserung der Lehre durchgeführt.

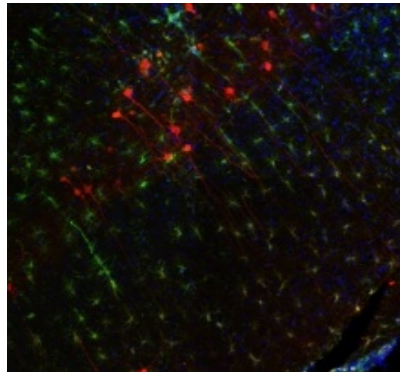


Fig. 1: Immunfluoreszenzfärbung von Astrozyten (grün) und Neuronen (rot) im Zentralnervensystem.

Schlaganfallforschung klinisch und experimentell

PI: Prof. Dr. H. Huttner, PD Dr. B. Kallmünzer, PD Dr. J. Kuramatsu
Pro Jahr werden in der Notfallambulanz über 7.000 Patienten untersucht. Nach einer umgehenden klinischen Einschätzung der medizinischen Problematik werden eine adäquate Notfalldiagnostik und gegebenenfalls eine sofortige Therapiemaßnahme eingeleitet. Die Neurologische Klinik ist an führenden prospektiven, klinischen Studien zur Akuttherapie und Sekundärprävention beteiligt. Das Screening und der Studieneinschluss von Patienten erfolgt unmittelbar in der Notfallambulanz oder während der Behandlung auf der Stroke Unit. Ferner werden Patientendaten zum Thema Schlaganfall systematisch in Klinik-interne Register überführt – eng vernetzt mit dem Telekonsilnetzwerk „STENO“ –, um wichtige wissenschaftliche Fragestellungen zu bearbeiten. Auf den 14 Überwachungsbetten der Schlaganfallstation werden im Jahr über 1.400 Patienten behandelt. Neben einer optimalen klinischen Versorgung (> 25% Thrombolyserate) werden auch viele wissenschaftliche Studien durchgeführt. Schwerpunkte bilden dabei Untersuchungen zur Thrombolyse und rekanalisierenden Therapie bei ischämischem Schlaganfall und zur Sekundärprophylaxe nach kardialer Embolie.

Intensivmedizin

PI: PD Dr. J. Kuramatsu, Prof. Dr. H. Huttner
Jährlich werden über 400 Patienten auf unserer spezialisierten 12-Betten neurologischen Intensivstation mittels aktuellster Technik und Behandlungskonzepten behandelt. Das therapeutische Hauptziel, einer Vermeidung von sekundären Hirnschäden, in Patienten mit schwerem Schlaganfall, intrakranieller Blutung, Meningitis, und Status epilepticus wird unterstützt durch fortschrittliche klinische und translationale Forschungsprojekte. Neue Behandlungskonzepte werden hierbei kollaborativ durch multizentrische Studien und „investigator-initiated trials“ validiert, welche Leitlinienempfehlungen beeinflussen haben

und werden. Aktuelle wissenschaftliche Projekte vereinen große individuelle Patientendaten Meta-Analysen, randomisiert kontrollierte Studien, Ziel-Trial Emulationen, und Biobanken. Wesentliche Schwerpunkte bestehen in der klinischen Forschung zu schweren Schlaganfällen, Hirnblutungen, Hirnhautentzündungen und Anfallsleiden. In diesen Gebieten zielen wir auch auf den Transfer aus grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen. Konkrete aktuelle Forschungsfelder beziehen sich auf noch als experimentell einzustufende Therapieverfahren, wie die intraventrikuläre Fibrinolyse, antiödematöse Therapieansätze inklusive multimodales Monitoring und Hypothermiebehandlung bei Schlaganfall.

Telemedizin

PI: PD Dr. B. Volbers

Seit 2007 leitet und koordiniert die Neurologische Klinik das Schlaganfallnetzwerk mit Telemedizin in Nordbayern (STENO), welches drei Schlaganfallzentren sowie 18 regionale, telemedizinisch angebundene Kliniken umfasst. 2011 wurde STENO als einziges Netzwerk seiner Art nach der internationalen Norm DIN EN ISO 9001:2008 für sein netzwerkweites Qualitätsmanagement zertifiziert. STENO sichert für ca. 12.000 Schlaganfallpatienten pro Jahr die flächendeckende Versorgung in der Region Nordbayern und Südhüttingen auf höchstem Niveau und ist Teil der medizinischen Regelversorgung. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte umfassen sowohl die akute Schlaganfalltherapie inkl. Thrombolyse und mechanischer Thrombektomie wie auch sekundärprophylaktische Aspekte, die Diagnostik und Therapie intrazerebraler Blutungen inkl. sekundärer Ödementwicklung sowie die netzwerkweite Versorgungsforschung.

Epilepsie

PI: Prof. Dr. H.M. Hamer

Das Epilepsiezentrum ist ein Zentrum der höchsten Versorgungsstufe und gehört zu den größten universitären Zentren in Deutschland. Wissenschaftliche Schwerpunkte sind:

- 1) Versorgungsforschung,
- 2) invasive Elektrophysiologie, inkl. single unit activity
- 3) quantitatives EEG bei Epilepsie und Encephalopathie,
- 4) automatische Anfallsdetektion,
- 5) Magnetencephalographie in der Prächirurgie,
- 6) Epilepsie bei ZNS-Malformationen,
- 7) epileptologische Telemedizin,
- 8) neuroimmunologische Prozesse bei Epilepsie,
- 9) Geschichte der Epileptologie.

Förderung: EU, DFG, Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

Neuroimmunologie

PI: Prof. Dr. V. Rothhammer

Die Forschungsgruppe Neuroimmunologie befasst sich in klinischen Forschungsprojekten mit der Entwicklung und Validierung neuer Biomarker bei

Patienten mit neuroimmunologischen Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose. Diese Untersuchungen werden eng verzahnt mit präklinischer experimenteller Forschung, in denen der Einfluss von Umweltfaktoren, des Mikrobioms und des endogenen Metabolismus auf Entzündungsprozesse im Zentralnervensystem beleuchtet wird. Besonderer Fokus unserer durch nationale und internationale Gremien unterstützten Forschung (u. a. DFG Heisenberg Grant, ERC Starting Grant HICI, DFG Transregio SFB274, IITs) liegt hierbei auf Gliazellen und deren transkriptioneller und epigenetischer Regulation. Ziel unserer Forschung ist, durch ein besseres Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen innovative Therapieansätze für akute und chronische Entzündungserkrankungen des Nervensystems zu entwickeln.

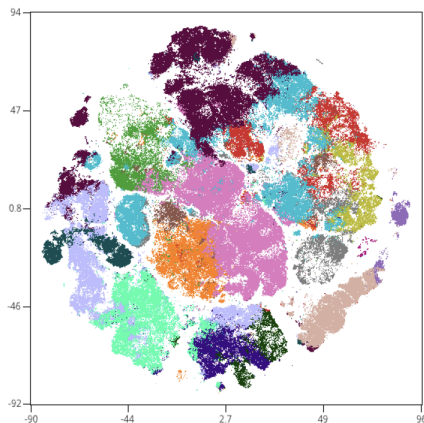


Fig. 2: Multiparametrischer t-SNE Plot von Immunzellen im peripheren Blut bei Multipler Sklerose.

Schmerz und Kopfschmerz

PI: Prof. Dr. F. Seifert

Die Forschungsgruppe beschäftigt sich mit den neuronalen Grundlagen von sensorischen, neurovegetativen und kognitiven Prozessen bei Schmerzkrankungen (neuropathischer Schmerz, Kopfschmerz) und bei Patienten mit zerebralen Läsionen bei Schlaganfall und Multipler Sklerose. Dabei werden psychophysische und autonome Messungen in Kombination mit Methoden der funktionellen und strukturellen Neurobildgebung – wie dem Voxelbasierten Läsions-Symptom Mapping (VLSM), der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRI) und der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) – angewendet.

Autonomes Nervensystem

PI: PD Dr. J. Köhn

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe ANS liegt in der Untersuchung zentraler und peripherer Kontrollmechanismen des autonomen Nervensystems. Durch quantitative und qualitative Testung der autonomen kardiovaskulären Modulation evaluieren wir mögliche Einschränkungen durch strukturelle ZNS Defekte bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall, Subarachnoidalblutung und Epilepsie. Zudem werden Small-Fiber-Neuropathien durch quantitative Testung des Temperaturempfindens besser charakterisiert und die Wertigkeit automatisierter Pupillometrie bei Patienten auf der neurologischen Intensivstation untersucht.

Neuromuskuläres Zentrum

PI: Dr. M. Türk, Dr. C. Möbius

Das neuromuskuläre Zentrum mit diversen Spezialambulanzen und neurohistologischem Labor ist eine interdisziplinäre Einrichtung zur

fachübergreifenden Diagnosestellung, Behandlung und Erforschung neuromuskulärer Erkrankungen. Die neuromuskuläre Forschung an der Neurologischen Klinik umfasst folgende Schwerpunkte:

- 1H- und 23Na-MRT bei Muskelerkrankungen
- 3D-Sonographie bei Neuropathien
- Registerstudien und Muskelsonographie bei Motoneuronerkrankungen

Dystonien und Botulinumtoxintherapie

PI: Dr. C. Möbius

Ziel unserer vorwiegend klinisch orientierten Forschung ist es, die ambulante Versorgung von Patienten mit dystonen Bewegungsstörungen oder spastischem Syndrom zu verbessern. Hierzu gehört die Teilnahme an mehreren multizentrischen klinischen Studien, aktuell vor allem zur Verlaufsbeobachtung von Patienten mit spastischen Syndromen unter Therapie mit Botulinumtoxin. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Identifikation beteiligter Muskeln bei zervikaler Dystonie mittels Verwendung des hochauflösenden Ultraschalls und der sonographiegestützten Elektromyographie.

Neuroonkologie

PI: PD Dr. M. Uhl

Die Neuroonkologie kümmert sich interdisziplinär vernetzt um Patienten mit Hirntumoren. Neben der der alltäglichen Patientenversorgung ist der wissenschaftliche Schwerpunkt den Patienten attraktive Therapiestudien anbieten zu können. Insbesondere translationale Immuntherapiestudien der Phase II und III stehen hierbei im Fokus der wissenschaftlichen Aktivitäten.

Lehre

Die Neurologische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Humanmedizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Querschnittsfächer Q4 (Immunologie/ Infektiologie), Q8 (Notfallmedizin) und Q14 (Schmerzmedizin). Es werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Kuramatsu JB et al. Association of Surgical Hematoma Evacuation vs Conservative Treatment With Functional Outcome in Patients With Cerebellar Intracerebral Hemorrhage. JAMA. 2019 Oct 8;322(14):1392-1403.

Diener HC et al. Dabigatran for Prevention of Stroke after Embolic Stroke of Undetermined Source. N Engl J Med. 2019 May 16;380(20):1906-1917.

Campbell BCV et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2019 Jul 13;394(10193):139-147.

Thomalla G et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet. 2020 Nov 14;396(10262):1574-1584.

Tsakanis T, Beyer T, Nirschl L, Linnerbauer M, Grummel V, Bussas M, Tjon E, Mühlau M, Korn T, Hemmer B, Quintana FJ, Rothhammer V. Aryl Hydrocarbon Receptor Plasma Agonist Activity Correlates With Disease Activity in Progressive MS. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020 Dec 24;8(2):e933.

Walther K, Volbers B, Erdmann L, Dogan Onugoren M, Gollwitzer S, Kasper BS, Kurzbuch K, Lang J, Schwab S, Schwarz M, Hamer HM. Psychological long-term outcome in patients with psychogenic nonepileptic seizures. Epilepsia. 2019 Apr;60(4):669-678.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. F. J. Quintana, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. Jorge Ivan Alvarez, University of Pennsylvania, Pennsylvania, USA

Prof. Bernhard Staresina, University of Birmingham, Birmingham, UK

Prof. Simon Hanslmayr, University of Glasgow, Glasgow, UK

Prof. M. Grosse-Wentrup, Universität Wien, Österreich

Neurologische Klinik

Molekular-Neurologische Abteilung

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539324
Fax: +49 9131 8536597
www.molekulare-neurologie.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Jürgen Winkler

Ansprechpartnerin

Jasmin Burczyk/Andrea Weitzenfelder
Tel.: +49 9131 8539324
Fax: +49 9131 8534672
mn-sekretariat@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- neurodegenerative Erkrankungen
- translationale Neurowissenschaften
- klinische Forschung und Entwicklung

Struktur der Abteilung

Professuren: 2
Beschäftigte: 20
• Ärzte: 7
• Wissenschaftler: 3
(davon drittmittelfinanziert: 2)
• Promovierende: 7

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- universitäre Spezialambulanz für neurodegenerative Bewegungserkrankungen
- Zentrum des nationalen Kompetenznetzes Parkinson und Europäisches Huntington-Studienzentrum
- seltene erbliche Bewegungserkrankungen
- atypische Parkinson-Syndrome

Forschung

Die Molekular-Neurologische Abteilung beschäftigt sich mit der Erforschung der zellulären, verhaltensbiologischen und pathologischen Veränderungen neurodegenerativer Erkrankungen. Moderne Stammzelltechnologien sind ein wichtiger Bestandteil der patientennahen Grundlagenforschung. Die universitäre Spezialambulanz versorgt nicht nur Patienten mit neurodegenerativen Bewegungserkrankungen, sondern hat auch zum Ziel, die Diagnostik und Versorgung für diese Patienten zu verbessern. Diese Betreuung ist eingebunden in unterschiedliche, international verknüpfte, krankheitsspezifische Studienprojekte. Darüber hinaus werden medizinisch-technische Anwendungen zur optimierten Diagnostik und objektivem Monitoring bei Patienten mit Bewegungserkrankungen in interdisziplinären Konsortien entwickelt.

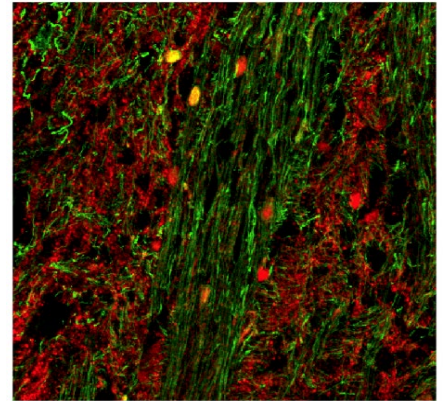
Neurodegenerative Erkrankungen

Die neurowissenschaftlichen Schwerpunkte der Abteilung fokussieren sich auf die Stammzellbiologie sowie neurodegenerativen Mechanismen beim sporadischen Parkinson-Syndrom, der Multisystematrophie (MSA), der

Huntington-Erkrankung und der hereditären spastischen Spinalparalyse. Neuroregenerative Prozesse mit Schwerpunkt auf die adulte 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 dieser Erkrankungen untersucht. Komplementär wird das Zusammenspiel von intra- und extrazellulären Mechanismen bei Synukleinopathien analysiert, um die Entstehung des idiopathischen Parkinson-Syndroms und der MSA besser zu verstehen. Hier spielen lysosomale Abbauelemente und Autophagie eine zentrale Rolle, die möglicherweise die Ausbreitung von pathologischen alpha-Synuklein beschleunigt. Der Einfluss von Umweltfaktoren, wie dem oxidativen Stress, wird in präklinischen Modellen genauso untersucht wie positive Effekte, die durch vermehrte körperliche Bewegung erzielt werden können. Die Verknüpfung zwischen neurodegenerativen Prozessen und inflammatorischen Mechanismen im Zentralnervensystem (ZNS) stellt einen weiteren Schwerpunkt dar.

Translationale Neurowissenschaften

Eine Biobank für spezifische „induzierte pluripotente Stammzellen (iPSC)“ wurde aufgebaut und wird u. a. im Rahmen des bayerischen Forschungsnetzwerkes (ForIPS und ForInter) weiterentwickelt. Die Generierung neuer Nervenzellen ist, ausgehend von diesen Stammzellen, im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen verändert. Zahlreiche Befunde weisen auf eine Mitbeteiligung der adulten Neurogenese bei nicht-motorischen Symptomen hin. Zusätzlich werden neu entstandene Myelin-bildenden Oligodendrozyten analysiert, da atypische Parkinson-Syndrome, wie die Multisystematrophie, eine ausgeprägte Demyelinisierung aufweisen. Durch zell- und molekularbiologische Techniken wird versucht, die Proteinaggregation, -degradation sowie extrazelluläre Sekretionsmechanismen von alpha-Synuklein bei typischen und atypischen Parkinson-Syndromen besser zu verstehen. Veränderungen im Proteinabbau können in neuronalen und glialen Zellen zu schweren Schädigungen führen. Deshalb stehen die molekularen Ursachen, als auch mögliche therapeutische Ansätze, die einen gesteigerten Proteinumsatz im Lysosomen hervorrufen, im Zentrum der experimentellen Arbeit. Durch die umfassende Analyse der zellulären und molekularbiologischen Prozesse ergibt sich die einzigartige Möglichkeit, die molekulare Pathogenese bei neurodegenerativen Erkrankungen besser zu verstehen und betroffene Patienten auf individueller Basis zu analysieren. Die translationalen neurowissenschaftlichen Arbeiten werden in mehreren interdisziplinären Projekten gefördert. Förderung: DFG, BMBF, Bayerisches Staatsministerium für Wirtschaft und Medien, Energie und Technologie, Bayerisches Staatsministerium für Bildung und Kultur, Wissenschaft und Kunst, IZKF, Michael J. Fox Foundation.



Alpha-Synuklein Aggregation (rot) in neuronalen Zellen (Synapsin: grün) im Bereich des basalen murinen Vorderhirns/Thalamus.

Klinische Forschung und Entwicklung

In der Ambulanz für Bewegungsstörungen und dem Zentrum für Seltene Bewegungserkrankungen liegt der Schwerpunkt auf der klinisch-neurowissenschaftlichen Erforschung des idiopathischen Parkinson-Syndroms sowie seltener Parkinson-Syndrome (Progressive supranukleäre Paralyse (PSP) und Multisystematrophie (MSA)). Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erforschung seltener hyperkinetischer Bewegungsstörungen wie der Huntington Erkrankung sowie seltener, erblich degenerativer Motoneuronerkrankungen wie der Hereditären Spastischen Spinalparalyse. Die Ambulanz soll neben der Diagnostik und Therapie als universitäres Zentrum in enger Kooperation mit den niedergelassenen Kollegen für die Region eine kontinuierliche Betreuung der Patienten gewährleisten. Insbesondere beteiligen wir uns an zahlreichen nationalen und internationalen Studienregistern (z.B. für die Huntington Erkrankung und die PSP). Darüber hinaus nehmen wir aktiv an innovativen Arzneimittelprüfungen (Antisense Oligonukleotide; ASO) teil. Gemeinsam mit der neuen Professur für Funktionelle Neurochirurgie und Stereotaxie (Prof. Dr. T. Kinfe) konnte erfolgreich die tiefe Hirnstimulation wieder am Standort etabliert werden.

Der wissenschaftliche Fokus lag in der Erforschung neuer Biomarker zur besseren Differenzialdiagnose von Bewegungserkrankungen, aber insbesondere auch die Evaluierung hochsensitiver Progressionsparameter. Zudem werden die Effekte von gezielter Bewegungstherapie beim Parkinson-Syndrom erforscht. Folgende Projekte sind von Bedeutung:

- Differenzialdiagnose der MSA mittels 3T und 7T MRT in enger Kooperation mit der Abteilung für Neuroradiologie
- Verlaufsbeurteilung des idiopathischen Parkinson-Syndroms mit Hilfe nicht-motorischer Symptome wie Anhedonie und Obstipation (Mikrobiom) unterstützt durch die Adalbert-Raps-Stiftung
- sensor-basierte Ganganalyse als früher differenzialdiagnostischer Biomarker und Verlaufparameter der Huntington Erkrankung

(Huntington-Stiftung der Deutschen Huntington-Hilfe e.V.)

- sensor-basierte Analyse hyperkinetische Bewegungsstörungen zur differenzialdiagnostischen Einordnung

- sensor-basiertes Monitoring der Gangstörung bei Patienten mit Hereditärer Spastischer Paraplegie (BMBF-Projekt „treatHSP“)

- Validierung digitaler Mobilitätseindpunkte und –messverfahren unter Einsatz tragbarer Sensorgeräte – die klinische Validierungsstudie „Mobilise-D“ (EU-Projekt, Innovative Medicines Initiative), <https://www.mobilise-d.eu/>

- MOBILITY APP: Physiotherapie bei atypischen Parkinson-Syndromen im klinischen Setting und im Alltag (D-A-CH-Projekt)

- Entwicklung digitaler Signaturen des spastischen Gangbilds: selbstlernende Algorithmen zur Berechnung von klinisch relevanten Gangparametern (gefördert vom Förderverein für HSP-Forschung e.V., <https://hsp-hilfe.de/foerderprojekt-gaitlab-ganganalyse/>)

- Individualisiertes, digitales Bewegungstraining beim Parkinson-Syndrom“ (gefördert von der Manfred-Roth-Stiftung und der Forschungstiftung Medizin des Universitätsklinikums Erlangen)

- Monitoring im häuslichen Umfeld (Projekt „FallRiskPD“, Medical Valley Award)

Die Bewegungsanalyse-/therapie-Projekte werden in enger Kooperation mit dem Machine Learning and Data Analytics Lab (Prof. Bjoern Eskofier, Dr. Felix Kluge), der Firmen Portables GmbH und Portables HealthCare Technologies GmbH sowie der Deutschen Parkinson-Vereinigung - Regionalgruppe Erlangen (Christine Enders, Wolf-Jürgen Aßmus) durchgeführt. Hervorzuheben ist das EU-Projekt Mobilise-D, das sich zum Ziel gesetzt hat, Bewegungseinschränkungen bei insgesamt 2400 Patienten im Alltag mittels tragbarer Sensorik zu messen. Dem Konsortium gehören 34 universitäre Zentren an, die in fünf Jahren (2019-2024) einen sog. digitalen Biomarker bei EMA und FDA zur Zulassung bringen wollen, um diesen als objektiven Endpunkt in klinischen Studien einsetzen zu können (Projektleiter PD Dr. Heiko Gaßner, Prof. Dr. Jürgen Winkler). Das in der Abteilung entwickelte Konzept für digitales Bewegungstraining wurde 2020 mit dem Hertie-Preis für Engagement und Selbsthilfe ausgezeichnet (PD Dr. Heiko Gaßner).

Neue MRT Sequenzen eröffnen den Weg der Differenzialdiagnose von Parkinson-Syndromen insbesondere der MSA (Lambrecht et al.; 2020). Anhedonie und Obstipation als frühe nicht-motorische Symptome des idiopathischen Parkinson-Syndroms liefern möglicherweise einen prädiktiven Wert in der Verlaufsbeurteilung (Anhedonie). Das Mikrobiom zeichnet sich bei Parkinson-Patienten durch defizitäre probutyrogene Taxe aus. Hier ist ein möglicher therapeutischer Angriffspunkt gegeben (Cosma –Grigorov et al., 2020).

Die sensor-basierte Ganganalyse ist bei der Huntington Erkrankung als gut einsetzbarer technische Biomarker in der Beurteilung des Krankheitsstadiums und der motorischen Defizite geeignet (Gaßner et al., 2020). Im Zentrum für seltene Bewegungserkrankungen konnten zahlreiche seltene hyperkinetische Bewegungsstörungen ursächlich aufgeklärt werden (z.B. McLeod-Syndrom (1:10.000.000), ERCC4 induzierte Chorea) und die Fälle in nationalen Fallserien zur besseren Einordnung dieser Erkrankungen partizipieren.

Lehre

Die Molekular-Neurologische Abteilung beteiligt sich neben der curricularen Lehre im Bereich der Neurologie auch intensiv an der interdisziplinären Ausbildung von Studierenden und Promovierenden in klinisch-biologischen (Molekulare Medizin, Medizinische Fakultät) und klinisch-technologischen (Medizintechnik, Technische Fakultät) Studiengängen. In diesem Sinne konnte auch der Schwerpunkt Neurowissenschaften im Interdisciplinary Center of Neuroscience unterstützt, ein medizinisch-technisches Projekt in einen GK-Antrag eingebracht sowie ein neurowissenschaftliches GK (GRK 2162: Entwicklung und Vulnerabilität des Zentralnervensystems; s. eigener Bericht) erfolgreich mit eingeworben werden.

Im Rahmen der Betreuung wissenschaftlich-akademischer Arbeiten werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische, physiotherapeutische, sportwissenschaftliche, ingenieurwissenschaftliche und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Publikationen

Regensburger M, Minakaki G, Kettwig M, Huchzermeyer C, Eisenhut F, Haack TB, Kohl Z, Winkler J (2020), Novel Biallelic CTSD Gene Variants Cause Late-Onset Ataxia and Retinitis Pigmentosa. *Mov Disord* 35:1280-1282, 10.1002/mds.28106.

Cosma-Grigorov A, Meixner H, Mrochen A, Wirtz S, Winkler J and Marxreiter F (2020) Changes in Gastrointestinal Microbiota Composition in PD—A Pivotal Role of Covariates. *Front. Neurol.* 11:1041. doi: 10.3389/fneur.2020.01041

Gaßner H, Sanders P, Dietrich A, Marxreiter F, Eskofier BM, Winkler J, Klucken JJ; Clinical Relevance of Standardized Mobile Gait Tests. Reliability Analysis Between Gait Recordings at Hospital and Home in Parkinson's Disease: A Pilot Study. *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1763-1773.

Lambrecht V, Hanspach J, Hoffmann A, Seyler L, Mennecke A, Straub S, Marxreiter F, Bäuerle T, Laun FB, Winkler J.; Quantitative susceptibility mapping depicts severe myelin deficit and iron deposition in a transgenic model of multiple system atrophy. *Exp Neurol.* 2020 Apr 14;329:113314.

Wanner P, Winterholler M, Gaßner H, Winkler J, Klucken J, Pfeifer K, Steib S (2020). Acute exercise following skill practice promotes motor memory consolidation in Parkinson's disease. *Neurobiology of Learning and Memory* 178; 107366.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. F. H. Gage, Laboratory of Genetics-Gage, The Salk Institute for Biological Studies, La Jolla: USA

Prof. Dr. B. Bloem, Radboud University Medical Center, Nijmegen: Niederlande

Prof. Dr. E. M. Masliah, Department of Neurosciences, University of California, San Diego, La Jolla: USA

Prof. Dr. G. Wenning, University Hospital of Innsbruck, Innsbruck: Österreich

Prof. Dr. R. Krüger, University of Luxemburg, Luxemburg: Luxemburg

Nuklearmedizinische Klinik

Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8533411
Fax: +49 9131 8539262
www.nuklearmedizin.uk-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

- Arbeitsgruppe: Imaging and Physics
- Arbeitsgruppe: Molekulare Bildgebung und Radiochemie
- Arbeitsgruppe: Translational Nuclear Medicine

Struktur der Klinik

Professuren: 2
Beschäftigte: 45
• Ärzte: 9
• Dozenten: 5
• Forschende: 10
• (davon drittmittelfinanziert: 4)
• Promovierende: 9

Klinische Versorgungsschwerpunkte Sämtliche nuklearmedizinische diagnostische oder therapeutische Verfahren

Forschung

Arbeitsgruppe Imaging and Physics

PI: P. Ritt

Bei der Diagnostik mittels nuklearmedizinischer Bildgebung werden Stoffwechselfunktion sowie Expression und Aktivität von Proteinen in vivo dargestellt. Hierbei wird die Verteilung des Radiotracers, einer radioaktiven Substanz, im Körper gemessen. Die hierfür genutzten Modalitäten sind SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) und PET (Positron Emission Tomography). Durch Kombinationsgeräte aus funktionaler (PET, SPECT) und anatomischer (CT, MRT) Bildgebung wird die Sicherheit der Diagnose verbessert (SPECT/CT, PET/CT, PET/MRT).

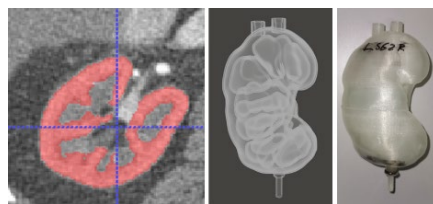
Bei der therapeutischen Nuklearmedizin werden Radiopharmaka zur gezielten Bestrahlung von Gewebe angewandt, insbesondere bei onkologischen Fragestellungen. Typ und verabreichte Dosis des Radiopharmakons werden patientenindividuell auf Basis einer Risiko-Nutzen-Analyse festgelegt. Hierfür ist insbesondere die Ermittlung der Strahlungsdosis auf Tumore und gesunde Organe essentiell (Dosimetrie).

Die Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe sind die Weiterentwicklung der nuklearmedizinischen Bildgebung und die Verbesserung der bildbasierten Dosimetrie. Hierbei wird

intensiv mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung (FAU), dem Institute for Multiscale Simulation (FAU), der Ostbayerisch-Technischen Hochschule Amberg-Weiden und Siemens Healthineers Molecular Imaging kooperiert. Über den gesamten Berichtszeitraum wurden einzelne Forschungsprojekte durch Siemens Healthineers gefördert.

Bei der SPECT wird die Bildqualität durch Absorption und Streuung von Photonen, den Partialvolumeneffekt (PVE) und Bewegungsartefakte negativ beeinflusst. Insbesondere verschlechtern diese Effekte die Genauigkeit der Quantifizierung von Radioaktivitätskonzentrationen in absoluten Einheiten (z. B. Kilobecquerel pro Milliliter). Die Arbeitsgruppe evaluiert neue Anwendungen und Grenzen der Quantifizierung.

Sowohl PET als auch SPECT weisen eine relativ geringe Ortsauflösung auf, als Folge wird die Anreicherung eines Radiotracers falsch gemessen für Strukturen die kleiner als ~1 cm sind. In Abhängigkeit von weiteren umliegenden Strukturen wird die Radiotracer-Menge im Bild entweder über- oder unterschätzt (Partialvolumeneffekt). Um dies zu korrigieren können Modellierungen mittels entsprechender Software-Algorithmen durchgeführt werden. Die Arbeitsgruppe erstellt für die Validierung entsprechender Software vor einem klinischen Routineeinsatz, patientenspezifische Organphantome (Testkörper), basierend auf segmentierten CT oder MRT-Aufnahmen. Die Phantome werden mittels 3D-Druck gefertigt und für die Validierungsmessungen mit radioaktiver Flüssigkeit befüllt. Hierdurch wird sichergestellt, dass neue Algorithmen anhand realitätsnaher Tests geprüft werden.



Patientenspezifisches Nierenphantom. Zunächst wird der entsprechende Bereich im CT-Bild des Patienten segmentiert (links), danach wird das Model mittels Software nachbearbeitet (Mitte) und letztendlich mittels 3D-Druck gefertigt (rechts).

Bildbasierte Dosimetrie nuklearmedizinischer Therapien werden bisher nur für einzelne volumes of interest (VOI), z. B. Organe oder Tumore, durchgeführt. Hierdurch wird die Dosis (gemessen in der Einheit Gray) nur als Mittelwert über die gesamte VOI bestimmt. Informationen über Inhomogenität der Dosisverteilung innerhalb einer VOI sind damit nicht verfügbar und in die in der konventionellen Strahlentherapie etablierte Techniken wie Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) sind nicht anwendbar. Die Arbeitsgruppe entwickelt Methoden, um Dosiswerte pro Voxel und damit DVH zu errechnen. Hierzu werden beispielsweise Simulationen des Strahlungstransports (Monte-

Carlo) eingesetzt.

Molekulare Bildgebung und Radiochemie

PI: O. Prante

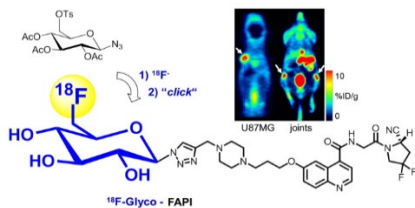
Nuklearmedizinische in-vivo-Diagnostik beruht auf der bildlichen Darstellung der Verteilung radioaktiv markierter Substanzen, der so genannten Radiopharmaka, im Körper von Patienten. Für die Verteilung der Radiopharmaka im Körper sind ihre Interaktionen mit den Funktionsproteinen des Organismus verantwortlich; deshalb lassen sich mit nuklearmedizinischen Verfahren, wie beispielsweise der PET, Rückschlüsse auf die Krankheiten begleitende oder auch verursachende Stoffwechselstörungen ziehen. Für diese Verfahren der funktionellen Bildgebung hat sich seit einigen Jahren der Begriff der molekularen Bildgebung eingebürgert.

Die Forschungsschwerpunkte der Professur für Molekulare Bildgebung und Radiochemie sind die Entwicklung neuer radiochemischer Methoden für die Herstellung von Radiopharmaka, die präklinische Charakterisierung neuer Radiopharmaka in vitro und in vivo sowie die Translation neuer Radiopharmaka in die Klinik für die Anwendung am Patienten. In den Forschungslaboren im Translational Research Center (TRC) des Universitätsklinikums sind im Berichtszeitraum u.a. Arbeiten über die Entwicklung neuer F-18-markierter Neuropeptid-Y1-Rezeptorliganden erfolgt, die für die PET-Diagnostik des Mammakarzinoms zunächst im Tiermodell bewertet wurden. In einem weiteren DFG-geförderten Projekt wurden neue Radiopharmaka für die Diagnostik des Prostatakarzinoms entwickelt, indem Liganden, die an das Prostata-spezifische Antigen (PSMA) binden, mit F-18-markierten Glycosylresten konjugiert wurden. Diese Methodik führt zu Radiopharmaka, die eine verbesserte Nieren-Auswaschung besitzen und somit die Bildgebung von Tumoren im Bereich der Niere verbessern können.

Im Jahr 2020 gelang unserer Arbeitsgruppe die erste Synthese eines F-18-markierten FAP-Inhibitors, der im Vergleich mit Ga-68-FAPI-04 in tierexperimentellen Studien evaluiert wurde (siehe Abbildung). F-18-Glyco-FAPI bindet in fibrotischem Gewebe und zeigt eine erhöhte Aufnahme in Gelenke, so dass dieses PET-Radiopharmakon für die Diagnostik der rheumatoiden Arthritis eine Weiterentwicklung darstellen kann. Die Entwicklung aller neuen Radiotracer wird präklinisch mit Hilfe der Kleintier-PET-Bildgebung leistungsstark unterstützt.

Die radiopharmazeutischen Projekte wurden durch die DFG gefördert und finden in enger Kooperation mit dem Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie (Naturwissenschaftliche Fakultät) statt. Seit 2020 fördert das BMBF den BICRA-Forschungsverbund, (Kooperation mit der Uni Würzburg und der Uni Münster), in dem unsere Arbeitsgruppe die Entwicklung schneller und zielgerichteter Radiopharmaka vorantreibt. Des Weiteren unterstützt die FAU unsere

radiopharmazeutischen Forschungsprojekte im Rahmen der Emerging Field Initiative (EFI). Die Professur für Molekulare Bildgebung und Radiochemie betreibt die GMP (Good Manufacturing Practice)-Radiopharmazie der Nuklearmedizinischen Klinik und besitzt die Herstellerlaubnis für Radiopharmaka (gemäß §13 AMG). Zurzeit werden sieben verschiedene Radiopharmaka, vorwiegend für die Tumordiagnostik, für die Anwendung in der Klinik hergestellt. Über die translationale Forschung ist es uns im Berichtszeitraum erfolgreich gelungen, ^{68}Ga -FAP-04 und ^{18}F -PSMA-1007 für die Diagnostik fibrotischer Erkrankungen und des Prostatakarzinoms für die Anwendung am Patienten zur Verfügung zu stellen. Die translationalen Forschungsprojekte unserer Arbeitsgruppe entwickeln innovative Radiopharmaka für die Diagnostik und die Radiotherapie, die über Herstellungsprozesse in der GMP-Radiopharmazie zeitnah für die Anwendung am Patienten verfügbar gemacht werden können.



Radiosynthese des F-18-fluorglycosylierten FAP-Inhibitors: Eine Click-Chemie-basierte Markierungsmethode macht erstmals einen F-18-markierten Radiotracer für die Diagnostik fibrotischer Erkrankungen zugänglich.

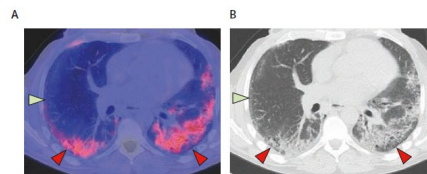
Arbeitsgruppe: Translational Nuclear Medicine

PI: Christian Schmidkonz

Die Arbeitsgruppe Translational Nuclear Medicine beschäftigt sich mit der Translation präklinisch entwickelter Methodik in die klinische Molekulare Bildgebung und Radiotherapie.

Radioliganden, die an das prostate-specific membrane antigen (PSMA) binden, haben die Diagnostik des Prostatakarzinoms und seiner Rezidive revolutioniert. Bisher gab es einschlägige Substanzen nur für die vergleichsweise kostspielige PET. Im Rahmen einer Kooperation mit den Firmen Progenics (Tarrytown, NY, USA) und ROTOP (Dresden) steht der Klinik mit dem Tc-99m-MIP 1404 ein Radiopharmakon für die SPECT/CT zur Verfügung. Dieses bisher nicht zugelassene Produkt konnte unter Maßgabe des §13(2b) AMG klinisch eingesetzt werden. Die durch die Arbeitsgruppe vorgenommene Analyse der primär aus klinischen Gründen erhobenen Bildgebungsdaten führte zu einer Vielzahl von Publikationen, die für den klinischen Einsatz der Substanz und derzeit geplante Zulassungsstudien einen wichtigen Ausgangspunkt liefern. Bisher bei rheumatologischen Krankheiten eingesetzte nuklearmedizinisch-diagnostische Verfahren erfassen vor allem deren akut-entzündliche Aktivität. An das fibroblast activating protein (FAP) bindende PET-Tracer adressieren das bindegewebige Stroma von Tumoren und sind primär für die onkologische Diagnostik entwickelt worden. In Erlangen werden sie auch für die Darstellung fibrotisch aktivierter Prozesse bei rheumatischen Erkrankungen eingesetzt, da diese erheblichen Krankheitswerte haben und mit neuen Substanzen auch therapeutisch adressierbar sind. Erste wissenschaftliche Arbeiten der Arbeitsgruppe belegen diesen Paradigmen-

wechsel von einer eher unspezifischen Entzündungsdarstellung zu einem pathogenetisch orientierten Fibroseimaging.



^{68}Ga FAPI PET/CT zur Diagnostik der Systemischen Sklerose assoziierter Lungenfibrose

^{68}Ga -FAP-04-PET/CT bei Patienten mit systemischer Sklerose assoziierter Lungenfibrose. (A) Repräsentatives Bild eines ^{68}Ga -FAP-04-PET/CT-Scans eines Patienten mit selektiver ^{68}Ga -FAP-04-Aufnahme in fibrotischen Bereichen des unteren linken und unteren rechten Lungenlappens (rote Pfeile), jedoch nicht in nicht fibrotischen Bereichen wie dem Mittellappen (grüner Pfeil). (B) Die entsprechende CT-Komponente bestätigt, dass die im PET-CT sichtbare ^{68}Ga -FAP-04-Traceraufnahme ausschließlich in Bereichen des fibrotischen Lungenparenchyms vorhanden ist.

© The Lancet-Rheumatology

In einem interdisziplinären Forschungsprojekt mit der pädiatrischen Klinik des Universitätsklinikums Erlangen erfolgte die klinische Translation der bisher nur präklinisch genutzten zirkulierenden Tumor-DNA als Tumormarker zur frühzeitigen Detektion eines Ewing-Sarkom-Rezidiv. Hierfür wird die Kombination der aus dem Blut gewonnenen zirkulierenden Tumor-DNA die als Marker für ein Tumorrezidiv fungiert, sowie der ^{18}F -FDG PET/CT als bildgebendes Verfahren zur Rezidivlokalisierung genutzt. Dies stellt ein neuartiges Verfahren dar, da spezifische Tumormarker für das Ewing-Sarkom bisher klinisch nicht verfügbar waren. Zukünftig soll diese Kombination aus Bildgebung und molekularer DNA-Analyse das Tumorrezidiv möglichst frühzeitig im Körper lokalisieren und somit einer gezielten Behandlung zuzuführen, um die Prognose der Patienten zu verbessern. Die Abschätzung der im Rahmen der nuklearmedizinischen Radionuklidtherapien deponierten Strahlendosen im Tumorgewebe stellt aufgrund der Tumorerogenität und der patientenindividuellen Stoffwechsel- und Ausscheidungskinetik eine Herausforderung dar. In der nuklearmedizinischen Klinik konnten, in Zusammenarbeit mit der Universität Regensburg, Algorithmen der künstlichen Intelligenz entwickelt werden, um genauere Abschätzungen von Strahlendosen im Tumorgewebe und in kritischen Organen, wie der Niere zu ermöglichen. Durch den Einsatz von Monte-Carlo Simulationen, ist es gelungen eine patientenindividuelle, im Vergleich zur bisher genutzten MIRD Standardmethode genauere, voxelweise Dosisabschätzung zu erreichen und diese in der Planung von nuklearmedizinischen Therapien einzusetzen.

Lehre

Der Lehrstuhl leistet curriculare Lehre für Studierende der Medizin, des Medical Process Optimizing, der Molekularen Medizin und der Medizintechnik. Zusätzlich leistet er in umfangreicher Weise fachspezifische Fortbildung in der Region Mittel- und Oberfranken. Der Professor für Molekulare Bildgebung und Radiochemie ist zusätzlich in das Lehrangebot der Studiengänge Chemistry und Molecular

Science an der Naturwissenschaftlichen Fakultät integriert.

Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Schmidkonz C, Rauber S, Atzinger A, Agarwal R, Götz TI, Soare A, Cordes M, Prante O, Bergmann C, Kleyer A, Ritt P, Maschauer S, Hennig P, Toms J, Köhner M, Manger B, Stone JH, Haberkorn U, Baeuerle T, Distler JHW, Agaimy A, Kuwert T, Schett G, Ramming A. Disentangling inflammatory from fibrotic disease activity by fibroblast activation protein imaging. *Ann Rheum Dis.* 2020 Nov;79(11):1485-1491.

Schmidkonz C, Krumbholz M, Atzinger A, Cordes M, Goetz TI, Prante O, Ritt P, Schaefer C, Agaimy A, Hartmann W, Rössig C, Fröhlich B, Baeuerle T, Dirksen U, Kuwert T, Metzler M. Assessment of treatment responses in children and adolescents with Ewing sarcoma with metabolic tumor parameters derived from ^{18}F -FDG-PET/CT and circulating tumor DNA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Jun; 47(6):1564-1575.

Toms J, Kogler J, Maschauer S, Daniel C, Schmidkonz C, Kuwert T, Prante O. Targeting Fibroblast Activation Protein: Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of an F-18-Labeled FAP Inhibitor. *J Nucl Med.* 2020, 61(12):1806-1813

Potemkin R, Strauch B, Kuwert T, Prante O, Maschauer S. Development of F-18-Fluoroglycosylated PSMA-Ligands with Improved Renal Clearance Behavior. *Mol Pharm.* 2020, 17(3):933-943

Internationale Zusammenarbeit

A.H. Vija, PhD, Siemens Molecular Imaging, Hoffmann Estates, MI, USA

A. Opanowski, Progenics Pharmaceuticals, New York: USA

Dr. R. Haubner, Department of Nuclear Medicine, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck: Österreich

Prof. Dr. M. Pomper, Johns Hopkins University, Baltimore: USA

Prof. Dr. P. Riss, University of Oslo, Oslo: Norwegen

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
kathrin.maurer@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Biofabrikation (SFB TRR225)
- Tissue Engineering
- Interaktion von regenerativen Therapiestrategien und Tumorprogression
- Neue Bildgebende Verfahren in der rekonstruktiven Chirurgie
- Klinisch-experimentelle Forschung
- Klinische Studien

Struktur der Klinik

Professur: 1

Beschäftigte: 29

- Ärzte: 17
- Wissenschaftler: 7
- (davon drittmittelfinanziert): 7)
- Promovierende: 60

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- rekonstruktive Mikrochirurgie
- ästhetisch-plastische Chirurgie
- Verbrennungschirurgie
- Brustchirurgie
- Handchirurgie
- Körperformung
- Lymphödem / Lipödem
- Laserbehandlung
- Hyperhidrose

Forschung

Forschungsschwerpunkte in der Plastisch- und Handchirurgischen Klinik bilden die Züchtung bioartifizierender Ersatzgewebe, die Tumorbologie sowie klinisch-experimentelle bzw. klinisch-statistische Fragestellungen.

Biofabrikation (SFB TRR225)

PI: Prof. Dr. R.E. Horch^{1,2}, Prof. Dr. A. Arkudas^{1,2}, PD Dr. A. Kengelbach-Weigand², Dr. D. Steiner¹

- 1) Biofabrikation zellularisierter und im AV Loop vaskularisierter Gewebecontainer für die Transplantation wirkstoffproduzierender Zellen

Ziel des DFG geförderten Projektes ist die Entwicklung eines therapeutischen transplantierbaren Gewebecontainers zur

Behandlung von Tumor und Autoimmun-erkrankungen

- 2) Analyse von Tumor Dormancy und Progression in biofabrizierten und in vivo vaskularisierten 3D Modellen

In diesem DFG geförderten Projekt soll mittels Biofabrikation ein 3D-Tumormodell entwickelt werden, in welchem Einzelaspekte der Tumorprogression sowohl in vitro als auch in vivo im AV Loop Modell untersucht werden

Tissue Engineering

PI: Prof. Dr. R.E. Horch¹⁻¹¹, Prof. Dr. A. Arkudas¹⁻¹⁰, PD Dr. A. Kengelbach-Weigand^{7,8,11}, Dr. D. Steiner^{2,3}, Dr. A. Cai^{1,6}, Dr. M. Hessenauer⁴, Dr. W. Müller-Seubert^{5,9,10}

- 1) Züchtung von Skelettmuskelgewebe

Ziel dieses Projektes ist die Züchtung von axial vaskularisiertem, motorisch innerviertem Skelettmuskelgewebe

- 2) Züchtung von axial vaskularisiertem Knochen im Kleintiermodell

Hierbei werden bioaktive Matrices zusammen mit EC (Endothelzellen) und ADSC (adipose derived stem cells) zur Generierung von axial vaskularisiertem, bioartifiziellem Knochengewebe untersucht

- 3) Analyse der spezifischen Zell-Zellinteraktionen zwischen ADSC und EC im Hinblick auf die osteogene Differenzierung

- 4) Intravitalmikroskopie im AV Loop Modell
- Mit Hilfe der Intravitalmikroskopie sollen die physiologischen Prozesse der Gewebsneubildung im AV Loop Modell untersucht werden

- 5) Ischämietoleranz unterschiedlicher Gewebearten

Studienziel ist die Untersuchung und Verlängerung der kritischen Ischämiezeit von unterschiedlichen Gewebearten anhand der Rattenhinterlaufamputation, extracorporalen Perfusion und Replantation

- 6) Analyse von Muskeltransplantaten im Rattenmodell

Ein Skelettmuskel wird in einer Isolationskammer in eine Empfängerratte transplantiert und im Anschluss funktionell sowie in Hinblick auf seine Vaskularisation analysiert

- 7) Untersuchung des Einflusses von patientenindividuellen Faktoren auf die funktionellen Eigenschaften von ADSC

- 8) Züchtung von Hautgewebe durch den Einsatz von ADSC

- 9) Untersuchung von Bestrahlung auf die Perfusion von randomisierten Lappenplastiken

- 10) Einfluss von Stammzellen auf bestrahlte Lappenplastiken

Studienziel ist es, durch lokale Applikation unterschiedlicher Stammzellen die Nekrosezone von bestrahlten random pattern-Lappenplastiken zu verringern

- 11) Therapeutische Ansätze zur Behandlung von geschädigtem Hautgewebe nach Bestrahlung

Interaktion von regenerativen Therapiestrategien und Tumorprogression

PI: Prof. Dr. R.E. Horch¹⁻⁷, Prof. Dr. A. Arkudas⁵⁻⁷, PD Dr. A. Kengelbach-Weigand¹⁻⁷, Dr. T. Hauck⁵⁻⁷

- 1) Einfluss von Tumoren auf ein neu entstehendes Blutgefäßnetzwerk
- 2) Tumorangiogenese und -vaskulogenese beim Mammakarzinom

In dieser Studie wird der Effekt von Mammakarzinomzellen auf die angiogenen Eigenschaften von EPC evaluiert

- 3) Parakrine und Zell-Zell-Interaktionen von ADSC und Brustepithelzellen im Fokus der Brustkrebsentwicklung

- 4) Signifikanz von tumor-assoziierten Fettstammzellen an der Mammakarzinom-pathogenese

Durch vergleichende Analyse von Stammzellen aus tumorassoziiertem und gesundem Fettgewebe wird der Einfluss von ADSC auf Tumoren und deren Rolle bei der Tumorprogression untersucht

- 5) Etablierung eines neuartigen in vivo Tumormodells für das Mammakarzinom

Entwicklung eines in vivo 3D-Tumormodells, in welchem Einzelaspekte der Tumorprogression und Tumorthherapie in kontrollierter Weise untersucht werden

- 6) Die Rolle der Autotaxin-LPA Achse beim Mammakarzinom

Diese Studie befasst sich mit dem Zusammenspiel von LPA, Autotaxin, Fettgewebe und verschiedenen Subtypen des Mammakarzinoms sowie dem Effekt der Strahlentherapie

- 7) Der Einfluss von Bestrahlung und Lipotransfer auf das Mammakarzinom

In dieser Studie wird die onkologische Sicherheit des Lipotransfers in bestrahltes Mammagewebe *in vitro* untersucht

Neue Bildgebende Verfahren in der rekonstruktiven Chirurgie

PI: Prof. Dr. R.E. Horch¹⁻⁶, Prof. Dr. A. Arkudas^{2,5,6}, PD Dr. I. Ludolph¹⁻⁴, Dr. T. Hauck¹

- 1) Dreidimensionale Perforatordarstellung mit Cinematic Rendering

Ziel ist, die klinische Wertigkeit von Cinematic Rendering bei der autologen Brustrekonstruktion mit abdominellem Gewebe zu eruieren

- 2) Intraoperative Messung der Gewebedurchblutung bei freien Lappenplastiken mittels ICG-Angiographie

Zur Verbesserung des Verständnisses der Gewebepfusion freier Lappenplastiken und deren Autonomisierung werden in diesem Projekt intra- und postoperativ Gewebepfusionsmessungen mittels Laserangiographie durchgeführt

- 3) Vergleich der Thermographie, Hyperspektralanalyse und ICG-Angiographie zur Perfusionsanalyse bei autologer Brustrekonstruktion

Die intraoperative Perfusion bei freien DIEP/ms-TRAM Lappenplastiken wird mittels Thermo-

graphie, Hyperspektralanalyse und ICG-Angiographie untersucht, und die Verfahren werden miteinander verglichen

- 4) ICG-Angiographie zur Analyse der Perfusion bei autologer Brustrekonstruktion
Mittels ICG-Angiographie erfolgt die retrospektive Analyse der Zonenperfusion bei DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken
- 5) Wertigkeit der Computertomographie vor geplanter autologer Brustrekonstruktion hinsichtlich der Perforatoranatomie
- 6) Analyse der Perfusion von myokutanen Lappenplastiken mittels ICG-Angiographie

Klinisch-experimentelle Forschung

PI: Prof. Dr. R.E. Horch¹⁻¹², Prof. Dr. A. Arkudas^{1-3, 4, 6, 7, 12}, PD Dr. I. Ludolph^{5, 8-11}, Dr. A. Cai⁶, Dr. J. Grüner^{6, 11}, Dr. A. Geierlehner^{1-3, 8}, Dr. D. Steiner³

- 1) Blutflussanalysen freier Lappenplastiken mittels Transit Time Flowmetry und ICG-Angiographie
- 2) Flussmessungen des arteriellen und venösen Lappenstiels bei freien und gestielten Lappenplastiken
- 3) Blutflussanalyse und Proteomprofiling arteriovenöser Loops bei freien Lappenplastiken
- 4) Evaluation von Flow Couplern in DIEP und ms-TRAM Lappenplastiken bei der autologen Brustrekonstruktion
- 5) Einfluss der Vakuumtherapie auf die Perfusion der Haut

Unter Anwendung der Thermographie und der Hyperspektralanalyse wird der Einfluss der Vakuumtherapie auf die Haut gesunder Probanden untersucht

- 6) Prospektive Analyse der Handkraft bei häufigen Erkrankungen der Hand

Diese Studie untersucht mithilfe eines Messzylinders den Einfluss operativer Eingriffe auf die Handkraft

- 7) Kinematographische Untersuchung der Handwurzelknochen

Mittels CT wird die Beweglichkeit der Handwurzelknochen bei verschiedenen Erkrankungen untersucht, um Behandlungsstrategien in der Behandlung von Bandläsionen zu entwickeln

- 8) Proteomanalysen und histologische Untersuchung chronischer Wunden während einer Vakuum-Instillationstherapie
- 9) Analyse der Elastizitäts- und Dehnungseigenschaften der Haut vor und nach postbariatrischen Operationen
- 10) Einfluss unterschiedlicher Oberflächenbeschaffenheiten von Silikonhüllen zur Vermeidung der Kapselfibrose

Um Silikonimplantate bildet sich häufig eine Kapselfibrose, die bei Brustimplantaten zu Folgeoperationen führt. In dieser Studie wird der Einfluss unterschiedlicher Oberflächentexturen von Silikonhüllen auf die Reduktion der Kapselfibrose *in vitro* untersucht

- 11) Molekularbiologische und histologische Untersuchungen im periprotetischen Mammagewebe
- 12) Vergleich der Schulterbeweglichkeit und

-kraft nach Entnahme einer Latissimus-dorsi bzw. Split-Latissimus-dorsi Lappenplastik

Durch Vergleich der postoperativen Schulterkraft und -beweglichkeit wird die klinische Relevanz der Teil- versus klassischen Komplettentnahme einer Latissimus-dorsi-Lappenplastik im Hinblick auf die Schulterfunktion evaluiert

Klinische Studien

PI: Prof. Dr. R.E. Horch¹⁻¹⁰, Prof. Dr. A. Arkudas^{1-3, 5}, PD Dr. I. Ludolph²⁻⁶, Dr. W. Müller-Seubert^{8, 9}, Dr. T. Hauck¹⁰, Dr. A. Cai³, Dr. A. Geierlehner^{5, 6}, Dr. M. Stumpfe², Dr. J. Grüner⁴, N. Fritz⁷

- 1) Technische Innovationen zur Komplikationsminimierung bei freien DIEP/ms-TRAM Lappenplastiken

In dieser Studie werden Anwendungen wie ICG-Angiographie, Koppleranastomosen, präoperative CT-angiographische Perforatordarstellung und Netzimplantationen an der Entnahmestelle sowie deren Einfluss auf die Komplikationsraten untersucht

- 2) Analyse von Laborparametern im Rahmen von Körperformungsoperationen nach massivem Gewichtsverlust und deren Einfluss auf den postoperativen Verlauf
- 3) Analyse der Lebensqualität und sportlichen Aktivität bei postbariatrischen Patienten

In dieser Studie wird der Einfluss von postbariatrischen Körperstraffungsoperationen auf die Lebensqualität und sportliche Aktivität von Patienten nach massivem Gewichtsverlust untersucht

- 4) Vakuum-Instillationstherapie bei Implantat-assoziierten Brustinfektionen

In dieser Studie soll der Effekt der Vakuum-Instillationstherapie im Hinblick auf die Reduzierung der Keimlast und -zahl bei Brustphlegmonen nach Silikonprotheseneinlage untersucht werden

- 5) Retrospektive Datenanalyse therapieresistenter Ulzera an der unteren Extremität – die Auswertung eines Therapie-konzeptes: Ultraradikales Debridement, Vakuumtherapie und Spalthauttransplantation
- 6) Therapie chronischer Unterschenkelulzera bei immunkompromittierten Patienten

In dieser Studie soll der Effekt des radikalen Debridements mit Vakuum-Instillationstherapie bei therapieresistenten Unterschenkel-Ulzera in immunkompromittierten Patienten untersucht werden

- 7) Einfluss der K-Drahttransfixation auf die Proximalisierung des Metacarpale I nach Resektions-Suspensions-Interpositions-Arthroplastik
- 8) Retrospektive Analyse der Therapie des Sulcus ulnaris Syndrom

In dieser Studie werden das postoperative Ergebnis sowie die Komplikationen nach partieller medialer Epicondylektomie bei Sulcus ulnaris Syndrom erfasst

- 9) Morbus Dupuytren
Retrospektive Analyse fortgeschrittener und rezidivierender Morbus Dupuytren-Fälle mit aktueller Bewertung durch den DASH-Bogen.

Evaluation des Erlanger Distraktionsfixateurs

- 10) Wertigkeit der gestielten Musculus Gastrocnemius-Lappenplastik bei der Defektdeckung im Kniebereich und proximalen Unterschenkel

Lehre

Die Plastisch- und Handchirurgische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin. In diesem Zusammenhang wird neben theoretischen Lehrveranstaltungen, einschließlich eines vorklinischen praxisbezogenen Kursus gemeinsam mit der Anatomie, auch ein mikrochirurgischer Nahtkurs angeboten.

Es werden medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

A. Kengelbach-Weigand, K. Tasbihi, P.L. Strissel, R. Schmid, J.M. Marques, J.P. Beier, M.W. Beckmann, R. Strick, R.E. Horch, A.M. Boos, Plasticity of patient-matched normal mammary epithelial cells is dependent on autologous adipose-derived stem cells, *Sci Rep* 9(1) (2019) 10722.

R. Schmid, S.K. Schmidt, J. Hazur, R. Detsch, E. Maurer, A.R. Boccaccini, J. Hauptstein, J. Tessmar, T. Blunk, S. Schrufer, D.W. Schubert, R.E. Horch, A.K. Bosserhoff, A. Arkudas, A. Kengelbach-Weigand, Comparison of Hydrogels for the Development of Well-Defined 3D Cancer Models of Breast Cancer and Melanoma, *Cancers* (Basel) 12(8) (2020).

R.E. Horch, I. Ludolph, A. Cai, K. Weber, R. Grutzmann, A. Arkudas, Interdisciplinary Surgical Approaches in Vaginal and Perineal Reconstruction of Advanced Rectal and Anal Female Cancer Patients, *Front Oncol* 10 (2020) 719.

D. Steiner, R.E. Horch, I. Ludolph, M. Schmitz, J.P. Beier, A. Arkudas, Interdisciplinary Treatment of Breast Cancer After Mastectomy With Autologous Breast Reconstruction Using Abdominal Free Flaps in a University Teaching Hospital-A Standardized and Safe Procedure, *Front Oncol* 10 (2020) 177.

A. Geierlehner, R.E. Horch, W. Müller-Seubert, A. Arkudas, I. Ludolph, Limb salvage procedure in immunocompromised patients with therapy-resistant leg ulcers-The value of ultra-radical debridement and instillation negative-pressure wound therapy, *Int Wound J* 17(5) (2020) 1496-1507.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. J. Sun, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan: China

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

Sandra Pauker
Tel.: +49 9131 8534166
Fax: +49 9131 8534862
direktion-psych@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Depressionen
- Demenzen
- Suchtstörungen
- Klinische Neurochemie und neurochemische Demenzdiagnostik
- Medizinische Versorgungsforschung
- Klinische Sensorik
- Sensorische Wahrnehmung
- Molekulare Psychiatrie

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 248
• Ärzte: 36
• Wissenschaftler: 29
(davon drittmittelfinanziert: 14)
• Promovierende: 83

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Depressionen
- Gedächtnisstörungen
- Demenzen
- Schizophrenien
- Suchterkrankungen
- Angsterkrankungen

Forschung

Die Forschung nutzt ein breites methodisches Spektrum und reicht von der klinisch orientierten Grundlagenforschung über die klinische Forschung bis zur Versorgungsforschung.

Depressionen

Sphingolipide sind essenzielle Bestandteile der Membran von Nervenzellen und regulieren den Signalfluss zwischen Neuronen. Den Zusammenhang zwischen Sphingolipiden und affektiven Störungen konnten wir in translationalen präklinischen und klinischen Studien weiter untersuchen. Förderung: DFG, BMBF, IZKF. In einer randomisiert-kontrollierten multizentrischen Studie (StudieKuS) zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Bouldertherapeutischen Intervention (BPT) bei Menschen mit Depression zeigte sich BPT als der KG deutlich überlegen und nicht inferior zur kognitiven Verhaltenstherapie, die Verbesserungen sind über mindestens 1 Jahr stabil, die Digitalisierung des Manuals wurde vorbereitet. Förderung: OH-DO-KWAN-Stiftung.

Demenzen

Im Rahmen der klinisch orientierten Grundlagenforschung zum Thema Demenzen erfolgten weitere Studien zum besseren Verständnis des β -Amyloidstoffwechsels und der Beteiligung systemischer immunologischer Prozesse. So konnte gezeigt werden, dass Astrozyten möglicherweise nicht nur an der Clearance von Amyloid-Beta-Peptiden (A β) bei der Alzheimer-Krankheit (AD) beteiligt sind, sondern unabhängig von BACE1 N-terminal verkürzte A β Peptide zu produzieren. Eine mögliche Protease für die Erzeugung und den Abbau von A β -x ist Cathepsin B (CatB). Zellkulturexperimente unserer Studie zeigten, dass nicht-lysosomales CatB die Produktion von A β -x in Astrozyten vermittelte. Der Abbau von A β -x wurde hingegen durch lysosomales CatB in H4-Neurogliomzellen jedoch nicht in primären Astrozyten durchgeführt. Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit von Organellen-Targeting bei der Arzneimittelentwicklung zur Förderung des A β -Abbaus. In einer weiteren Studie wurde untersucht, inwieweit Mikrovesikel im Liquor eine Alzheimer-Erkrankung widerspiegeln und sich damit möglicherweise zur Diagnostik eignen. Mittels Durchflusszytometrie konnte hierbei gezeigt werden, dass ihr Gehalt an Tau-Protein und APP bei Alzheimer-Patienten verglichen mit Kontrollpersonen signifikant reduziert war. Dabei zeigte die Gesamtzahl an Mikrovesikeln bzw. die Expression anderer Antigene keine Unterschiede zwischen den Vergleichskohorten. Ein weiteres, BMBF-gefördertes Verbundvorhaben („NADIM“) verfolgt in Kooperation mit den Firmen INVIGATE GmbH, Quantum Analysis GmbH, Immunotools GmbH und Cytec GmbH die Entwicklung eines diagnostischen Systems, dass auf der Identifikation von aus dem Gehirn in das Blut rezipitrierenden Phagozyten beruht und somit einen neuartigen, zell- und blutbasierten Ansatz in der Demenzdiagnostik verfolgt. Kern des Vorhabens ist hierbei der Nachweis phagozytierter, intrazellulär vorliegender Biomarker der Neurodegeneration. In dem bundesweiten, multizentrischen RCT DemWG wird die Wirkung einer komplexen psychosozialen Intervention auf Krankenhausaufweisungen, Stürze, kognitive Fähigkeiten, Lebensqualität sowie psychische und Verhaltensauffälligkeiten bei Menschen mit Demenz und MCI in ambulant betreuten Wohngemeinschaften (abWGs) untersucht. Die komplexe Intervention besteht dabei aus den drei Bausteinen A) Fortbildung des Pflege- und Betreuungspersonals in abWGs, B) Fortbildung der zuständigen Hausärztinnen und Hausärzte und C) nicht-pharmakologische, multimodale Gruppenintervention MAKs-mk+. Kooperationspartner: Institut für Public Health und Pflegeforschung (IPP) der Universität Bremen. Förderung: Innovationsfonds des G-BA. In dem auf fünf Jahre angelegten „Digitalen Demenzregister Bayern (digiDEM Bayern)“ wird seit 2019 der Langzeitverlauf von Menschen mit MCI sowie leichter bis moderater Demenz untersucht. Das Projekt ist eine Kooperation mehrerer Partner der FAU. Förderung: Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege. In dem RCT „MAKS-s“ wird ein speziell für Menschen mit schwerer Demenz entwickeltes, multimodales, psychosoziales Trainingsprogramm auf seine Wirkungen untersucht. Förderung: GKV Spitzenverband. In dem RCT „Stoppt die

Demenz“ werden zwei computerisierte, kognitive Trainingsprogramme zur Beeinflussung der MCI-Symptomatik untersucht. Kooperationspartner: TH Nürnberg, genesis Systems gGmbH. Förderung: Reinhard Frank-Stiftung. In der Beobachtungsstudie „Care 4All (Ambient Assisted Living)“ wird der Einsatz eines sozialen Assistenzroboters innerhalb einer multimodalen psychosozialen Gruppentherapie für Menschen mit leichter bis mittelschwerer Demenz erprobt. Die Einbindung der Therapieteilnehmer und Therapeut*innen sorgt für eine stetige Erweiterung des Funktionsumfangs des Roboters. Kooperationspartner: HTW Dresden, Universitätsklinikum Dresden, Carus Consilium Dresden, Cognitec Systems GmbH und Cultus Dresden. Förderung: Europäischer Fonds für regionale Entwicklung der EU.

Suchtstörungen

In translationalen Studien wurde die Rolle der Sphingolipide und ihrer regulatorischen Enzyme bei der Entstehung von Alkoholsucht untersucht. Dabei konnte eine zentrale Rolle der Ceramide im Gehirn nachgewiesen werden. In den emotionalen Zentren des Gehirns, wie dem Hippocampus und der Amygdala, regulieren einzelne Ceramide nicht nur den Alkoholkonsum, sondern auch angst- und depressionsassoziiertes Verhalten. Die lokale Ceramid-Konzentration wird dabei durch eine Vielzahl unterschiedlicher Enzyme reguliert. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivität der sauren Sphingomyelinase auch bei der Entstehung der Kokainsucht in Verhaltensmodellen an Ratten und Primaten eine wichtige Rolle spielt. Die Veränderungen weisen darauf hin, dass auch Lipidsysteme bei der Suchtentstehung eine molekulare Plastizität aufweisen, wie sie für normale Lernprozesse typisch ist. Weitere an der Suchtentstehung beteiligte Enzyme sind die neutrale und saure Ceramidase. Speziell für die neutrale Ceramidase konnte eine hirngebietsspezifische Rolle bei unterschiedlichen Lernprozessen nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die neutrale Ceramidase im Blut ein guter Prädiktor für die kognitive Leistungsfähigkeit bei Ratten und Primaten ist. In weiteren Studien konnte die Rolle der 2D:4D Fingerlängen, des Neuroimmunregulators TANK und der Leptin- oder Testosteron-Werte im Blut als Risikofaktoren für die Alkoholsucht bestätigt und erweitert werden. Zudem wurden in präklinischen Tests neue Pharmakotherapien untersucht. Dabei wurden vielversprechende Ergebnisse bei der Alkohol-Trinkmengenreduktion für den FKBP51 Inhibitor SAFit2 gefunden. Förderung: DFG

Klinische Neurochemie und neurochemische Demenzdiagnostik

Die Analyse der Liquor cerebrospinalis (CSF) bietet hervorragende diagnostische Möglichkeiten bei einer Vielzahl von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen. Seit mehreren Jahren ist das Labor für Klinische Neurochemie und Neurochemische Demenzdiagnostik ein international anerkanntes Zentrum für neurochemische Diagnostik der neuro-degenerativen Krankheiten. Das Labor wurde 2020 nach ISO 15189, trotz der Pandemieumstände für weitere fünf Jahre erfolgreich re-akkreditiert. Das Labor beschäftigte sich weiter mit der Entwicklung und Validierung neuer Biomarker

für die Neurodegeneration, einschließlich potenzieller Biomarker aus dem Blut. Der im Labor entwickelte und im vorherigen Forschungsbericht (2019) ausführlich beschriebene Erlangen-Score-Interpretationsalgorithmus wurde weiter validiert und schließlich als Routinetool für diagnostische Anwendungen aufgenommen. Zu diesem Zweck wurde die vollständige Automatisierung des Algorithmus auf die Labor EDV Plattform (Swisslab) umgesetzt. Der Erlangen-Score-Algorithmus wurde auch in den offiziellen S1-Leitlinien "Lumbal-punktion und Liquordiagnostik" der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (AWMF-Nr.: 030/141) empfohlen. Nach dieser Entwicklung haben mehrere Zentren in Deutschland beschlossen, den Algorithmus für ihre routinemäßige Verwendung zu übernehmen. Der Laborleiter setzt seine Aufgaben als Mitglied des erweiterten Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurochemie und Liquordiagnostik (DGLN e. V.) fort, und der Vorstand der Gesellschaft nahm unser Angebot an, die nächste Jahrestagung der Gesellschaft im Mai 2021 in Erlangen zu organisieren (voraussichtlich als eine virtuelle Veranstaltung). Das Labor setzt seine Koordinierungsaufgaben im Rahmen des internationalen interzentralen Eignungsprüfungsschemas für das Biobanking von CSF-Biomarkern fort.

Medizinische Versorgungsforschung

In Kooperation mit dem Interdisziplinären Schmerzzentrum wird die Versorgungssituation von Kopfschmerzpatient*innen im Langzeitverlauf untersucht. Die Auswertung der Routinedaten enthält Verläufe über einen Zeitraum von 5 Jahren. In Kooperation mit dem MDK Bayern wurde eine für Bayern repräsentative Verlaufsuntersuchung zur Situation pflegender Angehöriger begonnen, um neben den Versorgungsbedarfen erstmalig die positiven Erlebnisse bei häuslicher Pflege zu erforschen. Förderung: Leifheit-Stiftung.

Klinische Sensorik

Während sensorische Informationen wie Tasten, Sehen und Hören normalerweise über den Thalamus als „Tor zum Bewusstsein“ primär prozessiert werden, weist das olfaktorische System eine Besonderheit auf: Es projiziert teilweise ohne thalamische Filterung direkt ins limbische System. Diese Besonderheit machen wir uns zu Nutzen um Anhedonie, die Unfähigkeit Freude zu empfinden, mit olfaktorischen Mitteln zu untersuchen. Anhedonie kann als schwerwiegendes Symptom bei einer Depression auftreten, und sie definiert weiterhin den Subtyp der melancholischen Depression. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer melancholischen Depression ein verändertes Geruchserleben besitzen (Clepce et al. 2010). Bei depressiven Patienten zeigt das limbische System morphologische Veränderungen und es ist damit auch eine Schlüsselstruktur für die Genese von Depressionen. Mit spezifischen Erkenntnissen über die Prozessierung von olfaktorischen Informationen soll eine Grundlage für das Design eines geruchsbasierten Anhedonie-Tests gebildet werden. Unsere abgeschlossene Studie an 61 Probanden zeigt eindeutig, dass sich durch Darbietung von Gerüchen effektiv Erinnerungen auslösen lassen, und dass diese Erinnerungen effizient mit Hilfe unseres Prüfalgorithmus hinsichtlich Hedonik und Intensität beurteilt werden können. Die Korrelation der Hedonik eines Geruches mit der Hedonik der Erinnerung führten wir auf eine gelernte affektive Bewertung eines Geruches zurück: Ist ein Geruch durch Erfahrungen bereits positiv besetzt, so nehmen wir diesen auch als angenehmer wahr. Zur weiteren Validierung werden in einer laufenden Studie depressive und anhedonische Patienten versus gesunde Kontrollprobanden mit unserem olfaktorischen Anhedonie-Test untersucht. Anhedonie stellt

bei psychiatrischen Erkrankungen ein diagnoseübergreifendes Phänomen dar. Somit könnte der olfaktorische Ansatz unserer Testentwicklung für eine Vielzahl von Erkrankungen potenziell relevant sein.

Sensorische Wahrnehmung

Ein Schwerpunkt unserer Arbeit sind multisensorische Integrationsstudien im Hinblick auf die Nahrungsmittelwahrnehmung. Derzeit arbeiten wir am Thema der olfaktorisch-visuellen Integration während der Nahrungsmittelaufnahme in verschiedenen Lebensphasen im Rahmen des BMBF-Clusters Enable. Hier untersuchen wir den Einfluss des Lebensalters auf sensorische Integrationsprozesse, sowie den Einfluss eines Produkt-Labels auf die sensorische Wahrnehmung mithilfe funktioneller Bildgebung. Olfaktorisch-trigeminal Interaktionen sind vor allen Dingen im Hinblick auf die Maskierung unangenehmer Geruchseindrücke von Bedeutung. In einem fMRT-Experiment untersuchten wir das Maskierungsverhalten eines Eukalyptol-Ammoniak-Gemisches. Ziel war, den unangenehmen Ammoniakgeruch mithilfe des frischen Eukalyptol-Geruchs zu maskieren. Es zeigte sich, dass die olfaktorische Komponente des Ammoniak zwar überdeckt werden konnte, nicht jedoch die trigeminale Komponente. Diese wurde durch die Zugabe von Eukalyptol sogar verstärkt. Diese Verstärkung der trigeminalen Komponente spiegelte sich auch in der Aktivierung typischer Teile des Schmerzsystems des menschlichen Gehirns - der Insula und des sekundären somatosensorischen Kortex - wider. Außerdem sind wir Mitglied im Global Consortium for Chemosensory Research (GCCR), welches sich für den Einfluss einer SARS-CoV-2-Infektion auf die chemischen Sinne interessiert. Es wurde ein Fragebogen erstellt, der die subjektive Einschätzung des Geruchs- und Geschmackssinnes, aber auch der trigeminalen Wahrnehmung während der Infektion abfragt. Es zeigte sich, dass eine SARS-CoV-2-Infektion zu einer starken Beeinträchtigung des Geruchs- und Geschmackssinnes führt und dass der Verlust des Geruchs- und Geschmackssinnes während der Pandemie als alarmierendes Symptom einer Infektion zu verstehen ist.

Molekulare Psychiatrie

Synaptische Übertragung spielt eine zentrale Rolle in der Funktion des Nervensystems. Es hängt vom dynamischen Zusammenspiel der synaptischen Proteine und Lipide ab. Störungen der Freisetzung der synaptischen Botenstoffe sind oft die ersten Anzeichen von Nervenkrankheiten und von psychischen Leiden, was für eine besondere Vulnerabilität der Präsynapse für pathologische Einflüsse spricht. In den vergangenen Jahren haben wir uns der Erforschung der molekularen Mechanismen, die die Freisetzung der synaptischen Botenstoffe steuern und Integrität der Synapsen aufrechterhalten, gewidmet. Im Zusammenarbeit mit Prof. Heine (Mainz) zeigten wir, dass alternatives Spleißen der präsynaptischen Kalziumkanäle, welches ihre Verankerung und molekulare Mobilität in der präsynaptischen aktiven Zone beeinflusst, auch entscheidend für die Plastizität der Freisetzung ist. Förderung DFG FE1335/3. Ferner haben wir eine neue Rolle von Gerüstprotein CtBP1 in der Wiederaufnahme der präsynaptischen Vesikel postuliert. Förderung DFG GRK 2162, IZKF J74. Es wurden Studien innerhalb des deutschen Forschungsverbundes GeNeRARE (German Network for RASopathy Research) fortgeführt. Förderung BMBF GENERARE. Weiterhin wurde eine neue Rolle für das Gerüstprotein Bassoon in der Kontrolle der präsynaptischen Proteinhomöostase aufgedeckt. Es hat sich herausgestellt, dass Bassoon direkt mit Proteasom interagiert und seine katalytische Aktivität inhibiert. In Zusammenarbeit mit Prof. Friese (Hamburg) konnten im

Tiermodell der amyotrophen Lateralsklerose neuroprotektive Effekte einer pharmakologischen Proteasom Aktivierung sowie einer Bassoon Inaktivierung bestätigt werden. Förderung DFG FE 1335/1

Lehre

Die Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin und Logopädie. Besonders hervorzuheben sind die interdisziplinären Querschnittsfächer EKM, Q9 (klinische Pharmakologie/Pharmakotherapie) und Q10 (Prävention und Gesundheitsförderung) sowie das Wahlpflichtfach Sexualmedizin. Mit „let's talk about sex – die Sexualanamnese praktisch lernen“ veranstaltet die Klinik seit 2019 zudem ein interprofessionelles Wahlfach gemeinsam mit Studierenden der Psychologie und PflegeschülerInnen. In den letzten Jahren wurde das Simulationspatienten-Programm weiter ausgebaut. Studierende üben das Handeln in schwierigen Situationen mit agitierten, affektlabilen, abweisenden und unkooperativen Patienten. Außerdem wurden die Objective structured clinical examinations (OSCE) Stationen zur validen Prüfung von Kommunikations- und Untersuchungskompetenzen entwickelt. Im Rahmen der durch die Corona-Pandemie angestoßenen Digitalisierung der Lehre wurde klassische Vorlesung durch Videokonferenz-gestützte Fallbesprechungen nach dem Konzept des blended-learning ersetzt. Das Praktikum konnte durch die Mitarbeit von professionellen Schauspielern als „Video-Sprechstunde“ ebenfalls vollständig digitalisiert werden. Die curriculare Lehre im Fach Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie im vorklinischen Studienabschnitt umfasst eine Grundlagenvorlesung, einen Kursus und ein Seminar. Im Berichtszeitraum erzielten die Erlanger Medizinstudierenden den Rangplatz 1 im schriftlichen Teil des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung im Vergleich zu allen anderen deutschen Universitäten/Hochschule mit gleichem Prüfungsformat (Multiple-choice). Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Baldeiras I, ..., Lewczuk P. Erlangen Score as a tool to predict progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 2019;11(1):2.

Zoicas, I., ..., Kornhuber, J., (2020) Ceramides affect alcohol consumption, depressive-like and anxiety-like behavior in a brain region- and ceramide species-specific way in male mice. *Addiction Biology* 25: e12847.

Parma V et al. (2020) More than smell. COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical Senses* 2020 Oct 9;45(7):609-622.

Kratzer, A., ..., Graessel, E. (2020). The DemWG study: reducing the risk of hospitalisation through a complex intervention for people with dementia and mild cognitive impairment (MCI) in German shared-housing arrangements: study protocol of a prospective, mixed-methods, multicentre, cluster-randomised controlled trial. *BMJ Open*, 10(12), e041891.

Karg N, ..., Lutzenberger K. (2020) Boulderung psychotherapy is more effective in the treatment of depression than physical exercise alone: results of a multicentre randomised controlled intervention study. *BMC Psychiatry*. 12;20(1):116.

Ivanova D., ..., Fejtova A. (2020). CtBP1-Mediated Membrane Fission Contributes to Effective Recycling of Synaptic Vesicles. *Cell Rep* 30, 2444-2459 e2447.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. G. Schumann, Institute of Psychiatry Psychology and Neurology, King's College London, London: Großbritannien,

Prof. M. Filip, Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Krakau: Polen,

Prof. M. Barros, Primate Center, University of Brasilia, Brasilia, Brasilien,

Dr. Z. Hassan, Centre for Drug Research, Universiti Sains Malaysia, Penang: Malaysia,

Prof. H. Zetterberg, Sahlgrenska Academy, Mölndal: Schweden

Psychiatrische und Psychotherapeutische Klinik

Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit

Adresse

Schwabachanlage 6
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539122
Fax: +49 9131 8539126
www.kinderpsychiatrie.uk-erlangen.de

Leiter

Prof. Dr. med. Gunther H. Moll

Ansprechpartnerin

Claudia Kautny
Tel.: +49 9131 8539122
Fax: +49 9131 8539126
kontakt.kjp@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Pränatale Risiken für die Entwicklung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter
- Langzeitfolgen einer frühen Herz-Operation für die Entwicklung im Kindes- und Jugendalter
- Einflussfaktoren auf Behandlung & Behandlungserfolg bei Jugendlichen mit Anorexia nervosa (AN)
- Elterliche Belastung in der kinder- und jugendpsychiatrischen Versorgung
- Therapeutische Interventionen: Klinische Effekte und Wirkmechanismen
- Pränatales Trauma und fetale Programmierung im Maus-Modell

Struktur der Abteilung

- Professuren: 1
Beschäftigte: 156
- Ärzte: 27
 - Wissenschaftler: 6
(davon drittmittelfinanziert: 2)
 - Promovierende: 10

Behandlungsplätze: 35 stationär, 23 teilstationär;
15 teilstationär (in Kooperation mit Klinikum Fürth)

Klinische Versorgungsschwerpunkte:

- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS)
- Tic- und Zwangsstörungen
- Angst- und depressive Störungen
- Trauma- und Traumafolgestörungen
- Essstörungen
- Autismus-Spektrum-Störungen
- Intelligenzminderung mit psychiatrischer Komorbidität
- Regulations-, Fütter- und Verhaltensstörungen im frühen Kindesalter

Forschung

Die wissenschaftlichen Projekte der Abteilung sollen dazu beitragen, Entwicklungsprozesse und neurobiologische Grundlagen emotionaler und Verhaltensstörungen im Kindes- und Jugendalter besser zu verstehen und mehr über die Wirkmechanismen therapeutischer Interventionen zu erfahren. Die Schwerpunkte des von PD Dr. A. Eichler und Prof. Dr. O. Kratz geleiteten Forschungsbereiches werden nachfolgend

beschrieben.

Pränatale Risiken für die Entwicklung im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter

PI: A. Eichler

In der Längsschnittstudie FRANCES (Franconian Cognition and Emotion Studies) untersuchen wir in Kooperation mit der Frauenklinik und der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik die Langzeitfolgen pränataler Risiken (u.a. Alkohol, Depression, Stress) für die kindliche Anpassung im Alter von 6-9 (Untersuchungszeitraum 2012-2015) und 12-14 (Untersuchungszeitraum 2019-2021) Jahren. Der Entwicklungsstand wird dabei im Multi-Level Design in kognitiven, emotionalen und sozialen Maßen abgebildet: Neben neuropsychologischen (u.a. Intelligenztestung) und neurophysiologischen (u.a. ereignisbezogene hirnelektrische Potentiale) Entwicklungsmaßen stehen neurobiologische Marker im Vordergrund (u.a. Alkoholmetaboliten im Mekonium des Neugeborenen, Cortisol-Konzentrationen in Speichel und Haar, hochsensitive Entzündungsmarker im Blut). Die bisherigen Ergebnisse zeigten u.a., dass sich auch nicht-ausgesprochener pränataler Alkoholkonsum auf die Entwicklung des Kindes auswirkt, was sich u.a. in reduzierten kognitiven Leistungen, veränderter Cortisol-Ausschüttung, beeinträchtigter hirnelektrischer Aktivität und faziellen Dysmorphien zeigte. Kindseitige Biomarker zur intrauterinen Alkoholexposition waren dabei den Selbstberichten der schwangeren Frauen in ihrer Vorhersagekraft überlegen. Ebenfalls in Kooperation mit der Frauenklinik und der Psychiatrischen und Psychotherapeutischen Klinik gehen wir in einer randomisiert kontrollierten Studie den Effekten eines App-basierten achtsamkeitsorientierten Programms während der Schwangerschaft - das Stress und Substanzkonsum der werdenden Mutter reduzieren soll - auf die Fähigkeit des einjährigen Säuglings zur Selbstregulation sowie auf dessen allgemeinen Entwicklungsstand und kinderpsychiatrische Symptome nach. Die Studie ist Teil des Forschungsverbunds IMAC-Mind, der deutschlandweit Forschungsprojekte zum Thema Suchtprävention und Suchttherapie im Kindes- und Jugendalter bündelt.

Förderung: Else Kröner-Fresenius-Stiftung, BMBF

Langzeitfolgen einer frühen Herz-Operation für die Entwicklung im Kindes- und Jugendalter

PI: A. Eichler

In Kooperation mit der Kinderherzchirurgischen Abteilung konnten wir eine Stichprobe von Kindern mit dem frühen Risiko eines angeborenen und operativ behobenen einfachen Ventrikulären Septumdefekts (VSD) untersuchen und mit einer nicht-betroffenen Kontrollgruppe vergleichen. Hier zeigten sich bei ansonsten altersgerechter Entwicklung Unterschiede in der Sprachentwicklung und dem Auftreten von Angstsymptomen im Grundschulalter (6-9 Jahre). Die Auffälligkeiten traten allerdings nur auf, wenn die Mutter viele eigene Ängste berichtete (Risikofaktor) bzw. konnten nivelliert werden, wenn die Mutter proaktives Erziehungsverhalten

zeigte (Schutzfaktor). Aktuell werden die Kinder im frühen Jugendalter (12-14 Jahre) erneut nachuntersucht, um die Frage nach dem kindlichen Entwicklungsverlauf sowie assoziierten Risiko- und Schutzfaktoren beantworten zu können.

Förderung: Deutsche Stiftung für Herzforschung

Multimodale Einflussfaktoren auf Behandlung & Behandlungserfolg bei Jugendlichen mit Anorexia nervosa (AN) und Evaluation einer Intervention zur Reduktion von Körperunzufriedenheit

PI: S. Horndasch und V. Stonawski

Um die Behandlung von Essstörungen im Jugendalter zu verbessern, hat sich die im Herbst 2020 begonnene Studie FRALANA (FRANconian Longitudinal study of Anorexia Nervosa in Adolescents // Mein Körper und ich: Bewegung und Wohlbefinden im Verlauf meiner Behandlung) zwei Schwerpunkte gesetzt: (1) Im Rahmen des Basismoduls sollen Prädiktoren für eine erfolgreiche Behandlung von AN im Jugendalter identifiziert werden. Dabei werden in einem Mehrebenenansatz somatische, neurobiologische, neurophysiologische, psychosoziale und verhaltensbezogene Marker untersucht. (2) Im Studien-Interventionsmodul soll die Methode einer eye-tracking-basierten Körperkonfrontation am PC zur Reduktion von Körperunzufriedenheit evaluiert werden. Auch hier wird neben dem Blickverhalten die Stressverarbeitung der Jugendlichen einbezogen, um die Wirkmechanismen besser zu verstehen. Über den Einbezug depressiver, körperunzufriedener und gesunder Jugendlicher als Kontrollgruppen sollen AN-spezifische Prozesse identifiziert werden. Auf Basis der Studienergebnisse sollen relevante Prädiktoren für den Behandlungserfolg identifiziert und konkrete Empfehlungen für Präventions-, Interventions- und Nachsorgekonzepte entwickelt werden.

Elterliche Belastung in der kinder- und jugendpsychiatrischen Versorgung

PI: V. Irlbauer-Müller

Psychische und Verhaltensauffälligkeiten bei Kindern und Jugendlichen sind mit einer erhöhten elterlichen Belastung assoziiert. Dieses affektiv-kognitive Merkmal von Eltern wirkt sich negativ auf das beobachtbare Elternverhalten aus, erhöht die Wahrscheinlichkeit für eine dysfunktionale Eltern-Kind-Interaktion und beeinflusst so das verinnerlichte Elternbild des Kindes. Unsere bisherigen Untersuchungen konnten zum einen zeigen, dass Eltern, deren Kinder sich in unserer Klinik zu einer Behandlung vorstellten, systematisch hohe elterliche Belastungswerte aufweisen und diese zum anderen die Wahrnehmung und Beschreibung der Symptomatik des Kindes beeinflussen. In aktuell laufenden Studien beurteilen wir die Wirkung elternzentrierter Interventionen (u.a. Eltern-Ressourcengruppe und Vätergruppe) auf die elterliche Belastung und das Elternbild der Kinder. In einer pilotierten Evaluation der Eltern-Ressourcengruppe, die im Jahr 2017 in unserer Abteilung entwickelt wurde, fanden wir Hinweise auf eine elterliche Belastungsreduktion sowie auf eine Steigerung der elterlichen Kompetenz in der

Eltern-Kind-Interaktion.

Therapeutische Interventionen – Klinische Effekte und Wirkmechanismen

PI: O. Kratz

Das Neurofeedback-Training ist ein Verhaltens-training, bei dem die Teilnehmer lernen, bestimmte Anteile ihrer hirnelektrischen Aktivität gezielt zu verändern (Neuroregulation) und darüber ihr Verhalten besser zu steuern. Während unsere früheren multizentrischen Studien dazu beitrugen, die klinische Wirksamkeit von Neurofeedback bei Kindern mit AHDS aufzuzeigen, ergab unsere Metaanalyse darüber hinaus, dass die Neurofeedback-Effekte (im Vergleich zu nicht aktiven Kontrollbehandlungen) nach Trainingsende länger bestehen bleiben. Aktuelle Studien (Kurzzeitstudien mit wenigen Trainingseinheiten) beschäftigen sich mit möglichen Optimierungen des Trainings und zugrundeliegenden Wirkmechanismen (Neuroplastizität). Spezielle Lichtkonzepte werden eingesetzt, um zirkadiane Rhythmen bei psychischen Störungen zu stabilisieren. In unserem Lichtlabor konnte bei gesunden Jugendlichen eine erhöhte Aufmerksamkeitsleistung unter blauem vs. rotem Licht beobachtet und erste Hinweise auf einen verbesserten Schlaf mittels Aktigraphie-Maßen nach rotem vs. blauem Licht gewonnen werden. Auswertungen zur Wirksamkeit von Lichttherapie bei Jugendlichen mit einer psychischen Störung laufen. Die Frage nach Feasibility und Wirksamkeit des QTRobot Therapieroboters zur Behandlung von kinder- und jugendpsychiatrischen Patient*innen verglichen mit gesunden Kontrollen in zwei Trainingsbedingungen (Therapeut vs. Roboter) ist Gegenstand unserer QT-Studie. Hierbei stehen Kinder im Alter von 6-10 Jahren mit Autismus-Spektrum-Störungen und sozialen Ängsten im Mittelpunkt. Bei diesen Patientengruppen stellt der zwischenmenschliche Kontakt zu Erwachsenen und Gleichaltrigen eine Herausforderung dar. Es soll untersucht werden, wie QTRobot beim Erlernen emotionaler und sozialer Fertigkeiten auf spielerische und vereinfachte Weise unterstützen kann.

Pränatales Trauma und fetale Programmierung im Maus-Modell

PI: A. Plank

Wir untersuchen die molekularen, neuroendokrinen und verhaltensbiologischen Auswirkungen eines pränatalen Traumas im Mausmodell. Hierbei interessieren uns insbesondere zeitliche Aspekte und die zugrundeliegenden Wirkmechanismen. Pränatal traumatisierte Jungtiere weisen ein reduziertes Körpergewicht, vermehrtes Angstverhalten sowie eine gesteigerte Funktion der HPA-Achse auf. Adulte, pränatal traumatisierte Tiere zeigen eine veränderte Expression und Promotor-Methylierung von Crhr1 und Fkbp5 im dorsalen Hippocampus. Zusammengefasst unterstützen unsere Resultate die Hypothese, dass ein pränatales Trauma durch epigenetische Mechanismen und veränderte Expressions-regulation von Schlüsselenen des Stresssystems langfristige Auswirkungen auf neuroendokrine Aspekte und das Angstverhalten hat.

Lehre

Die Kinder- und Jugendabteilung für Psychische Gesundheit beteiligt sich mit Vorlesungen, Seminaren, Praktika und Wahlpflichtfächern an der curricularen Lehre der Humanmedizin, Logopädie und Psychologie. Besonders hervorzuheben ist das Erstellen von Patientenvideos unter Einbeziehung

von Eltern- und Therapeutenberichten für die Lehre im Rahmen unseres Hospideo-Projekts (Förderung: BMBF ,QuiS Digitalisierung in der Lehre' & FAU Innovationsfonds Lehre).

Es werden medizinische Promotionen sowie Bachelor- und Masterarbeiten (v.a. Studierende der Psychologie) betreut.

Ausgewählte Publikationen

Eichler, A., Köhler-Jonas, N., Stonawski, V., Purbojo, A., Moll, G. H., Heinrich, H., . . . Kratz, O. (2019). Child neurodevelopment and mental health after surgical ventricular septal defect repair: risk and protective factors. *Dev Med Child Neurol*, 61(2), 152-160. doi:10.1111/dmcn.13992

Grimm, J., Stemmler, M., Golub, Y., Schwenke, E., Goecke, T. W., Fasching, P. A., . . . Eichler, A. (2020). The association between prenatal alcohol consumption and preschool child stress system disturbance. *Dev Psychobiol* doi:10.1002/dev.22038

Horndasch, S., Oschmann, S., Graap, H., Heinrich, H., Moll, G., & Kratz, O. (2020). Attention towards food: Conflicting mechanisms in anorexia nervosa. *Appetite*, 154, 104800. doi:10.1016/j.appet.2020.104800

Horndasch S., Roesch, J., Kratz, O., Vogel, A., Heinrich, H., Graap, H., Moll, G.H., Dörfler, A., Forster, C. (2020). Neural mechanisms of perceptive and affective processing of body stimuli in Anorexia nervosa – are there developmental effects? *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 286:112853. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112853>.

Stonawski, V., Frey, S., Golub, Y., Rohleder, N., Kriebel, J., Goecke, T. W., . . . Eichler, A. (2019). Associations of prenatal depressive symptoms with DNA methylation of HPA axis-related genes and diurnal cortisol profiles in primary school-aged children. *Dev Psychopathol*, 31(2), 419-431. doi:10.1017/s0954579418000056

Studer, P., Brucker, J. M., Haag, C., Van Doren, J., Moll, G. H., Heinrich, H., & Kratz, O. (2019). Effects of blue- and red-enriched light on attention and sleep in typically developing adolescents. *Physiol Behav*, 199, 11-19. doi:10.1016/j.physbeh.2018.10.015

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Ciara McCabe, Neuroimaging of Reward Group, University of Reading, School of Psychology and Clinical Language Sciences, Reading, UK,

Dr. Aida Nazarikhorrani, LuxAI S.A., Luxemburg, Luxemburg

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
- Migration und psychische Gesundheit
- Transplantationsmedizin
- somatoforme Störungen (anhaltende somatoforme Schmerzstörung)
- Essstörungen und Adipositas
- Arbeitsfähigkeit des medizinischen Personals
- Frühe Intervention am Arbeitsplatz
- Biologische Psychotherapieforschung

Struktur der Abteilung

Professur: 1
Beschäftigte: 69
• Ärzte: 12
• Wissenschaftler: 5
(davon drittmittelfinanziert: 3)
• Promovierende: 26

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Essstörungen
- Adipositas
- somatoforme Störungen einschließlich chronischer Schmerzstörungen
- Traumafolgestörungen
- Psychoonkologie

Forschung

Die Forschungsschwerpunkte der Psychosomatischen und Psychotherapeutischen Abteilung sind Psychoonkologie, Migration und psychische Gesundheit, Transplantationsmedizin, somatoforme Störungen (anhaltende somatoforme Schmerzstörung), Essstörungen und Adipositas, Arbeitsfähigkeit des medizinischen Personals, frühe Intervention am Arbeitsplatz sowie biologische Psychotherapieforschung.

Psychoonkologie

PI: Prof. Dr. Y. Erim, PD Dr. E. Morawa, M.Sc. C. Schug, Dipl.-Psych. M. Lieb
Aktuelle Forschungsprojekte:
• Multizentrische, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie zur webbasierten Achtsamkeits- und fertigkeitbasierten Belastungsreduktion für Patientinnen und Patienten mit Krebs (REDUCT)
Kooperationsprojekt mit dem LVR-Klinikum

Essen; Förderung: BMBF

- Psychoonkologische Versorgungsstudie zur Überprüfung der potentiellen Zielgruppe und deren Zufriedenheit mit dem webbasierten Skills- und Achtsamkeitstraining "Make It"
- 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
- Resilienz und Prognoseangst bei Patientinnen, die eine Zweitmeinung einholen (Kooperation mit der Frauenklinik, Prof. Dr. M. Lux)
- Implementierung eines regelmäßigen Papierscreenings und einer Interventions-taxonomie im psychoonkologischen Dienst.

Des Weiteren wurde das Promotionsvorhaben zur Konstruktion und Validierung eines Fragebogens zum Patienten Umgang mit einer Krebserkrankung abgeschlossen und publiziert.

Migration und psychische Gesundheit

PI: Prof. Dr. Y. Erim, PD Dr. E. Morawa, M.Sc. A. Borho

Der stetig wachsende Anteil von Personen mit Migrationshintergrund an der Gesamtbevölkerung in Deutschland (26% im Jahre 2019) erfordert die Erforschung der spezifischen Belastungen, aber auch Ressourcen dieser Gruppe, seit November 2015 insbesondere auch der Personen mit Fluchthintergrund. Prof. Erim hat in dem Journal of Psychosomatic Research ein Special issue zu Flucht und Migration herausgegeben. In dem Berichtszeitraum wurden zwei Promotionsvorhaben über traumatische Erlebnisse, Beschwerden und Krankheitsbewältigung bei syrischen Geflüchteten sowie die interkulturelle Öffnung an den Krankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie in Bayern abgeschlossen und publiziert. Die aktuellen Forschungsprojekte beschäftigen sich mit versorgungswissenschaftlichen Fragestellungen. Darunter ist eine Studie zur Wirksamkeit der (teil-)stationären psychosomatischen Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit und ohne Migrationshintergrund und eine ELAN-geförderte Untersuchung zur psychischen Gesundheit und Traumafolgestörungen arabischsprachiger Asylbewerber zu benennen. Die Abteilung untersucht auch in einem durch die Emerging Fields Initiative (EFI) der FAU und die STAEDTLER Stiftung geförderten Projekt in Kooperation mit dem Zentralinstitut für Regionalforschung (Prof. D. P. Bendel), dem Institut für Romanistik (Prof. Dr. S. Jansen) und dem Lehrstuhl für Gesundheitspsychologie (Prof. Dr. N. Rohleder) die verbale Gewalt in Institutionen gegenüber Migranten und Migrantinnen und Geflüchteten.

Transplantationsmedizin

PI: Prof. Dr. Y. Erim, Dipl.-Psych. M. Lieb

In Kooperation mit der Medizinischen Klinik 4 wurden die Prädiktoren der Adhärenz nach Nierentransplantation untersucht. Von den Ergebnissen dieser Studie ausgehend, die auf Patientenberichten sowie kognitiven Testungen beruhte, wurde ein Training zur Optimierung der Adhärenz und des Gesundheitsverhaltens entwickelt und manualisiert. Im Rahmen des Forschungsverbunds Emerging Fields Initiative (EFI) wurde eine Katamnese von Nierenlebenspendern erstellt mit besonderem Schwerpunkt auf dem Autonomieerleben sowie den Fatiguebeschwerden. Drei Promotionsvorhaben wurden in dem Berichtszeitraum abgeschlossen und publiziert.

Somatoforme Störungen (anhaltende somatoforme Schmerzstörung)

PI: Prof. Dr. Y. Erim

In der Ätiologie der anhaltenden somatoformen Schmerzstörung werden frühe belastende Kindheitserfahrungen, ein unsicherer Bindungsstil sowie veränderte zerebrale Aktivierungen (dysfunktionale Schmerz- und Stressverarbeitung) als wichtige 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. Zwei Promotionsvorhaben wurden publiziert und stehen kurz vor dem Abschluss.

Essstörungen und Adipositas

PI: Prof. Dr. Y. Erim, Johannes Krehbiel, PD Dr. G. Paslakis

Im Rahmen von zwei Promotionsvorhaben (eins wurde im Berichtszeitraum bereits abgeschlossen) wurde mithilfe des Paradigmas Approach-Avoidance Task (AAT) das Annäherungs-Vermeidungs-Verhalten gegenüber Essen bei Patientinnen und Patienten mit Essstörungen im Vergleich zu einer gesunden und adipösen Kontrollgruppe untersucht. Dabei werden Bilder hochkalorischer sowie niedrigkalorischer Lebensmittel herangezogen oder weggeschoben. Die Studie zielt darauf ab, einen innovativen impliziten Therapiebaustein zu erstellen. Außerdem wird eine Studie zu Essstörungen mit einem Ansatz der Grundlagenforschung durchgeführt. In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Prüfung wird der Einfluss der Substitution mit einer Estrogen-Progestin-Kombination bei erwachsenen Frauen mit Anorexia nervosa untersucht.

Arbeitsfähigkeit des medizinischen Personals

PI: Prof. Dr. Y. Erim, PD Dr. E. Morawa, PD Dr. C. Rhein, M.Sc. C. Schug, Dipl.-Psych. M. Lieb, M.Sc. A. Borho

Die als Teil des Nationalen Forschungsnetzwerks Universitätsmedizin (NUM) BMBF-geförderte VOICE-Studie, die als Verbundprojekt der Universitätskliniken Erlangen, Bonn, Ulm, Köln und Dresden durchgeführt wird, zielt darauf ab, bei Beschäftigten im Gesundheitssektor die spezifischen Belastungen und Probleme im

Rahmen der COVID-19-Krise wie auch Quellen der persönlichen Resilienz im strukturellen, sozialen und spirituellen Bereich zu identifizieren und ggf. resultierende Stresssymptome wie Schlafstörungen, aber auch Hinweise auf Traumatisierung, Depression, Angst-erkrankungen und deren Ausprägung zu erfassen. Gleichzeitig sollen Arbeitsbedingungen sowie Aspekte zur Vereinbarkeit von Beruf und Familie und Ressourcen erfragt werden. Anhand der Daten sollen mögliche Zusammenhänge zwischen Belastungen/ Ressourcen und mentaler Gesundheit/ Lebensqualität sowie mögliche Unterschiede zwischen Geschlechtern/ Fachgebieten/ Settings aufgedeckt werden. Außerdem sollen Schutz- und Risikofaktoren der psychischen Gesundheit sowie Hochrisikogruppen samt ihrer Häufigkeit und Zusammensetzung (Alter, Geschlecht, Berufsgruppe etc.) identifiziert und typische Verläufe von Bewältigungsprozessen untersucht werden. Im Berichtszeitraum haben bereits die ersten beiden Erhebungswellen (T1: April bis Juli 2020, N = 8071 und T2: November 2020 bis Januar 2021, N = ca. 7200) stattgefunden. Nach Maßgabe des weiteren Pandemieverlaufs sollen ggf. auch weitere Messzeitpunkte stattfinden. Als Erweiterung der VOICE-Studie wird die STRESS-MONITOR-Studie, vom Bayrischen Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst gefördert, aktuell durchgeführt. Die Studie soll ein Frühwarnsystem entwickeln, welches Überlastung des medizinischen Pflegepersonals frühzeitig anzeigt und auf subjektiven (psychometrische Erfassung potentieller arbeitsplatzbezogener Risikofaktoren und Ressourcen) und objektiven Parametern (Herzratenvariabilität und Stress-Parameter) basiert.

Frühe Intervention am Arbeitsplatz

PI: Prof. Dr. Y. Erim, M.Sc. S. Hondong
Die BMBF-geförderte deutschlandweite randomisierte und kontrollierte Studie zur Wirksamkeit der psychosomatischen Sprechstunde im Betrieb erfolgt in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Ulm sowie weiteren Verbundpartnern. Das Ziel der Studie besteht darin, eine schnelle und fachgerechte Diagnostik und psychotherapeutische Behandlung psychisch belasteter Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen direkt im Betrieb durch die psychosomatische Sprechstunde zu gewährleisten und die Wirksamkeit des Angebots zu überprüfen.

Lehre

Die Psychosomatische und Psychotherapeutische Abteilung ist an der curricularen Lehre im Medizinstudium, z. B. im Rahmen vom Querschnittsfach Q 14 gemeinsam mit der Anästhesiologie und Neurologie sowie auch am Kurs "Einführung für Klinische Medizin (EKM)", intensiv beteiligt. Das Pflichtfach Psychosomatik im Medizinstudium besteht aus einer Hauptvorlesung und einem Praktikum in Kleingruppen, bei dem Simulationspatienten und -patientinnen mit standardisierten Übungsfällen eingesetzt werden. Die Studierenden können zudem an den Wahlpflichtfächern "Anwendungsorientierte Einführung in die psychosomatische Forschung für Medizinstudenten" und "Neurobiologische Grundlagen Stress-induzierter Störungen für Medizinstudenten" teilnehmen. Im Rahmen des Studiengangs Medical Process Management ist die Abteilung mit einem Seminar zu „Kommunikations- und Kooperationsaspekten

im Gesundheitssystem" bereits im ersten Semester vertreten. Die Abteilung bietet einen Lehrexport für den Master-Studiengang in Psychologie an. Außerdem wird ein Praktikum für die Weiterbildung zum Psychologischen Psychotherapeuten angeboten. Es werden Masterarbeiten sowie medizinische Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Aderhold C, Morawa E, Paslakis G, Erim Y. Entwicklung und Validierung eines Fragebogens zur Patientenkompetenz im Umgang mit einer Krebserkrankung (PUK). Z Psychosom Med Psychother. 2019 Sep;65(3):239-256.

Kobel F, Morawa E, Erim Y: Effectiveness of inpatient psychotherapy for patients with and without migratory background: Do they benefit equally? Front Psychiatry. 2020; 11:542.

Lieb M, Tagay S, Breidenstein A, Hepp T, Le Guin CHD, Scheel J, Lohmann DR, Bornfeld N, Teufel M, Erim Y. Psychosocial impact of prognostic genetic testing in uveal melanoma patients: a controlled prospective clinical observational study. BMC Psychol. 2020;8(1):8.

Lieb M, Hepp T, Schiffer M, Opgenoorth M, Erim Y. Accuracy and concordance of measurement methods to assess non-adherence after renal transplantation - a prospective study. BMC Nephrol. 2020;21(1):114.

Borho A, Viazminsky A, Morawa E, Schmitt GM, Georgiadou E, Erim Y. The prevalence and risk factors for mental distress among Syrian refugees in Germany: a register-based follow-up study. BMC Psychiatry. 2020;20(1):362.

Meyer E, Morawa E, Nacak Y, Rösch J, Doerfler A, Forster C, Erim Y. Insular Cortical Thickness in Patients With Somato-form Pain Disorder: Are There Associations With Symptom Severity and Childhood Trauma? Front Psychiatry. 2020;11:497100.

Radiologisches Institut

Lehrstuhl für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

Adresse

Maximiliansplatz 3
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
Tel.: +49 9131 8545521
Fax: +49 9131 8536068
tobias.baerle@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Kardiovaskuläre Bildgebung
- Artificial Intelligence und Big Data
- Translationale Tumor- und Entzündungsdiagnostik
- Medizintechnik
- Mammadiagnostik
- Muskuloskelettale Radiologie
- MR-Physik

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 4
Beschäftigte: 162
• Ärzte: 52
• Wissenschaftler: 5
(davon drittmittelfinanziert: 5)
• Promovierende: 11

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Computertomographie (CT)
- Magnetresonanztomographie (MRT)
- Angiographie (inklusive Therapien)
- konventionelles Röntgen
- Durchleuchtung
- Ultraschall
- Mammographie
- bildgesteuerte Biopsien

Strukturelle Besonderheit

vier Standorte (Innere Medizin, Chirurgie, Kinder- und Frauenklinik)

Forschung

Wissenschaftlicher Schwerpunkt des Radiologischen Institutes ist die klinische bzw. translationale Forschung. In verschiedenen Arbeitsgruppen und Projekten wird die klinische Wertigkeit neuer bildgebender Verfahren evaluiert, bzw. die Methoden werden optimiert und weiterentwickelt. In Kooperation mit Siemens Healthcare wird das Imaging Science Institute (s. eigener Bericht) als interdisziplinäres Forschungsinstitut betrieben. Daneben sind experimentelle und präklinische Verfahren fest in die wissenschaftlichen Arbeiten des Institutes integriert.

Kardiovaskuläre Bildgebung

PI: PD Dr. A. Schmid, PD Dr. M. May, Dr. R. Heiss, Dr. K. Hellwig, Dr. C. Treutlein, Dr. M. Wiesmüller, Dr. M. Zeilinger

Eine der wesentlichen Limitationen der Cardio-MRT sind lange Untersuchungszeiten. Insbesondere für ältere, kranke Patienten ist die Untersuchung mit vielen Atemanhaltekommandos anstrengend. Daher wurden in den letzten Jahren Sequenzen entwickelt, die den Untersuchungsablauf deutlich beschleunigen sollen. Die Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit zum bisherigen Goldstandard ist Gegenstand von Studien bei Erwachsenen und Kindern. Echtzeitbildgebung ermöglicht nicht nur verkürzte Untersuchungszeiten, sondern kann auch bei Patienten mit Arrhythmie eingesetzt werden, um die Bildqualität im Vergleich zu den Standardsequenzen zu verbessern. Eine weitere Entwicklung der letzten Jahre ist die Einführung von Messverfahren für die Herzgewebecharakterisierung. Ein wesentlicher Nachteil dieser neuen Techniken ist allerdings, dass die erhobenen Werte vom jeweiligen Gerät bzw. der verwendeten Sequenz abhängen. Eine Vergleichbarkeit der bisherigen Normwerte zwischen den einzelnen Geräten ist bis jetzt nicht gegeben, so dass hier entsprechende Studien durchgeführt werden müssen, um diese neue Technik im klinischen Alltag zu etablieren.

Artificial Intelligence und Big Data

PI: PD Dr. S. Ellmann, PD Dr. S. Bickelhaupt, Prof. Dr. M. Dietzel, Dr. K. Hellwig, Dr. L. Kapsner
Durch den technologischen Fortschritt werden auch in der bildgebenden Diagnostik zunehmend Verfahren der künstlichen Intelligenz (KI) und des maschinellen Lernens eingesetzt. Durch diese Methoden wird es möglich, Muster und Korrelationen in multisektionalen medizinischen Datenquellen zu extrahieren und hierdurch neue translationale Ansätze für eine Verbesserung der radiologischen Diagnostik ebenso wie für eine Personalisierung der medizinischen Versorgung abzuleiten. Die Weiterentwicklung und Erforschung dieser digitalen Gesundheitstechnologien zählt daher zu den zentralen Aufgaben der translationalen klinischen Forschung im 21. Jahrhundert. Die Arbeitsgruppe „Artificial Intelligence und Big Data“ konzipiert und erarbeitet hierzu in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit neue Forschungsprojekte im Brückenschlag zu den medizinteoretischen Fächern und der Informatik. Ziel ist es, die Verfahren des maschinellen Lernens und der künstlichen Intelligenz einzusetzen, um Diagnose, Therapiekontrolle und Prognostik für die Patienten:innen weiter zu verbessern und die Weiterentwicklung der personalisierten Präzisionsmedizin weiter zu unterstützen. Das Potential der Technologie konnte u.a. in Arbeiten zur Mamma- und Prostadiagnostik demonstriert werden und wird auch in anderen medizinischen Anwendungsfeldern wie z.B. rheumatologischen Erkrankungen in interdisziplinären Forschungsprojekten evaluiert.

Translationale Tumor- und Entzündungsdiagnostik

PI: Prof. Dr. T. Bäuerle, PD Dr. S. Ellmann, Dr. K. Hellwig, Dr. V. Popp, Dr. C. Treutlein

Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe ist die Etablierung und Optimierung innovativer multimodaler Bildgebungstechniken (MRT, CT, PET, SPECT, Ultraschall und optische Bildgebung) im Rahmen von Einzel- und Verbundprojekten (z. B. innerhalb DFG-geförderter Konsortien wie dem SFB 1181 Schaltstellen zur Auflösung von Entzündung oder SPP 2884 µbone). Hierbei werden Informationen mittels molekularer, funktioneller und morphologischer Bildgebung nicht-invasiv erfasst und mit der zugrundeliegenden Pathologie bzw. Pathophysiologie in Relation gesetzt. In Kooperation mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung arbeiten wir an der automatisierten Bestimmung quantitativer bildgebender Parameter. Die quantitativen Parameter werden Algorithmen des maschinellen Lernens zugeführt, um in größeren Kollektiven Diagnosen mit hoher diagnostischer Genauigkeit stellen zu können (Radiomics). Beispielanwendungen umfassen die Diagnostik von experimentellen Knochenmetastasen und murinen Entzündungsmodellen (Arthritis, Asthma und Colitis). Ziel ist jeweils die Translation dieser Verfahren in die klinische Anwendung, z. B. zur Unterscheidung benigner und maligner Mamma- und Prostataläsionen.

Medizintechnik

PI: PD Dr. M. May, Dr. M. Wiesmüller, Dr. M. Kopp, Dr. R. Heiss, Dr. M. Wetzel, Dr. M. Schöninger, F. Geissler, S. Daniel, T. Rüttinger, M. Bachl
Die Computertomographie (CT) ist weit verbreitet, verfügbar und häufig entscheidend für eine korrekte Diagnosestellung. Resultierende Datensätze sind hochaufgelöst und in den meisten Fällen, eindeutig. Allgemein ist das "linear-no-threshold" Modell der biologischen Strahlenwirkung, nach dem auch eine geringe Strahlenexposition durch ein CT ein stochastisches Risiko der Kanzerogenese mit sich bringt, akzeptiert. Dieses impliziert die Anwendung des "as low as reasonably achievable" (ALARA) Prinzips für die klinische Anwendung von Röntgenstrahlen. Unser wissenschaftliches Ziel in den letzten Jahren war die optimierte Anwendung der Strahlendosis in direktem Zusammenhang mit der Bildqualität und zunehmend an die individuellen klinischen Fragestellungen anzupassen. Hierzu gehört es die Strahlendosis zu erfassen und Untersuchungsprotokolle zu individualisieren, um somit die Dosiseffizienz zu verbessern. Hierbei sollte die Bildqualität im klinischen Kontext optimal bleiben. Zukünftig werden innovative, auf künstlicher Intelligenz basierende Algorithmen (z.B. automatische intrakranielle Blutungsdetektion) und intelligente Untersuchungsprotokolle im klinischen Alltag evaluiert.

Mammadiagnostik

PI: Prof. Dr. E. Wenkel, PD Dr. S. Bickelhaupt, Prof. Dr. M. Dietzel, Prof. Dr. R. Janka, Prof. Dr. F. Laun, Dr. L. Kapsner, Dr. S. Ohlmeyer, Prof. Dr. R. Schulz-Wendland, Dr. M. Wetzel
Brustkrebs ist das häufigste Malignom der Frau. Der Bildgebung kommt in allen Phasen von Therapie und Prävention dieser Erkrankung eine zentrale Rolle zu. Übergeordnetes Ziel unserer Tätigkeit ist die frühe, minimal-invasive und exakte

Diagnose der Erkrankung. Daneben erforschen wir bildgebende Biosignaturen von Brustkrebs unter Anwendung von Radiomics, künstlicher Intelligenz und funktionellen Bildgebungsverfahren. Wir kooperieren fächerübergreifend mit unseren lokalen, nationalen und internationalen Partnern. Technische Weiterentwicklungen treiben wir in Kollaboration mit führenden Medizintechnikunternehmen und internationalen Kooperationspartnern voran. Hier steht die technische Optimierung etablierter (digitale Mammographie, Tomosynthese, Magnetresonanztomographie, Ultraschall) und Evaluierung neuer Verfahren im Fokus unserer Tätigkeit (spezielle Brust-Computertomographie, Mikrowellenbildgebung). Eine umfassende Forschungsinfrastruktur darunter sechs MR-Tomographen von 0.55T bis 7T Feldstärke und ein spezieller Brust-Computertomograph, steht uns hierbei zur Verfügung.

Muskuloskelettale Radiologie

PI: Prof. Dr. F. Roemer, Prof. Dr. T. Bäuerle, Dr. R. Heiss

Der Schwerpunkt der muskulo-skelettalen Forschung am Radiologischen Institut liegt in der Charakterisierung der Arthrose, der Beurteilung von Muskelpathologien und den Folgen sportbedingter Erkrankungen mittels MRT. Darüber hinaus ist die Rolle traumatischer Veränderungen und die spätere Entwicklung von Arthrose ein Thema laufender Forschung, zu denen auch die multidimensionale Beurteilung von vorderen Kreuzbandverletzungen und deren strukturellen Folgen gehört. Die Bewertung von radiologischen Biomarkern bei jungen Menschen mit Risikofaktoren für Gelenkdegeneration, wie z. B. Leistungssportlern, ist ein weiterer Schwerpunkt. Die Gruppe war an umfassenden Analysen von Bilddaten der Olympischen Spiele in Rio 2016 beteiligt, die sich auf Gelenkverletzungen konzentrierten. Es besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Boston University School of Medicine, wo Prof. Roemer eine Position als Adjunct Professor of Radiology und als Co-Director des Quantitative Imaging Center (QIC) innehat. Die Gruppe ist Partner des APPROACH-Konsortiums, das mit 14 Millionen Euro von der Innovative Medicines Initiative (IMI) der Europäischen Kommission gefördert wird. Prof. Roemer ist Herausgeber der Fachzeitschrift *Osteoarthritis Imaging*, dem offiziellen Journal der International Society of Osteoarthritis Imaging.

MR-Physik

PI: Prof. Dr. A. Nagel, Prof. Dr. F. Laun

In der MR-Physik werden neue Bildgebungsverfahren für die MRT entwickelt. Diese werden intensiv und in enger Kooperation mit medizinischen Partnern erprobt, um eine verbesserte radiologische Diagnostik zu ermöglichen. Es werden u.a. Methoden zur Erzeugung von in vivo-Bilder der Natrium (23Na)- und Kalium (39K)-Verteilung entwickelt. Diese Kerne nehmen in vielen physiologischen Prozessen eine wichtige Rolle ein. So sind z. B. die 23Na- und 39K-Konzentrationen eng mit dem physiologischen Zustand der Zelle verbunden. Ein weiterer Fokus liegt auf der Entwicklung neuer Methoden zur quantitativen Messung der Gewebesensitivität und der Wasserdiffusion in vivo. Die Messung der Diffusion erlaubt Aussagen über die Gewebestruktur bzw. Gewebeintegrität und wird z. B. in der Schlaganfalldiagnostik und bei der Diagnostik des Mammakarzinoms klinisch eingesetzt. Des Weiteren werden neue Verfahren entwickelt, um die 7 Tesla MRT klinisch breit anwendbar zu machen. Es bestehen zahlreiche nationale (z. B. German ultra-high field imaging (GUFi) Netzwerk,

DKFZ Heidelberg, MDC Berlin) und internationale Kooperationen (u.a. Institute of Cancer Research, London, University of Glasgow, University of Minnesota und Institute of Myology Paris). Außerdem erfolgt in verschiedenen Projekten eine sehr enge Zusammenarbeit mit der Firma Siemens Healthineers.

Lehre

Neben den Standardangeboten der universitären Lehre werden auch innovative, überwiegend klinisch orientierte Lehrveranstaltungen gehalten. So werden interaktive, semesterübergreifende Falldemonstrationen angeboten, bei denen die praxisorientierte Interpretation bildgebender Untersuchungen im Vordergrund steht. Ein Online-Fortbildungskonzept wurde zur gezielten Vorbereitung auf das Staatsexamen ins Leben gerufen. Darüber hinaus beteiligt sich das Radiologische Institut an den Studiengängen Medical Process Management und Molekulare Medizin sowie Medizintechnik (Technische Fakultät). Des Weiteren wird ein gemeinsames Seminar „Physik in der Medizin“ in Kooperation mit dem Department Physik (Naturwissenschaftliche Fakultät) angeboten. Regelmäßig werden experimentelle und klinische Doktorarbeiten vergeben.

Ausgewählte Publikationen

Ellmann S, Schlicht M, Dietzel M, Janka R, Hammon M, Saake M, Ganslandt T, Hartmann A, Kunath F, Wullich B, Uder M, Bäuerle T (2020) Computer-Aided Diagnosis in Multiparametric MRI of the Prostate: An Open-Access Online Tool for Lesion Classification with High Accuracy. *Cancers* 12(9):2366.

Gerhalter T, Gast LV, Marty B, Martin J, Trollmann R, Schüssler S, Roemer F, Laun FB, Uder M, Schröder R, Carlier PG, Nagel AM (2019) 23Na MRI depicts early changes in ion homeostasis in skeletal muscle tissue of patients with Duchenne muscular dystrophy. *J Magn Reson Imaging* 50(4): 1103-1113.

Heiss R, Guermazi A, Jarraya M, Engebretsen L, Hotfiel T, Parva P, Roemer FW (2019) Prevalence of MRI-Detected Ankle Injuries in Athletes in the Rio de Janeiro 2016 Summer Olympics. *Acad Radiol* 26(12):1605-1617.

Kopp M, Loewe T, Wuest W, Brand M, Wetzl M, Nitsch W, Schmidt D, Beck M, Schmidt B, Uder M, May M (2020) Individual Calculation of Effective Dose and Risk of Malignancy Based on Monte Carlo Simulations after Whole Body Computed Tomography. *Sci Rep.* 10(1):9475. doi: 10.1038/s41598-020-66366-2.

Ohlmeyer S, Laun FB, Palm T, Janka R, Weiland E, Uder M, Wenkel E (2019) Simultaneous Multislice Echo Planar Imaging for Accelerated Diffusion-Weighted Imaging of Malignant and Benign Breast Lesions. *Investigative Radiology* 54: 524–530.

Saake M, Schmidle A, Kopp M, Hanspach J, Hepp T, Laun FB, Nagel AM, Dörfler A, Uder M, Bäuerle T (2019) MRI brain signal intensity and relaxation times in individuals with prior exposure to gadobutrol. *Radiology* 290 (3): 659-668.

Treutlein C, Bäuerle T, Nagel AM, Guermazi A, Kleyer A, Simon D, Schett G, Hepp T, Uder M, Roemer FW (2020) Comprehensive assessment of knee joint synovitis at 7 T MRI using contrast-enhanced and non-enhanced sequences. *BMC Musculoskelet Disord.* 21(1):116.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Pascal Baltzer, Medical University of Vienna, Austria

Prof. Ali Guermazi, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA

Prof. Guillaume Madelin, New York University School of Medicine, New York, USA

Prof. Greg Metzger, University of Minnesota, USA

Prof. David Porter, University of Glasgow, Scotland

Prof. Jens Titze, Duke National University of Singapore, Singapore

Prof. Siegfried Trattnig, Medical University of Vienna, Austria

Prof. Maxim Zaitsev, Medical University of Vienna, Austria

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

- 7 Tesla Ultrahochfeld-MR-Tomographie
- funktionelle und metabolische MR-Bildgebung
- Neuroimmunologie und Multiple Sklerose
- M. Parkinson und Multisystematrophie
- Epilepsiediagnostik
- Multiparametrische Diagnostik von Hirntumoren
- Multimodale Bildgebung von zerebrovaskulären Erkrankungen
- Experimentelle und klinische Validierung der Flachdetektor-Volumen-CT
- Künstliche Intelligenz und Neuroradiologie
- Holistische Untersuchung der Sehbahn bei Glaukom

Struktur der Abteilung

Professur: 4
Beschäftigte: 46
• Ärzte: 15
• Wissenschaftler: 6
(davon drittmittelfinanziert: 6)
• Promovierende: 6

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- gesamtes Spektrum der diagnostischen und interventionellen Neuroradiologie
- multimodale Diagnostik bei zerebrovaskulären Erkrankungen, Hirntumoren, neurodegenerativen und -immunologischen Erkrankungen sowie Epilepsie
- funktionelle und metabolische Hochfeld-MRT
- spinale Schmerztherapie

Forschung

Wissenschaftliche Schwerpunkte der Neuroradiologischen Abteilung sind die multimodale Diagnostik beim Schlaganfall, bei neurodegenerativen und entzündlichen ZNS-Erkrankungen, bei Hirntumoren und fokalen Epilepsien. Ein besonderer wissenschaftlicher Fokus liegt auf der anwendungsorientierten klinischen und wissenschaftlichen Weiterentwicklung verschiedener Bildgebungsmodalitäten, vor allem der „interventionellen Bildgebung“ mittels intravenöser und intraarterieller Flachdetektor-Angiographie und Flachdetektor-Volumen-CT direkt im

Angiographieraum beim akuten Schlaganfall und bei Aneurysmablutungen sowie der funktionellen und metabolischen Hochfeld-MR-Bildgebung bei neurodegenerativen und entzündlichen ZNS-Erkrankungen, Hirntumoren und Epilepsie. Zudem bestehen mehrere drittmittelgeförderte Forschungs-k Kooperationen

7 Tesla Hochfeld-Neurobildgebung

In enger Kooperation mit dem Radiologischen Institut sowie der Neurologischen und Neurochirurgischen Klinik werden zahlreiche, teils extern drittmittelgeförderte Forschungsprojekte zur Validierung und Optimierung der klinischen Ultrahochfeld-MRT durchgeführt. Ferner wurde der Forschungsschwerpunkt „multiparametrische und metabolische Bildgebung“ durch die Berufung von Prof. Dr. rer. nat. Moritz Zaiss auf die Professur für „Multimodale Bildgebung in der klinischen Forschung“ in 2019 und den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe gestärkt.

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, Lehrstuhl für Marketing) führen wir Forschungsprojekte mit funktioneller und metabolischer MRT als zentralem Bestandteil durch. Unter anderem werden hierbei Untersuchungen an Patienten mit fokalen Epilepsien, neurodegenerativen Erkrankungen, Depression, Angst- und Essstörungen, verschiedenen Schmerzsyndromen, entzündlichen Darmerkrankungen und rheumatoider Arthritis mittels funktioneller MRT untersucht. Ein Kooperationsprojekt mit der Neurochirurgischen Klinik zur multimodalen MR-Bildgebung bei Gliomen wird durch die DFG gefördert.

Neuroimmunologie & Multiple Sklerose

Bei Multipler Sklerose (MS) sollen reproduzierbare, unabhängige und sensitive Bildgebungsmarker validiert werden, die es erlauben, klinische Studien zur progredienten MS in Zukunft in kürzerer Zeit und mit weniger Ressourcen durchzuführen und die für Verlaufs- und Therapiemonitoring zeitnah auch in die klinische Routine überführt werden können. Mittels Ultrahochfeld-MRT werden dafür Surrogatparameter (Natrium- und Kalium-Bildgebung, QSM, CEST, Myelin-Bildgebung) bei MS-Patienten in Korrelation zum klinischen Verlauf validiert („outcome measures“). Die Na- und K-Messungen sind von der Deutschen MS-Gesellschaft gefördert.

M. Parkinson und Multisystematrophie

Vom idiopathischen Parkinsonsyndrom (IPS) können atypische Parkinsonsyndrome unterschieden werden. Die atypischen Parkinsonsyndrome zeichnen sich durch einen rasch progredienten Verlauf sowie eine schlechtere Prognose aus. Klinisch ist eine zuverlässige bildgebende Diagnostik zur frühen Detektion und Differenzierung dieser Entitäten wünschenswert. Hierbei kann die Ultrahochfeld-MRT mit hochaufgelösten morphologischen Sequenzen und neuen Bildkontrasten zur direkten Visualisierung beispielsweise der Substantia nigra die frühe Differentialdiagnostik verbessern. Darüber hinaus werden mittels QSM (quantitative susceptibility mapping) Patienten mit IPS sowie atypischen Parkinsonsyndromen mit altersgemachten Kontrollprobanden verglichen, um so Surrogatparameter für die bildgebende Diagnostik der Erkrankungen herauszuarbeiten.

Epilepsiediagnostik

In Kooperation mit dem Epilepsiezentrum erfolgt eine Evaluierung der multimodalen Diagnostik mittels 3 und 7 Tesla Hochfeld-MRT (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 epileptogener Areale.

Neuroonkologie

In enger Kooperation mit unseren klinischen Partnern aus der Strahlenklinik, der Neurochirurgischen und Neurologischen Klinik und der klinischen Medizinphysik ist das übergeordnete Ziel unserer neuroonkologischen Forschung, die Tumorbildgebung von Hirntumoren umfassend bildgebend zu erfassen und die Ergebnisse in einem translationalen Ansatz für eine bessere Diagnose und Differentialdiagnose und das Therapie-monitoring zu nutzen. Direkt aus der klinischen Forschung in die täglichen Befundungsabläufe implementierte multiparametrische Bildgebungsverfahren wie die spezielle Diffusions-, Perfusions- und quantitative (suszeptibilitätsgewichtete) MRT-Bildgebung zur Evaluation der Mikrovaskulatur und des Sauerstoffmetabolismus von Hirntumoren ermöglichen dabei eine „state-of-art“ Betreuung unserer Patienten hinsichtlich Erstdiagnose (Befundeinordnung, „Differentialdiagnose“) und insbesondere in der zuverlässigen Verlaufsbeurteilung von Hirntumoren.

Die Analyse und Kombination von quantitativen Bildmerkmalen (sog. „Radiomics“) ermöglicht hierbei u.a. eine zuverlässigere bildgebende Charakterisierung (Diagnose und Grading) von Hirntumoren. So ist z.B. eine Unterscheidung therapie-assoziiert veränderter von echtem Tumorprogress mit einer Genauigkeit von 94% möglich.

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 Studien zum akuten Schlaganfall die individuelle Indikation zur intravenösen Thrombolyse, intraarteriellen mechanischen Rekanalisation und/oder neuroprotektiven optimiert. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der personalisierten, CT- und MR-basierten Patientenselektion für die Schlaganfalltherapie sowie der Evaluierung und Validierung mechanischer Rekanalisationstechniken. Im Rahmen des Stroke Research Consortium in Northern Bavaria (STAMINA) werden interdisziplinär diverse klinische Parameter der Akutphase einschließlich der mechanischen Schlaganfallbehandlung konsekutiver Patienten mit erfasst und zur Therapieoptimierung mit klinischen Endpunkten korreliert.

Experimentelle und klinische Validierung der Flachdetektor-Volumen-CT

In Kooperation mit Siemens Healthineers und dem Lehrstuhl für Mustererkennung (Technische Fakultät) erfolgt die experimentelle und klinische Validierung neuer Perfusionsmethoden und der multimodalen Bildgebung beim akuten Schlaganfall (Angio-MR-Bildgebung). Weitere Aspekte sind die Evaluierung innovativer 3D- und 4D-Techniken und die Optimierung der intravenösen und intraarteriellen Flachdetektor-Volumen-CT. Ein Fokus liegt dabei auf der optimierten Darstellung zerebraler Mikroimplantate, wie Stents, Coils, Cochlea-Implantaten und der nicht-invasiven Kontrolle nach chirurgischem Aneurysma-Clipping.

Holistische Untersuchung der Sehbahn bei Glaukom

In Kooperation mit der Augenklinik erfolgt die Evaluierung der Diffusions-Tensor-Bildgebung zur quantitativen und qualitativen Darstellung der Sehbahn bei Glaukompatienten mittels 3 und 7 Tesla MRT. Ziel des Projektes ist dabei, eine Störung des axonalen Transportes der intrakraniellen Sehbahn über die Messung der fraktionalen Anisotropie (FA) in verschiedenen Abschnitten der Sehstrahlung zu detektieren. Die FA-Messung der Sehbahn und die Erstellung von FA-Karten erlaubt neben einer Subtypisierung verschiedener Glaukomformen auch ein Glaukomscreening bei Risikopatienten und kann darüber hinaus auch zur (frühen) personalisierten Therapiekontrolle genutzt werden. Ferner ist unser Ziel, pathologische Proteinablagerungen im Gehirngewebe bei Pseudoexfoliatio glaukom (PEXG) mit molekularer CEST-MRT und Na-MR-Bildgebung nachzuweisen und damit PEX-Subtypen zu charakterisieren. Bildgebungs-Marker werden dabei mit ophthalmologischen Messungen zu Schweregrad der Erkrankung und funktionellen Einschränkungen mit Bezug zur Pathoanatomie und dem Ort der Schädigung der Sehbahn in einem holistischen Ansatz korreliert.

Künstliche Intelligenz und Neuroradiologie

Die Neuroradiologie wird zur Aufarbeitung der akquirierten Patienten- und Bilddaten

zunehmend durch den Einsatz von Artificial Intelligence (AI) und Computer-aided diagnosis (CAD)-Verfahren unterstützt. Der Einsatz von CAD kann u.a. bei der Prognoseeinschätzung des akut ischämischen Schlaganfalls helfen. Durch die automatisierte Auswertung des Parenchymschadens, sowie der statischen und dynamischen Gehirndurchblutung, kann so eine patienten-individualisierte Therapie weiter vorangetrieben werden. Dabei ermöglicht AI, bzw. CAD eine quantifizierbare Aufarbeitung der gewonnenen Informationen, die die Grundlage für die weitere Behandlungsstrategie bilden. In der interventionellen Neuroradiologie kann AI zudem helfen, die Strahlendosis für Patient und Untersucher zu reduzieren. Zusammen mit Siemens Healthineers evaluieren und optimieren wir u.a. AI-Algorithmen, die es ermöglichen dreidimensionale Bilder der Hirngefäße zu erstellen und dabei fast 50% der Dosis einsparen. In Kooperation mit weiteren Industriepartnern evaluieren wir den Einsatz von AI bei der Bildgebung neurodegenerativer Prozesse, z.B. durch eine automatisierte und quantifizierte Bewertung des Hirnvolumens. Auch die Dynamik entzündlicher Veränderungen lässt sich KI-unterstützt quantifizieren und im Verlauf quantitativ erfassen.

Lehre

Neben der Ausbildung von Studierenden der Medizin gemäß ÄAppO führt die Neuroradiologische Abteilung Lehrveranstaltungen auch für die Neuroanatomie, den Studiengang Medizintechnik (Biologisches und Technisches Sehen) sowie den Lehrstuhl für Mustererkennung und die Berufsfachschule für technische Assistenten in der Medizin durch. Darüber hinaus bietet die Neuroradiologische Abteilung seit 2014 das Wahlfach „Klinische Neurobildgebung“ an. Zusammen mit dem Institut für Diagnostische Radiologie erfolgt die Weiterbildung von Ärztinnen und Ärzten zur Fachärztin bzw. zum Facharzt für Diagnostische Radiologie (2 Jahre Weiterbildungsermächtigung). Für die Neuroradiologie besteht die volle Weiterbildungsermächtigung.

Ausgewählte Publikationen

Lachner S, Ruck L, Niesporek SC, Utzschneider M, Lott J, Hensel B, Dörfler A, Uder M, Nagel AM: (2020) Comparison of optimized intensity correction methods for ²³Na MRI of the human brain using a 32-channel phased array coil at 7 Tesla. Z Med Phys. 2020;30(2): 104-115

Rösch J, Mennecke A, Knott M, Hamer HM, Doerfler A, Engelhorn T: (2020) T2-sequence with contrast inversion: diagnostic value in the investigation of gray matter heterotopias. Neuroreport. 2020;31(9): 686-690

Luecking H, Doerfler A, Goelitz P, Hoelter P, Engelhorn T, Lang S: (2020) Two- to five-year follow-up of 78 patients after treatment with the Flow Redirection Endoluminal Device. Interv Neuroradiol. 2020;26(1): 38-44

Schmidt MA, Knott M, Hoelter P, Engelhorn T, Larsson EM, Nguyen T, Essig M, Doerfler A: (2020) Standardized acquisition and post-

processing of dynamic susceptibility contrast perfusion in patients with brain tumors, cerebrovascular disease and dementia: comparability of post-processing software. Br J Radiol. 2020;93(1105):

Eisenhut F, Taha L, Kleibe I, Hornung J, Iro H, Doerfler A, Lang S: (2020) Fusion of Preoperative MRI and Postoperative FD-CT for Direct Evaluation of Cochlear Implants : An Analysis at 1.5 T and 3 T. Clin Neuroradiol. 2020;30(4): 729-737

Hoelter P, Muehlen I, Goelitz P, Beuscher V, Schwab S, Doerfler A: (2020) Automated ASPECT scoring in acute ischemic stroke: comparison of three software tools. Neuroradiology. 2020;62(10): 1231-1238

Macha K, Hoelter P, Siedler G, Knott M, Schwab S, Doerfler A, Kallmünzer B, Engelhorn T. Multimodal CT or MRI for IV thrombolysis in ischemic stroke with unknown time of onset. Neurology. 2020 Dec 1;95 (22)

Internationale Zusammenarbeit

Massachusetts General Hospital, Harvard, USA, Professor Chris Farrar

UCL Queen Square Institute of Neurology, London, Großbritannien, Professor Xavier Golay

Inselspital Bern, Schweiz, Professor Roland Wiest

Technische Universität Graz, Österreich, Professor Rudolf Stollberger,

Institute of Biostructures and Bioimaging (IBB), Turin, Italien, Dr. Dario Longo

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
- Studiensekretariat
- klassische Strahlenbiologie
- physikalische Aspekte der Radioonkologie
- Strahlen-Immunbiologie
- Translationale Strahlenbiologie

Struktur der Klinik

Professuren: 2
Beschäftigte: 140
• Ärzte: 24
• Wissenschaftler: 29
(davon drittmittelfinanziert: 11)
• Promovierende: 50

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- perkutane Strahlentherapie
- Bestrahlungsplanung
- bildgeführte Strahlentherapie (IGRT)
- 3D konformale Strahlentherapie
- intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)
- Volumen modulierte Rotations-Strahlentherapie (VMAT)
- stereotaktische Behandlung (SBRT)
- Ganzhaut- und Ganzkörperbestrahlung
- interventionelle Strahlentherapie (Brachytherapie)
- intensitätsmodulierte Brachytherapie (IMBT)
- bildgeführte Brachytherapie (IGBT)
- lokale Tiefenhyperthermie inkl. MR-Thermometrie
- Oberflächenhyperthermie
- Radio-Chemo-Therapie
- Radio-Immun-Therapie
- Schmerzbestrahlung (LDRT)

Forschung

Klinische, physikalische, biologische und immunologische Aspekte der Radioonkologie werden wissenschaftlich untersucht. Klinische Aspekte der Radioonkologie werden überwiegend in Phase-I, -II und -III-Studien auf den Bettenstationen, der Poliklinik, an den Bestrahlungsgeräten, in der Bestrahlungsplanung, in der Brachytherapie und in der Hyperthermie-Einheit untersucht. Die Studien

werden im hauseigenen Studiensekretariat koordiniert. Translationale und grundlagenwissenschaftliche, strahlen(immun)biologische Untersuchungen werden von zwei Arbeitsgruppen, der klassischen Strahlenbiologie und der translationalen Strahlenbiologie, durchgeführt.

Die Professur Medizinische Strahlenphysik hat ihren Schwerpunkt in der Ermittlung und im Ausgleich der Organbeweglichkeit während der Strahlentherapie, der Kontrolle der Implantatgeometrie in der Brachytherapie, sowie in den physikalischen Leistungen der klinischen Strahlentherapie.

Durchführung klinischer Studien

PI: Prof. Dr. R. Fietkau, Prof. Dr. U.S. Gaipl, PD Dr. M. Haderlein, PD Dr. M. Hecht, Dr. G. Lahmer, Prof. Dr. O. Ott, PD Dr. S. Semrau, Prof. Dr. V. Strnad

Phase-III-Multicenterstudien:

1. Doppelte Immuncheckpointblockade und Radiotherapie in der Erstlinientherapie von lokal fortgeschrittenen Kopf-Hals-Tumoren in Abhängigkeit von intratumoraler CD8 T-Zell Infiltration (CheckRadCD8)

Förderung: AstraZeneca GmbH

2. 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

3. Vergleich einer interstitiellen alleinigen Brachytherapie mit einer externen Strahlentherapie des Mammakarzinoms bei Niedrigrisikoinvasiven Karzinomen und DCIS-Karzinomen (APBI-III) Förderung: Deutsche Krebshilfe

4. Salvage Brachytherapie und Hyperthermie bei wiederkehrendem Kopf-Hals Tumor (HyBT-H&N)

5. Stellenwert einer Radiochemotherapie nach Induktionschemotherapie beim lokal begrenzten, inoperablen Pankreaskarzinom: Chemotherapie gefolgt von Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (CONKO-007) Förderung: Deutsche Krebshilfe

6. Evaluierung der Wirksamkeit einer regionalen Tiefenhyperthermie bei Patienten mit Analkarzinom, die durch eine Standard-Radiochemotherapie behandelt werden (HYCAN)

7. Untersuchung zur Symptomkontrolle bei Patienten mit rezidiviertem und/oder metastasiertem SCCN unter Erstlinientherapie mit Erbitux (SOCCER)

Förderung: Merck Serono GmbH

Phase-II-Studien:

1. Random. Studie zur Immunstimulation mit Pembrolizumab und Strahlentherapie in der Zweitlinientherapie von metastasierten Kopf-Hals-Tumoren (IMPORTANCE) Förderung: MSD

2. Alleinige PDR/HDR-interstitielle Brachytherapie bei pT1/pT2 pN0-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation (APBI-IV)

3. 3D-konformale, externe Teilbrust-

bestrahlung bei pT1/2pN0-Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation (APBI-V)

4. Neoadj. Radiochemotherapie mit 5-FU und Oxaliplatin, kombiniert mit regionaler Tiefenhyperthermie beim lokal fortges. oder rezidivierten Rektumkarzinom (HyRec)

5. Effekt der Hippocampuschonung auf die neurokognitiven Funktionen und die Lebensqualität von Patienten bei einer Bestrahlung im Bereich des Neurokraniums (HIPPO-SPARE 01)

6. Wirksamkeit einer dosisintensivierten Radiotherapie von Wirbelsäulenmetastasen bei soliden Tumoren durch eine dosisgesteigerte Homogenbestrahlung des Wirbelkörpers und parallele Anwendung eines stereotaktischen Boostes (SPIN-MET)

7. Salvage Brachytherapie in Kombination mit Interstitieller Hyperthermie bei lokal rezidiviertem Prostatakarzinom nach Strahlentherapie, eine multizentrische Studie (Prostata-BT-HT)

8. Deintensivierung der Radiotherapie bei ausgewählten Patienten mit Kopf-Hals-Karzinomen in der adjuvanten Situation (DIREKHT)

9. Zeitliche Koordination des kombinierten Einsatzes von Strahlentherapie und Immuncheckpoint-Inhibition (ST-ICI)

10. Analyse der Cytomegalievirus (CMV) Infektionen bei Patienten mit einem hirneigenen Tumor und Hirnmetastasen während und nach einer kombinierten Radio-Chemo-Therapie (GLIO-CMV01)

11. Immunophänotypische Bestimmungen aus dem Blut von Patienten mit Glioblastom und anaplastisches Astrozytom während des Krankheits- und Therapieverlaufs (IMMO-GLIO01)

12. Immunophänotypische Längsschnittanalyse aus dem Blut von Patienten mit degenerativen Erkrankungen, die sich einer niedrig dosierten Strahlentherapie unterziehen (IMMO-LDRT01)

Beobachtungsstudien:

1. Wirksamkeit und Sicherheit einer fraktionierten Stereotaktischen Radiotherapie (FSRT) im Vergleich zur Einzeit-Radiochirurgie (SRS) bei größeren Hirnmetastasen (Durchmesser 2 – 4 cm) (FSRT-Trial)

Die Klinik für Strahlentherapie ist als teilnehmendes Studienzentrum an einer Vielzahl (n=36) extern geleiteter, internationaler Studien der Phasen I-III beteiligt.

Studiensekretariat

PI: PD Dr. Hecht, Dr. Sandra Rutzner, Dr. Anett Kallies

Das Studiensekretariat koordiniert alle klinischen Studien an der Strahlenklinik. Die Aufgaben umfassen:

1. Planung, Organisation, Durchführung und Controlling von klinischen Studien
2. Organisation von Fort- und Weiterbildungen
3. Wissenschaftliche Forschung

Klassische Strahlenbiologie

PI: Prof. Dr. L. Distel

Die individuell unterschiedliche Strahlenempfindlichkeit des Normalgewebes ist der wichtigste Faktor für das die Dosis limitierende

Auftreten von therapiebedingten Nebenwirkungen. Mit verschiedenen Partnern wird die Strahlenempfindlichkeit bei seltenen Erkrankungen untersucht. Die Bedeutung von Tumor infiltrierenden Lymphozyten für die Wirksamkeit einer Strahlentherapie ist noch weitgehend unbekannt. In einem gemeinsamen Projekt mit dem pathologischen Institut wird bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren, Magenkarzinomen und Rektumkarzinomen sowie Glioblastomen die Bedeutung von CD4-, CD8-, B-Zellen, Makrophagen und der Einfluss von regulatorischen T-Zellen untersucht. Die nicht-professionelle Phagozytose von Tumor und Normalgewebszellen und deren Mechanismus wird untersucht, sowie deren prognostische Bedeutung bei Tumorerkrankungen. Die Interaktion von ionisierender Strahlung und Kinase-inhibitoren in Tumor- und Normalgewebszellen wird untersucht.

Physikalische Aspekte der Radioonkologie

PI: Prof. Dr. C. Bert

1. Verifikation der inters. Brachytherapie über elektromagnetisches Tracking, Schätzung von CTs anhand der EMT Daten. Förderung: Elekta
2. MRT-basierte Bestrahlungsplanung und Optimierung der Sequenzparameter, Etablierung von Untersuchungen des durch die Maske immobilisierten Patienten, Qualitätssicherung.
3. Entwicklung eines digitalen Zwillings für das Medizingeräte-Netzwerk der Strahlenklinik. Förderung: StMWi, Bayern
4. Weiterentwicklung der medizinphysikalischen Qualitätssicherung (4DCT, Ganzhautbestrahlung, oberflächen-gestützte Strahlentherapie, Risikomanagement).

Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Radiomics und künstliche Intelligenz

PI: Dr. F. Putz, Prof. Dr. C. Bert, PD Dr.-Ing. B. Frey
Schwerpunkt ist die Gewinnung neuer Erkenntnisse über das räumlich-zeitliche Ausbreitungsverhalten maligner Tumore und die Vorhersage räumlicher Ausbreitungsmuster zur Verbesserung und Individualisierung von Zielvolumendefinition und Dosisverteilung in der Radiotherapie durch Analysen großer Bilddatensätze. Es werden Radiomics und Deep Learning-basierte Methoden verwendet, um Vorhersagen auf Basis von Bilddaten und Integration von bildgebungsbezogenen und weiteren Biomarkern für eine optimierte Therapieselektion zu ermöglichen. Außerdem werden neuartige Bildinformatikmethoden (z.B. Deep Learning basierte Autosegmentierung) auf ihr Potential hin evaluiert, aktuelle radioonkologische Therapiekonzepte zu verbessern und weiterzuentwickeln.

Translationale Strahlenbiologie

PI: Prof. Dr. U.S. Gaipl, PD Dr.-Ing. B. Frey
Zusammenhänge zwischen lokalen und systemischen, immunvermittelten Effekten ionisierender Strahlung alleine und in Kombination mit Immuntherapie durch Impfung, Immun-Checkpoint-Blockade und Hyperthermie sowie die zugrundeliegenden immunologischen Mechanismen werden untersucht. Des Weiteren werden osteoimmunologische Wirkungsmechanismen von niedriger Strahlungs-dosis (X-Ray und Radon) analysiert. Detailliertes Immunomonitoring von strahlungsexponierten Patienten wird im Rahmen von Studien (IMPORTANCE, CheckRadCD8, IMMO-LDRT, IMMO-GLIO, CONKO, GLIO-CMV, DIREKHT, RAD-ON02) durchgeführt und Biomaterial in der hauseigenen Biobank asserviert.

Aktuelle Drittmittel-geförderte Projekte:

1. genetische Risiken und entzündungs-

hemmende Wirkung von dicht-ionisierender alpha-Strahlung; Förderung: BMBF, GREWISalpha Verbundprojekt

2. Einfluss von Radiochemotherapie auf und zugrundeliegende Mechanismen der PD-L1, PD-L2 und EGF-R Expression sowie die Konsequenzen für die Kombination mit Vakzinierung und PD-1 Hemmung; Förderung: DFG

3. Multiskalenuntersuchung der Hyperthermie für neue additive Tumorbehandlungsstrategien, Microthermia; Förderung: Bayerische Forschungsförderung

4. RAD-ON02 Studie: Bestätigung der schmerz-lindernden Wirkung von seriellen Radonbädern bei Patienten mit muskuloskelettalen Beschwerden Förderung: Bayerisches Staatsm.für Gesundheit und Pflege

5. Creation of advanced cancer treatment planning to boost the effect of radiotherapy by combining with hyperthermia, heating the tumor, Hyperboost: Europäische Kommission, ITN-ETN

6. Fine-tuners of the adaptive immune response, FAIR GRK 2599, Förderung: DFG



Besprechung von Patienten- und Studiendaten zusammen mit Kollegen aus der HNO. Dies ist ein Beispiel für den translationalen und interdisziplinären Ansatz, der an der Strahlenklinik verfolgt wird, um therapeutische Ansätze besser verstehen und verbessern zu können.

Translationale Immunonkologie

PI: PD Dr. M. Hecht

Die immunmodulierenden Effekte der Strahlentherapie in Kombination mit Immuncheckpoint-Inhibitoren werden erforscht. Es werden sowohl lokale als auch systemische immunologische Effekte einer Strahlentherapie untersucht, die das Therapieansprechen auf Immuncheckpoint-Inhibitoren verbessern können. Zudem werden prognostische und prädiktive Marker identifiziert, die eine Patientenselektion für künftige klinische radio-immunologische Studienkonzepte ermöglichen. Ein weiterer Fokus der Arbeitsgruppe liegt auf dem direkten strahlensensibilisierenden Effekten zielgerichteter Tumortheraeutika, die die Effektivität einer Strahlenbehandlung verstärken können und den zugrundeliegenden Mechanismen im Bereich der DNA-Schadensreparatur.

Lehre

Die Strahlentherapie organisiert den Querschnittsbereich 11, bildgebende Verfahren, Strahlenbehandlung und Strahlenschutz. Im Praktikum wurde der neue Onlinekurs Conrad eingeführt. Im Querschnittsbereich 6 organisiert die Strahlenklinik die interdisziplinäre Ringvorlesung. Im Rahmen dieses Kurses wird von den Studierenden ein Online-Modul bearbeitet, das teilweise von Beschäftigten der Strahlenklinik für die virtuelle Hochschule Bayern erarbeitet wurde. Hier wird anhand von Patientenbeispielen die interdisziplinäre Vorgehensweise in der Onkologie demonstriert. Ein Strahlen-

schutzkurs mit Praktikum für PJ Studierende unter Anerkennung der Bayerischen Landesärztekammer wird zweimal jährlich durchgeführt. Für die PJ-Studierenden wird ein begleitendes Unterrichtskonzept angeboten. Für die Studierenden des Studiengangs Medical Process Management wird die Vorlesungsreihe „Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von malignen Erkrankungen“ angeboten. Interdisziplinäre Vorlesungen für Studierende der Physik, der Medizintechnik, der Molekularen Medizin und anderer Naturwissenschaften werden regelmäßig durchgeführt. Die praktische und theoretische Ausbildung von Bachelor und Masterstudierenden erfolgt im Rahmen des Grundpraktikums Infektionsimmunologie und des Vertiefungsmoduls Immunbiologie und in medizinphysikalischen Projekten. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut. Laborrotationen werden für Mitglieder des GK 2599 (s. eigener Bericht) durchgeführt.

Ausgewählte Publikationen

Sun R, Sundahl N, Hecht M, ..., Deutsch E. Radiomics to predict outcomes and abscopal response of patients with cancer treated with immunotherapy combined with radiotherapy using a validated signature of CD8 cells. *J Immunother Cancer*. 2020 Nov;8(2):e001429.

Goerig NL, Frey B, Korn K, ..., Gaipl US*, Fietkau R* (*equal contribution). Early Mortality of Brain Cancer Patients and its Connection to Cytomegalovirus Reactivation During Radiochemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2020 Jul 1;26(13):3259-3270

Fietkau R, Hecht M, Hofner B, ..., Balermipas P; PacCis-Study Group. Randomized phase-III-trial of concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer comparing dose reduced radiotherapy with paclitaxel/cisplatin to standard radiotherapy with fluorouracil/cisplatin: The PacCis-trial. *Radiother Oncol*. 2020 Mar;144:209-217. doi: 10.1016/j.radonc.2020.01.016.

Schnellhardt S, Erber R, Büttner-Herold M, ..., Distel L. Accelerated Partial Breast Irradiation: Macrophage Polarisation Shift Classification Identifies High-Risk Tumours in Early Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Feb 14;12(2):446. doi: 10.3390/cancers12020446. PMID: 32075091; PMCID: PMC7072550.

Internationale Zusammenarbeit

Dr. K. Luminczky, Prof. G. Safrany, Frédéric Joliot-Curie National Research Institute for Radiobiology and Radiohygiene (NRIR), Budapest: Ungarn

Prof. Dr. C. Polgár, Center of Radiotherapy, National Institute of Oncology, Budapest: Ungarn

Prof. Dr. Eric Deutsch, Department Radiotherapy, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif Cedex: Frankreich

Dr. C. Badie, Public Health England, Centre for Radiation, Chemical & Environmental Hazards Didcot: Großbritannien

Unfallchirurgische und Orthopädische Klinik

Lehrstuhl für Unfallchirurgie und Orthopädie

Adresse

Krankenhausstraße 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 85 33272
Fax: +49 9131 85 33300
www.unfallchirurgie.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Mario Perl, MHBA

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Mario Perl
Tel.: +49 9131 85 33272
Fax: +49 9131 85 33300
unfallchirurgie@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- 3-D-Bildgebung, Navigation, Robotik
- Immunantwort nach Trauma und Sepsis
- Alterstraumatologie
- Knorpelzellforschung/ Regeneration
- Biomechanik
- Versorgungsforschung/ Klinisches Studienzentrum

Struktur der Klinik

Professuren: 3
Beschäftigte: 47
• Ärzte: 30
• Promovierende: 10

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Akuttraumatologie
- Alterstraumatologie
- Arthroskopische Chirurgie
- Beckenchirurgie
- Berufsgenossenschaftliches Heilverfahren
- Endoprothetik
- Kindertraumatologie
- Septische Chirurgie
- Wirbelsäulenchirurgie

Forschung

Die Forschungsaktivitäten sind weit gefächert und umfassen sowohl klinische als auch experimentelle Studien. Im Vordergrund stehen hierbei die Diagnostik und Therapie von Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems. Folgende Bereiche stellen dabei die Schwerpunkte unseres wissenschaftlichen Engagements dar:

3-D-Bildgebung, Navigation, Robotik

Pl: Dr. Keil, Prof. Perl
Computerassistierte Chirurgie bietet Lösungen, um dem Chirurgen prä- oder intraoperative Hilfestellung bei der Operationsplanung und –durchführung zu geben. Dazu gehören innovative Ansätze zur intraoperativen Bildgebung, insbesondere der 3-D-Bildgebung sowie die automatisierte Analyse der gewonnenen Bilddaten. Auf Basis dieser Bilddaten lässt sich mit der chirurgischen Navigation eine strahlungsfreie Visualisierung von Implantaten und Instrumenten realisieren.

Ebenso können diese Daten für die robotisch assistierte Chirurgie genutzt werden, bei der einzelne Arbeitsschritte von Operationen automatisiert werden. Die Forschungsgruppe beschäftigt sich mit der Analyse dieser Techniken in Hinblick auf objektifizierbare Vorteile für den Patienten und das chirurgische Team, sowie mit der Weiterentwicklung in enger Kooperation mit der Industrie.

Immunantwort nach Trauma und Sepsis

Pl: Prof. Kalbitz, Dr. Lackner, Prof. Perl
Die Immunantwort nach Trauma wird in der unfallchirurgischen Klinik in mehreren klinischen Studien untersucht. Am Standort wird bei polytraumatisierten Patienten ein engmaschiges Immunmonitoring durchgeführt. Hierbei findet eine engmaschige Verzahnung mit der präklinischen Forschung statt.
Die Klinik für Unfallchirurgie beteiligt sich außerdem bei der Bestückung der nationalen Serumbank im Rahmen des Netzwerk Traumforschung (NTF), bei dem zu verschiedenen Zeitpunkten Serum und klinische Daten von Polytraumatisierten gesammelt werden. Durch die deutschlandweite Verteilung von Studienzentren können somit eine große Anzahl von Serumproben gesammelt und dezentral anhand verschiedenster Fragestellungen ausgewertet werden. In einem weiteren Verbundforschungsprojekt der Klinik für Unfallchirurgie werden Biomarker zur Verlaufskontrolle der Immundysfunktion und Therapie nach Explosionsverletzungen oder Lungenkontusion untersucht. Ein besonders relevantes Forschungsfeld, da knapp die Hälfte aller schwerverletzten Patienten eine Verletzung im Bereich des Brustkorbs aufweisen.
Mit der Berufung von Frau Professor Kalbitz auf die W2 Professur für Traumaimmunologie wird die Erforschung der systemischen Inflammation nach Trauma und während Sepsis und deren Auswirkungen auf verschiedene Organe und Organsysteme weiter ausgebaut. Ein Schwerpunkt hier stellt die posttraumatische und septische kardiale Dysfunktion dar.

Alterstraumatologie

Pl: Prof. Palm, Dr. Kopschina
Die Alterstraumatologie ist einer der Schwerpunkte in der täglichen Routine der Klinik für Unfallchirurgie. Die Klinik beteiligt sich hierbei an zwei multizentrischen Studien unter anderem an der Erforschung der Versorgung von pertrochantären Femurfrakturen. Durch die hierbei gewonnenen neuen Erkenntnisse und Etablierung von spezialisierten interdisziplinären multiprofessionellen Therapiekonzepten erwarten wir, dass die klinische Versorgung geriatrischer Patienten noch weiter verbessert werden kann.

Knorpelzellforschung/ Regeneration

Pl: Dr. Söllner, Dr. Schmidt, Prof. Gelse
Im klinischen Fachbereich der Unfallchirurgie und Orthopädie stellen Patienten mit Gelenkbeschwerden ein alltägliches Bild dar. Ein

Großteil der Symptome lässt sich dabei häufig auf einen Verschleiß der Gelenkknorpelsubstanz zurückführen. Die klinische und experimentelle Forschung an Knorpelzellen sowie endogenen Regenerationsprozessen des körpereigenen Knorpels bildet dabei die Grundlage für eine zukunftssträchtige Alternative zum künstlichen Gelenkersatz oder anderer invasiver Eingriffe.

Biomechanik

Pl: Dr. Schmidt, Prof. Palm
Durch grundlagen- und anwendungsorientierte Forschung auf dem Gebiet der orthopädisch-unfallchirurgischen Biomechanik verfolgt die Unfallchirurgische Klinik das Ziel die bestmögliche Versorgung unserer Patienten zu gewährleisten. Die Erforschung von Bewegungsabläufen sowie der damit einhergehenden mechanischen Kräfte unter Berücksichtigung der anatomischen Bedingungen ermöglicht eine patientenorientierte, individuelle Therapie von Sportverletzungen bis hin zum Gelenkersatz.

Versorgungsforschung/ Klinisches Studienzentrum

Pl: Prof. Perl, Prof. Palm, U. Perl, Dr. Pressmar
Die Versorgungsforschung hat für die Unfallchirurgische Klinik als überregionales Traumazentrum der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie und SAV-Klinik der Berufsgenossenschaften einen hohen Stellenwert. Daher führen wir – konzertiert über unser klinisches Studienzentrum – diverse klinische Studien durch, um eine optimale, auf neuestem Stand der Wissenschaft befindliche Versorgungsqualität unserer Patientinnen und Patienten zu erzielen.
Perspektivisch soll auch die Kindertraumatologie mit verschiedenen Projekten in die Versorgungsforschung integriert werden

Lehre

Der Lehrstuhl für Unfallchirurgie und Orthopädie beteiligt sich an der curricularen Lehre und bietet zahlreiche Pflicht- und Wahlfächer in der Human- und Zahnmedizin sowie in der Medizintechnik an. Hervorzuheben ist besonders die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Examensvorbereitungskurse. In den letzten Jahren wurde vor allem die Digitalisierung der Lehre vorangetrieben. Beispielsweise wird das Blockpraktikum und der EKM-Kurs sowie die Vorlesung im Onlineformat bereitgestellt. Außerdem stehen verschiedene Untersuchungsvideos online zur Verfügung. Es werden kontinuierlich zahlreiche medizinische Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

1. Wenzel L, von Rüden C, Thannheimer A, Becker J, Brand A, Augat P, Perl M. The Pararectus Approach in Acetabular Surgery: Radiological and Clinical Outcome. J Orthop Trauma. 2020 Feb; 34(2): 82–88.

2. Graul I, Marintschev I, Hackenbroch C, Palm HG, Friemert B, Lang P. Modified therapy concepts for fragility fractures of the pelvis after additional MRI. *PLoS One*. 2020; 15(10): e0238773.

3. Keil H, Luxenhofer M, Vetter Y, Beisemann N, Grützner PA, Franke J. Evaluation of image quality and assessability of a new flat-panel 3D C-arm compared to mobile and fixed computed tomography in posterior spinal fixation. *Int J Med Robot*. 2020 Oct 13;e2181.

4. Culemann S, Grüneboom A, Nicolás-Ávila JA, Weidner D, Lämmle KF, Rothe T, Quintana JA, Kirchner P, Krljanac B, Eberhardt M, Ferrazzi F, Kretzschmar E, Schicht M, Fischer K, Gelse K, Faas M, Pfeifle R, Ackermann JA, Pachowsky M, Renner N, Simon D, Haseloff RF, Ekici AB, Bäuerle T, Blasig IE, Vera J, Voehringer D, Kleyer A, Paulsen F, Schett G, Hidalgo A, Krönke G. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature*. 2019 Aug 1; 572(7771): 670–675.

5. Halbgebauer R, Kellermann S, Schäfer F, Weckbach S, Weiss M, Barth E, Bracht H, Kalbitz M, Gebhard F, Huber-Lang MS, Perl M. Functional immune monitoring in severely injured patients-A pilot study. *Scand J Immunol*. 2020 Feb;91(2):e12837.

Urologische und Kinderurologische 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 8542658
Fax: +49 9131 8523374
helge.taubert@uk-erlangen.de

Struktur der Einrichtung

Professuren: 2
Beschäftigte: 49

- Ärzte: 19
- Wissenschaftler: 4 (davon drittmittelfinanziert: 0)
- Promovierende: 1 (Dr. rer. nat.), 14 (Dr. med.)

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Urologische Hochschulambulanz und Kinderurologie im UK Erlangen (DIN EN ISO 9001)
- Minimal-invasive Urologie, incl. Robotics (DIN EN ISO 9001)
- Erwachsenen-Nierentransplantation; Zertifiziertes Transplantationszentrum Erlangen-Nürnberg am Universitätsklinikum Erlangen (DIN EN ISO 9001)
- Kinder-Nierentransplantation; Zertifiziertes Kindernierenzentrum (DIN EN ISO 9001)
- Ambulante Uro-Onkologische Therapieeinheit Erlangen (AURONTE)
- Erwachsenenurologie mit Privatambulanz im Malteser Waldkrankenhaus St. Marien
- Studiensekretariat im Malteser Waldkrankenhaus St. Marien
- Zertifiziertes Uroonkologisches Zentrum (Deutsche Krebsgesellschaft)
- Teil des Onkologischen Zentrums (Deutsche Krebsgesellschaft) des Universitätsklinikums Erlangen
- Teil des Comprehensive Cancer Center (CCC) Erlangen-EMN
- Zertifiziertes Kontinenz- und Beckenbodenzentrum
- Europäisches Trainingszentrum Sexualmedizin
- Europäisches Trainingszentrum Kinderurologie

Forschung

Die Forschungsaktivitäten der Urologischen und Kinderurologischen Klinik umfassen sowohl Schwerpunkte der Grundlagen als auch der translationalen urologischen Forschung, wobei hohe Qualitätsmaßstäbe bei der statistischen Auswertung zu Grunde liegen. Unsere Forschung

basiert auf einer gut annotierten Gewebe- und Datenbank und reicht hin bis zur aktiven Teilnahme und Mitgestaltung von europaweiten multizentrischen, EU-geförderten klinischen Studien zur Behandlung von urologischen Tumorpatienten.

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 und 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). Um für zukünftige Herausforderungen des Biobankings gewappnet zu sein, unterstützen wir aktiv die Etablierung einer Fakultäts-umfassenden Biobank-Struktur Central Biobank Erlangen (CeBE). Durch ein universelles broad consent Einwilligungsdokument, verbunden mit einem digitalen Einwilligungsmanagement, etabliert vom Institut für Medizininformatik (MIK), einer Aufnahme in das German Biobank Registry und einer Mitgliedschaft im German Biobank Node wird die CeBE als eine national exzellent vernetzte Biomaterialbank etabliert.

Biomarkermuster aus dem Plasma von Prostatakarzinom-Patienten

Projektleiter: Prof. Dr. B. Wullich
Als Mitantragsteller des BMBF-Projekts „Diagnostik mit Biomarker Mustern aus Plasma extra-zellulären Vesikeln (pEV) mit Methoden

der künstlichen Intelligenz (KI)“ (KI-VesD; PI Prof. A. Baur) beteiligen wir uns mit unserer Studienzentrale an der Untersuchung von Plasmaproben aus unserer Klinik, d.h. von Prostatakarzinom-Patienten. Extra-zelluläre Vesikel, die sowohl vom Tumor als auch vom Immunsystem stammen können, transportieren Nukleinsäuren und Proteine, die spezifisch für die Tumor-Wirt-Tumor Antworten sein können. Ziel des Projektes ist es, mit Hilfe von KI-Techniken (Prof. J. Vera) Muster in der Proteinexpression zu erkennen, die diagnostisch und möglicherweise auch prädiktiv genutzt werden können.

Medikamentöse Tumorthherapie, klinische Studien

Projektleiter: Prof. 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 in geplante Studien allen gemeinsamen Patienten offen steht. Aktuelle klinische Studien beschäftigen sich vor allem mit neuen Therapieoptionen für Patienten, die am Blasenkarzinom, Nierenzellkarzinom oder Prostatakarzinom erkrankt sind. Eine Übersicht aller aktuellen klinischen Studien finden Sie unter: <http://www.urologie.uk-erlangen.de/universitaetsmedizin/studienzentrale/aktuelle-studien/>

- Sunniforcast: papilläres und chromophobes Nierenzellkarzinom: Nivolumab + Ipilimumab vs. Sunitinib
- Cabopoint (F-FR-60000-023): Nierenzellkarzinom: Cabozantinib nach Immuntherapie
- CARAT: Epidemiologisches Register zur Darstellung der Behandlungsrealität und der Therapiemodalitäten beim behandlungsbedürftigen metastasierten oder lokal fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom
- PCO: Prostatakarzinom: alle Patienten mit Prostatektomie + mit Active Surveillance
- RhoVac-002: Prostatakarzinom: biochemisches Rezidiv ohne Metastasen nach lokal kurativer Therapie, rPE oder RT.
- Talapro-2: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Talazoparib und Enzalutamid.
- Keynote 010: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom: Pembrolizumab + Olaparib nach Docetaxel und AR-gerichteter Therapie

- ARASENS: Hormon-sensitives, metastasiertes Prostatakarzinom: Eine Phase III, randomisierte, Doppel-blind, Placebo-kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von ODM-201 versus Placebo zusätzlich zu ADT und Docetaxel
- Keynote 866: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: perioperative Pembrolizumab + neoadjuvante Chemotherapie vs. Placebo + neoadjuvante Chemotherapie
- CA 045-009: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: neoadjuvant und adjuvant Nivolumab + NKTR-214 vs Nivolumab allein vs. Standard of care
- Niagara: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: Durvalumab + Gemcitabin/Cisplatin neoadjuvant anschließend Durvalumab adjuvant
- Titan: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: Nach Platin-basierter Chemotherapie Nivolumab mit möglichem Ipilumab Boost.
- Thor: Muskel-invasive Blasenkarzinom-Patienten: Nach Platin-basierter Chemotherapie Erdafitinib vs. Vinflunin oder Docetaxel oder Pembrolizumab bei Nachweis einer FGFR-Genmutation.
- Keynote 361: A Phase III Randomized, Controlled Clinical Trial of Pembrolizumab with or without Platinum-Based Combination Chemotherapy versus Chemotherapy in Subjects with Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma
- STRONG: An Open-Label, Multi-Centre, Safety Study of Fixed-Dose Durvalumab + Tremelimumab Combination Therapy or Durvalumab Monotherapy in Advanced Solid Malignancies
- UroFollow: Marker-gestützte Nachsorge von Patienten mit nicht-muskelinvasiven low/intermediate-risk Harnblasentumoren

Evidenzbasierte Medizin

Projektleiter: PD Dr. F. Kunath

Die evidenzbasierte Medizin steht im Mittelpunkt der Forschungsprojekte. Es ist das Ziel, die verfügbare wissenschaftliche Evidenz in der Urologie zu erfassen, systematisch zu analysieren, zu interpretieren und allen zur Verfügung zu stellen, um den Wissenstransfer aus der klinischen Forschung in die tägliche Praxis zu verbessern. Die Forschungsprojekte erfolgen in enger Zusammenarbeit mit UroEvidence, dem Wissenstransferzentrum der Deutschen Gesellschaft für Urologie und in Kooperation mit Cochrane Urology der Cochrane Collaboration. Es konnten bereits mehrere systematische Übersichtsarbeiten, Cochrane Reviews und deutschsprachige Zusammenfassungen erstellt werden.

Tumorgenetische Forschung mit Schwerpunkt Biomarkeridentifizierung

Projektleiter: PD 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 CCC Biobank 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 unterstützt. Tumor-assoziierte Biomarker werden sowohl vor der Operation als auch zu den regelmäßigen Nachsorgeterminen im Blutserum analysiert. Einige ausgewählte, vielversprechende Biomarker wurden bereits erfolgreich als Zielstrukturen in experimentellen Therapieversuchen im Tiermodell validiert.

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, Zellursprung/lineage) 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, den klinisch tätigen Arzt bei der Identifizierung, Therapiestratifizierung und beim Therapiemonitoring von urologischen Tumorpatienten zu unterstützen und generelle molekulare Grundlagen urologischer Tumoren weiter aufzudecken.

Mikro-RNA assoziierte Regulation von Genexpressionen in urologischen Tumoren

Projektleiter: Prof. Dr. H. Taubert

Im Rahmen eines laufenden DFG-Projekts „MicroRNA mediated regulation of key components of the Mediator Complex (MED) and its functional role in CRPC“ (TA 145/17-1) untersuchen wir, welche mikroRNAs die Transkriptionsregulation durch den Mediator Komplex (MED) beeinflussen und welche funktionelle Rolle diese mikroRNAs im kastrationsresistenten Prostatakarzinom spielen. Es handelt sich hierbei um ein DFG-Kooperationsprojekt mit der Universität Leipzig (Prof. A. Aigner) und der Universität Innsbruck (Prof. Z. Culig). In in vitro (Zelllinien) und in vivo Versuchen (Maus- und PDX-Modelle) sollen die identifizierten mikroRNAs hinsichtlich ihres Einflusses auf das Tumor(zell)wachstum und die Sensitivierung für Anti-Androgentherapien untersucht werden. Weiterhin soll in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie Erlangen (Prof. A. Hartmann/Dr. M. Eckstein) durch immunhistochemische Nachweise die klinische Relevanz der mikroRNAs und von Komponenten des MED-Komplexes für die Prognose von Prostatakarzinom-Patienten analysiert werden.

Lehre

Im Rahmen der Ringvorlesung Notfallmedizin sowie der allgemeinen sowie speziellen urologischen Vorlesungen werden Studierende der Humanmedizin ausgebildet. Weiterhin absolvieren die Studierenden das Blockpraktikum an der Urologischen Universitätsklinik oder an einem der angeschlossenen Lehrkrankenhäuser. In der Urologischen und Kinderurologischen Klinik

findet die volle Weiterbildung zum Facharzt für Urologie statt, und es werden Fortbildungsinhalte zum Erwerb der Zusatzweiterbildung „Medikamentöse Tumorthherapie“ und der Fachkunde „Urologische Röntgendiagnostik“ angeboten. Zur Aus- und Weiterbildung stehen Modelle zur Verfügung, an denen einfache invasive Prozeduren und operative Techniken erlernt und vertieft werden können. Dies ist unter anderem Patientensimulatoren zum Erlernen von sterilen Katheterisierungstechniken sowie ein Laparoskopietrainer einschließlich eines Simulators am da Vinci®-Operationssystem zum Erlernen minimal-invasiver Operationstechniken. Weiterhin werden Praktika der Grund- und Spezialtechniken der Molekularen Urologie angeboten. Es werden Bachelor- und Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Wach S, Taubert H, Cronauer M. Role of androgen receptor splice variants, their clinical relevance and treatment options. World J Urol. 2020 Mar;38(3):647-656.

König P, Eckstein M, Jung R, ..., Lieb V. Expression of AR-V7 (Androgen Receptor Variant 7) Protein in Granular Cytoplasmic Structures Is an Independent Prognostic Factor in Prostate Cancer Patients. Cancers. 2020 Sep 16;12(9):2639.

Wach S, Brandl M, Borchardt H, ..., Aigner A. Exploring the MIR143-UPAR Axis for the Inhibition of Human Prostate Cancer Cells In Vitro and In Vivo. Mol. Ther. Nucl. Acids. 2019 Jun 7;16: 272-283.

Goebell PJ, Ivanyi P, Bedke J, ..., Gruenwald V. Consensus paper: current state of first- and second-line therapy in advanced clear-cell renal cell carcinoma. Future Oncol. 2020 Oct;16(29):2307-2328.

Kahlmeyer A, Stöhr CG, Hartmann A, Goebell PJ..., Erlmeier F. Expression of PD-1 and CTLA-4 Are Negative Prognostic Markers in Renal Cell Carcinoma. J Clin Med. 2019 May 24;8(5):743.

Sathianathan NJ, Oestreich MC, Brown SJ, ..., Kunath F. Abiraterone acetate in combination with androgen deprivation therapy compared to androgen deprivation therapy only for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2020 Dec 12;12:CD013245.

Kunath F, Jensen K, Pinart M, ..., Dahm P. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jun 11;6(6):CD003506.

Sikic D, Eckstein M, Wirtz RM, ..., Wullich B, Erben P. FOXA1 Gene Expression for Defining Molecular Subtypes of Muscle-Invasive Bladder Cancer after Radical Cystectomy. J Clin Med. 2020 Apr 2;9(4):994.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. Dr. Henrik Grönberg, Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden,

Prof. Dr. Lars Dyrskjot, Department of Molecular Medicine, Århus University Hospital, Århus, Dänemark,

Dr. Boje Nielsen, Molecular Histology, Bioneer A/S, Hørsholm, Dänemark,

Prof. Dr. Zoran Culig, Universitätsklinik für Urologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Zahnklinik 1 – Zahnerhaltung und Parodontologie

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

Adresse

Glückstraße 11
91054 Erlangen
Tel: +49 91318533632
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 8534207
ulrich.lohbauer@fau.de

Forschungsschwerpunkte

- klinische Fraktografie von dentalkeramischen Restaurationen
- Charakterisierung von Lithiumsilikat-Glaskeramiken
- Evaluation neuer, transluzenter Zirkondioxide
- Entwicklung mechanischer Tests zur Simulation klinischen Versagens
- Amalgamalternative Restaurationsmaterialien
- Hydrolyse und Ermüdung moderner CAD/CAM Restaurationsmaterialien
- Neuartige Materialien und Techniken zur adhäsiven Befestigung glaskeramischer Restaurationen
- Abrasionsverhalten zahnärztlicher Restaurationsmaterialien gegen Zirkonoxid

Struktur der Klinik

Professur: 1
Beschäftigte: 55
• Ärzte: 22
• Wissenschaftler: 3
• Promovierende: 30

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Zahnfarbene Restaurationen
- Wurzelkanalbehandlungen
- systematische Parodontalbehandlungen
- Kinderzahnheilkunde

Forschung

Die Zielsetzung der Forschung ist auf materialwissenschaftliche Fragestellungen ausgerichtet. Arbeitsschwerpunkte sind neben der grundlagenorientierten Unterstützung zahnerhaltender und parodontaler Maßnahmen die Korrelation von klinischen Erkenntnissen mit experimentellen Ergebnissen. Die unabhängige, vorklinische Prüfung dentaler Materialien bildet einen weiteren Schwerpunkt der Labortätigkeit.

Klinische Fraktografie von dentalkeramischen Restaurationen

Pl: R. Belli, U. Lohbauer

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. Im Jahr 2019 wurde in Erlangen ein internationaler Workshop mit Unterstützung des Instituts für Pathologie (Prof. Hartmann) und Paläontologie (Prof. Munneke) organisiert.

Charakterisierung von Lithiumsilikat-Glaskeramiken

Pl: R. Belli, U. Lohbauer

Lithiumsilikat-Glaskeramiken eröffneten in den letzten Jahren umfangreiche Möglichkeiten für zahnfarbene Restaurationen. Es wurden jedoch intrinsische Probleme dieser Materialklasse sowohl im Labor als auch in der klinischen Erprobung erkannt, vor allem bezüglich der Anfälligkeit für Thermoschockrisse und der Inkompatibilitäten zwischen Kristall- und Glasphase der Materialien.



Lithiumsilikatkrone neigen zur spontanen Fraktur aufgrund thermischer Spannungen.

Wir untersuchen diese Phänomene, indem wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Glas und Keramik (Prof. deLigny) die Kinetik der Keimbildung und Kristallisation kommerzieller und experimentell hergestellter Materialien betrachten, insbesondere den Einfluss des Zirkonoxidgehaltes. Ziel ist es dabei, einen Einblick in das thermische und mechanische Verhalten dieser Systeme zu gewinnen, um letztendlich ihre klinische Lebensdauer zu verbessern.

Evaluation neuer, transluzenter Zirkondioxide

Pl: R. Belli, U. Lohbauer

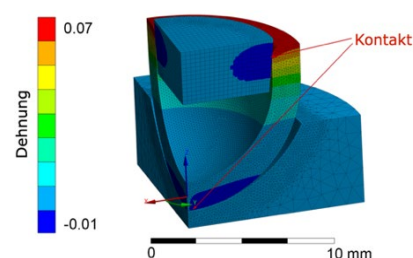
Die klinischen Indikationen für zahnmedizinische Zirkonoxide konnten aufgrund

ihrer verbesserten Transluzenz und Ästhetik in den letzten Jahren deutlich erweitert werden. Die Veränderungen in der Mikrostruktur dieser Materialien hatte jedoch eine Abnahme ihrer mechanischen Eigenschaften zur Folge. Wir setzten uns zum Ziel die kristallografischen Modifikationen in Zusammenarbeit mit dem Institut für Angewandte Mineralogie (Prof. Götz-Neunhoffer) zu erforschen. Hochgenaue, mechanische Prüfungsmethoden dienen der Korrelation und der Beschreibung der Struktur-Eigenschafts-Beziehungen in transluzenten Zirkonoxiden.

Entwicklung mechanischer Tests zur Simulation klinischen Versagens

Pl: R. Belli, U. Lohbauer

Unsere Erfahrung mit der fraktografischen Analyse von gebrochenem Zahnersatz hat Einblicke in die häufigsten Versagensarten gewährt, die durch Beanspruchung in der Mundhöhle auftreten können. Um die mechanischen Aspekte eines solchen Versagens vollständig zu verstehen ist es notwendig, klinische Geometrien und Belastungsbedingungen auf eine präklinische Simulation zu übertragen. Im Forschungslabor für dentale Biomaterialien wird Zahnersatz, wie z. B. Zahnkronen, digital aus handelsüblichen Materialien gefertigt und Versuchsbedingungen unterzogen, die die Belastungsszenarien im Mund simulieren. In Zusammenarbeit mit dem Institut für Maschinenbau (Prof. Wartack) werden solche Tests von Computersimulationen beschrieben. Diese helfen, Bereiche mit Spannungskonzentrationen zu lokalisieren, die zur Validierung des experimentellen Vorgehens herangezogen werden.



Numerische Simulation (oben) einer vereinfachten Kronengeometrie und deren experimentelle Umsetzung (unten).

Amalgamalternative Restaurationsmaterialien

Pl: R. Belli, U. Lohbauer

Für die breite, dauerhafte Versorgung, kariöser

Defekte wurde in der Vergangenheit Amalgam verwendet. Adhäsive Materialien auf Polymerbasis sind nicht ausreichend wirtschaftlich, während Materialien auf Glasionomerzement-Basis kein ausreichendes Festigkeitspotential für die dauerhafte Versorgung bieten. Im Forschungslabor werden neue Materialien entwickelt, die sowohl den Anforderungen an mechanische Festigkeit wie auch an die Wirtschaftlichkeit ohne adhäsive Verankerung mit und ohne Lichtpolymerisation genügen sollen.

Hydrolyse und Ermüdung moderner CAD/CAM Restaurationen

Pl: R. Belli, U. Lohbauer

Das im Speichel enthaltene Wasser spielt eine zentrale Rolle zur Bewertung des Materialwiderstandes gegenüber simulierter, zyklischer Ermüdung oder zeitabhängiger, hydrolytischer Expansion. Im Fokus unserer Untersuchungen stand die Beschreibung der Diffusionskinetik von Wasser in ein polymeres Netzwerk. Dazu wurde eine für die Zahnmedizin neue Technologie – die Karl-Fischer Titration – nutzbar gemacht. Das Ziel unserer Untersuchungen bestand darin die Wasseraufnahme in Kompositmaterialien zeitabhängig zu erfassen und mit der resultierenden hydrolytischen Expansion von zahnmedizinischen Restaurationen zu korrelieren.

Neuartige Materialien und Techniken zur adhäsiven Befestigung glaskeramischer Restaurationen

Pl: J.I. Zorzin, U. Lohbauer

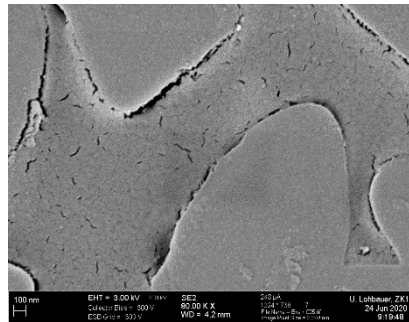
Eine wichtige Therapie in der Zahnheilkunde ist die Restauration von Zahnhartsubstanzdefekten mit glas-keramischen Restaurationen. Zielsetzung der Forschungsarbeiten ist, neuartige Materialien und Techniken für die adhäsive Befestigung indirekter glaskeramischer Restaurationen – wie selbstadhäsive Befestigungskunststoffe, Universaladhäsive und selbststehenden Glaskeramikprimer – hinsichtlich ihrer mechanischen Belastbarkeit zu ergründen. Untersuchungen an selbstadhäsiven Befestigungskunststoffen zeigen, wie die hydrolytische Expansion dieser Materialien maßgeblich durch eine pH-Änderung beeinflusst wird. Materialien mit niedriger pH-Neutralisation zeigen in vitro ein erhöhtes Quellverhalten und erzeugen Frakturen in keramischen Restaurationen. Universaladhäsive können in Kombination mit geeigneter Konditionierung ausreichend Haftung an glaskeramischen Restaurationen gewährleisten. Selbststehende Glaskeramikprimer sind in der Lage diese techniksensitive Konditionierung zu vereinfachen.

Abrasionsverhalten zahnärztlicher Restaurationen gegen Zirkonoxid

Pl: E. Maier, U. Lohbauer

Der Verschleiß von Zahnschmelz und Restaurationen in der Mundhöhle steht aufgrund einer zunehmenden Anzahl an Patienten mit stressbedingter kranio-mandibulärer Dysfunktion im Fokus klinischen Interesses. Die Widerstandsfähigkeit moderner nanohybrider Komposite und keramischer Materialien gegenüber diesen mechanischen Belastungen wurde in Laborversuchen evaluiert. Dabei stehen die Zwei-Medien-Abrasionsversuche mittels klinik-

nahen Kausimulatoren einer Drei-Medien-Abrasionsimulation, bei der durch Einsatz einer Hirsesuspension das Zerkleinern der Nahrung nachgeahmt wird, gegenüber. Das jüngst häufig verwendete Restaurationsmaterial Zirkonoxid ist dabei aufgrund seiner hohen Härte nicht unproblematisch zu sehen.



Abrasionsmuster auf der Nanoskala mittels hochauflösender Rasterelektronenmikroskopie.

Durch mikromorphologische Untersuchungen im Rasterelektronenmikroskop wurden die jeweiligen Wirkprinzipien im Abrasionsverhalten analysiert. Unser Ziel war es, eine präklinische Vorhersagbarkeit der Widerstandsfähigkeit und Langlebigkeit unterschiedlicher Restaurationen zu ermöglichen und so klinische Indikationen zu spezifizieren und zu optimieren.

Lehre

Der Lehrstuhl beteiligt sich an der curricularen Lehre des Studiengangs Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist die fachübergreifende Lehrtätigkeit am Department Materialwissenschaften, Institut für Biomaterialien (Prof. Boccaccini).

Im Jahr 2018 erschien im Thieme Verlag ein umfangreiches Lehrbuch für Studierende der Zahnmedizin mit dem Titel „Werkstoffkunde in der Zahnmedizin – Moderne Materialien und Technologien“. Es werden interdisziplinäre Bachelor-, Master- und Promotionsarbeiten mit den Studiengängen Medizintechnik, Biomaterialien, Werkstoffwissenschaften und Konstruktionslehre angeboten.

Ausgewählte Publikationen

Belli R, Zorzin JI, Petschelt A, Lohbauer U, Rocca GT. Crack growth behavior of a biomedical polymer-ceramic interpenetrating scaffolds composite in the subcritical regimen. Eng Fract Mech 2020;231:107014.

Belli R, Völkl H, Csato S, Tremmel S, Wartzack S, Lohbauer U. Development of a hoop-strength test for model sphero-cylindrical dental ceramic crowns: FEA and fractography. J Eur Ceram Soc 2020;40:4753-4764.

Belli R, Lohrer C, Petschelt A, Cicconi MR, de Ligny D, Anglada M, Lohbauer U. Low-temperature degradation increases the cyclic fatigue resistance of 3Y-TZP in bending. Dent Mater 2020;36:1086-1095.

Tiu J, Belli R, Lohbauer U. Rising R-curves in particulate/fiber-reinforced resin composite layered systems. J Mech Behav Biomed Mater 2020;103:103537.

Kirsten J, Belli R, Wendler M, Petschelt A, Hurler K, Lohbauer U. Crack growth rates in lithium

disilicates with bulk (mis)alignment of the Li₂Si₂O₅ phase in the [001] direction. J Non-Cryst Solids 2020;532:119877.

Werbach K, Hummel S, Ebner C, Lohbauer U, Peterlik H. Pitfalls of determining the elastic properties of stabilized zirconia with indentation methods. Ceram Int 2019;47(B):9491-9496.

Lohbauer U, Wendler M, Rapp D, Belli R. Fractographic analysis of lithium silicate crown failures during sintering. SAGE Open Medical Reports. 2019;7:1-8.

Wendler M, Belli R, Lohbauer U. Factors influencing the development of residual stresses during crystallization firing in a novel lithium silicate glass-ceramic. Dent Mater 2019;35:871-882.

Maier EB, V.; Belli, R.; Taschner, M.; Petschelt, A.; Lohbauer, U.; Zorzin, J. New approaches in bonding to glass-ceramic: Self-etch glass ceramic primer and universal adhesives. J Adhes Dent. 2019;21:209-217.

Zorzin J, Beck S, Belli R, Petschelt A, Boccaccini AR, Lohbauer U. Adhesion and interfacial characterization of biomimetically texturized lithium disilicate. Int J Adhes Adhes. 2019;91:131-41.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. H. Peterlik, Institut für Physik, Universität Wien, Vienna: Austria

Prof. T. Lube, Institut für Struktur- und Funktionskeramik, Montan Universität Leoben, Leoben: Austria

Prof. S. Scherrer, University of Geneva, Geneva: Switzerland

Prof. Y. Zhang, Penn State University, Pennsylvania, USA.

Prof. J. Ferracane, Oregon Health & 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

Ansprechpartner

Claudia Ehrhardt
Tel.: +49 9131 8533604
Fax: +49 9131 8536781
claudia.ehrhardt@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- dentale Biomechanik
- psychogene Einflüsse/Lebensqualität und komplementäre medizinische Verfahren bei zahnmedizinischen Fragestellungen
- optische 3D-Messtechniken in der Zahnmedizin
- wissenschaftliches CAD/CAM Labor
- prothetische und implantologische Planungen basierend auf dreidimensionaler Bildgebung

Struktur der Einrichtung

Professuren: 2
Beschäftigte: 45

- Ärzte: 17
- Wissenschaftler: 11 (davon drittmittelfinanziert: 0)
- Promovierende: 30

Klinische Versorgungsschwerpunkte:

- Implantatprothetik
- Versorgung mit Kronen, Brücken und Prothesen
- Diagnose und Therapie funktioneller Störungen des Kauorgans
- Medizinische Hypnose und Akupunktur
- Ästhetische Zahnmedizin
- Defektprothetik und Epithetik
- Prothetik für unsere Jüngsten und Kleinsten

Forschung

In der zahnmedizinischen Forschung haben sich die Forschungsschwerpunkte und die Ausrichtung verändert. Waren es in der Vergangenheit primär mechanische und rein werkstoffkundliche Fragestellungen, so hat sich mit der Etablierung der dentalen Implantologie und der zunehmenden Technisierung der labortechnischen, aber auch klinischen Arbeitsabläufe das Anforderungsprofil signifikant verändert. Für die erfolgreiche Bearbeitung von Forschungsprojekten sind heute Synergieeffekte und das Wissen von Spezialisten in einem Team gefragt. Diesen Erfordernissen wird die Organisation des prothetischen Lehrstuhls durch eine auf zukünftige Anforderungen ausgerichtete Struktur und umfangreiche Kooperationen gerecht.

Dentale Biomechanik

Projektleiter: PD Dr. R. Matta, Dr. C. Motel

Aufgrund des Fehlens geeigneter messtechnischer Verfahren war es bislang nur sehr begrenzt und in Einzelfällen mit sehr komplexen Versuchsaufbauten möglich, biomechanische Einflüsse in der Mundhöhle darzustellen und quantitativ zu bestimmen. Eine Vielzahl von Theorien zu verschiedensten Fragestellungen konnte bislang wissenschaftlich weder eindeutig bestätigt noch widerlegt werden. Ziel des Forschungsbereiches ist es, ein erneuertes, berührungslos arbeitendes, optisches 3D-Verformungs-Messsystem für die klinische in vivo Anwendung am Patienten zu optimieren, um in zukünftigen Studien quantitative Messungen biomechanischer Einflüsse in der Mundhöhle in Echtzeit zu ermöglichen und innovative Fragestellungen durch in-vitro Untersuchungen anzubahnen. In laufenden und bereits abgeschlossenen in vitro Untersuchungen aus den Bereichen der Werkstoffkunde und Biomechanik hat sich das zuvor vorhandene System bewährt. Darüber hinaus belegten erste in vivo Pilotuntersuchungen zu kraftkorrelierten Zahnbewegungen eine entsprechende klinische Anwendungsmöglichkeit. Als Neuerung wurde im Berichtszeitraum die Untersuchung von Deformationen an Implantaten, Suprakonstruktionen und Knochen unter simulierter Kaukraft-einwirkung eingeführt, wodurch sich dynamische Veränderungen an Oberflächen hochpräzise darstellen lassen. Hierfür wurde das in der zahnmedizinischen Forschung innovative ARAMIS-System der Firma GOM GmbH in der aktuellen Version angeschafft und bereits durch die Präsentation auf einem Fachkongress etabliert. Erstes Ziel war es hierbei, die Vorteile gegenüber den auf diesem Fachgebiet derzeit verwendeten, konventionellen Messverfahren, wie beispielsweise Dehnungsmessstreifen, auf dem Gebiet der dentalen Biomechanik nachzuweisen. Durch das angesprochene Verfahren eröffnen sich für die Zukunft äußerst vielfältige wissenschaftliche Anwendungsmöglichkeiten.

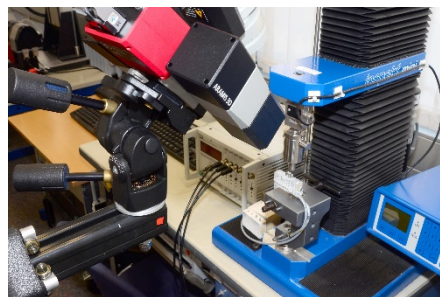


Abb. 1: Eine neue optische 3 D Messtechnologie für biomechanische Deformationen an Implantaten.

Psychogene Einflüsse/Lebensqualität und komplementäre medizinische Verfahren bei zahnmedizinischen Fragestellungen

Projektleiter: Prof. Dr. S. Eitner

Der Forschungsbereich unterteilt sich in zwei Projektschwerpunkte: Ein Schwerpunkt stellt die Evaluation psychogener Faktoren in der Befundung und Diagnose von zahnmedizinischen Krankheitsbildern mit einem psychogenen Hintergrund dar.

Dazu zählen Untersuchungen zum Einfluss der eigenen Körperbewertung auf zahnmedizinische Fragestellungen, z. B. bei der Farbbestimmung von Zahnersatz, die Evaluation ursächlicher Zusammenhänge des auftretenden Würgereizes bei zahnmedizinischen Behandlungen, der Einfluss von externen Stressoren sowie von Krankheitsbildern auf das Angstverhalten, depressive Verhalten, das eigene Körperbild und soziologische Faktoren. Der zweite Projektschwerpunkt evaluiert den Einfluss der therapeutischen Interventionsoptionen, wie der medizinischen Hypnose und der Akupunktur, auf die psychosozialen Faktoren und Schmerzmanifestationen der oben genannten zahnmedizinischen Fragestellungen.

Optische 3D-Messtechniken in der digitalen Zahnheilkunde

Projektleiter: PD Dr. R. Matta, Dr. C. Motel, Dr. J. Ries

Derzeit findet auf dem Gebiet der dentalen Abformung ein Technologiewechsel statt. Es ist eine sich weiter beschleunigende Etablierung der digitalen Abformung zu verzeichnen, deren Indikation durch beständigen technologischen Fortschritt von Einzelzahnkronen inzwischen auf mehrgliedrige Brücken- und umfangreiche Implantatversorgungen und die Bissregistrierung erweitert werden konnte. Dieser Forschungsbereich evaluiert die Genauigkeit von digitalen Abformungen, die durch Intraoralscanner aufgenommen werden – auch im Vergleich mit konventionellen Methoden. Hierbei wird untersucht, welche Scanprotokolle, also welche Abfolge von Arbeitsschritten, zur bestmöglichen digitalen Abbildung der Mundsituation führen kann. Darüber hinaus werden verschiedene Parameter der digitalen Abformung betrachtet, wie zum Beispiel die Geometrie der für eine digitale Implantatabformung notwendigen Scanbodies und die verschiedenen am Markt verfügbaren Intraoralscanner, um die Qualität und Reproduzierbarkeit dieser Technologie beurteilen zu können.

Wissenschaftliches CAD/CAM Labor

Projektleiter: PD Dr. R. Matta, Dr. L. Berger
Industrielle Herstellungsprozesse und Technologien (CAD/CAM - Computer-Aided Design/Computer-Aided Manufacturing) für dentalen Zahnersatz haben in den vergangenen Jahren aufgrund vorteilhafter klinischer Eigenschaften, wie standardisierter Materialqualität und Präzision, signifikant an Bedeutung gewonnen. Die klinischen Vorteile erfordern jedoch aufeinander abgestimmte Prozessabläufe von der Digitalisierung (intra-/extraoral) über die Generierung von Oberflächendatensätzen (CAD) bis zur eigentlichen Produktion (CAM). Im Rahmen des Forschungsbereiches werden Prozessabläufe segmentiert, und ihr Einfluss auf das Gesamtergebnis wird beurteilt. Neben der Etablierung neuer Auswerteprotokolle zur dreidimensionalen Darstellung und Auswertung von Mikrospaltraumen konventioneller dentaler Restaurationen werden mit Hilfe modernster

industrieller optischer Messsysteme neue Methoden zur klinischen Verifikation der Passgenauigkeit implantatgetragener Suprakonstruktionen entwickelt. Aufgrund des zunehmenden klinischen Einsatzes vollkeramischer Werkstoffe in der Zahnmedizin werden neben Passgenauigkeitsuntersuchungen Alterungsprozesse dentaler Hochleistungskeramiken im klinischen Einsatz untersucht.

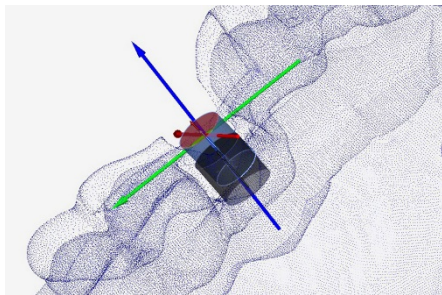


Abb. 2: Vergleich der Genauigkeit von einer CAD/CAM hergestellten Bohrschablone mit der virtuellen Planung.

Prothetische und implantologische Planungen basierend auf dreidimensionaler Bildgebung

Projektleiter: PD Dr. R. Matta, Dr. A. Seidel, ZÄ S. Knapp

Für die moderne Therapieplanung in der zahnärztlichen Prothetik und Implantologie gewinnen die Verfahren der dreidimensionalen Bildgebung zunehmend an Bedeutung. Hierunter fallen die Computertomographie sowie vor allem die dentale Volumentomographie und die digitale intraorale Abformung. Die Forschung auf diesem Gebiet ist deshalb von großer Bedeutung, da der klinische Erfolg von prothetischen und implantologischen Therapien auf der Genauigkeit in der Abbildung oraler Strukturen basiert. Unter der Prämisse verschiedener Untersuchungsparameter werden unterschiedliche Aufnahmegeräte für die dentale Volumentomographie hinsichtlich ihrer Genauigkeit evaluiert. In diesem Kontext wurde innerhalb des Forschungsbereiches eine Methode entwickelt, anhand der die dreidimensionale Vermessung von CT- und DVT-Aufnahmen softwarebasiert möglich ist. Laufende Untersuchungen befassen sich zum einen mit dem Einfluss der Aufnahmezeit auf die Qualität der dreidimensionalen Bildgebung und zum anderen mit dem Einfluss von Implantatmaterialien auf die Entstehung von radiologischen Artefakten. Neben den Untersuchungen zur radiologischen Bildgebung wird die digitale intraorale Abformung mit den konventionellen Abformverfahren in Bezug auf die Übertragungsgenauigkeit von intraoralen Strukturen auf virtuelle Planungsmodelle verglichen.

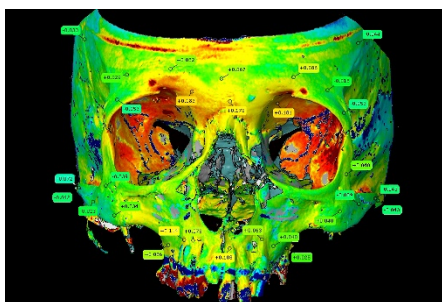


Abb. 3: Darstellung der dreidimensionalen Abweichung von DVT-Daten im Vergleich zum optischen Referenzscan.

Funktionsdiagnostik

Projektleiter: PD Dr. R. Matta, Dr. C. Loibl

Der Fachbereich Funktionsdiagnostik gewinnt immer mehr an Bedeutung und hängt mit zahlreichen sowohl körperlichen als auch umweltbedingten Faktoren zusammen. Craniomandibuläre Dysfunktion, kurz CMD, ist ein Sammelbegriff für eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die das Kiefergelenk, die Kaumuskulatur und/oder andere angrenzenden Strukturen im Kopf-Hals-Bereich betreffen können. Aufgrund der noch nicht vollständig verstandenen Ätiologie von craniomandibulären Dysfunktionen wird ein vielseitiges und reversibles Vorgehen in der Behandlung empfohlen. Hierzu gehört u.a. die Schienentherapie, aber auch die manuelle Therapie durch spezialisierte Physiotherapeuten. Dieser Forschungsbereich untersucht die Auswirkungen der verschiedenen Therapieformen. Hierbei soll einerseits mit Hilfe eines Rückenscanners und der 3D-Rasterstereographie untersucht werden, ob und in welchem Umfang die verschiedenen Therapieformen Veränderungen der Haltung und einzelner Parameter wie Lordose- und Kyphosewinkel oder Beckenrotation hervorrufen. Andererseits soll im Rahmen des Forschungsbereiches anhand von Scans der Bissituation von Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der Behandlung überprüft werden, inwiefern beispielsweise eine Schienen- oder eine manuelle Therapie die Okklusion der Zahnreihen beeinflusst. Ziel ist es, eine Aussage über das Ausmaß der Behandlungsergebnisse und deren Auswirkungen für die alltägliche Praxis gewinnen zu können.

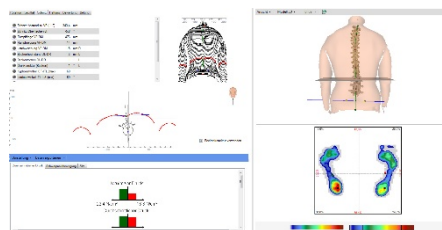


Abb. 4: 3D-Darstellungsbeispiele des Wirbelsäulenverlaufs und der Fußdruckmessung mithilfe des Diers Formetric 4D.

Lehre

Der Schwerpunkt der Lehre im Fach Zahnärztliche Prothetik hat sich von der traditionell technisch orientierten Ausbildung hin zu interdisziplinären Gesamtbehandlungskonzepten entwickelt. Dabei rücken vor allem die Prophylaxe sowie biologische und minimal-invasive Behandlungskonzepte in den Vordergrund. Die technisch geprägte Ausrichtung der Lehre, wie sie in der Vergangenheit vor allem in den vorklinischen Kursen durchgeführt wurde, wird durch klinisch relevante Ausbildungsinhalte, welche Materialcharakteristika und biologische Interaktionen in den Vordergrund stellen, laufend erweitert. Neu eingeführt wurden zwei außercurriculare Lehrveranstaltungen, durch die den Studierenden der klinischen Behandlungskurse der Zahnersatzkunde I und II die neuen Behandlungsmöglichkeiten und theoretische Grundlagen der digitalen Zahnheilkunde auf freiwilliger Basis in jeweils einwöchigen Kursen zugänglich gemacht werden. Promotionsprojekte werden am Lehrstuhl für Zahnärztliche Prothetik innerhalb der verschiedenen Forschungsbereiche vergeben und von den wissenschaftlichen Mitarbeitern betreut.

Ausgewählte Publikationen

Motel C, Kirchner E, Adler W, Wichmann M, Matta RE. Impact of Different Scan Bodies and Scan Strategies on the Accuracy of Digital

Implant Impressions Assessed with an Intraoral Scanner: An In Vitro Study. J Prosthodont. 2020 Apr;29(4):309-314.

Wolf L, Bergauer B, Adler W, Wichmann M, Matta RE. Three-dimensional evaluation of mandibular deformation during mouth opening. Int J Comput Dent. 2019;22(1):21-27.

Matta RE, Motel C, Kirchner E, Stelzer SP, Adler W, Wichmann M, Berger L. Wear of feldspathic-ceramic-veneered zirconia posterior FPDs after 10 years. BMC Oral Health. 2020 Nov 30;20(1):345.

Schmitt CM, Brückbauer P, Schlegel KA, Buchbender M, Adler W, Matta RE. Volumetric soft tissue alterations in the early healing phase after peri-implant soft tissue contour augmentation with a porcine collagen matrix versus the autologous connective tissue graft: A controlled clinical trial. J Clin Periodontol. 2021 Jan;48(1):145-162.

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. Lina Gölz

Ansprechpartner

Dr. rer. nat. Matthias Weider
Tel.: +49 9131 8545653
matthias.weider@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Einfluss verschiedener Regulatoren auf die Entstehung von LKG-Spalten
- Identifizierung genetischer Risikovarianten durch molekulargenetische Untersuchungen
- Orale Symbiose und Dysbiose
- Histologische und histomorphometrische Untersuchung der *Sutura palatina mediana*
- MRT für die kephalometrische Analyse in der kieferorthopädischen Diagnostik
- *In vitro* Simulation orthodontischer Prozesse
- Werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien

Struktur der Klinik

Professur: 1
Beschäftigte: 23
• Ärzte: 10
• Wissenschaftler: 1
• Promovierende: 11

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- Behandlung Neugeborener mit LKG-Spalten
- Kieferorthopädische Behandlung bei LKG-Spalten
- Kieferorthopädische Behandlung bei Dysgnathien / Kieferfehlstellungen
- Kieferorthopädische Behandlung bei kraniofazialen Anomalien und Syndromen
- Kieferorthopädische Behandlung bei Zahnfehlstellungen
- Kieferorthopädische Behandlung bei dentalen Nichtanlagen (Hypo- bzw. Oligodontien)
- Evidenzbasierte Kieferorthopädie
- Kieferorthopädische Erwachsenenbehandlung

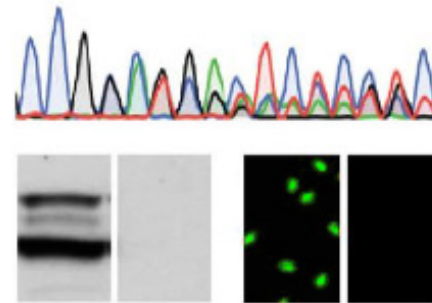
Forschung

Die Forschung der Zahnklinik 3 beschäftigt sich mit der Aufklärung molekularer Ursachen für viele der Erkrankungen unserer Patienten: Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (LKG-Spalten), kraniofaziale Dysgnathien, dentale Nichtanlagen (Hypo- bzw. Oligodontien) sowie die Molaren-Inzisiven-Hypomineralisation und Parodontitis. Weitere Themengebiete unserer Forschung sind die Zusammensetzung des oralen Mikrobioms, die histomorphometrische Analyse der *Sutura palatina*, die Anwendung der dreidimensionalen Diagnostik in der Kieferorthopädie, *in vitro* Untersuchungen molekularer Prozesse während

der kieferorthopädischen Behandlung sowie werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien.

Einfluss verschiedener Regulatoren auf die Entstehung von LKG-Spalten

LKG-Spalten sind häufige angeborene Fehlbildungen. Die Ätiologie ist komplex, wenig verstanden und abhängig von exogenen und genetischen Faktoren. Um die genetischen Ursachen für LKG-Spalten besser zu verstehen, erforschen wir in einem IZKF-geförderten Projekt in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie die Funktion von verschiedenen Regulatoren, welche die Gaumenentwicklung steuern.



Analyse eines Gen-Knockouts mittels DNA-Sequenzierung (oben), Western blot (unten links) und Immunfluoreszenzfärbung (unten rechts)

Identifizierung genetischer Risikovarianten durch molekulargenetische Untersuchungen

Um neue genetische Risikofaktoren für die Entstehung von LKG-Spalten zu identifizieren, werden DNA-Proben von Betroffenen und deren Familienangehörigen untersucht und die Ergebnisse mit Daten aus Kontrollgruppen verglichen. Dabei kommen in Kooperation mit den Instituten für Humangenetik des UK Erlangen und des Universitätsklinikums Bonn Methoden der Hochdurchsatz-Sequenzierung (next generation sequencing) zum Einsatz, mit denen sich große Teile des Erbguts bis hin zum gesamten Genom untersuchen lassen. Ziel ist dabei immer das Auffinden von (gegebenenfalls vererbten) Änderungen in der DNA-Sequenz in Patienten, die zum Auftreten der Fehlbildung führen können. Die im Rahmen einer solchen Untersuchung identifizierten chromosomalen Regionen dienen als Ausgangspunkte für die Identifizierung und Charakterisierung verantwortlicher Gene, die anschließend eingehend analysiert werden sollen, z. B. bezüglich ihrer biologischen Funktion und der dadurch möglichen Verursachung der Fehlbildung. Mit den hier skizzierten molekulargenetischen Untersuchungen analysieren wir ebenfalls auslösende genetische Loci für kraniofaziale Dysgnathien und dentale Nichtanlagen (Hypo- bzw. Oligodontien).

In weitergehenden molekulargenetischen Untersuchungen wollen wir Genvarianten identifizieren, die zur Entstehung und Progredienz von Parodontitis beitragen. Der Einfluss einer erblichen Komponente bei dieser

Erkrankung wird auf 33 bis 50% geschätzt, wobei erst wenige Risikovarianten entdeckt werden konnten. Um weitere Genvarianten zu identifizieren, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für Parodontitis einhergehen, führen wir expression quantitative trait locus (eQTL)-Analysen durch. Mit dieser innovativen Methode können Veränderungen im Transkriptom von mit parodontalen Virulenzfaktoren stimulierten Immunzellen identifiziert und auf bestimmte Genvarianten zurückgeführt werden. Mit derselben Methodik beschäftigen wir uns darüber hinaus mit dem Einfluss genetischer Faktoren auf die Entstehung von Atherosklerose und von Allergien gegen Metalle, wie Nickel. Für diese umfassenden eQTL-Analysen kooperieren wir mit dem Institut für Humangenetik und dem Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie des Universitätsklinikums Bonn sowie mit der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Heidelberg und dem Zentrum für Humangenetik des Universitätsklinikums Marburg. Im günstigen Fall ergeben sich aus unseren molekulargenetischen Untersuchungen neue diagnostische Möglichkeiten, wodurch sich im Sinne einer personalisierten Medizin die geeigneten Behandlungsmaßnahmen ableiten lassen. Die gewonnenen Erkenntnisse können auch die Entwicklung neuer Medikamente und Präventionsmaßnahmen unterstützen.

Orale Symbiose und Dysbiose

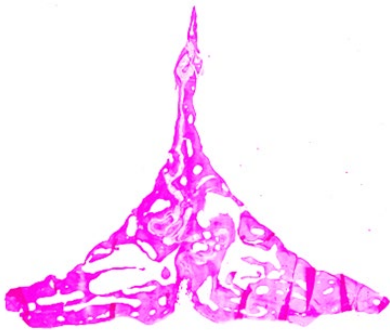
Um Risikopatienten und prognostische Marker für orale Dysbiose und Krankheiten zu detektieren, untersuchen wir in Kooperation mit dem Institut für klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene das orale Mikrobiom und die lokalen Zytokin-Konzentrationen mittels 16S rDNA Sequenzierung und Multiplex Immun-Assays in verschiedenen Patienten-Kohorten. Wir untersuchen insbesondere die Zusammensetzung des Mikrobioms und die Zytokinkonzentrationen innerhalb spezifischer oraler Nischen (Gaumen, Zunge, Wange, Sublingualraum, Plaque, Sulksflüssigkeit und Speichel).



MDS-Plot zur Veranschaulichung der Diversität der Mikrobiome zweier Probanden innerhalb verschiedener oraler Nischen

Histologische und histomorphometrische Untersuchung der Sutura palatina mediana

Der harte Gaumen ist für die kieferorthopädische Behandlung von enormer Wichtigkeit. Durch Erweiterung der *Sutura palatina* können der Oberkiefer und gleichsam der Nasenboden transversal nachentwickelt werden. Die Verbesserung der Nasenatmung als Nebeneffekt der kieferorthopädischen Therapie hat demnach auch hohe allgemeinmedizinische Relevanz. Je nach Alter des Patienten erfolgt diese Erweiterung entweder mittels herausnehmbaren Zahnsparren oder bei Erwachsenen chirurgisch unterstützt in Form einer Distraktionsosteogenese wobei die cut-off Werte hier oftmals empirischer Natur sind. Ziel des vorliegenden Projektes ist, weitere Einblicke hinsichtlich der Morphologie sowie des Metabolismus der *Sutura palatina mediana* verschiedener Altersgruppen zu gewinnen. Histologische und immunohistochemische Färbungen sowie histomorphometrische Analysen werden in Kooperation mit dem Institut für Funktionelle und Klinische Anatomie durchgeführt, um die strukturellen Gegebenheiten der *Sutura palatina mediana* zu erfassen.



HE-Färbung der Sutura palatina mediana

MRT für die kephalometrische Analyse in der kieferorthopädischen Diagnostik

Bereits seit einigen Jahren erforscht unsere Abteilung das Potential und die Möglichkeiten von dreidimensionaler Bildgebung bezogen auf kieferorthopädische Fragestellungen. Im Rahmen der kieferorthopädischen Diagnostik und Behandlungsplanung wird standardmäßig ein Fernröntgenseitenbild aufgenommen und als Basis für die kephalometrische Analyse verwendet. Allerdings birgt diese zweidimensionale Röntgenaufnahme mehrere Nachteile: unter anderem Strukturüberlagerungen bedingt durch die zweidimensionale Abbildung dreidimensionaler Strukturen, die Abhängigkeit der Darstellung von der Positionierung des Kopfes und zu guter Letzt die Belastung durch Röntgenstrahlung. Um diese Limitationen zu umgehen arbeiten wir an einer Methode, die Magnetresonanztomographie (MRT) zur kephalometrischen Analyse zu verwenden. Diese Technologie wurde jedoch entgegengesetzt der kephalometrischen Bedürfnisse ursprünglich zur Abbildung des Weichgewebes erfunden. Durch neue Entwicklungen in den letzten Jahren wurde aber auch die Darstellung von Hartgewebe (wie Knochen und Zähne) ermöglicht, so dass eine Verwendung zur Kephalmetrie in Frage kam. In Kooperation mit dem Fraunhofer Institut in Würzburg und der Radiologie des UK Erlangen entwickelten wir in mehreren Vorstudien eine spezielle Aufnahmesequenz, die unseren kieferorthopädischen Anforderungen entspricht.

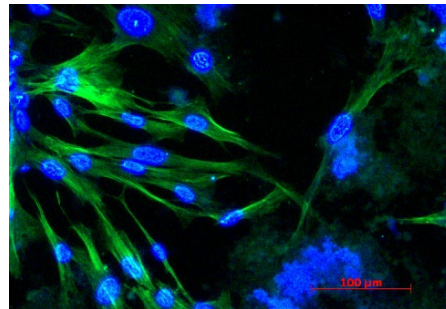
Mit mehreren, aufeinander aufbauenden Studien wollen wir die klinische Vergleichbarkeit von auf Fernröntgenseitenbild und auf MRT basierenden kephalometrischen Analysen zeigen. Das Langzeit-Ziel unseres Projektes ist die Einführung der MRT als mögliches diagnostisches Mittel in der Kieferorthopädie und folglich auch die Reduzierung der Strahlenbelastung insbesondere für Kinder und Jugendliche.

In vitro Simulation orthodontischer Prozesse

Bei der kieferorthopädischen Behandlung kommt es durch Zug- und Druckbelastungen zum Auf- und Abbau von Knochenmaterial. Um die molekularen Vorgänge während dieser Prozesse aufzuklären und das Knochen-remodelling besser zu verstehen, benutzen wir verschiedene Zellkultur-basierte *in vitro* Modelle wie die Simulation orthodontischer Druckkräfte durch die Applikation von Glasplättchen mit definiertem Gewicht auf humane Parodontalligament-Fibroblasten.

Werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien

Ein weiterer Forschungsbereich sind werkstoffkundliche Untersuchungen kieferorthopädischer Materialien und die Herstellung antibakteriell wirksamer Materialien für den kieferorthopädischen Anwendungsbereich. Langfristig soll z. B. durch Anwendung dieser Materialien als „Bracketbefestigungsmaterial“ die Anzahl und Größe der entmineralisierten Bereiche nach Entfernung festsitzender Multibracketapparaturen reduziert werden, um nachfolgend das Kariesrisiko für Patienten zu minimieren. Des Weiteren werden Zyto- und Genotoxizitätsuntersuchungen von orthodontischen Composite Materialien durchgeführt. Hierbei werden insbesondere genetische Veränderungen, respektive Methacrylat-induzierte Doppelstrangbrüche mittels γ H2AX Assay aufgedeckt und klinisch relevante EC-50 Kurven etabliert.



Calcein-Färbung (grün) und DAPI-Gegenfärbung (blau) auf humane Gingiva-Fibroblasten zur Detektion lebender Zellen

Lehre

Der Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde – insbesondere Kieferorthopädie beteiligt sich an der curricularen Lehre des Studiengangs Zahnmedizin. Besonders hervorzuheben ist das Skills Lab. Dort werden im Rahmen des kieferorthopädischen Technikkurses und der Behandlungskurse klinikbasierte, praktische Übungsprogramme angeboten. Diese sind mit umfangreichen Übungsmaterialien zur kieferorthopädischen Befunderhebung und Befundauswertung sowie der kontrollierten klinischen Anwendung kieferorthopädischer Apparaturen ausgestattet. Zudem werden medizinische sowie naturwissenschaftliche Promotionen betreut, und die

Weiterbildungsassistentinnen und –assistenten werden im Rahmen des Bayerischen Curriculums zum Fachzahnarzt bzw. zur Fachzahnärztin der Kieferorthopädie weitergebildet.

Ausgewählte aktuelle Publikationen

Safi S, Frommholz D, Reimann S, Götz W, Bourauel C, Neumann AL, Hoerauf A, Ilges H, Safi AF, Jäger A, Hübner MP, Gözl L (2019) Comparative study on serum-induced arthritis in the temporomandibular and limb joint of mice. *Int J Rheum Dis* DOI 10.1111/1756-185x.13486

Buerfent BC, Gözl L, Hofmann A, Ruhl H, Stamminger W, Fricker N, Hess T, Oldenburg J, Nöthen MM, Schumacher J, Hübner MP, Hoerauf A (2019) Transcriptome-wide analysis of filarial extract-primed human monocytes reveal changes in LPS-induced PTX3 expression levels. *Sci Rep* 9(1):2562. DOI 10.1038/s41598-019-38985-x

Taubmann A, Willershausen I, Walter C, Al-Maawi S, Kaina B, Gözl L (2020) Genotoxic and cytotoxic potential of methacrylate-based orthodontic adhesives. *Clinical Oral Investigations* DOI 10.1007/s00784-020-03569-x

Weider M, Schröder A, Docheva D, Rodrian G, Enderle I, Seidel CL, Andreev D, Wegner M, Bozec A, Deschner J, Kirschneck C, Proff P, Gözl L (2020) A Human Periodontal Ligament Fibroblast Cell Line as a New Model to Study Periodontal Stress. *International journal of molecular sciences* 21(21) DOI 10.3390/ijms21217961

Seidel CL, Gerlach RG, Wiedemann P, Weider M, Rodrian G, Hader M, Frey B, Gaipl US, Bozec A, Cieplik F, Kirschneck C, Bogdan C, Gözl L (2020) Defining Metaniches in the Oral Cavity According to Their Microbial Composition and Cytokine Profile. *International journal of molecular sciences* 21(21) DOI 10.3390/ijms21218218

Seidel A*, Seidel CL*, Weider M, Junker R, Gözl L, Schmetzer H (2020) Influence of Natural Killer Cells and Natural Killer T Cells on Periodontal Disease: A Systematic Review of the Current Literature. *International journal of molecular sciences* 21(24) DOI 10.3390/ijms21249766; *contributed equally