**Inhaltsverzeichnis:**

Medizinische Fakultät ..... 3
Abteilung Anatomie und Zellbiologie ..... 3
Abteilung Anatomie und zelluläre Neurobiologie ..... 5
Abteilung für Allgemeine Physiologie ..... 9
Abteilung Angewandte Physiologie ..... 12
Abteilung Physiologische Chemie ..... 20
Abteilung Biochemie ..... 24
Abteilung für Medizinische Soziologie ..... 28
Abteilung Medizinische Psychologie ..... 31
Abteilung Epidemiologie ..... 34
Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation ..... 37
Abteilung Innere Medizin I ..... 39
Abteilung Innere Medizin II (Kardiologie, Angiologie und Pulmonologie) ..... 45
Sektion Nephrologie ..... 52
Abteilung Innere Medizin III (Schwerpunkte Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten) ..... 53
Sektion Infektiologie und Klinische Immunologie ..... 56
Abteilung Transfusionsmedizin ..... 60
Abteilung Sport- und Rehabilitationsmedizin ..... 64
Abteilung Chirurgie I ..... 68
Abteilung für Thorax- und Gefäßchirurgie ..... 74
Abteilung für Unfallchirurgie, Hand- und Wiederherstellungschirurgie ..... 78
Sektion Hand- und Mikrochirurgie ..... 84
Abteilung Herzchirurgie ..... 86
Abteilung Urologie und Kinderurologie ..... 88
Abteilung Klinische Anästhesiologie ..... 92
Sektion Experimentelle Anästhesiologie ..... 96
Sektion Schmerztherapie ..... 98
Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung ..... 99
Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe ..... 101
Sektion Pränatale Diagnostik und Gynäkologische Sonographie ..... 101
Sektion Endokrinologie und Reproduktionsmedizin ..... 101
Sektion Gynäkologische Onkologie ..... 101
Abteilung Kinderheilkunde ..... 114
Sektion Pädiatrische Kardiologie ..... 121
Sektion Sozialpädiatrisches Zentrum und Kinderneurologie ..... 123
Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin ..... 124
Abteilung Augenheilkunde ..... 127
Sektion Konservative Retinologie ..... 127
Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde ..... 129
Sektion Rhinologie und Rhonchopathien ..... 135
Sektion Phoniatrie und Pädaudiologie ..... 136
Abteilung Röntgendiagnostik ..... 138
Abteilung Strahlentherapie ..... 141
Abteilung Nuklearmedizin ..... 143
Sektion Kardiovaskuläre Nuklearmedizin ..... 143
Abteilung Psychiatrie I ..... 146
Abteilung Psychiatrie III ..... 148
Abteilung Psychotherapie und Psychosomatische Medizin ..... 151
Sektion Forensische Psychotherapie ..... 154
Sektion Informatik in der Psychotherapie ..... 155
Sektion Psychosomatische Medizin ..... 157
Abteilung Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde ..... 158
Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik ..... 162
Sektion für Tumorbiologie ..... 163
Abteilung Poliklinik für Kieferorthopädie ..... 164
Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie ..... 167

Abteilung Dermatologie ..... 168
Abteilung für Neurologie ..... 169
Sektion Neurophysiologie ..... 177
Abteilung Orthopädie und Querschnittlähmung ..... 179
Sektion Biochemie der Gelenks- und Bindegewebserkrankungen ..... 184
Abteilung Pathologie ..... 185
Abteilung Rechtsmedizin ..... 189
Abteilung Virologie ..... 193
Abteilung Immunologie ..... 197
Abteilung für Med. Mikrobiologie und Hygiene ..... 199
Abteilung für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin ..... 204
Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung und WHO-Kollaborationszentrum für Strahlenunfallmanagement ..... 208
Abteilung Anthropologie ..... 210
Abteilung Medizinische Genetik ..... 213
Abteilung Humangenetik ..... 215
Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik ..... 220
Abteilung Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie ..... 227
Abteilung für Klinische Chemie ..... 229
Neurochirurgische Klinik der Universität Ulm ..... 234
Emeriti ..... 235
Index ..... 237
Namensverzeichnis ..... 246

# Medizinische Fakultät

## Abteilung Anatomie und Zellbiologie

### Prof. Dr. Dr. h.c. Ch. Pilgrim

### Prof. Dr. Ingrid Reisert

**Prof. Dr. K. Schilling** (bis 31.3.1998)**, HD Dr. C. Beyer, HD Dr. J. Engele,**
**PD Dr. Georgia Lahr** (bis 31.1.1997)

Stichworte: Differenzierung, Entwicklung , Gehirn, Genexpression, Geschlecht, Glia, Hormone, Neurotransmitter, Östrogen, Rezeptoren, Sex, Überleben, Wachstumsfaktoren, Zellkulturen, Zelltod

Übergeordnetes Thema der Abteilung ist die Erforschung von Faktoren, die die Entwicklung des Gehirns, insbesondere die Differenzierung und das Überleben von Nervenzellen steuern.

**Geschlechtsspezifische Gene als Regulatoren der sexuellen Differenzierung des Gehirns (Reisert, I., Pilgrim, C.)**
Ausgehend von Beobachtungen an genetisch männlichen und weiblichen Nervenzellen in Zellkultur haben wir die Hypothese aufgestellt, dass die Regulation der sexuellen Differenzierung des Gehirns nicht nur sekundär durch Geschlechtshormone bewirkt wird, sondern dass darüber hinaus ähnliche Genkaskaden aktiv sind wie im embryonalen Hoden. Das Y-chromosomale Gen Sry, das bei Mensch und Maus die Entwicklung des Hodens induziert, wird auch im Gehirn von Mensch und Maus exprimiert. Die zeitlich regulierte Expression von Sry im Gehirn der Maus und Verhaltensstudien mit geschlechtsumgewandelten (weiblich zu männlich) Mäusen, die Sry im ZNS exprimieren, liefern Hinweise dafür, dass Sry im Gehirn biologische Bedeutung zukommt.

[1] Pilgrim, C., Reisert, I.: Sex, hormones, and the developing neuron. In: Sex differentiation: Clinical and biological aspects. Vol. 20, Frontiers in Endocrinology, edited by Hughes, I.A. Rome, Italy: Serono Symposia Series, 1996, p. 125-134.
[2] Reisert, I., Lieb, K., Beyer, C., Pilgrim, C.: Sex differentiation of rat hippocampal GABAergic neurons. Eur.J.Neurosci. 8,1718-1724, 1996.
[3] Mayer, A., Lahr, G., Swaab, D.F., Pilgrim, C., Reisert, I.: The Y chromosomal genes *SRY* and *ZFY* are transcribed in adult human brain. Neurogenetics 1,281-288, 1998.
[4] Pilgrim, C., Beyer, C., Reisert, I.: The effects of sex and sex hormones on the development of dopaminergic neurons. In: Development of dopaminergic neurons, edited by Di Porzio, U., Pernas-Alonso, R. and Perrone-Capano, C. Austin, TX: R.G. Landes Co., 1999, p. 75-86.
[5] Mayer, A., Mosler, G., Just, W., Pilgrim, C., Reisert, I.: Developmental profile of *Sry* transcripts in mouse brain. Neurogenetics 3,25-30, 2000.

**Einfluss von Östrogen auf die neuronale Differenzierung (Beyer, C.)**
Dieses Projekt beschäftigt sich mit der Fragestellung, inwieweit das Steroidhormon Östrogen die neuronale Reifung im ZNS der Maus beeinflusst. Als Modellsystem dienen dabei dopaminerge Mittelhirnneurone. Der Schwerpunkt dieser Untersuchungen liegt in der Charakterisierung der intrazellulären Signalvermittlung und der zellulären und molekularen Mechanismen, die diesen Wirkungen zugrunde liegen.

[1] Beyer, C., Raab, H.: Nongenomic effects of oestrogen: Embryonic mouse midbrain neurones respond with a rapid release of calcium from intracellular stores. Eur. J. Neurosci. 10,255-262, 1998.
[2] Karolczak, M., Küppers, E., Beyer C.: Developmental expression and regulation of aromatase- and 5α-reductase type I mRNA in the male and female mouse hypothalamus. J.Neuroendocrinol. 10,267-274, 1998.
[3] Karolczak, M., Beyer, C.: Developmental sex differences in estrogen receptor-β mRNA expression in the mouse hypothalamus preoptic region. Neuroendocrinology 68,229-234, 1998.
[4] Beyer, C.: Estrogen and the developing mammalian brain. Anat. Embryol. (Berl.) 199,379-390, 1999.
[5] Beyer, C., Karolczak, M.: Estrogenic stimulation of neurite growth in midbrain dopaminergic neurons depends on cAMP/protein kinase A signalling. J. Neurosci. Res. 59,107-116, 2000.

**Dopamin als Entwicklungssignal im Striatum (Küppers, E., Beyer, C., Pilgrim, C.)**
Der Neurotransmitter Dopamin beeinflusst während der Ontogenese zahlreiche Entwicklungsvorgänge im ZNS. Anhand embryonaler striataler Zellkulturen untersuchen wir den Einfluss von Dopamin auf zelluläre Entwicklungsvorgänge GABAerger Neurone. Gleichzeitig interessieren wir uns für die Rezeptor-Spezifität der Dopaminwirkung und die beteiligten intrazellulären Signalkaskaden.

[1] Schmidt, U., Beyer, C., Oestreicher, A.B., Reisert, I., Schilling, K., Pilgrim, C.: Activation of dopaminergic $D_1$ receptors promotes morphogenesis of developing striatal neurons. Neuroscience 74,453-460, 1996.
[2] Schmidt, U., Pilgrim, C., Beyer, C.: Differentiative effects of dopamine on striatal neurons involve stimulation of the cAMP/PKA pathway. Mol. Cell Neurosci. 11,9-18, 1998.
[3] Küppers, E., Beyer, C.: Expression of estrogen receptor-$\alpha$ and $\beta$ in the developing and adult mouse striatum. Neurosci. Lett. 276,95-98, 1999.
[4] Küppers, E., Sabolek, M., Anders, U., Pilgrim, C., Beyer, C.: Developmental regulation of glutamic acid de-carboxylase mRNA expression and splicing in the rat striatum by dopamine. Mol.BrainRes.81,9-28,2000.

**Regulation der glialen Glutamataufnahme (Engele, J.)**
Der bei verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen sowie traumatischen Hirnverletzungen ablaufende neuronale Zelltod beruht, zumindest zum Teil, auf einer Störung der glialen Glutamatwiederaufnahme und einer damit verbundenen Zunahme des extrazellulären Glutamatgehalts. Im dem Projekt beschäftigen wir uns mit der Identifizierung und funktionellen Charakterisierung von Faktoren, die den glialen Glutamattransport steuern und damit von therapeutischem Nutzen sein könnten.

**Steuerung der neuronalen Entwicklung und Funktion durch extrazelluläre Signale (Engele, J.)**
Das Projekt befasste sich mit der Identifizierung von extrazellulären und intrazellulären Signalen, die zum einen für die Determinierung des dopaminergen Neurotransmitterphänotyps verantwortlich sind und zum anderen das Überleben und die Funktion differenzierter dopaminerger Neurone steuern.

[1] Engele, J., Schilling, K.: Growth factor-induced c-fos expression defines distinct subsets of midbrain dopaminergic neurons. Neuroscience 73,397-406, 1996.
[2] Engele, J.: Changing responsiveness of developing midbrain dopaminergic neurons for extracellular growth factors. J. Neurosci. Res. 51,508-516, 1998.
[3] Engele, J.: Spatial and temporal growth factor influences on developing midbrain dopaminergic neurons. J. Neurosci. Res. 53,405-414, 1998.
[4] Figiel, M., Engele, J.: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP), a neuron-derived peptide regulating glial glutamate transport and metabolism. J. Neurosci. 20,3596-3605, 2000.
[5] Franke, B., Bayatti, N., Engele, J.: Neurotrophins require distinct extracellular signals to promote the survival of CNS neurons *in vitro.* Exp. Neurol. 165,125-135, 2000.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Beyer:
Starthilfeförderung Medizinische Fakultät
DFG SFB 497, Teilprojekt B2, DFG Normalverfahren, DFG Forschergruppe ”Regulation der zellulären Differenzierung durch interzelluläre Kommunikation und intrazelluläre Signale”
Reisert/Just/Pilgrim:
DFG Normalverfahren
Engele:
DFG Normalverfahren, DFG SFB 497; DFG Forschergruppe ”Regulation der zellulären Differenzierung durch interzelluläre Kommunikation und intrazelluläre Signale”, zusammen mit Prof. Pilgrim; IZKF Projekt B10; Landesforschungsschwerpunkt ”Wachstumsfaktor-Modulation als therapeutisches Prinzip”; Graduiertenkolleg ”Biomolekulare Medizin”

Kooperationen:
Reisert/Pilgrim: Biomed I Projekt Nr. PL 931536 of the European Commission. Dr. J.B. Hutchison, MRC Neuroendocrine Development & Behaviour Group, Babraham Institute, Babraham, Cambridge, UK. ”Hormonal and genetic disorders in gender-specific brain differentiation”.
Beyer: DAAD. Prof. Dr. L.-M. Garcia-Segura, Instituto Cajal, Madrid, Spanien. ”Interaktion von Östrogen und neurotrophen Wachstumsfaktoren bei neuronalen Differenzierungsprozessen”.
Pilgrim/Calas/Ugrumov: INTAS-RFBR 95-1246. Prof. Dr. M. Ugrumov, Koltzov Institute of Developmental Biology of the Russian Academy of Sciences, Moskau, Rußland. Prof. Dr. A. Calas, Université Pierre et Marie Curie, Paris, Frankreich. ”Monoamineric and peptidergic neurons: differentiation, plasticity and regulation of phenotype expression by intercellular signaling”.

Dissertationen:
1997 Andrae, Jens (Dr. med.): Die Neurotoxizität von Dopamin und protektive Effekte des N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Antagonisten AP-5 sind für weibliche und männliche dopaminerge Neurone unterschiedlich.
1997 Raab, Heike (Dr. biol. hum.): Einfluss von Geschlecht und Östrogen auf die Entwicklung der dopaminergen Neurone des Mittelhirns.
1997 Trips, Tobias (Dr. med.): Analyse der pränatalen Synapsenentwicklung im Neostriatum von männlichen und weiblichen Ratten.
1997 Schmidt, Ulrike (Dr. biol. hum.): Der Einfluss von Dopamin auf die morphologische und funktionelle Differenzierung striataler GABAerger Neurone in vitro.
1997 Mostertz, Roland (Dr. med.): Dopamin beeinflusst in vitro das Fortsatzlängenwachstum GABA-erger, striataler Neurone.
1997 Rosengarten, Bernhard (Dr. med.): Purkinjezell-Entwicklung und topographische Organisation des Cerebellarcortex: Eine Studie mit X-chromosomalen Mosaiken.
1998 Franke, Barbara (Dr. biol. hum.): Zielzellen und zelluläre Effekte der Wachstumsfaktoren Glial cell line-derived neurotrophic factor und Neurturin im Gehirn.
1998 Wanner, Ina-Beate (Dr. biol. hum.): Dynamik subzellulärer Kompartimente in Nervenzellen: Expression Purkinjezell-spezifischer Marker während der Kleinhirnentwicklung.
1998 Mayer, Anette (Dr. biol. hum.): Expression von geschlechtsdeterminierenden Genen im Hirngewebe von Menschen und Mäusen.
1998 Andersen, Claudia (Dr. med.): Prä- und postnatale Entwicklung dopaminerger Neurone im Mesenzephalon von weiblichen und männlichen Mäusen.
Habilitationen:
1996 Engele Jürgen: Wachstumsfaktoren und mesencephale dopaminerge Neurone: Wirkungsmechanismen und Implikationen für einen möglichen klinischen Einsatz. 19.11.
1996 Beyer, Cordian: Zelluläre Mechanismen der sexuellen Differenzierung des Säugergehirns. 17.12.
1997 Lahr, Georgia: Differenzierungsmarker und Differenzierungsregulatoren im neuroendokrinen System und im Immunsystem. 14.1.
Preise:
1996 Schilling, Karl: Merckle-Forschungspreis, 11.11.
1999 Mayer, Anette: Frauenförderpreis, 5.2.
2000 Karolczak, Magdalena: DAAD-Preis für hervorragende Leistungen ausländischer Studierender. 12.12.

Gastprofessoren:
Prof. Dr. John Oberdick, USA, 28.2.-6.3.1996; Prof. Dr. Ildar Akmayev, Russia, 8.-13.11.1997;
Dr. John Hutchison, Großbritannien, 26.4.-10.5.1999; Prof. Dr. Nikolai Lazarov, Bulgarien, 1.9.1995-21.2.1997, 1.3.-31.5.2000

Symposien/Konferenzen:
1999 Steroids meet Growth Factors, Ulm Research Conferences, Universität Ulm, Schloss Reisensburg, Günzburg, 6.-9. Mai

# Abteilung Anatomie und zelluläre Neurobiologie

## Prof. Dr. M. Herrmann
(bis 30.09.1997)
## Prof. Dr. J. Kirsch
(ab 01.04. 1998)

**Prof. Dr. H F. Teutsch, Prof. Dr. I. Vollmar-Hesse, Prof. em. Dr. M. Herrmann**

**AG Prof. J. Kirsch**
Stichworte: Neurotransmitterrezeptoren, Synaptogenese, Zytoskelett, neuronale Differenzierung, Signalwege, Membran-Zytoskelettinteraktionen, zielgerichteter Transport (Targeting)

Die Abteilung befasst sich generell mit den molekularen Mechanismen, die der Kompartmentalisierung des Zytoplasmas und der topographischen Gliederung von Zelloberflächen, insbesondere postsynaptischen Mem-

branen, zu Grunde liegen. Dabei werden mit Hilfe molekularbiologischer Techniken Genprodukte identifiziert und in unterschiedlichen Modellsystemen analysiert. Hierzu gehört auch die Erzeugung und Analyse genetisch definierter Mausmutanten.


[1] Kirsch, J. and Betz, H. Glycine receptor activation is required for receptor clustering in spinal cord neurons. *Nature* (1998) 317, 717-720

[2] Kaufmann, U., Kirsch, J., Irintchev, A., Wernig, A. and Starzinski-Powitz, A. The M-cadherin-catenin complex interacts with microtubules in skeletal muscle cells: implications for the fusion of myoblasts. *J. Cell Sci.* (1998) 1112, 55-67

[3] Feng, G. Tintrup, H. Kirsch, J. Nichol, M. C. Kuhse, J. Betz and H. Sanes, J.R. Dual requirement for gephyrin in glycine receptor clustering and molybdoenzyme activity. *Science* (1998) 282, 1321-1324,

[4] Kins S. Kuhse J. Laube B. Betz H. Kirsch J. Incorporation of a gephyrin-binding motif targets NMDA receptors to gephyrin-rich domains in HEK 293 cells. *Eur. J. Neurosci.* (1999) 11740-11744

[5] Stallmeyer B., Schwarz G., Schulze J., Nerlich A., Reiss J., Kirsch J. and Mendel R.R. The neurotransmitter receptor-anchoring protein gephyrinreconstitutes molybdenum cofactor biosynthesis in bacteria, plants, and mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* (1999) 96, 1333-1338,

[6] Sabatini, D., Barrow, R., Blackshaw, S., Burnett, P., Lai, M., Fields, M., Bahr, B., Kirsch, J., Betz, H., and Snyder, S. RAFT1 signaling requires interaction with the clustering protein gephyrin. *Science* (1999), 284, 1161-1164

[7] Kins, S., Betz, H. and Kirsch, J. Collybistin, a newly identified brain-specific GEF, induces submembrane clustering of gephyrin. *Nature Neurosci.* (2000), 3, 22-29

[8] Simbürger, E., Plaschke, M., Kirsch, J. and Nitsch, R. Distribution of the receptor-anchoring protein gephyrin in the rat dentate gyrus and changes following entorhinal cortex lesion *Cerebral Cortex* (2000) 10, 422-432

[9] Ramming, M., Kins, S., Werner, N., Hermann, A., Betz, H. and Kirsch, J. Diversity and phylogeny of gephyrin: Tissue-specific splice variants, gene structure, and sequence similarities to molybdenum cofactor-synthesizing and cytoskeleton-associated proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000) 97, 10266-10271.



Finanzierung der Forschungsprojekte:

**Minerva-Stiftung**, Minna James Heineman Foundation in Zusammenarbeit mit Prof. Orli Reiner: Functional properties of unconventional microtubule-binding proteins 40 000 DM für 2 Jahre

**EU** in Zusammenarbeit mit Prof. Irith Ginzburg

Microtubule-associated proteins as diagnostic determinants and therapeutical targets for neuroblastoma tumors. 400 000 DM für 2 Jahre

**DFG-Schwerpunktprogramm 1026**: Molekulare Physiologie der synaptischen Interaktion: Analyse in definierten Säugetiermutanten; Projekt Konstitutive und konditionelle Knock-outs des Glycinrezeptor Gens *glyr* $\alpha$2: Untersuchungen zur Rolle der neonatalen Glycinrezeptorisoform bei der neuronalen Differenzierung und Synapsenbildung.

**DFG-Sonderforschungsbereich 497**: Signale und Signalverarbeitung bei der zellulären Differenzierung;

Projekt B3: Analyse der Funktion des exzitatorischen NMDA-Rezeptors in der neuronalen Differenzierung: primäre und sekundäre Signalkaskaden.

Projekt B4: Signale und Signalwandlung bei der Differenzierung postsynaptischer Membranspezialisierungen

DFG-Normalverfahren. ”Der Beitrag zellulärer Strukturproteine zu Biogenese, Stabilisierung und Plastizität postsynaptischer Membranspezialisierungen”; ”Identifizierung von Determinanten der Ligandenspezifität von NR1- und NR2-Untereinheiten des exzitatorischen NMDA-Rezeptors”

**BMBF/ Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung (IZKF):** Projekt B6: ”Organisation der Molybdän-Kofaktor Biosynthese: pathophysiologische Implikationen”


Kooperationen:

Prof. Dr. Antoine Triller, Ecole Normale Superieure, Paris, France (Biogenesis of inhibitory synapses)

Prof. Dr. Irith Ginzburg, Dept. Of Neurobiology, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel (Role of micortubule-associated proteins in neuronal differentiation)

Prof. Dr. Heinrich Betz, Abteilung Neurochemie, Max-Planck-Institut für Hirnforschung, Frankfurt

Prof. Dr. Anna Starzinski-Powitz, Institut für Humangenetik, Universität Frankfurt

Prof. Dr. Arthur Konnerth, Physiologisches Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München

Prof. Dr. Ralf Mendel, Botanisches Institut, Technische Universität Braunschweig (Molybdänkofaktor - Biosynthese); Prof. Dr. Brigitte Jockusch, Biochemisches Institut, Technische Universität Braunschweig (Profilin im Zentralnervensystem)

PD Jürgen Engele, Anatomie & Zellbiologie : Differenzierung dopaminerger Neurone; Prof. Dr. Sven Reske, Nuklearmedizin: zelluläre Importmechanismen; Prof. Dr. Guido Adler: Innere Medizin I: enterisches Nervensystem

**AG Prof. H. Teutsch**

Stichworte: Leber, Struktur-/Funktionseinheiten, dreidimensionale Rekonstruktion, metabolische Leberzell-heterogenität

Ziel ist die Aufklärung der Dreidimensionalität der Struktur-/Funktionseinheiten in der Leber (Ratte, Mensch). Damit soll auch eine Basis geschaffen werden für ein besseres Verständnis der funktionellen Integration der metabolisch heterogenen Leberzellen in die Parenchymeinheiten und deren Regulation.

[1] Teutsch, H.F., Schuerfeld, D., Groezinger, E.: Three-dimensional Reconstruction of Parenchymal Units in the liver of the rat. Hepatology 29,494-505, 1999

[2] Baader, S.L., Schilling, M.L., Rosengarten, R., Pretsch, W., Teutsch, H.F., Oberdick, J., Schilling, K.: Purkinje cell lineage and topographic organization of the cerebellar cortex: a view from X inactivation Mosaics. Dev Biol 174, 393-406, 1996

Finanzierung der Forschungsprojekte: Forschungs- und Lehrfond der Universität, Projekt P.654

Kooperationen:

Prof. Dr. M. Kawakami, Dept. of Pathology, Jikei Medical College, Tokyo, Japan, Dreidimensionalität der Parenchymeinheiten der Leber des Menschen.

Dissertationen:

1996 Dirk Schürfeld. Histochemische Rekonstruktionsstudien zur dreidimensionalen Definition der Parenchymeinheiten der Rattenleber

1997 Mehmet Özer Öksüz. Dreidimensionale Rekonstruktion von Parenchymeinheiten in der Rattenleber

**AG Dr. G. Vergani**

Stichworte: Rattenleber, Zellkulturen, Lipopolysacharide, Menschliche Leberzell-Linie, hGH, Chondrozyten

Leberzellkulturen und Wirkungen von Escherichia coli Lipopolysaccharide (LPS): Die Leber spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese des endotoxischen Schocks. Diese Studie will klären, in wieweit proliferierende Leberzellen aus Ratten durch Zugabe von Escherichia col*i* 0111:B4 Lipopolysacchariden (LPS) in Kultur morphologisch und funktionell beeinflusst werden können.

Charakterisierung einer humanen Leberzell-Linie*:* Eine menschliche Leberzell-Linie, die aus einer normalen Leber stammt, wird mit Hilfe von morphologischen, genetischen und physiologischen Parametern charakterisiert.

Die Wirkungen von human Growth Hormone ( hGH*)* auf Morphologie und hepatozelluläre Proliferation: Wachstumshormone wirken direkt auf die Leberzellen: die biochemischen Wirkungen sind teilweise bekannt. Es werden die Leberzellen von transgenen Mäusen die human growth hormone (hGH) exprimieren, mit Hilfe von Immunohistochemie und in situ Hybridisierung untersucht.

[1] Vergani, G. Portolés, M.T. Pagani, R.: Escherichia coli lipopolysaccharide effects on proliferating rat liver cells in culture: a morphological and functional study. Tissue Cell 11:1, 1999

[2] Nussler, A.K Vergani, G. Gollin, S. Strom, S. Gansauge, F. Beger, H.G.: Isolierung und Charakterisierung einer humanen epithelzellähnlichen Tumorzelllinie aus einer normalen Leber. German Journal of Gastroenterology 23(1): 48, 1.5, 1996

[3] Nussler, A.K. Vergani, G. Gollin, S.M. Dorko, K. Gansauge, S. Morris, S.M.JR. Demetris, A.J. Nomoto, M Beger, H.G. Strom, S.C.: Isolation and characterization of a human hepatic epithelial-like cell line (AKN-1) from a normal liver. In Vitro Cell .Dev. Biol.–Animal 35:190, 1999

[4] Vergani, G. Lahr, G. Wang, Z.M. Bartke, A. Mayerhofer, A.: Visualizing the expression of a human growth hormone (hGH)-transgene in the liver: intrahepatic regional and intracellular difference of expression are associated with morphological alterations and hepatocellular proliferation. Tissue Cell 29:611, 1997

Kooperationen:

University of Pittsburgh, Department of Pathology, Molecular Genetics and Biochemistry, Human Genetics, University of Pittsburgh Cancer Institute, U.S.A.: Charakterisierung von einer neuen humanen Leberzell-Linie

Department of Physiology, SIU, Carbondale, U.S.A.: Wirkungen von Wachstumshormon (human Growth Hormone, hGH) auf die Leber.

Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spanien: Leberzellkulturen und Wirkungen von Escherichia coli Lipopolysaccharide (LPS )

Universität Ulm, Abt. Chirurgie I, Abt. Anatomie und Zellbiologie

**AG Prof. I. Vollmar-Hesse**

Stichworte: Didaktik, Internet-gestützte Lehre, Fächerübergreifender Unterricht

Der stark beschleunigte Zuwachs an medizinischem Wissen sowie die neuen technischen Möglichkeiten des Wissenstransfers stellen an Lehren und Lernen veränderte Anforderungen. Der Unterricht selbst wird dabei zum

Forschungsgebiet. Die Entwicklung und Erforschung der beiden folgenden innovativen Unterrichtsformen in der anatomischen Lehre waren der Ausgangspunkt unserer didaktischen Untersuchungen:
*1. Virtueller Mikroskopierkurs "HistoNet"* (http://histonet.uni-ulm.de) , eine elektronische, im Institut entwickelte Lernsoftware, mit der Nutzen und Nutzung elektronischer Lernmedien untersucht wurden.
*2. Fächerübergreifender Kleingruppenunterricht in der Vorklinik*, ein didaktisches Konzept, das anatomische Inhalte horizontal (mit dem Fach Terminologie) und vertikal (mit klinischen Fächern) verknüpft sowie das aktive Training des passiv aufgenommenen Unterrichtsstoffes in Kleingruppen zum Ziel hat.

[1] Filler,T.J., Abele, H.,E. Peuker, T., Vollmar-Hesse, I.: Neue Wege der Internet-gestützten Lehre in der Anatomie AnnAnat (1999) 181; 499-508

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg; Forschungsförderung Med. Fakultät

Kooperationen:
PD Dr. T. J. Filler, Institut für Anatomie, Westfälische Wilhelms-Universität, D48149 Münster,
Evaluierung elektronischer Lernprogramme
Prof. Dr. J. Westermann, Abt. Funktionelle und Angewandte Anatomie, Medizinische Hochschule Hannover,
D 30625 Hannover, Contentbereitstellung für die Lernsoftware HistoNet

Preise:
Lehrbonus der Universität Ulm, 12.12.2000

**Emeritus Prof. M. Herrmann**
Bei den makroskopisch-anatomischen Untersuchungen im Bereich des Bauchraumes, insbesondere des Retrositus wurde den Gefäßvarianten, die bei Transplantationen und mikroinvasiven Eingriffen zunehmend an Bedeutung gewinnen, besondere Aufmerksamkeit geschenkt.. Am Arm wurden die Strukturvarianten der ventralen Äste des Plexus brachialis und Muskelvarianten am Unterarm untersucht. Die Untersuchungen über den Aufbau des bindegewebigen Aufbaus des Hüll- und Halteapparates der Nerven wurden auf die Maschenstruktur der dort auftretenden flüssigkeitsgefüllten Hohlräume ausgedehnt. Diese können für die Auslösung von Schmerzzuständen durch Störung des Abstromes von Liquor und insbesondere venösen Blutes klinische Bedeutung gewinnen. Im Zusammenhang mit den Veränderungen der Vesicula seminalis des Hodens nach Vasektomie wurde den Veränderungen an den Sertoli-Zellen besondere Beachtung geschenkt. Auffallend war ihre Funktionsänderung von Ammenzellen für die Samenzellen zu phagozytotischen Elementen, die an der Beseitigung von Samenzellen mitwirkten.

[1] Kunz, R., Mayer, J.M., Witte, B., Herrmann, M.: Topographisch-anatomische Aspekte zur laparoskopischen Leistenbruchversorgung. Der Chirurg, 67, 807-813 (1996).
[2] Herrmann, M.: Clinical applied Anatomy: a current assessment. Surg. Radiol. Anat. 19, 2-4, 1997.
[3] Pieper, K.-S., Brückner, L., Herrmann, M.: Sind subseröse Lipome im Canalis obturatorius eine mögliche Ursache für Koxarthrosen. 45. Jahrestag. Vereinig. Süddeutscher Orthopäden, 01.-04.05.1997, Baden-Baden, Orthop. Praxis 9, 1997.
[4] Pieper, K.-S., Fehrmann, P., Laube, W., Herrmann, M.: Werden die Adduktoren des menschlichen Beines unterfordert? Eine funktionell anatomische Betrachtung. 45. Jahrestag. Vereinig. Süddeutscher Orthopäden, 01.-04.05.1997, Baden-Baden, Orthop. Praxis 9, 1997.
[5] Thein, T., Kreidler, J., Stocker, E., Herrmann, M.: Morphology and blood supply of the iliac crest applied to jaw reconstruction. Surg. Radiol. Anat. 19, 217 – 225, 1997.
[6] Braunschweig, R., Kruft, St., Herrmann, M.: Atlas der Schnittbilddiagnostik, Hand und Unterarm. Urban & Schwarzenberg, München – Wien – Baltimore, 1998.
[7] Pieper, K.-S., Abele, H., Herrmann, M., Brückner, L.: Zur Topographie von Gefäßstrukturen in der Peripherie des Ganglion spinale von C2. Med. Orth. Tech. 119,127 – 130, 1999.
[8] Abele, H., Pieper, K.-S., Herrmann, M.: Morphological investigations of connective tissue structures in the region of the nervus occipitalis major. 12th Cervicogenic Headache International Study Group Meeting, 06.-09.06.1998, Seefeld ( Austria ). Functional Neurology, New Trends in Adaptive and Behavioral Disorders, XIV / 3, 167 – 170, 1999.
[9] Swobodnik, W., Herrmann, M., Altwein, J.E., Basting, R.F. (Hgb.): Atlas der internistischen Ultraschallanatomie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 2000.
[10] Köpf-Mayer,P. (Hgb.): Wolf-Heidegger's Atlas der Anatomie des Menschen, 5. Aufl., Karger, Basel, 2000.

Symposien/Konferenzen:
19. Alpenländisches Anatomentreffen, 08.-10.05.1996, Ulm

Dissertationen:
1998 Abele, Harald: Untersuchung zum bindegewebigen Suspensionssystem des Ramus dorsalis C 2.
1998 Schäfer, Peter: Die Bandstrukturen des vorderen Beckenrandes.
1998 Baader, Brigitte: Topographie des Plexus hypogastricus inferior unter besonderer Berücksichtigung des operativen Vorgehens im kleinen Becken ( gynäkologisch – urologisch – chirurgisch ).
1999 Ludwig, Markus: Zur Topographie des Plexus hepaticus unter besonderer Berücksichtigung der Cholecystektomie.
Gemeinsam mit anderen Abteilungen betreut:
1999 Stocker, Erwin Andreas, Dr. med. dent.: Anatomische Untersuchungen über die Gefäß- und Nervenversorgung des Os coxae imHinblick auf die mikrovasculäre Beckenkammtransplantation. ( Dr. med. )
2000 Wößner, Rainer Peter, Dr. med.: Anatomie und Variabilität der Gefäßversorgung des Musculus latissimus dorsi. Untersuchung im Hinblick auf seine Verwendung als musculocutanes Transplantat. (Dr. med. dent.)
2000 Thierer, Roland: Anatomische Studie zur Variabilität der Gefäßversorgung der Fibula im Hinblick auf ihre Verwendung als Mandibulaersatz. ( Dr. med. )

Kooperationen:
In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universität Ulm wurden durch anatomische Studien Grundlagen für die Transplantation körpereigener Gewebe für die Deckung von Gewebsläsionen mittels Latissimus-, Fibula- und Beckenkammpräparate erarbeitet (cand. med. R. Thierer, Dr. E. Stocker, Dr. T. Thein, Prof. J. Kreidler, Prof. M. Herrmann). Die Untersuchungen wurden auf die Nervenversorgung im Gesichtsbereich erweitert (Dr. B. Geierhaas, Prof. M. Herrmann).
Mit anderen Kliniken wurden morphologische Studien zur endoskopischen Leistenhernien - Operation ( PD Dr. R. Kunz, Arzt J. Mayer, Prof. G. Beger, Abteilung Allgemeine Chirurgie, Universität Ulm, Dipl.-Ing. Dr. med. H. Witte, Abteilung für funktionelle Morphologie, Ruhr-Universität Bochum), zur Spinaloskopie und Radiculographie im Bereich der Wirbelsäule und des Kreuzbeines (Prof. H. Preuschoft, Dipl.-Ing. Dr. med. H. Witte, Dr. S. Recknagel, Abteilung funktionelle Anatomie, sowie PD Dr. J. Grifka, Orthopädische Universitätsklinik St. Josef, Ruhr-Universität Bochum), zur Entwicklung einer Untersuchungsmethode für die Funktion der Mm. semispinales der Halswirbelsäule nach Unfallverletzungen (Dr. M. Kramer, PD Dr. E. Hartwig, Dr. I. Schmidt, Prof. L. Kinzl, Abteilung Unfall-, Extremitäten-, Plastische und Wiederherstellungs-Chirurgie, Universität Ulm), sowie zur Morphologie der Kyphoskoliose (PD Dr. R. Braunschweig, Klinik für bildgebende Diagnostik und Interventionsradiologie, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Stadt Halle, Akademisches Lehrkrankenhaus ) durchgeführt (cand. med. P. Schäfer, Dr. B. Witte, Dr. K.-S. Pieper, Prof. M. Herrmann).

# Abteilung für Allgemeine Physiologie

## Prof. Dr. R. Rüdel

## PD Dr. H. Brinkmeier

Stichworte: Muskelforschung, Massenspektroskopische Peptidbestimmungen, Zellzüchtung, Heterologe Expression, Patch-clamp-Methoden, Molekularbiologie, Kalziummessungen, Ionenkanäle, Chloridleitfähigkeit, Liquor cerebrospinalis, Lokalanästhetika, Muskelzentrum, Muskelkrankheiten, Muskeldystrophie, Myotonien, Periodische Paralysen, Entzündliche Nervenkrankheiten.

Forschungsprojekte:
**Begutachtete Original- und Übersichtsarbeiten:**
[1] Brinkmeier H, Seewald MJ, Wollinsky KH, Rüdel R: On the nature of endogenous antiexcitatory factors in the cerebrospinal fluid of patients with demyelinating neurological disease. *Muscle Nerve* **19**:54-62, 1996
[2] Brinkmeier H, Schneider M, Rüdel R: Ether lipid-induced cell damage of neuroblastoma cells is only weakly correlated with increased intracellular $Ca^{2+}$ levels. *Cell Calcium* **19**:383-390, 1996
[3] Lehmann-Horn F, Rüdel R: Molecular pathophysiology of voltage-gated ion channels. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* **128**:195-268, 1996
[4] Lehmann-Horn F, Rüdel R: Channelopathies: the non-dystrophic myotonias and periodic paralyses. *Seminars Pediat Neurol* **3**:122-139, 1996

[5] Fahlke Ch, Rosenbohm A, Mitrovic N, George AL, Rüdel R: Mechanism of voltage-dependent gating in skeletal muscle chloride channels. *Biophys J* **71**: 695-706, 1996

[6] Aulkemeyer P, Brinkmeier H, Wollinsky KH, Rüdel R: The human endogenous local anesthetic-like factor (ELLF) is functionally neutralized by serum albumin. *Neurosci Lett* **216**:37-40, 1996

[7] Hamm S, Rüdel R, Brinkmeier H: Excitatory sodium currents of NH15-CA2 neuroblastoma x glioma hybrid cells are differently affected by interleukin-2 and interleukin-1ß. *Pflügers Arch* **433**:160-165, 1996

[8] Gschwend MH, Strauß WSL, Brinkmeier H, Rüdel R, Steiner R, Schneckenburger H: Microscopic energy transfer spectroscopy to determine mitochondrial malfunction in human myotubes. In: IJ Bigio, WS Grundfest, H Schneckenburger, K Svanberg, PM Viallet (eds), *Optical Biopsies and Microscopic Techniques*, Proc SPIE **2926**:122-130, 1996

[9] Kürz LL, Wagner S, George AL, Rüdel R: Probing the muscle chloride channel with $Zn^{2+}$ and other sulfhydryl-reactive components. *Pflügers Arch* **433**:357-363, 1997

[10] Rüdel R, Lehmann-Horn F: Workshop report: paramyotonia, potassium-aggravated myotonias and periodic paralyses. *Neuromusc Disord* **7**:127-132, 1997

[11] Collatz MB, Rüdel R, Brinkmeier H: The intracellular calcium chelator BAPTA protects cells against toxic calcium overload but also alters physiological calcium responses. *Cell Calcium* **21**:453-459, 1997

[12] Lehmann-Horn F, Rüdel R: Channelopathies: their contribution to our knowledge about voltage-gated ion channels. *News Physiol Sci (NIPS)* **12**:105-312, 1997

[13] Abicht A, Müller-Felber W, Fischer P, Jakob I, Kürz L, Rüdel R, Mortier W, Pongratz D, Lochmüller H: Congenital myasthenic syndromes: clinical and genetic analysis of 18 patients. *Eur J Med Res* **2**:515-522, 1997

[14] Brinkmeier H, Schu B, Seliger H, Kürz LL, Buchholz Ch, Rüdel R: Antisense oligonucleotides discriminating between two muscular $Na^+$ channel isoforms. *Biochem Biophys Res Comm* **234**:235-241, 1997

[15] Wagner S, Deymeer F, Kürz LL, Benz S, Schleithoff L, Lehmann-Horn F, Özdemir C, Serdaroglu P, Rüdel R: The dominant chloride channel mutant G200R causing fluctuating myotonia: clinical findings, electrophysiology and channel pathology. *Muscle Nerve* **21**:1122-1128, 1998

[16] Deymeer F, Cakirkaya S, Serdaroglu P, Heine R, Lehmann-Horn F, Rüdel R, Özdemir C: Transient weakness and compound muscle action potential decrement in myotonia congenita. *Muscle Nerve* **21**:1334-1337, 1998

[17] Krämer R, Lochmüller H, Abicht A, Rüdel R, Brinkmeier H: Myotonic ADR-MDX mutant mice show less severe muscular dystrophy than MDX mice. *Neuromusc Disord*, **8**:542–550, 1998

[18] Rosenbohm A, Rüdel R, Fahlke Ch: Regulation of the human skeletal muscle chloride channel, hClC-1, by protein kinase C. *J Physiol* **514**:677-685, 1999

[19] Deymeer F, Lehmann-Horn F, Serdaroglu P, Cakirkaya S, Rüdel R, Özdemir C: Electrical myotonia in heterozygous carriers of recessive myotonia congenita, *Muscle Nerve* **22**:123-125, 1999

[20] Tutdibi O, Brinkmeier H, Rüdel R, Föhr KJ: Increased calcium entry into dystrophin-deficient muscle fibres of MDX and ADR-MDX mice is reduced by ion channel blockers. *J Physiol* **515**:859-868, 1999

[21] Kürz LL, Klink H, Kuchenbecker M, Benz S, Jakob I, Lehmann-Horn F, Rüdel R: Identification of three cysteines as targets for the $Zn^{2+}$ blockade of the human skeletal muscle chloride channel. *J Biol Chem* **274**:11687-11692, 1999

[22] Mitrovic N, George AL, Rüdel R, Lehmann-Horn F, Lerche H: Mutant channels contribute <50% to $Na^+$ current in paramyotonia congenita muscle. *Brain* **122**:1085-1092, 1999

[23] Gschwend MH, Rüdel R, Brinkmeier H, Taylor SR, Föhr KJ: A transient and a persistent calcium release are induced by chlorocresol in cultivated mouse myotubes. *Pflügers Arch* **438**:101-106, 1999

[24] Rüdel R: The XXVII European Muscle Conference. Lund, Sweden, 11-16 September 1998. *J Musc Res Cell Mot* **20**:65-70, 1999

[25] Rüdel R, Nigro G, Poortman Y: Ten years of ENMC – from a patient´s initiative to a successful European research institution: the story of the European Neuromuscular Centre. *Neuromusc Disord* **10**:75-82, 1999

[26] Abicht A, Stucka R, Karcagi V, Herczegfalvi A, Horváth R, Mortier W, Schara U, Ramaekers V, Jost W, Brunner J, Janssen G, Seidel U, Schlotter B, Müller-Ferber W, Pongratz D, Rüdel R, Lochmüller H: A common mutation (ε1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology* **53**:1564-1569, 1999

[27] Weber F, Brinkmeier H, Aulkemeyer P, Wollinsky K-H, Rüdel R: A small sodium channel blocking factor in the cerebrospinal fluid is preferentially found in Guillain-Barré syndrome: a combined cell physiological and HPLC study. *J Neurol* **246**:955-960, 1999

[28] Brinkmeier H, Krämer J, Krämer R, Iaizzo PA, Baur C, Lehmann-Horn F, Rüdel R: The Gly2435Arg mutation of the ryanodine receptor facilitates ryanodine-induced calcium release in myotubes. *Brit J Anaest* **86:**855-861, 1999

[29] Aulkemeyer P, Hausner G, Brinkmeier H, Weber F, Würz A, Heidenreich F, Rüdel R: The small sodium channel blocking factor in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients is probably an oligopeptide. *J Neurol Sci* **172**:49-54, 2000

[30] Abicht A, Stucka R, Song I-H, Karcagi V, Kugler K, Baumgarten-Walczak A, Stier C, Pongratz D, Mortier W, Müller-Felber W, Rüdel R, Lochmüller H: Genetic analysis of the entire AChR ε-subunit gene in 52 congenital myasthenic families. *Acta Myologica* **9:**23-28, 2000
[31] Weber F, Rüdel R, Aulkemeyer P, Brinkmeier H: Anti-GM1 antibodies can block neuronal voltage-gated sodium channels. *Muscle Nerve* **23**:1414-1420, 2000
[32] Brinkmeier H, Aulkemeyer P, Wollinsky K-H, Rüdel R: An endogenous pentapeptide acting as a sodium channel blocker in inflammatory autoimmune disorders of the central nervous system. *Nature Medicine* **6**:808-811, 2000
[33] Keller H, Schu B, Rüdel R, Brinkmeier H: Cellular uptake and efficacy of antisense oligonucleotides against RNAs of two $Na^+$ channel isoforms. *J Pharmacol Exper Therapy* **295**: 367-372, 2000
[34] Müntener M, Brinkmeier H, Berchtold M: Calcium ion in skeletal muscle: Its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. *Physiol Rev*, **80**:1215-1265 (2000)

Dissertationen:
1996 Kaspar, Attila: Untersuchungen zur Wirkung von Interleukin-2 auf spannungsaktivierte Natriumströme menschlicher Myobälle
1997 Sinner, Liane: Chloridströme an menschlichen Melanomzellen und deren Bedeutung bei osmoregulativen Vorgängen
1998 Krämer, Jörg: Intrazelluläre Kalziumregulation kultivierter Muskelzellen. Ein Vergleich von Patienten mit der Veranlagung zur Malignen Hyperthermie und Kontrollpatienten
1998 Aulkemeyer, Peter: Isolierung und biochemische Charakterisierung eines endogenen Natriumkanal-blockierenden Faktors aus Liquor cerebrospinalis
1998 Würz, Axel: Endogene Faktoren mit Wirkung auf Natriumkanäle bei Patienten mit Guillain-Barré Syndrom und chronischer inflammatorischer demyelinisierender Polyradikuloneuropathie sowie bei der experimentellen allergischen Neuritis: Eine patch-clamp-Studie an gepaarten Liquor- und Serumproben
1998 Preßmar, Jochen: Die Bedeutung der intrazellulären freien Kalziumkonzentration in der Pathogenese der Muskeldystrophie Duchenne
1998 Hamm, Stefan: Untersuchungen über die Wirkung der Interleukine 1 und 2 auf die Na+-Ströme von NH15CA2-Nervenzellen
1998 Krämer, Regina: Die myotone ADR-MDX-Maus, ein Tiermodell zum Studium des Pathomechanismus der X-chromosomalen Muskeldystrophie
1999 Klink, Holger: Untersuchungen zur Membrantopologie des muskulären Chloridkanals hCIC-1 mit Hilfe sechs gezielter Histidin-Mutationen
1999 Wagner, Susanne: Untersuchungen am Chloridkanal des menschlichen Skelettmuskels: Charakterisierung einer dominanten Myotonie-Mutante und Topologiestudien mittels proteinmodifizierender Reagenzien
1999 Müller, Daniel: Volumensensitive Chloridkanäle humaner Muskelzellen und ihre Interaktion mit dem Zytoskelett
1999 Schneider, Marion: Zusammenhang zwischen Kalziumhomöostase, Zellmembranzerstörung und chemisch induziertem Zelltod in neuronalen Zellen am Beispiel der Wirkung eines Ätherlipids
2000 Klug, Nicole: Entwicklung von Antisense Oligonukleotiden gegen die mRNA der mutierten CU/Zn Superoxiddismut 1: Ein möglicher Ansatz zur Therapie der familiären Amyotrophen Lateralsklerose?
2000 Collatz, Bodo: Möglichkeiten der Neuroprotektion durch den intrazellulären Kalziumchelator BAPTA an kultivierten Neusroblastom x Gliom Hybridzellen

Habilitationen:
1997 Föhr, Karl: Inositol 1,4,5-trisphosphat - vermittelte Kalziumregulation sekretorischer Zellen

Preise:
1997 Attila, Kaspar: Promotionspreis der Ulmer Universitätsgesellschaft für hervorragende Promotionsleistungen

Gastprofessoren:
Prof. Stuart Taylor , U.S.A., 15.03. - 29.03.2000; Dr. Domenico Tricarico, Italien, 26.09. - 11.10.1997
Prof. Stuart Taylor , U.S.A., 10.09. - 29.09.1997; Prof. Paul Iaizzo, U.S.A., 01.02. - 07.02.1997

Symposien/Konferenzen:
2000 ENMC-Workshop "Pathophysiology and Therapy in the MDX mouse", Naarden/NL, 21-23 Januar
2000 79. Jahrestagung Deutsche Physiologische Gesellschaft, Ulm, 19-22 März

1997 13. Kongress des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e. V., Ulm, 24-26 September
1997 International Symposium on Calcium and Muscle Disease, Ulm, 27 September

# Abteilung Angewandte Physiologie

## Prof. Dr. F. Lehmann-Horn

## Prof. Dr. S. Grissmer

**PD Dr. W. Melzer, PD Dr. H. Lerche, PD Dr. N. Mitrovic**

Stichworte: Ionenkanalkrankheiten, Muskelzentrum, Muskelkrankheiten, periodische Paralysen, Myotonien, maligne Hyperthermie, Epilepsien, Kopplungsstudien, Mutagenese, funktionelle Expression, Patch-clamp Technik, spannungsabhängige Kationenkanäle, Kalzium-Transienten, Fluoreszenzmikroskopie

Die Ionenkanalkrankheiten der Skelettmuskulatur waren in den zurückliegenden Jahren unser Hauptforschungsgebiet (V, XIII). Eine der Krankheiten, die Maligne Hyperthermie (MH), ist ein potentiell lebensbedrohlicher Narkosezwischenfall, der bei bestehender genetischer Anlage durch Inhalationsnarkotika und depolarisierende Muskelrelaxantien ausgelöst werden kann und durch eine übermäßige Ausschüttung von Kalzium aus dem sarkoplasmatischen Retikulum zustande kommt (I). Die gestörte Kalziumhomöostase der Skelettmuskulatur führt zu einem Organversagen mit Konsequenzen für den gesamten Organismus. Einige wenige, autosomal dominant vererbte kongenitale Myopathien beinhalten die Anlage zu Maligner Hyperthermie, in der Mehrzahl der Anlageträger lässt sich jedoch außerhalb von Anästhesien keine klinische Auffälligkeit feststellen. Die Anlage lässt sich pharmakologisch an einer Muskelprobe abklären. Mehr als 50% der Familien weisen eine genetische Kopplung zu dem Gen für den Ryanodinzeptor (RyR1) der Skelettmuskulatur auf, auch Kalziumfreisetzungskanal genannt. Mehr als 20 Punktmutationen wurden in diesem Gen beschrieben, einige von uns (11). Die Existenz von 5 weiteren, mit der Anlage gekoppelten chromosomalen Regionen spricht für eine ausgeprägte genetische Heterogenität, auch wenn bisher außer RyR1 nur *ein* weiteres Gen identifiziert werden konnte, nämlich das für die Hauptuntereinheit des spannungsgesteuerten Dihydropyridinrezeptors. Dieser übt im Skelettmuskel zwei Funktionen aus, 1. die Spannungskontrolle über den Ryanodinzeptor sowie 2. die Funktion als Kalziumkanal. Wir haben zusätzlich ein Kandidatengen, das eine weitere Untereinheit dieses Kanalkomplexes kodiert, kloniert und auf seine potentielle MH-verursachende Wirkung hin untersucht (23). Den diagnostischen in vitro Test konnten wir durch Verwendung eines RyR1-spezifischen Aktivators verbessern (49,31). Derzeit entwickeln wir eine Methode, die es erlaubt, auf eine Muskelbiopsie zu verzichten und stattdessen die Diagnose aus einer Blutprobe zu bestimmen, da offensichtlich auch B-Lymphozyten RyR1 exprimieren. Als Ersten ist es uns gelungen, das isolierte mutierte Protein biochemisch zu charakterisieren (43) und die Störung der spannungsgesteuerten Ausschüttung von Kalzium an nativen Muskelfasern von Patienten nachzuweisen (35,4). Es wurden technische Verfahren entwickelt, die es erlauben, den Strom von Ca-Ionen aus dem sarkoplasmatischen Reticulum zu quantifizieren und das intrazelluläre Milieu durch Blitz-Photolyse mit Hilfe sogenannter Caged Compounds zu verändern (37,8,35). Weiterhin wurde der Einfluss des RyR1-Agonisten 4-chloro-m-cresol auf Ca-Freisetzung und Spannungssensor-Ladungsverschiebungen charakterisiert und die modulierende Wirkung zweier assoziierter Untereinheiten des L-Typ-Ca-Kanals durch heterologe Koexpression in HEK293-Zellen durch Messungen der Kanalaktivierung und Inaktivierung beschrieben.

Die zweite Krankheitsgruppe, mit der wir uns beschäftigen, beinhaltet die Natriumkanalopathien der Skelettmuskulatur und des Gehirns. Da Natriumkanäle essentiell für die Erregbarkeit der Zellmembran sind (durch deren Öffnung und nachfolgende Schließung entsteht das Aktionspotential, das biologische "Bit" der Informationsübertragung), lässt sich leicht ableiten, dass Mutationen in den entsprechenden Genen zu Zellerregbarkeitsstörungen führen. Pathologische Salven von Aktionspotentialen führen im Muskel zur Myotonie (= Muskelsteifigkeit), im Gehirn zum epileptischen Anfall. Die Membranübererregbarkeit entsteht durch einen pathologisch vergrößerten Natriumeinstrom in die Zelle, insbesondere durch eine Destabilisierung des inaktivierten Kanalzustandes, der durch verlangsamte oder unvollständige Inaktivierung und beschleunigte Erholung vom inaktivierten Zustand charakterisiert ist. Die Membranübererregbarkeit kann in eine Unerregbarkeit münden, wenn die mit dem Natriumeinstrom einhergehende Membrandepolarisation anhaltend so ausgeprägt ist, dass die genetisch normalen Natriumkanäle inaktivieren. Im Muskel führt diese Unerregbarkeit zur schlaffen Lähmung, im Gehirn zum postiktalen Psychosyndrom. Bei genauerer Betrachtung der Lokalisation und der Effekte der zahlreichen Mutationen ließen sich interessante Genotyp-Phänotyp-

Korrelationen herstellen (52,54,40,21,45,19,1). Auch für die antimyotonisch und antiepileptisch wirkenden Medikamente - im wesentlichen Natriumkanalblocker - ergaben sich für die verschiedenen Mutationen und Krankheiten interessante Wechselwirkungen (30,10).
Für eine weitere Krankheit, die durch eine primäre Untererregbarkeit der Skelettmuskelfasern charakterisiert ist, konnten wir als erste zeigen, dass der Natriumkanal durch bestimmte Mutationen (im Spannungssensor der zweiten Domäne) eine verstärkte Inaktivierung des Natriumkanals und somit eine loss-of-function aufweisen kann (5). Eine ähnliche Kanalstörung scheint auch von Mutationen im spannungsgesteuerten L-Typ-Kalziumkanal des Muskels auszugehen, die bei der Mehrzahl der Patienten mit familiärer hypokaliämischer periodischer Paralyse bestehen (51, 33). Bei einem weiteren Syndrom mit zellulärer Übererregbarkeit konnten wir kürzlich in Zusammenarbeit mit einer französischen Arbeitsgruppe das ursächliche Gen identifizieren, das ein Protein kodiert, das Bestandteil der Basalmembran aller Zellen ist (7).
In der Lehre wurden in 5 Projekten neue Strategien entwickelt und den Studenten zur Verfügung gestellt:

- Hypermedia-System IVA (IVA = *Integriertes Vorklinisches Ausbildungssystem*), eine Kombination von Hypertext und Multimedia
- IVA-Repositorium, ein Beispiel für die gemeinsame Nutzung von Ressourcen
- Elektronisches Klassenzimmer, ein Beispiel für interaktive Lehre
- Barometer-Projekt, kommentierte Prüfungsergebnisse über das Internet
- Simulationen und Animationen für das Physiologie Praktikum

Referenzen:http://iva.uni-ulm.de, http://iva.uni-ulm.de/paper/index_vortrag.htm, http://iva.uni-ulm.de/paper/index_paper.htm

Originalarbeiten:


[1] Alekov AK, Rahman M, Mitrovic N, Lehmann-Horn F, Lerche H. A sodium channel mutation in human epileps. *J Physiol (Lond)* 529:533-539, 2000

[2] Baur CP, Klingler W, Jurkat-Rott K, Froeba G, Schoch E, Marx T, Georgieff M, Lehmann-Horn F. Xenon does not induce contracture in human malignant hyperthermia muscle. *Br J Anaesth* 85:712-716, 2000 a

[3] Baur CP, Bellon L, Felleiter P, Fiege M, Fricker R, Glahn K, Heffron JJA, Herrmann-Frank A, Jurkat-Rott K, Klingler W, Lehane M, Ørding H, Tegazzin V, Wappler F, Georgieff M, Lehmann–Horn F. A multicenter study of 4-chloro-m-cresol for diagnosis of malignant hyperthermia susceptibility. *Anesth Analg* 90:200-205, 2000 b

[4] Dietze B, Henke J, Eichinger HM, Lehmann-Horn F, Melzer W. Malignant hyperthermia-causing mutation Arg615Cys in the porcine ryanodine receptor alters voltage dependence of $Ca^{2+}$ release. *J Physiol (Lond)* 526:507-514, 2000

[5] Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kouzmenkin A, Iaizzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole N, Vale-Santos J, Chauveau D, Fontaine B, Lehmann-Horn F. Voltage sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:9549-9554, 2000

[6] Mitrovic N, George AL Jr, Horn R. Role of domain 4 in sodium channel slow inactivation. *J Gen Physiol* 115:707-718, 2000

[7] Nicole S, Davoine CS, Topaloglu H, Cattolico L, Barral D, Beighton P, Hamida CB, Hammouda H, Cruaud C, White PS, Samson D, Urtizberea JA, Lehmann-Horn F, Weissenbach J, Hentati F, Fontaine B. Perlecan, the major proteoglycan of basement membranes, is altered in patients with Schwartz-Jampel syndrome (chondrodystrophic myotonia). *Nat Genet* 26:480-483, 2000

[8] Schuhmeier RP, Tewes S, Szentesi P, Melzer W. Tools for flash-photolysis experiments on voltage-clamped muscle fibre segments. *Pflügers Archiv (European Journal of Physiology)* 439:385-393, 2000

[9] Sipos I, Pika-Hartlaub U, Hofmann F, Flucher BE, Melzer W. Effects of the dihydropyridine receptor subunits gamma and alpha2delta on the kinetics of heterologously expressed L-type Ca2+ channels. *Pflügers Archiv (European Journal of Physiology)* 439:691-699, 2000

[10] Weckbecker K, Würz A, Mohammadi B, Mansuroglu T, George AL, Lerche H, Dengler R, Lehmann-Horn F, Mitrovic N. Different effects of mexiletine on two sodium channel mutations causing paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis. *Neuromusc Dis* 10:31-39, 2000

[11] Brandt A, Schleithoff L, Jurkat-Rott K, Klingler W, Baur C, Lehmann-Horn F. Screening of the ryanodine receptor gene in 105 malignant hyperthermia families: novel mutations and concordance with the in-vitro contracture test. *Hum Mol Gen* 8:2055-2062, 1999

[12] Bretschneider F, Wrisch A, Lehmann-Horn F, Grissmer S. Expression in mammalian cells and electrophysiological characterization of two mutant kv1.1 channels causing episodic ataxia type 1 (EA-1). *Europ J Neuroscience* 11:2403-2412, 1999

[13] Bretschneider F, Wrisch A, Lehmann-Horn F, Grissmer S. External tetraethylammonium ($TEA^+$) as a molecular caliper for sensing the shape of the outer vestibule of potassium channels. *Biophys Journal* 76:2351-2360, 1999

[14] Brinkmeier H, Krämer J, Krämer R, Iaizzo PA, Baur C, Lehmann-Horn F, Rüdel R. Malignant hyperthermia causing Gly2435Arg mutation of the ryanodine receptor facilitates ryanodine-induced calcium release in myotubes. *Br J Anaesth* 83:855-861, 1999

[15] Deymeer F, Lehmann-Horn F, Serdaroglu P, Cakirkaya S, Benz S, Rüdel R, Özdemir C. Electrical myotonia in heterozygous carriers of recessive myotonia congenita. *Muscle & Nerve* 22:123-125, 1999

[16] Harasztosi C, Sipos I, Kovacs L, Melzer W. Kinetics of inactivation and restoration from inactivation of the L-type calcium current in human myotubes. *J Physiol (Lond)* 516:129-138, 1999

[17] Herrmann-Frank A, Lüttgau C, Stephenson DG. Caffeine and exitation-contraction coupling in skeletal muscle: a stimulating story. *J Muscle Res Cell Mot* 20:223-237, 1999

[18] Kürz LL, Klink H, Jakob I, Kuchenbecker M, Benz S, Lehmann-Horn F, Rüdel R. Identification of three cysteines as targets for the $Zn^{2+}$ blockade of the human muscle chloride channel. *The Journal of Biological Chemistry* 274:11687-11692, 1999

[19] Lerche H, Biervert C, Alekov AK, Schleithoff L, Lindner M, Klingler W, Bretschneider F, Mitrovic N, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Steinlein OK. A reduced $K^+$ current due to a novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions. *Ann Neurol* 46:305-312, 1999

[20] Michalek S, Lerche H, Wagner M, Mitrovic N, Schiebe M, Lehmann-Horn F, Timmer J. On identification of $Na^+$ channel gating schemes using moving-average filtered hidden Markov models. *European Biophysics Journal* 28:605-609, 1999

[21] Mitrovic N, George Jr. AL, Rüdel R, Lehmann-Horn F, Lerche H. Mutant channels contribute less than 50 % to $Na^+$ current in paramyotonia congenita muscle. *Brain* 122:1085-1092, 1999

[22] Peter W, Mitrovic N, Schiebe M, Lehmann-Horn F, Lerche H. A human muscle sodium channel mutation affects channel block by the pentapeptide KIFMK. *J Physiol (Lond)* 518:13-22, 1999

[23] Schleithoff L, Mehrke G, Reutlinger B, Lehmann-Horn F. Genomic structure and functional expression of a human $\alpha 2/\delta$ calcium channel subunit gene (CACNA2). *Genomics* 61:201-209, 1999

[24] Struk A, Melzer W. Modification of excitation-contraction coupling by 4-chloro-m-cresol in voltage-clamped cut muscle fibres of the frog (R. pipiens). *J Physiol (Lond)* 515:221-231, 1999

[25] Tricarico D, Servidei S, Tonali P, Jurkat-Rott K, Conte Camarino D. Impairment of skeletal msucle adenosine triphoshpate-sensitive K+ channels in patients with hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Invest* 105:675-682, 1999

[26] Wussling MH, Krannich K, Landgraf G, Herrmann-Frank A, Wiedenmann D, Gellerich FN, Podhaisky H. Sarcoplasmic reticulum vesicles embedded in agarose gel exhibit propagating calcium waves. *FEBS Lett* 463:103-109, 1999

[27] Baur Ch, Kranawetter M, Weiß-Kubat S, Georgieff M, Lehmann-Horn F, Schiebe M. Fernabfragesystem zur Ermittlung zentral gespeicherter Daten von Patienten mit Verdacht auf Maligne Hyperthermie. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 33:232-237, 1998

[28] Deymeer F, Cakirkaya S, Serdaroglu P, Schleithoff L, Lehmann-Horn F, Rüdel R, Özdemir C. Transient weakness and compound muscle action potential decrement in myotonia congenita. *Muscle & Nerve* 21:1334-1337, 1998

[29] Dietze B, Bertocchini F, Barone V, Struk A, Sorrentino V, Melzer W. Voltage-controlled Ca2+ release in normal and ryanodine receptor type 3 (RyR3)-deficient mouse myotubes. *J Physiol (Lond)* 513:3-9, 1998

[30] Fleischhauer F, Mitrovic N, Deymeer F, Lehmann-Horn F, Lerche H. Effects of mexiletine and temperature on the F1473S $Na^+$ channel mutation causing paramyotonia congenita. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* 436:757-765, 1998

[31] Hartung E, Anetseder M, Olthoff D, Deutrich C, Lehmann-Horn F, Baur Ch, Mortier W, Tzanova I, Doetsch S, Quasthoff S, Hofmann M, Schwefler B, Jantzen J-P, Wappler F, Scholz J. Die regionale Verbreitung der Veranlagung zur Malignen Hyperthermie in Deutschland: Stand 1997. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie* 33:238-243, 1998

[32] Hopkins PM, Hartung E, Wappler F, and the European Malignant Hyperthermia Group. Multicentre evaluation of ryanodine contracture testing in malignant hyperthermia. *Brit J Anaesth* 80:389-394, 1998

[33] Jurkat-Rott K, Uetz U, Pika-Hartlaub U, Powell J, Fontaine B, Melzer W, Lehmann-Horn F. Calcium currents and transients of native and heterologously expressed mutant skeletal muscle DHP receptor $\alpha 1$ subunits (R528H). *FEBS Letters* 423:198-204, 1998

[34] Orrell RW, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Lane RJM. Familial cramp due to potassium aggravated myotonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 65:569-572, 1998

[35] Struk A, Lehmann-Horn F, Melzer W. Voltage-dependent calcium release in human malignant hyperthermia muscle fibers. *Biophysical Journal* 75:2402-2410, 1998

[36] Struk A, Szucs G, Kemmer H, Melzer W. Fura-2 calcium signals in skeletal muscle fibres loaded with high concentrations of EGTA. *Cell Calcium* 23:23-32, 1998

[37] Timmer J, Muller T, Melzer W. Numerical methods to determine calcium release flux from calcium transients in muscle cells. *Biophys J* 74:1694-1707, 1998

[38] Wagner S, Deymeer F, Kürz L, Benz S, Schleithoff L, Lehmann-Horn F, Serdaroglu P, Özdemir C, Rüdel R. The dominant chloride channel mutant G200R causing fluctuating myotonia: clinical findings, electrophysiology and channel pathology. *Muscle & Nerve* 21:1122-1128, 1998

[39] Chen M, Niggeweg R, Iaizzo PA, Lehmann-Horn F, Jockusch H. Chloride conductance in mouse muscle is subject to posttranscriptional compensation of functional Clcl gene dosage. *J Physiol (Lond)* 504:75-81, 1997

[40] Lerche H, Peter W, Fleischhauer R, Pika-Hartlaub U, Malina T, Mitrovic N, Lehmann-Horn F. Role in fast inactivation of the IV/S4-S5 loop of the human muscle $Na^+$ channel probed by cysteine mutagenesis. *J Physiol (Lond)* 505:345-352, 1997

[41] Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, Ellis FR, Glauber V, Gonano EF, Halsall PJ, Hartung E, Heffron JJA, Heytens L, Kozak-Ribbens G, Kress H, Krivosic-Horber R, Lehmann-Horn F, Mortier W, Nivoche Y, Ranklev-Twetman E, Sigurdsson S, Snoeck M, Stieglitz P, Tegazzin V, Urwyler A, Wappler F. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European MH Group: Results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 41:955-966, 1997

[42] Quane KA, Ording H, Keating KE, Manning BM, Heine R, Bendixen D, Berg K, Krivosic-Horber R, Lehmann-Horn F, Fagerlund T, McCarthy TV. Detection of a novel mutation at amino acid position 614 in the ryanodine receptor in malignant hyperthermia. *Brit J Anaesth* 79:332-337, 1997

[43] Richter M, Schleithoff L, Deufel T, Lehmann-Horn F, Herrmann-Frank A. Functional characterization of a distinct ryanodine receptor mutation in human malignant hyperthermia-susceptible muscle. *Journal of Biological Chemistry* 272:5256-5260, 1997

[44] Sipos, I., Harasztosi, C., Melzer, W. L-type calcium current activation in cultured human myotubes. *J Muscle Res Cell Mot* 18:353-367, 1997

[45] Wagner S, Lerche H, Mitrovic N, Heine R, George AL, Lehmann-Horn F. A novel sodium channel mutation causing a hyperkalemic paralytic and paramyotonic syndrome with variable clinical expressivity. *Neurology* 49:1018-1025, 1997

[46] Fontaine B, Nicole S, Topaloglu H, Ben Hamida C, Beighton P, Spaans F, Cantu JMA, Bakouri S, Romero N, Ricker K, Barros-Nunez P, Ponsot G, Ben Hamida M, Weissenbach J, Hentati F, Lehmann-Horn F. Recessive Schwartz-Jampel syndrome (SJS): confirmation of linkage to chromosome 1p, evidence of genetic homogeneity and reduction of the SJS locus to a 3-cM interval. *Human Genetics* 98:380-385, 1996

[47] Herrmann-Frank A, Lehmann-Horn F. Regulation of the purified $Ca^{2+}$ release channel/ryanodine receptor complex of skeletal muscle sarcoplasmic reticulum by luminal calcium. *Pflügers Archiv - Eur J Physiol* 432:155-157, 1996

[48] Herrmann-Frank A, Richter M, Lehmann-Horn F. 4-chloro-m-cresol: a specific tool to distinguish between malignant hyperthermia-susceptible and normal muscle. *Biochem Pharmacol* 52:149-155, 1996

[49] Herrmann-Frank A, Richter M, Sarközi S, Mohr U, Lehmann-Horn F. 4-chloro-m-cresol, a potent and specific activator of the skeletal muscle ryanodine receptor. *Biochim Biophys Acta* 1289:31-40, 1996

[50] Hohenegger M, Matyash M, Poussu K, Herrmann-Frank A, Sarközi S, Lehmann-Horn F, Freissmuth M. Activation of the skeletal muscle ryanodine receptor by suramin and suramin analogues. *Molecular Pharmacology* 50:1443-1453, 1996

[51] Lerche H, Klugbauer N, Lehmann-Horn F, Hofmann F, Melzer W. Expression and functional characterization of the cardiac L-type calcium channel carrying a skeletal muscle DHP-receptor mutation causing hypokalaemic periodic paralysis. *Pflügers Archiv - Eur J Physiol* 431:461-463, 1996

[52] Lerche H, Mitrovic N, Dubowitz V, Lehmann-Horn F. Paramyotonia congenita: The R1448P sodium channel mutation in adult human skeletal muscle. *Annals of Neurology* 39:599-608, 1996

[53] Mailänder V, Heine R, Deymeer F, Lehmann-Horn F. Novel muscle chloride channel mutations and their effects on heterozygous carriers. *Am J Hum Gen* 58:317-324, 1996

[54] Mitrovic N, Lerche H, Heine R, Fleischhauer R, Pika-Hartlaub U, Hartlaub U, George Jr AL, Lehmann-Horn F. Role in fast inactivation of conserved amino acids in the IV/S4-S5 loop of the human muscle $Na^+$ channel. *Neuroscience Letters* 214:9-12, 1996

[55] O'Driscoll S, McCarthy TV, Eichinger HM, Erhardt W, Lehmann-Horn F, Herrmann-Frank A. Calmodulin sensitivity of the sarcoplasmic reticulum ryanodine receptor from normal and malignant hyperthermia susceptible muscle. *Biochem* J 319:421-426, 1996

Begutachtete Übersichtsarbeiten:

I. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F. Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 23:4-17, 2000

II. Lerche H, Mitrovic N, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ionenkanalkrankheiten – allgemeine Charakteristika und Pathomechanismen. *Dt Ärzteblatt* 97(26):A-1826-1831, 2000
III. Lerche H, Mitrovic N, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ionenkanalkrankheiten – Krankheitsbilder. *Dt Ärzteblatt* 97(27):A-1902-1907, 2000
IV. Jurkat-Rott K, Lerche H, Mitrovic N, Lehmann-Horn F. Teaching course: Ion Channelopathies in Neurology. *J Neurol* 246:758-763, 1999
V. Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Voltage-gated ion channels and hereditary disease. *Physiolog Reviews* 79:1317-1371, 1999
VI. Rüdel R, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F: Muscle ion channel diseases. *Acta Myologica* 3:127-142, 1999
VII. Eger K, Bretschneider F, Zierz S, Lehmann-Horn F. Muskelkrankheiten - Was gibt es Neues? *Aktuelle Neurologie* 25:204-214, 1998
VIII. Lehmann-Horn F, Rüdel R. Channelopathies: Contributions to our knowledge about voltage-gated ion channels. *News in Physiological Sciences (NIPS)* 12:105-112, 1997
IX. Lerche H, Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Lehmann-Horn F. Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Myotonien und periodischen Paralysen. *EEG-Labor* 19:55-56, 1997
X. Lerche H, Mitrovic N, Lehmann-Horn F. Ionenkanalkrankheiten in der Neurologie. *Fortschritte Neurologie • Psychiatrie* 65:481-488, 1997
XI. Rüdel R, Lehmann-Horn F. Paramyotonia, potassium-aggravated myotonias and periodic paralyses. *Neuromuscular Disord* 7:127-132, 1997
XII. Rüdel R, Lehmann-Horn F. Neuromuscular Disorders: paradigms for the efficacy of molecular methods in elucidating the pathology of hereditary diseases and in developing new therapies. *Acta Myologica* 1:9-15, 1997
XIII. Lehmann-Horn F, Rüdel R. Molecular pathophysiology of voltage-gated ion channels. *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology* 128:195-268, 1996
XIV. Lehmann-Horn F, Rüdel R. Channelopathies: The nondystrophic myotonias and periodic paralyses. *Seminars in Pediatric Neurology* 3:122-139, 1996

Buchherausgeberschaften:

(A) Lehmann-Horn F, Ludolph AC, *Neurologische Therapie*, 3. Auflage, Urban & Fischer, München, 2000, 1-545
(B) Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K (editors): *Channelopathies - common mechanisms in aura, arrhythmia and alkalosis*. Elsevier, Amsterdam, 2000, 1-368

Auswahl an Buchbeiträgen:

(a) Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K. Hereditary diseases of voltage-gated sodium and potassium channels. In: *Genetics of Headache Disorders*. Edited by J. Olesen, M.G. Bousser. Lippincott-Williams & Wilkins, 2000, pp. 223-231
(b) Fontaine F, Gusella JF, Brown RH jr, Lehmann-Horn F: Hyper- and hypokalemic periodic paralysis: Disorders of the voltage-gated sodium and calcium channels. In: *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*. Edited by Adelman G and Smith BH, 2nd edition, Elsevier Science, Amsterdam, New York, NY, 1999, pp. 922-924
(c) Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K: Physiology of Ion Channels. In: *The Headaches*. Second edition. Edited by J. Olesen, P. Tfelt-Hansen, K.M.A. Welch. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999, Chapter19, pp. 163-171
(d) Rüdel R, Lehmann-Horn F. Muscle ion channel diseases: Non-dystrophic myotonias, periodic paralyses, and malignant hyperthermia. In: *Neuromuscular Disorders*: Clinical and Molecular Genetics. Edited by Alan EH Emery. John Wiley & Sons, Chichester, 1998, pp. 365-420
(e) Lerche H, Mitrovic N, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Nicht-dystrophische Myotonien und periodische Paralysen. In: *Neurogenetik: Molekulargenetische Diagnostik neurologischer Erkrankungen*. Herausgeber: O Rieß, L Schöls. Springer, Berlin, 1998, pp. 353-362
(f) Jurkat-Rott K, Lerche H, Lehmann-Horn F. Migräne und episodische Ataxien. In: *Neurogenetik: Molekulargenetische Diagnostik neurologischer* Erkrankungen. Herausgeber: O Rieß, L Schöls. Springer, Berlin, 1998, pp. 115-119
(g) Kraas W, Schiebe M, Kaiser D, Lehmann-Horn F, Jung G. Comparison of structural effects of point mutations and temperature on the sodium channel inactivation loop based on circular dichroism. In: *Peptides*. Edited by Ramage R, Epton R. The European Peptide Society 1998, pp. 555-556
(h) Lehmann-Horn F, Rüdel R. Non-dystrophic myotonias and periodic paralyses. In: *Diagnostic criteria for neuromuscular disorders*. Edited by Alan EH Emery. Royal Society of Medicine Press, London. European Neuromuscular Center, Baarn, 1997, pp. 31-36

(i) Rüdel R, Lehmann-Horn F. Neuromuscular Disorders: Paradigms for the Efficacy of Molecular Methods in Elucidating the Pathology of Hereditary Diseases and in Developing New Therapies. In: *Neuroscience, Neurology and Health*. World Health Organization, Geneva, 1997, pp. 147-157

(j) Rüdel R, Lehmann-Horn F. Non-dystrophic myotonias and periodic paralyses. In: *Emery and Rimoin´s principles and practice of medical genetics*. Third edition, Vol. II, Chapter 114. Edited by DL Rimoin, JM Connor, RE Pyeritz. Churchill Livingstone New York, 1997, pp. 2405-2423

Finanzierung der Forschungsprojekte: Koordination und Projekte im DFG-Graduiertenkolleg "Diagnostische und therapeutische Konzepte in der molekularen Medizin"; Koordination und Projekt in European Commission (EC): TMR Programme (Research Networks): ERB-4061-PL-95-0522: 8-teiligen Verbundprojekt "Structure and function of proteins in skeletal muscle excitation-contraction coupling"; Sprecherschaft und Projekte im BMBF-geförderten iZKF Ulm; Projekt im Landesschwerpunkt Neurodegeneration und –regeneration; Projektförderung durch Boehringer Ingelheim; DFG-Projekte im Normalverfahren

Kooperationen:
Feza Deymeer, M.D., Dept. of Neurology, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Istanbul, Turkey; Hans Eichinger, Ph.D., Technical University Munich, Germany; Bernhard Flucher, Ph.D., Dept. of Biochemical Pharmacology, University Innsbruck, Innsbruck, Austria; Bertrand Fontaine, M.D., Laboratoire de Neurobiol. Cellulaire, Hopital de la Salpetrière, Paris ; Alfred L. George, M.D., Dept. of Medicine, Vanderbilt Univ., Nashville, TN, USA; Julia Henke, Ph.D., Technical University Munich, Germany; Eric P. Hoffman, Ph.D., Dept of Molecular Genetics and Biochemistry, University of Pittsburgh, School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA; Franz Hofmann, Ph.D., Technical University Munich, Germany; Paul A. Iaizzo, Ph.D., Dept. of Anesthesiology, University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA; Laszlo Kovacs, Ph.D., Dept. of Physiology, University Med. School of Debrecen, Debrecen, Hungary; Tommie McCarthy, Ph.D., Dept. of Biochemistry, University College Cork, Ireland; Kay Ohlendieck, Ph.D., Dept. of Pharmacology, University College Dublin, Dublin, Ireland; Jeanne Powell, Ph.D., Smith College, Northampton, USA; Michel Ronjat, Ph.D., Dept. de Biologie Moleculaire et Structurale, Centre d'Etudes Nucleaires de Grenoble, Grenoble, France ; Vincenzo Sorrentino, Ph.D., School of Medicine, Siena, Italy; Jens Timmer, Ph.D., Freiburger Zentrum für Datenanalyse, University of Freiburg, Germany; Francesco Zorzato, M.D., Ph.D., Istituto di Patologia Generale, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Promotionen:
1996 Holger Lerche: Charakterisierung des Calcium-aktivierten Kaliumkanals mit großer Leitfähigkeit und der Natriumkanalstörung bei Natriumkanal-Myotonie in adulter, menschlicher Skelettmuskulatur (Dr. med., summa cum laude)
1996 Michael Richter: Differenzierung von Ryanodinrezeptoren aus dem Skelettmuskel verschiedener Spezies mit und ohne Anlage zur malignen Hyperthermie (Dr. biol. hum.)
1998 Richard Fleischhauer: Elektrophysiologische und pharmakologische Charakterisierung von Mutationen im menschlichen Natriumkanal (Dr. biol. hum.)
1998 Andreas Struk: Fluorimetrische Bestimmung der spannungsabhängigen Ca-Freisetzung in Segmenten menschlicher Skelettfasern (Dr. biol. hum.)
1998 Sylvia Wagner: Elektrophysiologische Charakterisierung von exprimierten mutanten $Na^+$-Kanälen der menschlichen Skelettmuskulatur (Dr. med., summa cum laude)
1998 Sabine Paul: Molekulargenetische Untersuchungen im Gen für den skelettmuskulären DHP-Rezeptor (Dr. med. vet.)
1998 Nicole Thomasky: Proximale myotone Myopathie (PROMM): Molekulargenetische Untersuchungen zur Klärung der Krankheitsursache (Dr. biol. hum.)
1999 Annebill Brandt: Molekulargenetische Untersuchungen im Gen des Ryanodinrezeptors der Skelettmuskulatur bei der malignen Hyperthermie des Menschen (Dr. med. vet.)
1999 Burkhardt Dietze: $Ca^{2+}$-Einstrom und $Ca^{2+}$-Freisetzung in kultivierten Skelettmuskelzellen. (Dr. biol. hum.)
2000 Volker Mailänder: Mutationen im Chloridkanalgen CLCN1 bei Patienten mit Myotonia congenita (Dr. med.)
2000 Jürgen Herzog: Phänotypische und genotypische Untersuchungen bei muskulären Ionenkanalkrankheiten (Dr. med.)
2000 Sandra Benz: $Cl^-$-Kanal-Mutationen und deren funktionelle Expression (Dr. med.)

Habilitationen:
1996: Dr. rer. nat. Anne Herrmann-Frank: Die Regulation des Calcium-Freisetzungskanals

1999: Dr. med. Nenad Mitrovic: Über das Schaltverhalten normaler und veränderter Natriumkanäle in Muskel und Nerv
2000: Dr. med. Holger Lerche: Über die Pathophysiologie von Ionenkanalerkrankungen und den Mechanismus der Natriumkanalinaktivierung

Gastprofessoren/Gastwissenschaftler:
Nikolai Nordsborg, Denmark, 7 Monate; Paul Iaizzo, USA, 1 Monat; Nicole Kasielke, 1 Monat

Symposien und Kongresse:
2000 Gordon Conference on Muscle Excitation Contraction Coupling: Organisation einer Sitzung, New London, NH, USA
2000 Deutsche Physiologentagung: Coorganisation, Ulm, Germany
1997 Gordon Conference on Muscle Excitation Contraction Coupling: Organisation einer Sitzung, Tilton, NH, USA
1997 26th European Muscle Conference: Organisation einer Sitzung, Schneverdingen, Germany
1996 Neurogenetiktagung, Ulm, Germany

**Prof. Dr. S. Grissmer**
Stichworte: Spannungs- und $Ca^{2+}$-abhängige $K^+$ Kanäle, Struktur-Wirkungsanalysen, stellenspez. Mutationen, rationaler Entwurf von Wirkstoffen

Unser Labor ist an den verschiedenen Eigenschaften, Modifikationen und Modulationen von Ionenkanälen in Zellmembranen interessiert, sowie der Induktion von Ionenkanälen nach Aktivierung von Nerv-, Muskel- und Immunzellen. Wir würden gerne die physiologische Rolle von Ionenkanälen, Signalmechanismen und "second messenger" in zellulären Antworten und in Krankheiten aufklären. In letzter Zeit haben wir vermehrt molekularbiologische Techniken in Kombination mit der Elektrophysiologie dazu benutzt, um Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Kaliumkanälen zu untersuchen mit dem Ziel, rational Substanzen zu entwerfen, die die Ionenkanalfunktion modifizieren/modulieren können. Um dies zu erreichen, haben wir verschiedene Blocker von Kaliumkanälen verwendet, wie z.B. Tetraethylammonium, Verapamil oder Peptidtoxine. Damit konnten wir die Bindungsstellen dieser Blocker identifizieren und mit der bekannten drei-dimensionalen Struktur der Blocker einen Negativabdruck der Kanaloberfläche erhalten. Diese so erhaltene Struktur könnte damit Grundlage für die rationale Substanzentwicklung ("rational drug design") eines Kanalmodulators sein. Erweitert man dieses Verfahren auf andere Kaliumkanaltypen könnte man damit, für jeden Kanaltyp spezifische Modulatoren, entwickeln. Zusätzlich dazu sind wir an Krankheiten interessiert die durch eine abnormale Funktion von Kanälen hervorgerufen wird ("Kanalkrankheiten").

[1] Hanselmann C, Grissmer S. 1996. Characterization of apamin-sensitive $Ca^{2+}$-activated potassium channels in Jurkat T cells. *Journal of Physiology* **496.3**:627-637.
[2] Rauer H, Grissmer S. 1996. Evidence for an internal phenylalkylamine action on the voltage-gated potassium channel Kv1.3. *Molecular Pharmacology* **50**:1625-1634.
[3] Nguyen A, Kath J, Hanson DC, Biggers MS, Kaniff PC, Donovan C, Mather RJ, Bruns M, Dethlefs B, Rauer H, Aiyar J, Lepple-Wienhues A, Gutman GA, Grissmer S, Cahalan MD, Chandy KG. 1996. Novel non-peptide agents block the C-type inactivated conformation of Kv1.3, and suppress T-cell activation. *Molecular Pharmacology* **50**:1672-1679.
[4] Steinert M, Grissmer S. 1997. Novel activation stimulus of chloride channels by potassium in human osteoblasts and human leukemic T lymphocytes. *Journal of Physiology* **500.3**:653-660.
[5] Jäger H, Grissmer S. 1997. Small $Ca^{2+}$-activated potassium channels in human leukemic T cells and activated human peripheral blood T lymphocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry* **7(3)**:179-187.
[6] Grissmer S. 1997. Potassium channels still hot. *Trends in Pharmacological Sciences* **18**:347-350.
[7] Jäger H, Rauer H, Nguyen AN, Aiyar J, Chandy KG, Grissmer S. 1998. Regulation of mammalian *Shaker*-related $K^+$ channels: evidence for non-conducting closed and non-conducting inactivated states. *Journal of Physiology* **506.2**:291-301.
[8] Wulff H, Rauer H, Düring T, Hanselmann C, Ruff K, Wrisch A, Grissmer S, Hänsel W. 1998. Alkoxypsoralens - Novel nonpeptide blockers of *Shaker*-type $K^+$ channels: synthesis and photoreactivity. *Journal of Medicinal Chemistry* **41(23)**:4542-4549.
[9] Kalman K, Pennington M, Lanigan MD, Nguyen AN, Rauer H, Mahnir V, Paschetto K, Kem WR, Grissmer S, Gutman GA, Christian EP, Cahalan MD, Norton RS, Chandy KG. 1998. ShK-$Dap^{22}$, a potent Kv1.3-specific immunosuppressive polypeptide. *Journal of Biological Chemistry* **273(49)**:32697-32707.
[10] Siemer C, Grissmer S. 1999. MaxiK channels: molecular structure, function, and tissue distribution *Perspectives in Drug Discovery and Design: Animal Toxins and Potassium channels* **15/16**:155-165.

[11] Hanson DC, Nguyen AN, Mather RJ, Rauer H, Koch K, Burgess LE, Rizzi JP, Donovan CB, Bruns MJ, Canniff PC, Cunningham AC, Verdries KA, Mena E, Kath JC, Gutman GA, Cahalan MD, Grissmer S, Chandy KG. 1999. UK-78,282, a novel piperidine compound that potently blocks the Kv1.3 voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation. *British Journal of Pharmacology* **126**:1707-1716.

[12] Bretschneider F, Wrisch A, Lehmann-Horn F, Grissmer S. 1999. External tetraethylammonium ($TEA^+$) as a molecular caliper for sensing the shape of the outer vestibule of potassium channels. *Biophysical Journal* **76**:2153-2160.

[13] Rauer H, Grissmer S. 1999. The effect of deep pore mutations on the action of phenylalkylamines on the Kv1.3 potassium channel. *British Journal of Pharmacology* **127**:1065-1074.

[14] Bretschneider F, Wrisch A, Lehmann-Horn F, Grissmer S. 1999. Expression in mammalian cells and electrophysiological characterization of two mutant Kv1.1 channels causing episodic ataxia type 1. *European Journal of Neuroscience* **11(7)**:2403-2412.

[15] Siemer C, Bushfield M, Newgreen D, Grissmer S. 2000. Effects of NS1608 on Maxi $K^+$ channels in smooth muscle cells from rat urinary bladder. *Journal of Membrane Biology* **173(1)**57-66.

[16] Jäger H, Adelman JP, Grissmer S. 2000. SK2 encodes the apamin-sensitive $Ca^{2+}$-activated $K^+$ channels in the human leukemic T cell line, Jurkat. *FEBS Letters* **469(2-3)**:196-202.

[17] Wulff H, Miller M, Hänsel W, Grissmer S, Cahalan MD, Chandy KG. 2000. Design of a potent and selective inhibitor of the intermediate conductance $Ca^{2+}$-activated $K^+$ channel, *IKCa1:* a potential immunosuppressant. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **97**:8151-8156.

[18] Weskamp M, Seidl W, Grissmer S. 2000. Characterization of the increase in $[Ca^{2+}]_i$ during hypotonic shock and the involvement of $Ca^{2+}$-activated $K^+$ channels in the regulatory volume decrease in human osteoblast-like cells.. *Journal of Membrane Biology* **178(1)**:11-20.

[19] Wrisch A, Grissmer S. 2000. Structural differences of bacterial and mammalian $K^+$ channels. *Journal of Biological Chemistry* **275(50)**:39345-39352.

[20] Röbe RJ, Grissmer S. 2000. Block of the lymphocyte $K^+$ channel *m*Kv1.3 by the phenylalkylamine verapamil: Kinetic aspects of block and disruption of accumulation of block by a single point mutation. *British Journal of Pharmacology* **131(7)**:1275-1284.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Pfizer Inc. (USA) 9/94-9/96; DFG (Gr848/4-1 und 4-2) 11/95-10/99; Pfizer Inc. (UK) 2/96-2/98; BMBF (iZKF Ulm, B1) 9/96-8/99; BMBF(iZKF Ulm, B4) 9/96-8/99; DFG (Gr848/8-1) 10/99-12/00; BMBF(iZKF Ulm, B7) 9/99-8/02;

Kooperationen:
Prof. Dr. John P. Adelman (Oregon Health Sciences University, Portland, Oregon, USA): Identifizierung von $Ca^{2+}$-aktivierten Kaliumkanälen des Typs SK in T Zellen; Dr. Jayashree Aiyar (AstraZeneca, Wilmington Delaware, USA): Untersuchungen zur Ursache der Kaliumsensitivität verschiedener Kaliumkanäle; Dr. Mike Bushfield und Dr. D. Newgreen (Pfizer Ltd., Discovery Biology, Sandwich, Kent UK): Wirkung von Kaliumkanalöffner auf MaxiK Kanäle der glatten Muskulatur der Blase; Prof. Dr. K. George Chandy und Prof. Dr. Michael D. Cahalan (Dep. of Physiology and Biophysics, University of California, Irvine, USA): Bestimmung der Wirkungsweise verschiedener Kv1.3 Blocker sowie die Entwicklung einer Substanz zur selektiven Blockade des $Ca^{2+}$-aktivierten Kaliumkanals der Typs IK; Dr. D. Hanson (Pfizer Inc, Central Research Division, Groton, Connecticut, USA): Identifizierung von Kv1.3modulierenden Substanzen; Prof. Dr. Hubert Kerschbaum (Institut für Tierphysiologie, Universität Salzburg): Charakterisierung eines Kaliumkanals aus *Xenopus;* Prof. Dr. Frank Lehmann-Horn (Abteilung Angewandte Physiologie, Universität Ulm): Extrazelluläre Porenbeschreibung des Kv1.1 und die funktionelle Bedeutung von Mutationen im Kv1.1 Gen, die assoziiert sind mit der Episodischen Ataxie Typ I; Dr. Heike Wulff und Prof. Dr. Wolfram Hänsel (Pharmazeutische Institut der Universität Kiel): Identifizierung von Alkoxypsoralenen zur Blockade von Kv1.3 Kanälen; Dr. Heike Wulff (Department of Physiology and Biophysics, University of California, Irvine, USA): Entwicklung einer Substanz zur selektiven Blockade von $Ca^{2+}$-aktivierten Kaliumkanälen des Typs IK.

Dissertationen:
1997 Rauer, Heiko: Phenylalkylamine am spannungsabhängigen Kaliumkanal Kv1.3: Beweis für eine intrazelluläre Wirkung. (Dr. biol. hum., summa cum laude)
1997 Steinert, Marianne: Charakterisierung eines volumen-sensitiven Chloridkanals in menschlichen Osteoblasten: Neuer Aktivierungsstimulus durch extrazelluläres Kalium. (Dr. med., magna cum laude)
2000 Wrisch, Anja: Charakterisierung der dreidimensionalen Struktur der äußeren Porenregion des spannungsgesteuerten Kaliumkanals *m*Kv1.1 mit Hilfe von Kaliotoxin (Dr. biol. hum., summa cum laude)

2000 Röbe, Raphael: Block des immunmodulatorischen Kalium-Kanals *m*Kv1.3 durch das Phenylalkylamin Verapamil (Dr. med., summa cum laude)

Preise:

1998 Grissmer, Stephan, Merckle-Forschungspreis des Jahrs 1998 der Universität Ulm, 9. November 1998

Gastprofessoren/Gastwissenschaftler:

Herr Prof. Dr. Hubert Kerschbaum, Institut für Tierphysiologie, Universität Salzburg, Österreich, Juli 1998
Frau Kerstin Schröder, Institut für Pharmazie, Universität Kiel, Deutschland, September - Oktober 1998
Frau Tanja Herzog, Institut für Pharmazie, Universität Kiel, Deutschland, September - Oktober 1998
Frau Dr. Heike Wulff, Institut für Pharmazie, Universität Kiel, Deutschland, Januar - Februar 1999
Frau Judith Racape, Dept. Ing. & d'Etudes des Proteines, C. E. A., Saclay, Paris, Frankreich, März - Mai, 2000

Symposien/Konferenzen:

1997 International Potassium Channel Conference, Ulm, 17.-19. Juli 1997

# Abteilung Physiologische Chemie

## Prof. Dr. Th. Wirth, Prof. Dr. H. Thomas (bis 30.09.1998)

## Prof. Dr. K.-D. Fischer

**Prof. Dr. D. Müller-Enoch, Prof. Dr. H. Ockenfels** (bis 29.02.2000)

Stichworte: B und T Lymphopoese, Genregulation, Transkriptionsfaktoren, NF-κB, Hodgkin-Lymphom, Rho-GTPasen, Austauschfaktoren, Signaltransduktion, Immunologie, Aktin-Zytoskelett, Vav, Cytochrom P450, Rekonstitution, Komplexierung, Membran-Bindungsdomaine, Catecholamine, Tetrahydroisochinolin-Alkaloide, Enantiomere, O-Methylierung, N-Methylierung , Parkinson Krankheit, Thalidomid, Arthritis

Die Forschung der **Arbeitsgruppe von Prof. Wirth** zielt auf die Aufklärung von molekularen Grundlagen zellulärer Differenzierung, Aktivierung und Funktion spezifischer Zelltypen hin. In den vergangenen Jahren lag ein Schwerpunkt der Fragestellungen auf der Analyse eines genregulatorischen Schalterelements (dem Octamer Motiv), dem eine besondere Bedeutung für die Entwicklung und Funktion von Zellen des Immunsystems, den B-Lymphozyten zukommt. Neben einer Reihe von biochemischen und zellbiologischen Ansätzen haben insbesondere Untersuchungen an genetisch veränderten Mäusen wichtige Einblicke in die Bedeutung der Komponenten dieses Schalters für die normale B Zellentwicklung ergeben. Daneben zeigten neuere Untersuchungen, dass dieses Schaltersystem in Hodgkin-Lymphomen gestört ist.


[1] Pfisterer, P.*, König, H.*, Hess, J., Lipowsky, G., Haendler, B., Schleuning, W.-D., Wirth, T.: CRISP-3, a protein with homology to plant defense proteins, is expressed in mouse B cells under the control of Oct2. Mol. Cell. Biol. 16, 6160:6168, 1996 (*equal contributions)

[2] Zwilling, S.*, Dieckmann, A.*, Pfisterer, P., Angel, P., Wirth, T.: Inducible expression and phosphorylation of coactivator BOB.1/OBF.1 in T cells. Science 277**,** 221:225, 1997 (*equal contributions)

[3] Pfisterer, P., Hess, J., Wirth, T.: Identification of target genes of the lymphoid-specific transcription factor Oct2. Immunobiology 198**,** 217:226, 1997

[4] Hess, J., Laumen, H.: Differential cDNA-screening techniques and their application in identifying unique gene expression in tumours and lymphocytes. Current Opinion in Immunology 10**,** 125:130, 1998

[5] Hess, J., Laumen, H., Müller, K.: Molecular genetics of the germinal center reaction. J. Cell. Physiology 177, 525:534, 1998

[6] Laumen, H., Nielsen, P.J.: The BOB.1/OBF.1 coactivator is essential for octamer-dependent transcription in B cells. E.J.Immunol 30**,** 458:469, 2000

[7] Greiner, A.*, Müller, K.*, Hess, J., Pfeffer, K., Müller-Hermelink, H.K., Wirth. T.: BOB.1/OBF.1 expression is upregulated in normal germinal center B cells and germinal center derived B cell lymphomas. A. J. Pathol. 156**,** 501:507, 2000 (*equal contributions)

[8] Marafioti, T., Hummel, M., Foss, H.-D., Laumen, H., Korbjuhn, P., Anagnostopoulos, I., Lammert, H., Demel, G., Theil, J., Wirth, T., Stein, H.: Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin rearrangements but defective immunoglobulin transcription. Blood 95**,** 1443:1450, 2000

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung von Prof. Wirth liegt in der Analyse des Transkriptions-Faktors NF-κB. Von besonderem Interesse ist hier der Beitrag von NF-κB für Entwicklung und Funktion hämapoetischer Zellen. Daneben werden aber auch Entwicklungsprozesse in anderen Zelltypen, z. B. des Nervensystems, sowie die Bedeutung von NF-κB in verschiedenen pathologischen Situationen untersucht.


[1] Kirillov, A.*, Kistler, B.*, Mostoslavsky, R., Cedar, H., Wirth, T., Bergman, Y.: Nuclear NF-κB is essential for B-cell-specific demethylation of the Igκ locus. Nature Genetics 13**,** 435:441, 1996 (*equal contributions)

[2] Neumann, M., Wohlleben, G., Chuvpilo, S., Kistler, B., Wirth, T., Serfling, E., Schimpl, A.: CD40, but not LPS and anti-IgM stimulation of primary B lymphocytes leads to a persistent nuclear accumulation of RelB. J. Immunol. 157**,** 4862:4869, 1996

[3] Wirth, T.: Analysis of gene regulation in transgenic mouse models in: The Immunology Methods Manual, editor: I. Lefkovits, Academic Press, 1996

[4] Schreck, R., Kistler, B., Wirth, T.: The NF-κB/Rel system of transcriptional activators in. "Transcription factors in eucaryotes", R.G. Landes Company Book Series *Molecular Biology Intelligence Unit*, ed A.G. Papavassiliou, pp.153:188, 1997

[5] Kistler, B., Baumann, B., Bergman, Y., Wirth, T.: RelB is a keyplayer for both κB-dependent transcription and demethylation in B cells. Immunobiology 198**,** 24:34, 1997

[6] Guerrini, L., Molteni, A., Wirth, T., Kistler, B., Blasi, F.: Glutamate dependent activation of NF-κB during mouse cerebellum development. J. Neuroscience 17**,** 6057:6063, 1997

[7] Kistler, B., Rolink, A., Marienfeld, R., Neumann, M., Wirth, T.: Induction of nuclear NF-κB during primary B cell differentiation. J. Immunol. 160**,** 2308:2317, 1998

[8] Baumann, B., Kistler, B., Kirillov, A., Bergman, Y., Wirth, T.: The mutant plasmacytoma cell line S107 allows the identification of distinct pathways leading to NF-κB activation. J. Biol. Chem. 273**,** 11448: 11455, 1998

[9] Schneider, A., Martin-Villalba, A., Weih, F., Vogel, J., Wirth, T., Schwaninger, M.: NF-κB is activated and promotes cell death in focal cerebral ischemia. Nature Medicine 5**,** 554:559, 1999

[10] Baumann, B.*, Weber, C.K.*, Troppmair, J., Whiteside, S., Israel, A., Rapp, U.R., Wirth, T.: Raf induces NF-κB by membrane shuttle kinase MEKK1, a signaling pathway critical for transformation. Proc. Natl. Acad. Sci USA 97**,** 4615:4620, 2000 (*equal contributions)

[11] Weber, C.K., Liptay, S., Wirth, T., Adler, G., Schmid, R.M.: Sulfasalazine acts as a direct inhibitor of IκB kinase α and β. Gastroenterology 119**,** 1209:1218, 2000

[12] Denk, A., Wirth, T., Baumann, B.: NF-κB transcription factors: critical regulators of hematopoiesis and neuronal survival. C&GFR 11**,** 303:320, 2000


Die Forschung von **Prof. Fischer und seiner Arbeitsgruppe** beschäftigt sich mit der Analyse intrazellulärer Signalkaskaden, die Differenzierungs- und Aktivierungsprozesse bei Zellen des Immunsystems regulieren. Ein besonderer Schwerpunkt lag in den vergangenen Jahren auf der Untersuchung von T-Zellen, insbesondere auf der Klärung der Funktion des Signalmoleküls Vav1. Die Arbeitsgruppe konnte erstmals zeigen, dass Vav1 einen Signalweg reguliert, der die Aktivierung des T-Zellantigenrezeptors (TZR) mit der Reorganisation des Aktin-Filamentsystems verknüpft. Die Aktivierung dieses Vav-regulierten Signalwegs induziert Antigenrezeptor-Capping, ein Vorgang der offensichtlich entscheidend für T-Zellproliferation, Interleukin-2 Synthese und die T-Zellselektion im Thymus ist.

Seit einigen Jahren ist bekannt, dass T-Zellen durch eine fehlerhafte Regulation ihrer Antigenrezeptor-Aktivierung zu unkontrolliertem Wachstum angeregt werden können. Dabei entstehen auch ”selbstreaktive”- T-Zellen, deren Vermehrung oft die Grundlage von Auto-Immunkrankheiten bildet. Die Aufklärung der Funktion von Vav in T-Zellsignalwegen trägt daher auch zum molekularen Verständnis von Auto-Immunkrankheiten und anderen T-Zellsyndromen bei.


[1] Pani, G., Fischer, K,-D., Mlinaric-Rascan, I., Siminovitch, K.A.: Signaling capacity of the T cell antigen receptor is negatively regulated by the PTP1C tyrosine phosphatase. J. Exp. Med. 184, 839:852, 1996

[2] Nishina, H., Fischer, K.-D., Radvanyi, L., Shahinian, A., Hakem, R., Rubie, E.A., Bernstein, A., Mak, T., Woodgett, J.R., Penninger, J.: Stress-signalling kinase Sek1 protects thymocytes from apoptosis mediated by CD95 and CD3. Nature 385, 350:353, 1997

[3] Nishina, H., Bachmann, M., Oliveira-dos Santos, A.J., Kozieradzki, I., Fischer, K.-D., Wakeham, A., Shakinian, A., Takimoto, H., Bernstein, A., Mak, T., Woodgett, J.R., Ohashi, P., Penninger, J.: Impaired CD28-mediated Interleukin-2 production and proliferation in stress kinase SAPK/ERK-Kinase (SEK1)/Mitogen-activated Protein Kinase Kinase 4 (MKK4)-deficient T Lymphocytes. J. Exp. Med. 186, 941:953, 1997

[4] Fischer, K.-D., Kong, Y.-Y., Nishina, H., Tedford, K., Marengere, L.E.M., Kozieradzki, I., Sasaki, T., Starr, M., Chan, G., Gardener, S., Nghiem, M.P., Bouchard, D., Barbacid, M., Bernstein, A., Penninger, J.M.: Vav is a regulator of TCR-mediated cytoskeletal reorganization required for proliferation, Interleukin 2 production, and T cell maturation. Current Biology 8, 554:562, 1998

[5] Kong, Y.-Y.*, Fischer, K.-D.*, Bachmann, M.F., Mariathasan, S., Kozieradzki, I., Nghiem, M.P., Bouchard, D., Bernstein, A., Ohashi, P.S., Penninger, J.M.: tosis by the actin cytoskeleton. J. Exp. Med. 188, 2099:2111, 1998 (*Equal contribution by first two authors).

[6] Fischer, K.-D., Tedford, K., Penninger, J.: Vav links antigen-receptor signaling to the actin cytoskeleton. Semin Immunol 10(4), 317:327, 1998

[7] Penninger, J.M., Fischer, K.-D., et al.: The oncogene product Vav is a crucial regulator of primary cytotoxic T cell responses but has no apparent role in CD28-mediated co-stimulation. Eur. J. Immunol. 29(5), 1709:18, 1999

[8] Bachmann, M.F., Nitschke, L., Krawczyk, C., Tedford, K., Ohashi, P.S., Fischer, K.-D., Penninger, J.M.: The guanine-nucleotide exchange factor Vav is a crucial regulator of B cell receptor activation and B cell responses to nonrepetitive antigens. J. Immunol 163(1), 137:42, 1999

**Arbeitsgruppe von Prof. Müller-Enoch:**

Die Cytochrom P450 Enzyme (P450 oder CYP. E.C. 1.14.14.1) bestehen aus einer Superfamilie von membrangebundenen Hämproteinen, die den oxidativen Abbau einer Vielzahl von endogenen und exogenen Substanzen katalysieren. Sie sind Monooxygenasen, da sie nur ein Sauerstoffatom des molekularen Sauerstoffs ($O_2$) in das Substrat integrieren. Seit der ersten erfolgreichen Isolierung zweier P450-Formen durch Lu und Coon 1968 sind bis heute mehr als 150 Gene charakterisiert worden, die für die Produktion der P450-Enzyme kodieren.

In unserem Labor haben wir zahlreiche SDS-reine P450 Enzyme aus den Lebern von Ratten, Kaninchen und dem Menschen isoliert und charakterisiert. Die NADPH-Cytochrom P450 Reduktase haben wir aus den gleichen Spezies isoliert.

Die rekonstituierten Enzymsysteme aus der Humanleber dienten zur Bestimmung von Arzneimittel-Wechselwirkungen. Mit rekonstituierten CYP2B1 und der Reduktase der Rattenleber konnten wir eine Blaulicht-Aktivierung des Enzymsystems nachweisen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gesamtreaktion lässt sich durch Blaulicht beschleunigen.

Mit dem Rekonstitutions-System CYP3A4: Reduktase der Humanleber, das in Membranen von Phospholipiden integriert wurde, gelang uns der Nachweis, dass die Membranbindungsdomaine beider Enzyme die Erkennungs-Region für die Komplexierung ist, und dass die cytosolischen Domainen der Enzyme für die Turnover-Number bestimmend sind.

In einer anderen Studie gelang uns der Nachweis, dass das Cytochrom P450-Enzym der Humanleber CYP3A4 nicht Cytochrom $b_5$ abhängig ist.

[1] Müller-Enoch, D.: Blue Light Mediated Photoreduction of the Flavoprotein NADPH-Cytochrome P450 Reductase. A Förster-Type Energy Transfer. Z. Naturforsch. 52c, 605, 1997

[2] Müller-Enoch, D.: Investigation on the Role of Cytochrome $b_5$ and Divalent Cations in the Maximal Nifedipine Oxidase Activity of Human Liver. Arzneimittel-Forschung Drug Research 49, 470, 1999

[3] Müller-Enoch, D., Gruler, H.: Complexation of Membrane-Bound Enzyme Systems. Z. Naturforsch. 55c, 747, 2000

**Arbeitsgruppe von Prof. Thomas:**

Tetrahydroisochinolin-Alkaloide, die nicht nur in Pflanzen, sondern auch im Säugetierorganismus als Kondensationsprodukte von 2-Phenylethylaminen wie z.B. Catecholaminen mit Aldehyden oder 2-Oxosäuren vorkommen, gelten wegen ihrer chemischen Verwandtschaft zu 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) als endogene Toxine, die selbst oder in Form ihrer Metabolite zur Entstehung der Parkinson Krankheit beitragen können. In diesem Zusammenhang sind die Wege ihrer Metabolisierung von Interesse sowie die Frage, wie sie auf Enzyme des Dopamin-Stoffwechsels einwirken. Von vielen Tetrahydroisochinolinen existieren zwei stereoisomere Formen, so dass bei Untersuchungen zur Biochemie dieser Alkaloide auch Gesichtspunkte der Stereoisomerie Beachtung finden müssen: (+)-R- und (–)-S-Salsolinol (6,7-Dihydroxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin) wurden als Substrate der membrangebundenen sowie der löslichen Catechol-O-methyltransferase (COMT) aus Schweinegehirn und als Inhibitoren der O-Methylierung von Dopamin durch lösliche COMT untersucht. Durch O-Methylierung von (+)-R-Salsolinol mittels der löslichen COMT entstand vorwiegend das 7-O-methylierte Produkt Salsolin, während aus (–)-S-Salsolinol nahezu gleiche Mengen der 6- und 7-Methylether hervorgingen. Im Gegensatz zur O-Methylierung durch lösliche COMT variierte in Gegenwart des membrangebundenen Enzyms das 7-O/6-O-Methylierungsverhältnis mit der (+)-R-Salsolinol-Konzentration. Was die

enzymatische O-Methylierung von Dopamin anbetrifft, so erfolgten vergleichbare kompetitive Hemmungen durch beide stereoisomere Formen von Salsolinol.
Die N-Methylierung von Tetrahydroisochinolinen erhöht ihre Toxizität für dopaminerge Neurone. Wir fanden, dass die N-Methylierung von Isosalsolin (7-Hydroxy-6-methoxy-1-methyl-1,2,3,4 –tetrahydroisochinolin) und Salsolidin (6,7-Dimethoxy-1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin) durch eine aus Rinderleber angereicherte Amin-N-Methyltransferase A stereospezifisch verläuft. Inkubationsversuche mit S-Adenosylmethionin als Cosubstrat und N-Methyltransferase ergaben, dass im Falle von Isosalsolin das (+)-R-Enantiomer und von Salsolidin die (–)-(S)-Form bevorzugt methyliert wird. N-Methyl-(R)-isosalsolin wirkt nach Oxidation zum entsprechenden Kation durch die Monoaminoxidase vermutlich als Neurotoxin.
Um Cytochrom $P_{450}$ abhängige Monooxygenase-Systeme, die eine große Rolle im oxidativen Stoffwechsel vieler endogener und exogener Substanzen spielen, in kleinsten Probenmengen untersuchen zu können, benötigt man empfindliche Methoden zur Messung der Enzymaktivität. Wir haben hochempfindliche fluorometrische Tests zur Bestimmung der Monooxygenase-Aktivität in Lebermikrosomen von Ratten ausgearbeitet. Die Methoden basieren auf der O-Demethylierung von 6-Hydroxy-7-methoxy-4-methylcumarin zu 6,7-Dihydroxy-4-methyl-cumarin bzw. von 3-Chlor-7-methoxy-4-methylcumarin zu 3-Chlor-7-hydroxy-4-methylcumarin. Die beiden Substrate unterscheiden sich in Bezug auf Fluoreszenz-Anregungs- und Fluoreszenz-Emissionsspektren von ihren Demethylierungsprodukten, so dass die Konzentrationszunahme der fluoreszierenden Produkte durch Registrierung der Fluoreszenzintensitätszunahme pro Zeiteinheit ermittelt werden kann. Die Verfahren eignen sich zur Bestimmung der Desalkylierungs-Aktivität von Cytochrom $P_{450}$ abhängigen Monooxygenase-Systemen der Leber.

[1] Hötzl, B. K, Thomas, H.: Methylation of (+)-R- and (–)-(S)-6,7-Dihydroxy-1-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinoline (Salsolinol) in the Presence of Pig Brain Catechol-O-Methyltransferase. Chirality 9, 367, 1997
[2] Bahnmaier, A. H., Woesle, B., Thomas, H.: Stereospecific N-Methylation of the Tetrahydroisoquinoline Alkaloids by Amine N-Methyltransferase A From Bovine Liver. Chirality 11, 160, 1999
[3] Roser, R., Thomas, H.: A Direct, Highly Sensitive Fluorometric Assay for a Microsomal Cytochrome P450- Mediated O-Demethylation Using a Novel Coumarin Analog as Substrate. Z. Naturforsch. 55c, 915, 2000

Ende der fünfziger Jahre kam Thalidomid (TH) als Schlafmittel auf den Markt. Im nachhinein betrachtet war dies ein großer Fehler; denn viele Frauen, die in der frühen Schwangerschaft TH eingenommen hatten, brachten Kinder mit schweren Defekten wie Extremitätenmissbildungen zur Welt. Diese Katastrophe war die größte in der Geschichte der modernen Arzneimittelentwicklung, und als Folge wurden in aller Welt die Bedingungen für die Registrierung und Zulassung neuer Arzneimittel beträchtlich verschärft.
TH wurde als Arzneimittel aus dem Handel gezogen, aber für Forschungszwecke blieb die Substanz weiterhin zugänglich. Als man 1965 bei Leprakranken TH als Schlafmittel einsetzte, wurde dabei seine beachtliche immunsuppressive Aktivität entdeckt. Seitdem gilt TH als Standardmittel gegen die heftigen Begleitreaktionen der Haut (Lupus erythematodes) bei der Leprakrankheit. Späterhin bewährte sich TH im Kampf gegen eine Reihe lebensbedrohender Krankheiten: bestimmte Formen von Krebs, AIDS und akute Graft versus host reaction. Unter den Hemmstoffen der Angiogenese, die zur Zeit der klinischen Prüfung zur Verwendbarkeit in der Krebstherapie unterzogen werden, befinden sich TH und neue TH-Derivate. Weiterhin konnte eine Wirksamkeit von TH gegen Colitis ulcerosa und rheumatoide Arthritis nachgewiesen werden.
Die ausgeprägte entzündungshemmende Potenz von TH veranlasste uns, der antiarthritischen Reaktivität dieser Verbindung nachzugehen. Die Untersuchungen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum, Berlin, am Modell der Kollagen (Typ II)-induzierten Arthritis bei DBA/1 Hybrid-Mäusen. Zur Charakterisierung der Erkrankung und Festlegung des Schweregrades dienten die Parameter Arthritisindex, Chemilumineszenz und Anti-Kollagen Antikörpertiter: Aus dem Verlauf der Krankheitsbilder ging eindeutig hervor, dass TH eine hemmende Wirkung auf die Entwicklung der Arthritis ausübt. Die molekulare Basis für die entzündungshemmende Wirkung von TH liegt in dem hemmenden Einfluss dieser Substanz auf den Tumor necrosis factor $\alpha$ (TNF-$\alpha$). Daher untersuchten wir auch die synergistische Wechselwirkung zwischen TH als Hemmstoff für TNF-$\alpha$ und Nicotinsäureamid (NAA), einem Inhibitor der Poly(ADP-Ribose) Polymerase. Die kombinierte Verabreichung von TH und NAA führte zu einer starken synergistischen Hemmung der Kollagen-induzierten Arthritis.

[1] Kröger H., Miesel, R., Dietrich, A., Ohde, M. Rajnavölgyi, E., Ockenfels, H.: Synergistic Effects of Thalidomide and Poly(ADP-Ribose) Polymerase Inhibition on Type II Collagen-Induced Arthritis in Mice. Inflammation 20, 203, 1996
[2] Kröger, H., Miesel, R., Dietrich, A., Ohde, M., Altrichter, S., Braun, C., Ockenfels, H.: Suppression of Type II Collagen-Induced Arthritis by N-Acetyl-L-Cysteine in Mice. General Pharmacology 29, 671, 1997

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Verschiedene Drittmittelgeber, v.a.: DFG (Einzelverfahren und SFB), EU, universitäre Mittel, Fonds der Chemischen Industrie, Industrie-Kooperation.

Kooperationen:
Es besteht eine Kooperation mit Boehringer Ingelheim zur Bedeutung der induzierbaren Aktivierung des Octamer-Systems in T-Lymphozyten sowie verschiedenen Aspekten der NFκB-Funktion.
A. Brossi, Ph.D., Nat. Inst. of Health, Bethesda, Maryland, USA Enantiomere von Tetrahydroisochinolinen
Prof. Dr. Dr. H. Kröger, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin

Dissertationen:
1995 Hötzl, Beate: Enzymatische O-methylierung von (R)- und (S)-6,7-Dihydroxy-1-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (Salsolinol)
1996 Lutz, Gabriela-Maria: Isolierung des Cytochrom P450 3A4-Enzyms aus einer Humanleber: Charakterisierung, Rekonstruktion und Hemmbarkeit der Enzymaktivität
1997 Stammel, Waltraud: Gewinnung und Charakterisierung von Antikörpern gegen das Tetrahydroisochinolin Alkaloid Salsolidin und Ausarbeitung eines Radioimmunoassays
1997 Roser, René: Neue Cumarin-Substrate für Cytochrom P450-abhängige Monooxygenasen – Entwicklung von direkt- fluorometrischen Tests zur Bestimmung der Enzymaktivität

Symposien/Konferenzen:
1996 VIII Biennial Meeting International Society for Free Radical Research, Barcelona, Spain, October 1-5
1996 15th-European Workshop on Drug-Metabolism, Jena, 9-13 September
1998 Herbsttagung der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie Jena, 27-30 September
1998 12th-International Symposium on Microsomes and Drug Oxidation, Montpellier, France, 20-24 Juli
2000 International Bunsen Discussion Meeting, Halle-Wittenberg, 26-29 März
2000 13th-International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, Turin, Italy, 10-14 Juli

# Abteilung Biochemie

## Prof. Dr. Dr. W. Knöchel

## Prof. Dr. Doris Wedlich

**Dr. O. Binder, Dr. A. Borchers, Dr. R. David, Dipl. Biol. Ch. Etard, Dr. G. Frommer, Dr. D. Gradl, Dr. B. Hadeball, Dr. K. Henningfeld, Dipl. Biol. Y. Imamichi, PD Dr. E. Kaufmann, Dr. S. Knöchel, Dr. M. Köster, Dr. M. Kühl, Dr. H. Paul, Dipl. Biol. B. Pohl, Dr. Sepand Rastegar, Dr. A. Schuler-Metz**

Stichworte: Embryonalentwicklung, Amphibien (Xenopus), Mesoderm-Induktion, Wachstumsfaktoren (Activin, BMP), Transkriptionsfaktoren, Genregulation, Zelladhäsionsmoleküle (Cadherine), Wnt-Signalweg

**A) Zusammenfassung der Forschungsgebiete der AG Knöchel:**
1. Induktive Prozesse bei der Keimblattbildung.
BMPs (bone morphogenetic proteins) sind Wachstumsfaktoren der TGF-b (transforming growth factor b) Familie, die neben ihrer osteoinduktiven Eigenschaft zu späteren Zeiten der Ontogenese eine herausragende Rolle bei der Keimblatt- und Musterbildung während der frühen Embryonalentwicklung spielen. Am Beispiel von Amphibien (Xenopus laevis) werden molekularbiologische Untersuchungen zur Charakterisierung derjenigen Gene durchgeführt, die an der Bildung des mesodermalen Keimblattes beteiligt sind. Ein sehr wichtiges Signalmolekül im frühen Embryo ist BMP-4, das zu einer Ventralisierung des Embryos führt und durch Signale aus dem dorsalen Mesoderm, dem Spemann´schen Organisator, antagonisiert wird. Das BMP-4 Gen unterliegt einer indirekten autoregulatorischen Schleife, wobei als Mediatoren ventral exprimierte Transkriptionsfaktoren der Homeobox Familie, sogenannte Xvent Faktoren, beteiligt sind. Das Xvent-2 Gen wird durch den BMP Signalweg unter Rekrutierung der Smad Transducer direkt aktiviert und das Xvent-2 Protein bindet an ein enhancer Element im zweiten Intron des BMP-4 Gens. Zu einem späteren Zeitpunkt in der Entwicklung ist auch AP-1 (c-Jun/c-Fos) ein Mediator der autokatalytischen BMP-4 Schleife. Ein weiteres Gen, das durch Xvent-2 aktiviert wird, ist das Xvent-1 Gen. In Kooperation mit dem Zinkfinger-Protein GATA-2 wird der Promotor im ventralen

Bereich des Embryos angeschaltet, wohingegen er durch den Wnt Signalweg, der auf der dorsalen Seite abläuft, inhibiert wird.
2. Transkriptionsfaktoren der fork head/winged helix Familie
Die differentielle Genexpression beruht auf der Aktivierung von spezifischen Transkriptionsfaktoren, die über nachgeschaltete Gene oder Genkaskaden die Gewebe-Differenzierung kontrollieren. Viele dieser Transkriptionsfaktoren lassen sich auf Grund ihrer evolutionär konservierten DNA Bindungsdomäne definierten Multigenfamilien zuordnen.. Eine Multigenfamilie von Transkriptionsfaktoren, mit der wir uns beschäftigen, sind die fork head/HNF-3 oder "winged helix" Proteine. Dieses Motiv definiert eine Familie von Transkriptionsfaktoren, die in Vertebraten-Embryonen in unterschiedlichen Geweben exprimiert werden. So haben wir im Krallenfrosch bislang 13 verschiedene XFD Gene (XenopusFork Head Domain) gefunden, deren zeitliche und räumliche Transkriptionsmuster im Embryo analysiert wurden. DNA Bindungsstudien der rekombinant dargestellten Proteine weisen auf eine gemeinsame core Erkennungssequenz, wohingegen die Spezifität der Bindung auf außerhalb der core Sequenz gelegenen Nukleotide zurückzuführen ist. Strukturelle Veränderungen des Proteins, die durch nur einen Aminosäureaustausch bewirkt werden, führten zu einem Totalverlust der Bindungsfähigkeit. Gegenwärtig wird in Promotorstudien über transgene Tiere untersucht, wie die verschiedenen XFD Gene im Embryo räumlich reguliert werden.

**B) Zusammenfassung der Forschungsgebiete der AG Wedlich:**
Cadherine sind integrale Membranproteine, die in Gegenwart von Calcium eine Adhäsion benachbarter Zellen bewirken. Ihr cytoplasmatischer Bereich interagiert mit Cateninen, die eine Verankerung am Cytoskelett vermitteln oder Einfluss auf die Clusterung von Cadherinen in der Zellmembran nehmen. Beide Prozesse modulieren die Adhäsionsstärke des Cadherin/Catenin Komplexes. Die Cadherine sorgen für den Aufbau und Erhalt eines Zellverbandes. Darüber hinaus wird ihnen ein Einfluss auf die Zelldifferenzierung zugewiesen, allerdings ist dessen Mechanismus unbekannt. Die Wnt-Signalkaskaden sind im Tierreich evolutiv hochkonservierte Signalwege, die bei Prozessen der Achsendetermination, Aufbau von Polarität und in der Organdifferenzierung eine entscheidende Rolle spielen. Einzelkomponenten konnte eine onkogene Wirkung zugewiesen werden. Die Wnt-Signalmoleküle sind sezernierte Glykoproteine, die an membranständige Rezeptoren binden. Verschiedene Signalvermittlungswege konnten identifiziert werden, die Unterfamilien der Wnt-Signalmoleküle kennzeichnen. Wir konzentrieren uns auf die "canonical" Wnt/wg-Signalkaskade und auf den Wnt/Ca2+-Signalweg, die beide sehr unterschiedliche Aufgaben im Xenopus Embryo übernehmen. Das Schlüsselmolekül des canonical Wnt-Signalweges ist beta-catenin, das an die Transkriptionsfaktoren der LEF/TCF HMG-Box Familie binden kann. Beim Wnt/-Ca2+-Signalweg übernimmt die intrazelluläre Freisetzung von Calcium eine zentrale Stellung bei der Signalweitergabe ein.
Projekt 1: Wie greifen Cadherine in die Zelldifferenzierung ein?
Cadherine bilden eine Familie von Adhäsionsmolekülen, die sich durch ihre gewebespezifische Lokalisation voneinander unterscheiden. Sie könnten somit zur Differenzierung eines bestimmten Zelltyps beitragen. Beispielsweise ist E-cadherin in Epithelien zu finden, N-cadherin in neuralem Gewebe. Wir haben verschiedene Cadherine (XB-Cadherin, XE-Cadherin, Xcadherin-11, Xcadherin-6) des Krallenfrosches Xenopus laevis isoliert, um ihre Funktion in Differenzierungsprozessen während der Embryonalentwicklung zu untersuchen. Um zu verstehen, welche Domäne in einem Cadherin für die Differenzierung eines bestimmten Zelltyps (z.B. des epithelialen) notwendig ist, stellen wir Mutanten bzw. chimäre Proteine (zusammengesetzt aus verschiedenen Cadherinen) her. Diese bringen wir im Froschembryo ektopisch (am falschen Ort) zur Expression. Anschließend werden diese Areale auf eine mögliche Änderung des Zelltyps untersucht.
Projekt 2: Wie steuern verschiedene Wnt-Signalmoleküle die Zellmigration?
Zellmigration ist von zentraler Bedeutung in der Embryogenese. Als Beispiele seien genannt die Wanderung der Mesodermzellen während der Gastrulation, die Wanderung der Neuralleistenzellen oder der Urkeimzellen. Wachstumsfaktoren, die Zelldifferenzierung steuern, greifen auch regulierend in Prozesse der Zellmigration ein. Darüber hinaus reduzieren die Zellen zu Beginn der Migration die Zelladhäsion zu Nachbarzellen, während sie die Interaktion mit Molekülen der extrazellulären Matrix (ECM) steigern. Wir untersuchen, wie unterschiedliche Wnt-Signalkaskaden die Zellmigration in Hinsicht auf die Veränderungen der Zelladhäsion und des Cytoskeletts regulieren. Betrachtet werden Zellbewegungen des Mesoderms während der Gastrulation sowie die Wanderung der cranialen (Kopf) Neuralleistenzellen.
Projekt 3: Die Funktion von Xreptin und Xpontin im canonical Wnt/beta-catenin Signalweg
Wir haben Xenopus pontin und reptin kloniert. Beide Proteine binden beta-catenin sowie die TATA Box Bindungsproteine (TBPs). Dies deutet daraufhin, dass Xpontin und Xreptin Komponenten des basalen Transkriptionsapparates sind und am Wnt/wg-Signalweg beteiligt sind. Um diese Hypothese zu bestätigen, werden Mutanten von beiden Proteinen hergestellt und im Xenopus Embryo zwecks Funktionsanalysen exprimiert.

[1] Lef, J., Dege, P., Scheucher, M.,. Forsbach-Birk, V., Clement, J. H. and Knöchel, W. A fork head related multigene family is transcribed in *Xenopus laevis* embryos. Int. J. Dev. Biol. 40: 245-253, 1996
[2] Kühl, M., Finnemann, S., Binder, O., and Wedlich, D. Dominant negative expression of a cytoplasmically deleted mutant of XB/U-cadherin disturbs mesoderm migration during gastrulation in *Xenopus laevis*, Mech. Dev. 54: 71-82, 1996
[3] Kühl, M.and Wedlich, D. *Xenopus* Cadherins: Sorting out types and functions in embryogenesis. Dev. Dyn. 207: 121-134, 1996
[4] Behrens, J., von Kries, J.P., Kühl, M., Bruhn, L., Wedlich, D., Grosschedl, R., Birchmeier, W. Interaction and functional collaboration of b-catenin with the transcription factor LEF-1. Nature 382: 638-642, 1996
[5] Tiedemann, H., Asashima, M., Born, J., Grunz, H., Knöchel, W. and Tiedemann, H. Determination, Induction and Pattern Formation in Early Amphibian Embryos. Develop. Growth Differ. 38: 233-246, 1996
[6] Kaufmann, E. and Knöchel, W. Five years on the wings of fork head. Mech. Dev.57: 3-20, 1996
[7] Kaufmann, E., Paul, H., Friedle, H., Metz, A., Scheucher, M., Clement J. H and Knöchel, W. Antagonistic actions of activin A and BMP-2/4 control dorsal lip specific activation of the early response gene XFD-1´ in *Xenopus laevis* embryos. EMBO J. 15: 6739-6749, 1996
[8] Finnemann, S, Mitrik, I, Heß, M., Otto, G. and Wedlich, D. Uncoupling of XB/U-Cadherin-Catenin Complex Formation from its Function in Cell-Cell Adhesion. J. Biol. Chem. 272: 11856-11862, 1997
[9] Kreft, B., Berndorff,D., Böttinger, A., Finnemann, S., Wedlich, D., Hortsch, M. Tauber, R., &Gessner, R. LI-cadherin-mediated cell-cell adhesionis independent from the interaction with catenins or other cytoplasmic components: Possible role as a complementary adhesion molecule to classical cadherins. J. Cell Biol. 136: 1109-1121, 1997
[10] Kühl, M. and Wedlich, D. Wnt signalling goes nuclear. BioEssays 19: 101-104, 1997
[11] Mayr, T., Deutsch, U., Kühl, M., Drexler, H.C.A., Lottspeich, F., Deutzmann, R., Wedlich, D., Risau, W. Fritz: A secreted frizzled-related protein that inhibits Wnt activity. Mech. Dev. 63: 109-125, 1997
[12] Knöchel, W. and Kaufmann, E. Transcription factors and induction in *Xenopus laevis* embryos. Cell. Mol. Life Sci. 53: 362-381, 1997
[13] Metz, A., Knöchel, S., Büchler, P., Köster, M..and Knöchel, W. Genomic structure and promoter analysis of the *Xenopus laevis* BMP-4 gene. Mech. Dev. 74: 29-39, 1998
[14] Friedle, H., Rastegar, S., Paul, H., Kaufmann, E. and Knöchel, W. Xvent-1 mediates BMP-4 induced suppression of the dorsal lip specific early response gene XFD-1´ in *Xenopus* embryos. EMBO J. 17: 2298-2307, 1998
[15] Arendt, D., Knöchel, W., Gruss P. and Jäckle, H. Development and evolution: a get-together with new perspectives. B.I.F Futura 13: 77-85, 1998
[16] Tiedemann, H., Asashima, M., Grunz, H., Knöchel W. and Tiedemann, H. Neural induction in embryos. Develop. Growth Differ. 40: 363-376, 1998
[17] Köster, M., Dillinger, K. and Knöchel, W. Expression patterns of the winged helix factor XFD-11during *Xenopus* embryogenesis. Mech. Dev. 76: 169-173, 1998
[18] Geis, K, Aberle, H., Kühl, M., Kemler, R. and Wedlich, D. Expression of the armadillo family member p120cas1B in *Xenopus* embryos affects head differentiation but not axis formation. Dev. Genes Evol. 207: 471-481, 1998
[19] Hadeball, B., Borchers, A. and Wedlich, D. *Xenopus* cadherin -11 (Xcadherin-11) requires the Wg/Wnt signal. Mech. Dev. 72: 101-113, 1998
[20] Behrens, J., Jerchow, B.-A., Würtele, M., Asbrand, C., Wirtz, R., Grimm, J., Kühl, M., Wedlich, D. and Birchmeier, W. Functional interaction of an axin Homolog, conductin with b-catenin, APC and GSK3b. Science 280: 596-599, 1998
[21] Gradl, D., Kühl, M. and Wedlich, D. The Wnt/Wg signal transducer b-catenin links cell-cell and cell-substrate adhesion. Mol. Cell. Biol. 19: 5576-5587, 1999
[22] Wedlich, D. and Kühl, M.. Cell adhesion and signalling in early *Xenopus* development. in "Epithelial Morphogenesis in Development and Disease", eds.: Carmen Birchmeier, Walter Birchmeier. Harwood Publishers, 1999
[23] Gradl, D. Kühl, M. and Wedlich, D. Keeping a close eye on Wnt-1/wg signalling in *Xenopus*. Mech. Dev. 86: 3-17, 1999
[24] Rastegar, S., Friedle, H., Frommer, G. and Knöchel, W. Transcriptional regulation of Xvent homeobox genes. Mech. Dev. 81: 151-161, 1999
[25] Köster, M., Dillinger, K. and Knöchel, W. Genomic structure and embryonic expression of the *Xenopus* winged helix factors XFD-13/13´. Mech. Dev. 88: 89-93, 1999
[26] Kühl, M., Walter, M., Clement, J., Friedle, H., Wedlich, D. and Knöchel, W. DNA injection into Xenopus embryos as a tool to study spatial gene activity, in: Microinjection: Methods and Tools in Biosciences and

Medicine, eds.: Lacal, J. C., Perona, R. and Feramisco, J., Birkhäuser Verlag Basel, Switzerland, 223-232, 1999

[27] Müller Pilasch, F., Pohl, B., Wilda, M., Lacher, U., Beil, M., Wallrapp, C., Hameister, H., Knöchel, W., Adler, G. and Gress, T. Expression of the highly conserved RNA binding protein Koc in embryogenesis. Mech. Dev. 88: 95-99, 1999

[28] Müller, F., Blader, P., Rastegar, S., Fischer, N., Knöchel, W. and Strähle, U. Characterization of zebrafish smad1, smad2 and smad5: the amino-terminus of smad1 and smad5 is required for specific function in the embryo. Mech. Dev.88: 73-88 1999

[29] Sölter, M., Köster, M., Hollemann, T., Brey, A., Pieler, T. and Knöchel, W. Characterization of a subfamily of related winged helix genes, XFD-12/12´/12´´ (XFLIP), during *Xenopus* embryogenesis. Mech. Dev. 89: 161-165, 1999

[30] Kästner, K. H., Knöchel, W. and Martínez, D. E. Unified Nomenclature for the Winged Helix/Forkhead Transcription Factors. Genes & Dev. 14: 142-146, 2000

[31] Köster, M., Dillinger, K. and Knöchel, W. Activin A signalling directly activates Xenopus winged helix factors XFD-4/XFD-4´,the orthologues to mammalian MFH-1,. Dev. Genes Evol. 210: 320-324, 2000

[32] Henningfeld, K., Rastegar, S., Adler, G. and Knöchel, W. Smad1 and Smad4 are components of the BMP-4 induced transcription complex of the Xvent-2 promoter. J. Biol. Chem. 275: 21827-21835, 2000

[33] Borchers, A., Epperlein, H.H. and Wedlich, D. An assay system to study migratory behaviour of cranial neural crest cells in *Xenopus*. Dev. Genes Evol. 210: 217-222, 2000

[34] König, A., Gradl, D., Kühl, M. and Wedlich, D. The HMG-box transcription factor XTcf-4 demarcates the forebrain-midbrain boundary. Mech. Dev. 93: 211-214, 2000

[35] Etard, Ch., Wedlich, D., Bauer, A., Huber, O. and Kühl, M. Expression of *Xenopus* homologs of the β-Catenin binding protein pontin52. Mech. Dev. 94: 219-222, 2000

[36] David. R. and Wedlich, D. *Xenopus* Cadherin-6 is expressed in the central and peripheral nervous system and in neurogenic placodes. Mech. Dev. 97: 187-190, 2000

[37] Groten, T, Kreienberg, R., Fialka, I., Huber, L. and Wedlich, D. Altered subcellular distribution of cadherin-5 in endothelial cells caused by serum of preeclamptic patients. Mol Hum Reprod. 11: 1027-1032, 2000

[38] Schuler-Metz, A., Knöchel, S., Kaufmann, E. and Knöchel, W. The homeodomain transcription factor Xvent-2 mediates auto-catalytic regulation of BMP-4 expression in *Xenopus* embryos. J. Biol. Chem. 275: 34365-34374, 2000

[39] Möpps, B., Braun, M., Knöpfle, K., Dillinger, K., Knöchel, W. and Gierschik, P. Characterization of a Xenopus laevis CXC chemokine receptor 4: implications for hematopoietic cell development in the vertebrate embryo. Eur. J. Immunol. 30: 2924-2934, 2000

[40] Knöchel, S., Schuler-Metz, A. and Knöchel, W. c-Jun (AP-1) activates BMP-4 transcription in *Xenopus* embryos. Mech. Dev. 98: 29-36, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Die Finanzierung der Projekte erfolgte durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Normalverfahren; Forschergruppe: Regulation der zellulären Differenzierung durch interzelluläre Kommunikation und intrazelluläre Signale; Graduiertenkolleg: Biomolekulare Medizin; Sonderforschungsbereich 497; DFG-Schwerpunktprogramm "Zellmigration") und durch den Fonds der Chemischen Industrie.

Kooperationen:
Die unter A) beschriebenen Projekte wurden in Kooperation mit Wissenschaftlern an den Universitäten Göttingen (Prof. T. Pieler), Essen (Prof. H. Grunz), Berlin (Prof. H. Tiedemann), Strasbourg (Dr. U. Strähle) durchgeführt, die unter B) aufgeführten Untersuchungen erfolgten in Kooperation mit Prof. R.Tauber (Institut für Klinische Chemie, Virchow Klinikum, Berlin), Prof. W. Birchmeier (MDC Berlin), Prof. P. Hausen (MPI für Entwicklungbiologie, Tübingen), Prof. D. DeSiome (University of Virginia, Charlottesville, USA), Prof. R. Moon (Seattle/USA) und Prof. T. Darribiere (Université P. et M. Curie, Paris).

Habilitationen:

1997 Kaufmann, Eckhard (Biochemie, 1997): Strukturanalyse und funktionelle Charakterisierung von fork/head (winged helix) Proteinen während der embryonalen Entwicklung

Dissertationen:

1997 Geis, Karin (Dr. med.): Funktionsanalyse von murinem p120CAS1B und PAR-1 durch Expression im *Xenopus* Embryo

1998 Paul, Hubert (Dr. rer. nat.): Regulation des fork head Gens XFD-1 in *Xenopus laevis*

1998 Hadeball, Beate (Dr. rer. nat.): Identifizierung und Charakterisierung des Typ-II-Cadherins Xcad-11 in *Xenopus laevis*

1998 Binder, Olav (Dr. rer. nat.): Funktionsuntersuchungen des maternalen XB/U-Cadherins im Kontext von Zell-Zell-, Zell-Substratadhäsion und Signalprozessen während der frühen Embryogenese von *Xenopus laevis*
1998 Schuler-Metz, Annette Marion (Dr. rer.nat.): Die Regulation des BMP-4 Gens in der frühen Embryonalentwicklung von *Xenopus laevis*
1998 Gradl, Dietmar (Dr. biol. hum.): β-Catenin, ein Regulatior von Zell-Zell und Zell-Matrix Adhäsion
1999 Friedle, Henner (Dr. rer. nat.): Untersuchungen zur BMP-4 induzierten Repression des XFD-1`Gens in *Xenopus laevis*: Funktion und Regulation des Homeobox Transkriptionsfaktors Xvent-1B
1999 Büchler, Peter (Dr. med.): Sequenzanalyse des BMP4 Gens beim Südafrikanischen Krallenfrosch *Xenopus laevis*
2000 Rastegar, Sepand (Dr. rer. nat.): Mesoderm patterning in *Xenopus laevis*: Transcriptional Regulation of Xvent Homeobox Genes by the BMP-4 Signalling Pathway
2000 Pandur, Petra (Dr. biol. hum.): Specification of the Orthogonal Axes in *Xenopus laevis*: Maternal and Zygotic Genes Involved in Patterning the Dorsal Axis
2000 Borchers, Annette (Dr. biol. hum.): The Adhesive Function of *Xenopus* Cadherin-11 in Cell Migration and Neural Crest Fate Decision

Gastprofessoren: 1997 (Juni/Juli): Prof. Dr. Paul Krieg, University of Texas, Austin/USA

Preise und Auszeichnungen:
1997 Wissenschaftspreis der Stadt Ulm an W. Knöchel
2000 Vorsitzender der Gesellschaft für Entwicklungsbiologie (W. Knöchel)
2000 Berufung von D. Wedlich auf eine C4 Professur Zoologie/Universität Karlsruhe

Organisation von Tagungen:
1996 First GfE Summer School (Günzburg/Reisensburg)
1998 International Symposium on Signal Transduction and Gene Regulation (Günzburg/Reisensburg)
1999 German/Italian *Xenopus* Meetings (Günzburg/Reisensburg)

# Abteilung für Medizinische Soziologie

## Prof. Dr. med. Dr. phil. P. Novak

## Dr. phil. R. Peter, Dipl. Soz.

(seit 02/2001 PD, beschäftigt seit 01.07.1999)

**Prof. Dr. med. H. Brenner, M. P.H. (Leiter der Abteilung Epidemiologie), J. Born, Dipl. Soz., Dr. Birgit Reime, Dipl. Psych., Gudrun Ulbrecht, Dipl. Soz., Dr.phil. Volker Wanek, Dipl. Soz.**

Stichworte: Betriebliche Gesundheitsförderung, Gesundheitsorientierungen, Gesundheitsverhalten, gesundheitsbezogenes Konsumverhalten, Arbeitsbelastung und Gratifikationen, soziale Unterstützung, Zahngesundheit, Gesundheitsverhalten und Schwangerschaft, Implementierung und Evaluation von Gesundheitsinformationsdatenbanken, Patientenverfügungen.

*Ansatzpunkte, Möglichkeiten und Grenzen betrieblicher Gesundheitsförderung und ihrer Unterstützung durch die BZgA:* Nach einer exploratorischen Pilotstudie wurde mit Mitarbeitern von zwei regionalen Betrieben der metallverarbeitenden Industrie eine Querschnittsstudie durchgeführt. Sie testete Korrelationen zwischen beruflicher Situation, Gesundheitsstatus, Gesundheitsverhalten, Konsumverhalten, Inanspruchnahme betrieblicher Angebote zur Gesundheitsförderung.
Start: 02/95, Schlussberichte 06/96, 12/96, 03/97.
Projektleitung: P. Novak, Mitarbeiter: H. Brenner, J. Born, B. Reime, V. Wanek.

Ausgewählte Literatur:
[1] Novak, P.: ‚Lebensweisen und Gesundheit': ein Forschungsbeitrag zur Lebensqualität. In: J. v. Troschke, G. Reschauer, A. Hoffman-Markwald(Hg): Die Bedeutung der Ottawa Charta für die Entwicklung einer New Public Health in Deutschland. Schriftenreihe der 'Koordinationsstelle Gesundheitswissenschaften / Public Health' an der Abteilung für Medizinische Soziologie der Universität Freiburg, Bd. 6, S. 72-82, Freiburg 1996.

[2] Brenner, H., J. Born, P. Novak, V. Wanek: Smoking Behavior and Attitude Toward Smoking Regulations and Passive Smoking in the Workplace. A Study Among 974 Employees in the German Metal Industry. Preventive Medicine 26, 138-143, 1997.
[3] Reime, B., J. Born, P. Novak, V. Wanek, E. Hagel: Ernährungsgewohnheiten bei Beschäftigten in der Metallindustrie: Determinanten und Muster. Soz.-Präventivmed. 43, 141-148, 1998.
[4] Novak, P.: Salutogenese und Pathogenese: Komplementarität und Abgrenzung. In: J. Margraf, J. Siegrist, S. Neumer (Hg.): Gesundheits- oder Krankheitstheorie; Saluto- versus pathogenetische Ansätze im Gesundheitswesen. 27-39, Springer-Verlag 1998.
[5] Wanek, V., H. Brenner, P. Novak, B. Reime: Rückenschmerzen im Betrieb: Verbreitung, Zusammenhänge mit Arbeitsbedingungen und Änderungswünsche der Beschäftigten. Gesundheitswesen 60, 113-123, 1998.
[6] Wanek, V., P. Novak, B. Reime: Bedarfsgerechtigkeit der Inanspruchnahme betrieblicher Gesundheitsförderung zur Reduktion von Rückenschmerzen? Ergebnisse einer Mitarbeiterbefragung in der Metallindustrie. Das Gesundheitswesen 60, 729-737, 1998.
[7] Wanek, V., J. Born, P. Novak, B. Reime: Einstellungen und Gesundheitsstatus als Bestimmungsfaktoren einer Beteiligung an Maßnahmen verhaltensorientierter Gesundheitsförderung. Das Gesundheitswesen 61, 346-352, 1999.
[8] Reime, B., P. Novak, V. Wanek: Intrinsische und extrinsische Determinanten des Ernährungsverhaltens von Beschäftigten in der Metallindustrie: Ergebnisse einer sozialepidemiologischen Studie im Auftrag der BZgA. Proc. Germ. Nutr. Soc., Vol. 1, 15, 1999.
[9] Reime B., P. Novak, J. Born, E. Hagel, V. Wanek: Eating Habits, Health Status, and Concern About Health: A Study Among 1641 Employees in the German Metal Industry. Preventive Medicine 30, 295-301, 2000.

*Aktionsgrundlagen der BZgA 1995:* Auf Basis einer für die Bevölkerung der alten Bundesländer repräsentativen Querschnittserhebung wurden im Rahmen einer Sekundärdatenanalyse die Aktionsgrundlagen der BZgA 1995 hinsichtlich des Gesundheitsverhaltens wissenschaftlich im Auftrag geprüft. Schwerpunkte bildeten subjektive Risikoeinschätzung von Substanzgebrauch, Selbsteinschätzung von Gesundheitsstatus und Gesundheitsorientierungen mit Bezug auf Körpergewicht und Essverhalten, Nutzerprofile und Nachfragepotentiale hinsichtlich Maßnahmen zur Gesundheitsförderung der BZgA.
Laufzeit: 11/96 bis 03/99.
Projektleitung: P. Novak, Mitarbeiter: J. Born, B. Reime.

*Wissenschaftliche Evaluation der Implementierung von Gesundheits-Informations-Datenbanken (GID):* Effiziente Steuerung des Gesundheitswesens unter Betonung der Gesundheitsförderung bedarf vollständiger, transparenter und nach Qualitätskriterien vergleichbarer Information über gesundheitliche Angebote für Bürger, Patienten und Fachkräfte. Zu diesem Zweck hat die SAMA eine Datenbank entwickelt, die in drei Modellregionen implementiert und wissenschaftlich evaluiert wurde. Das in der BRD bisher einzige Projekt dieser Art konnte durch den Forschungsverbund der Abteilungen Medizinische Soziologie der Universitäten Freiburg und Ulm sowie der SAMA und der BZgA realisiert werden.
Laufzeit: 02/2000 bis 11/2000.
Beteiligte Wissenschaftler in Ulm: P. Novak, R. Peter.

*Die Auswirkungen ambulanter Rehabilitation auf die Entwicklung der Arbeitsfähigkeit bei Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates:* Im Rahmen einer Magisterarbeit des Studiengangs Public Health wurden zum Zweck der Maßnahmen-Evaluation Daten der BKK eines metallverarbeitenden Betriebs analysiert.
Laufzeit: 02/97 bis 07/97.
Mitarbeiter: R. Maitra, V. Wanek.

*Gesundheitsverhalten in der Schwangerschaft:* Im Rahmen einer Magisterarbeit des Studiengangs Public Health wurde 1997 eine Querschnittsstudie durchgeführt, an der Schwangere teilnahmen, die geburtsvorbereitende Kurse wahrgenommen hatten.
Mitarbeiter: A. Rebstock, B. Reime.

*Patientenverfügungen. Der Arzt als Gesprächspartner:* Es handelt sich hier um die Grundlage und den Titel einer medizinischen Dissertationsschrift. Es wurden mit Ulmer niedergelassenen und Klinikärzten standardisierte Interviews durchgeführt. Die Analyse der Daten hatte das Ziel, Wissensstand, Erfahrungen, Wünsche und Befürchtungen mit Blick auf die Verwendung von Patientenverfügungen in der medizinischen Praxis zu untersuchen.
Mitarbeiter: S. Waibel, S. Roller, P. Novak.

Ausgewählte Literatur:

[1] Waibel, S., P. Novak, S. Roller: Patientenverfügungen - Der Arzt als Gesprächspartner. Deutsches Ärzteblatt 96 A-836-837, Heft 13, 1999.

*Sozialepidemiologische Analyse des Kariesbefalls und zahnmedizinischen Sanierungsgrads junger Männer 1998:* Das Projekt war Grundlage und Titel einer medizinischen Dissertationsschrift. Im Rahmen einer Querschnittsstudie wurden die Wehrpflichtigen eines Jahrgangs in einem Standort der Bundeswehr mittels eines standardisierten Erhebungsinstruments interviewt und zahnmedizinisch untersucht.
Mitarbeiter: A. Warkus, P. Novak, V. Wanek.
Ausgewählte Literatur:

[1] Wanek, V., P. Novak, A. Warkus: Sozialepidemiologische Analyse des Kariesbefalls und zahnmedizinischen Sanierungsgrads junger Männer 1998. Gesundheitswesen 62, 646-653, 2000.

Ausgewählte Literatur:

[1] Peter, R., J. Siegrist: Chronic Psychosocial Stress at Work and Cardiovascular Disease: The Role of Effort-Reward Imbalance. INT J LAW PSYCHIAT 22, 441-449, 1999
[2] Peter, R., L. Alfredsson, A. Knutsson, J. Siegrist, P. Westerholm: Does a Stressful Psychosocial Work Environment Mediate the Effects of Shift Work on Cardiovascular Risk Factors.SCAND J WORK ENV HEA 25, 376-381, 1999.
[3] Peter, R.: Book Review: From Prevention to Wellness Through Group Work. Ed by Joan A. Perry, The Hawoth Press, New York/London 1997. SOC SCI MED 50, 158-159, 1999
[4] de Jonge, J., H. Bosma, R. Peter, J. Siegrist: Job Strain, Effort-Reward Imbalance and Employee Well-Being: A Large-Scale Cross-Sectional Study. SOC SCI MED 50, 1317-1327, 2000.
[5] Geyer, S., R. Peter: Income, Occupational Position, and Health Inequalities – Competing Risks? J Epidemiol Community Health 54, 299-305, 2000.
[6] Siegrist, J., R. Peter: The Effort-Reward Imbalance Model. Occupational Medicine 15, 83-87, 2000.
[7] Belkic K., P. Landsbergis, P Schnall, D. Baker, T. Theorell, J. Siegrist, R. Peter, R. Karasek: Psychosocial Factors: Review of the Empirical Data Among Men. Occupational Medicine 15, 24-46, 2000.
[8] Peter, R., J. Siegrist: Job Stress Models and Risk of Coronary Heart Disease. Int Arch Occup Health 73 (suppl 1), 41-45, 2000.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Projekt 1: BZgA (Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung); Projekt 2: BZgA
Projekt 3: BZgA (Begleitforschung); Gesamtprojekt: BZgA, Robert Bosch-Stiftung u.a.
Projekt 4: Betriebskrankenkasse (BKK) der Wieland-Werke AG
Projekt 5: Frauenförderung der Universität Ulm; Projekt 6 und 7: Universitäre Mittel

Kooperationen:
BZgA Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, Ostmerheimer Straße 220, 51109 Köln (Projekt 1 u. 2); SAMA Sozial- und Arbeitsmedizinische Akademie Baden-Württemberg in Verbindung mit der Universität Ulm, Adalbert-Stifter-Straße 105, 70437 Stuttgart, Abteilung Medizinische Soziologie der Universität Freiburg, Hebelstraße 29, 79104 Freiburg i.Br., BZgA (Projekt 3); BKK Wieland-Werke AG, Graf-Arco-Straße 34, 89079 Ulm (Projekt 1 und 4); BKK Iveco, Schillerstraße 4, 89077 Ulm (Projekt 1)

Dissertationen:
Dr.med.:
1997 Bulst, Angelika: Situation und psychosoziale Versorgung chronifizierter psychiatrischer Patienten - Ergebnisse einer Befragung an der Psychiatrischen Ambulanz der Universität Ulm.
1998 Imminger, Winfried: Der Sozialdienst im Krankenhaus - Eine Untersuchung an den Krankenhäusern in Ulm, dem Alb-Donau-Kreis und am Zentrum für Psychiatrie Bad Schussenried.
1998 Blum, Petra: Diagnose alkoholassoziierter Erkrankungen durch internistische Anamnese, Befunde und Diagnosen: Eine alternative Screeningmethode?
1998 Schmitz, Martin: Alkoholassoziierte Erkrankungen einer internistischen Notaufnahmestation und deren Ermittlung anhand von Laborparametern.
1999 Sánchez Garcia, Margarita: Misteltherapie als symbolische Heilung: Semiotische Analyse am Beispiel der Krebstherapie in der anthroposophischen Medizin.
2000 Waibel, Stephanie: Patientenverfügungen. Die Sicht von Ärzten.
Dr.biol.hum.:
1999 Toepler, Edwin Michael: Qualität durch Vernetzung - regionale Netzwerke für Gesundheit.

Habilitationen:
1999 Härtel, Ursula: Die Bedeutung der kombinierten Einflüsse von biomedizinischen und sozialen Faktoren bei Überleben und Rehabilitation nach Herzinfarkt.

Gastprofessoren:
Dr. Semyonova, Natalia D., Russland, 10.11.-01.12.1996; Prof. Dr. Crowhurst Lennard, Suzannne, USA, 21.-26.07.1997; Prof. Dr. Lennard, Henry L., USA, 21.-26.07.1997; Dr. Semyonova. Natalia D., Russland, 15.09.-15.10.1997; Prof. Dr. Crowhurst Lennard, Suzanne, USA, 23.-30.04.1998; Prof. Dr. Lennard, Henry L., USA, 23.-30.04.1998; Dr. Semyonova, Natalia D., Russland, 07.09.-02.10.1998; Dr. Semyonova, Natalia D., Russland, 15.-20.03.1999; Prof. Dr. Gurovich, Isaac Ya., Russland, 15.-20.03.1999; Prof. Dr. Crowhurst Lennard, Suzanne, USA, 14.-21.05.1999; Prof. Dr. Lennard, Henry L., USA, 14.-21.05.1999; Dr. Semyonova, Natalia D., Russland, 21.-27.07.2000; Prof. Dr. Gurovich, Isaac Ya., Russland, 21.-27.07.2000

Symposien/Konferenzen:
1999 14. Wissenschaftliche Jahrestagung, DGMS Deutsche Gesellschaft für Medizinische Soziologie, Ulm, 04.-06. Oktober

# Abteilung Medizinische Psychologie

## Prof. Dr. H. Zenz

## Prof. Dr. H. C. Traue

**Dr. M. Kessler, Dr. V. Hrabal , Dipl.-oec. troph. Jutta Kamenskyi, Dipl.-Psych. R. Deighton, Dipl.-Soz. Andrea Rose, Arzt S. Sparn, Dr. Sabine Presuhn, Historikerin**

Stichworte: Schmerz, Testtheorie, Arzt-Patient-Beziehung, Emotionstheorie, Stresstheorie, Migrantenforschung, Gesundheitsverhalten, Präventionsforschung, soziale Ungleichheit, Armut, Arzt-Patient-Beziehung

Ziel ist die Erforschung und Beschreibung von psychosozialen Faktoren bei bestimmten Krankheitsbildern, in der Arzt-Patient-Beziehung, sowie diagnostischen, therapeutischen und präventiven Verfahren.

*Chronizität von Rückenschmerzen (Traue):* Mehrere Stichproben mit akuten und chronischen Rückenschmerzpatienten, sowie gesunde Kontrollpersonen wurden in einem umfassenden experimentellen Paradigma testpsychologisch, behavioral und psychophysiologisch untersucht. Zentrale Frage war die psychosoziale Determiniertheit von muskulären Anspannungen und deren Bedeutung für die Schmerzgenese. Psychophysiologische und verhaltensdiagnostische Verfahren wurden entwickelt (gefördert aus Mitteln der ZKF).

*Dokumentation und Evaluation von Gesundheitsförderung und Krankheitsprävention im Betrieb (Traue):* In einer bundesweiten und repräsentativen Erhebung wurde 1994 in 116 Betrieben mit Betriebskrankenkasse der Standard der Gesundheitsförderprogramme untersucht. Es wurde ein Bewertungsschema für die Bestimmung der Qualität von Programmen entwickelt. 1998 wurde die Erhebung wiederholt, um Auswirkungen der gesetzlichen Lage (§20 Sozialgesetz) zu untersuchen (Finanziert durch universitäre Mittel).

*Krankheitsverhalten im Vorfeld ärztlicher Inanspruchnahme (Zenz/ Hrabal):* In mehreren Erhebungen wurde eine Liste von 49 Strategien geprüft, die männliche und weibliche Personen im Falle alltäglicher Neuerkrankungen vom Zeitpunkt der Symptomwahrnehmung bis zum Zeitpunkt der Inanspruchnahme medizinischer Hilfe bei der Krankheitsbewältigung einsetzen. Es konnte gezeigt werden, dass die Strategien der Krankheitsbewältigung sich einem Raum von 8 obliquen Faktoren zuordnen lassen: 1. Verunsicherung, 2. Verdrängung, 3. Selbsthilfe, 4. Volksmedizinische Maßnahmen, 5. Suche nach sozialer Unterstützung, 6. Aufsuchen des medizinischen Systems, 7. Psychosoziale Orientierung, 8. Sinnsuche. Gegenwärtig wird in mehreren Dissertationen die zu einer multidimensionalen Testbatterie weiterentwickelte Liste für verschiedene Stichproben normiert. Ziel ist, zügig das Testsystem auf den Markt zu bringen.

*Erwartungen an den niedergelassenen Arzt (Hrabal/Zenz):* In mehreren Erhebungen wurde eine Liste von 56 Erwartungen geprüft, die männliche und weibliche Personen bei Inanspruchnahme medizinischer Hilfe an den niedergelassenen behandelnden Arzt richten. Es konnte aufgewiesen werden, dass die 56 Erwartungen sich ebenfalls einem Raum von 8 obliquen Faktoren zuordnen lassen: 1. Psychosoziale Unterstützung, 2. Unzufriedenheit mit dem Arzt, 3. Symmetrische Arzt-Patient-Beziehung, 4. Behandlung als Gesundheitsservice, 5. Un-

sicherheit gegenüber dem Arzt, 6. Wunsch nach formeller Beziehung, 7. Compliance, 8. Angst vor der Behandlung. Ferner zeigten sich korrelative Zusammenhänge mit den Strategien der Krankheitsbewältigung und mit der Laienätiologie von Patienten. Die Forschungsergebnisse der Untersuchungen über die Strategien der Krankheitsbewältigung und der Erwartungen an den behandelnden Arzt hat Vladimir Hrabal in einer Habilitationsschrift, die in Kürze eingereicht werden wird, theoretisch aufgearbeitet. Gegenwärtig werden in mehreren Dissertationen die zu einer multidimensionalen Testbatterie weiterentwickelten Erwartungen für verschiedene Stichproben normiert. Ziel ist, auch dieses Testsystem zügig auf den Markt zu bringen.

*Alltagsstress und Symptomatik bei Kopfschmerz und Gastrointestinalstörungen (Traue):* Das Forschungsvorhaben gibt Aufschlüsse über Zusammenhänge zwischen Krankheitssymptomen und psychobiologischen Stressreaktionen an verschiedenen klinischen Stichproben. Subjektiv empfundene tägliche Stressbelastung und negative/positive Affektivität wurden mit Hilfe eines Tagebuches über die Dauer von drei Monaten erfasst. Ergänzt wurden diese Angaben durch eine tägliche Messung der kognitiven Ambivalenz gegenüber emotionaler Expressivität unter Belastung. Als objektiver Parameter der physiologischen Stressreaktion wurden tägliche Speichelcortisolwerte bestimmt. Diese prospektive Untersuchung ist für einen Antragszeitraum von 3 Jahren als Einzelfallstudie mit fünfzigfacher Replikation angelegt. Die Auswertung erfolgt mittels Zeitreihenanalysen. (DFG Projekt Tr 244/9-1,3)

*Ernährungsverhalten von Sozialhilfeempfängerinnen (Kamensky, Zenz):* Das Projekt "Ernährungsverhalten von Sozialhilfeempfängerinnen" geht den Fragen nach, inwiefern eine benachteiligende Lebenslage das Ernährungsverhalten beeinflusst und ob sich arme und reiche Frauen hinsichtlich Verzehrsgewohnheiten, Ernährungsverhalten und gesundheitspsychologischen Determinanten unterscheiden. Ziel dieser Studie ist u.a. die Entwicklung von lebenslagenorientierten Angeboten für die Gesundheitsförderung (Drittmittel des Landkreises).

*Emotionsverarbeitung und Krankheit (Traue/Deighton):* Es wurde eine Krankheitstheorie erarbeitet, die die Hemmung von Gefühlen als Stress im Hinblick auf Gesundheit untersucht. Dies gilt für die alltäglichen Anstrengungen der Hemmung von Gefühlen und viel stärker für stresshafte Belastungen und psychische Traumata. Einen breiten Raum nimmt die Forschung zur Verarbeitung traumatischer Erlebnisse: Lebensbedrohliche Unfälle, Katastrophen, Vergewaltigung, Missbrauch und Folter. Im schlimmsten Fall extreme Traumata wie beispielsweise die Folter, können jedoch von kaum jemanden ohne seelischen und körperlichen Schäden überstanden werden. Extreme Traumata erzeugen unerträgliche Ängste, maximale physiologische Erregung in allen Systemen, Lösen eine vollständige Blockade von Expressivität und Verhalten, sowie kognitive Bewusstseinsstörungen aus. Im Kontext dieser Theorie emotionaler Hemmung für die Verarbeitung extremer Traumata wird der Begriff der emotionalen Implosion eingeführt und zu anderen Formen der emotionalen Hemmung in Beziehung gesetzt. Ein Teilbereich dieser Forschung entwickelt ein Testverfahren zur Emotionserkennung, den Feel-Test, ein PC- Verfahren mit dem die individuellen Fähigkeiten - im Sinne eines Leistungstests – zur Erkennung von emotionalem Gesichtsausdruck bestimmt werden können. Als klinische Gruppen werden Schlaganfallpatienten, chronisch Alkoholgeschädigte, Angstpatienten, Depressive und Schizophrene untersucht.

*Emotionale Prototypen und kulturelle Determinanten (Traue/Deighton):* Es wird der Zusammenhang zwischen Kulturvariablen (wie Individualismus-Kollektivismus, Power Distance, Maskulinität-Femininität, und Uncertainty Avoidance), und emotionaler Hemmung und Expressivität untersucht. Eine der Hauptgrundlagen ist eine internationale Kooperation mit der Universität San Sebastian in Spanien, die eine große internationale Datenerhebung in 25 verschiedenen Ländern organisiert hat.

Ausgewählte Literatur:


[1] Kessler, M., Hrabal, V. & Traue, H.C.: Typologie unspezifischer Rückenschmerzen. Zeitschrift für Gesundheitspsychologie, 4, 2, 97-112, 1996

[2] Kosarz, P. & Traue, H.C.: Alltagsstress, Stressbewältigung und Morbus Crohn. Verhaltensmodifikation und Verhaltensmedizin, 17, 1, 25-44, 1996

[3] Kessler, M., Kronstorfer, R. & Traue, H.C.: Depressive symptoms and disability in acute and chronic back pain patients. International Journal of Behavioral Medicine, 3, 91-103, 1996

[4] Kessler, M., P. Junginger, P. & Traue, H.C. Tachistoskopische Analyse emotionaler Sensitivität (Thymos). Praxis der klinischen Verhaltensmedizin und Rehabilitation, 37, 73-81 (1997)

[5] Kosarz, P. & Traue, H.C.: Alltagstress und Colitis Ulcerosa. Psychotherapie, Psychosomatik und Medizinische Psychologie, 47, 117-122 (1997)

[6] Traue, H.C., G. Schwarz-Langer & Gurris, N.: Extremtraumatisierung durch Folter - Therapie in Behandlungszentren, Verhaltenstherapie & Verhaltensmedizin, 18, 41-63 (1997)

[7] Kessler, M, Hrabal, V., Wetzel, R. & Traue, H.C. Schmerzintensität, Stimmung und medizinische Maßnahmen bei Patienten mit prächronischen Rückenschmerzen. Der Schmerz, 11, 85-90 (1997)

[8] Hartmann,S.&Traue,H.C.: Betriebliche Gesundheitsförderung in Deutschland. Teil 1: Programmangebot und Einfluss betrieblicher Rahmenbedingungen. Das Gesundheitswesen 59, 504-511 (1997)

[9] Hartmann, S. & Traue, H.C.: Betriebliche Gesundheitsförderung in Deutschland. Teil 2: Prävention von Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates. Das Gesundheitswesen 59, 11, 619-628 (1997)
[10] Rudisch, T., Kessler, M., Petö, Z. & Traue, H.C.: A myogén fájdalmak etiológiája. Lege Artis Medicinae (1998), 8 (8), 164-170
[11] Rudisch, T., Traue, H.C. Kessler, M., Petö, Z. & Janos, T. : A psziches erdetü, kronikus myogen fájdalmak diagnosztikaja és thérapiájá. Lege Artis Medicinae (1998), 8 (6), 406-421
[12] Schüppel, R., Hrabal, V. & Traue, H.C. Laientheorie und Befinden vor und nach einer Schrittmacherimplantation. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation (1998) 41, 63-70
[13] Traue, H.C. & Kosarz, P Everday stress and Crohn's Disease: A time series analysis of 20 single cases. International Journal of Behavioral Medicine, 6(2), 101-119, 1999
[14] Enck, P, Walten, T. & Traue, H.C. Zusammenhänge zwischen Rückenschmerzen, Schlaf und Matratzenqualität. Doppelblinde Pilotstudie bei Hotelgästen. Der Schmerz, 3, 205-208, 1999
[15] Traue, H.C. & Deighton, R.W. Inhibition, disclosure, and health: Don't simply slash the Gordian knot. Advances in Mind-Body Medicine, 15, 3, 184-193, 1999
[16] Traue, H.C. Hrabal, V. & Kosarz, P. Der Alltagsbelastungsbogen (ABF): Zur inneren Konsistenz, Validierung und Streßdiagnostik mit dem deutschsprachigen daily stress inventory, Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin, 2000, 15-21
[17] Traue, H.C. M. Kessler, Rudisch, T. : Zur ätiologischen Rolle gehemmter Expressivität bei Kopfschmerzen. Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin und Schmerztherapie, 2000, 35, 248-253
[18] Traue, H.C. (1998) Emotion und Gesundheit. Heidelberg: Spektrum

Kooperationen:
Dr. Tibor Rudisch, SZOTE, Szeged, Ungarn:
1. Analyse elektromyografischer Verfahren für die Schmerzdiagnostik
2. Analyse emotionalen Verhaltens mit subjektiven Skalen und Tests

Prof. Dr. J.W. Pennebaker, SMU, Dallas, USA: Emotionale Hemmung bei psychosomatischen Störungen
Dr. P. Kosarz, Psychosomatische Fachklinik, Bad Dürkheim: Alltagsstress und Symptomatik chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen
Dr. J.R. Cram, Clinical Ressources, Nevada City/Ca, USA: Entwicklung von Normen für die Oberflächenelektromyografie
Prof. Dr. Dario Paez, San Sebastian, Spain: Emotional Prototypes
Prof. Dr. Hugh Wagner, University of Manchester: Emotion recognition
Dr. Vicky Lee, University of Manchester: Facial emotional behavior analysis

Dissertationen:
DUAN, Zhicheng: Frequenzanalyse des Roh-Elektromyogramms der Rückenmuskulatur.
STÜBLER, Hannelore: Muskelspannung bei Personen mit und ohne Rückenschmerzen: Eine Untersuchung mit dem EMG-Scanning.
ZAMBUJO, Jean-Louis: Psychosoziale Determinanten von Gesundheit und Gesundheitsverhalten bei Senioren im aktiven Rentenalter.
RETZ-Junginger, Petra: Metakognition bei Alzheimer-Patienten in Abhängigkeit von spezifischen Persönlichkeitsmerkmalen.
SCHOSTEK, Frank: Wechselbeziehungen zwischen Persönlichkeitsmerkmalen und dem Angst- und Schmerzverhalten des Patienten sowie deren Einfluss auf die Zahnarzt-Patient-Beziehung.
SCHMIDGALL, Ulrich: Die Exterozeptive Suppression der Aktivität des Musculus Masseter bei myofascialen Schmerzen
SCHWENDELE, Waltraud: Einstellungen und Belastungen von niedergelassenen Ärzten im Umgang mit HIV- und AIDS-Patienten.
HAMANN, Monika: Depressivität, Schmerzintensität, Stimmung und medizinische Maßnahmen bei Patienten mit prächronischen Rückenschmerzen.
SILLING, Ilona: Krankheitskonzepte und Kontrollerwartungen von stationär psychsomatischen Patienten.
SCHEFFOLD, Eva: Prädiktoren für die Chronizität von Rückenschmerzen.

Preise:
1997 Auszeichnung **von H.C. Traue mit St. Hartmann** durch den mit 1500,-DM dotierten **1. Posterpreis** d "Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes" mit dem Titel: "Standard der betrieblichen Rückenschmerzprävention in Deutschland"

1999 Auszeichnung von **H.C. Traue mit R. Deighton, Dario Paez und Itziar Fernandez** mit einem **Posterpreis** anlässl. der Tagung "The non-expression of emotion" in Tilburg, Holland für das Poster: "Cultural dimension of emotional inhibition"

Gastprofessoren:
Dr. Tibor Rudisch, Szeged, Ungarn, Prof. Norbert Gurris, Berlin

Symposien/Konferenzen:
1. Symposium "Emotional inhibition and psychosomatic disorders" für den internationalen Kongress "The (non) expression of emotion" in Tilburg Juli 1996 (Organisation: H.C. Traue)
2. Symposium "Myogenic pain diagnosis and behavioral treatment" anlässlich des 26. Congress of the European Association for Behavior and Cognitive Therapy vom 3. bis 5. Oktober 1996 in Budapest (Organisation: H.C. Traue, R. Straub)
3. Symposium "Public Health Kampagnen" an der Universität Ulm am 31.1.97 (Organisation: J. Kamenskyi, H. Zenz, H.C. Traue)
4. Kongress "Die Versorgung von Extremtraumatisierten: Probleme der Begutachtung, Diagnose, Behandlung und Rehabilitation" 1. Tagung des Behandlungszentrum für Folteropfer Ulm gemeinsam mit der Universität Ulm in der "Villa Eberhardt" in Ulm vom 20 bis 21.2.1998 (Organisation: H.C. Traue)
5. Symposium "Prävention" anlässlich des 1.Kongress der Deutschen Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und Forschung in Göttingen vom 26. bis 28. 3. 1998 (Organisation: H.C. Traue)
6. Symposium "Alltagsbelastungen und Schmerzchronifizierung" anlässlich des 2. Kongress der Deutschen Gesellschaft für psychologische Schmerztherapie und Forschung in Bochum vom 15. bis 17. 6. 2000 (Organisation: H.C. Traue)
7. "MenschenStromDonau: Migration, Vertreibung und Traumatisierung". Öffentliche Universitätstagung als Beitrag zum Internationalen Donaufest 2000 in Ulm vom 13. bis 14.7.2000 (Organisation: H.C. Traue, S. Presuhn)

# Abteilung Epidemiologie

## Prof. Dr. H. Brenner

(bis April 2000)

**Dr. V. Arndt, Dr. G. Berg, PD Dr. G. Bode, Dr. B. Fleischle, Dr. U. Kliebsch, J. Küpper, Dr. H. Merx, Dr. D. Rothenbacher, Dr. T. Stürmer, Dr. Y. Sun, Dr. M. Weyermann,**

Stichworte: Epidemiologische Methoden, Krankheitsregister, Querschnittstudien, Längsschnittstudien, Fall-Kontroll-Studien, Risikofaktoren, Krebsepidemiologie, Infektionsepidemiologie, Sozialepidemiologie, Arbeitsplatzepidemiologie, Umweltepidemiologie, Klinische Epidemiologie, Prävention, Versorgungsforschung, Gesundheitssystemforschung,

Die Abt. Epidemiologie wurde 1995 an der Universität Ulm neu eingerichtet. Im Jahr 1990 war die Epidemiologie zunächst in Form einer der Abt. Medizinische Soziologie zugeordneten Forschungs- und Geschäftsstelle institutionalisiert worden. Mit der Übernahme des Lehrstuhls für Epidemiologie durch Herrn Prof. Dr. Hermann Brenner im Januar 1995 wurde eine der ersten eigenständigen universitären Abteilungen für Epidemiologie in der Bundesrepublik Deutschland etabliert.
Forschungsschwerpunkte der Abteilung im Berichtszeitraum waren die epidemiologisch-methodische Grundlagenforschung, Krebsepidemiologie, Arbeitsplatz- und Umweltepidemiologie, Herz-Kreislauf-Epidemiologie, Infektionsepidemiologie, Epidemiologie der Hüft- und Kniegelenkarthrosen sowie die Versorgungsepidemiologie.
*Epidemiologisch-methodische Grundlagenforschung.* Die von der Abteilung bearbeiteten Themengebiete beinhalten die quantitative Untersuchung der Auswirkung relevanter Fehlerquellen in epidemiologischen Beobachtungsstudien, die Entwicklung statistischer Verfahren zur Korrektur solcher Fehler, die Entwicklung neuer methodischer Ansätze zur Quantifizierung von Krankheitsrisiken in der analytischen Epidemiologie, die Entwicklung neuer Verfahren zum Monitoring und zur Vorhersage von Prävalenz-, Inzidenz-, Überlebens- und Mortalitätsraten in der Bevölkerung sowie die Weiterentwicklung methodischer Grundlagen bevölkerungsbezogener Krankheitsregistrierung.
*Krebsepidemiologie*. Es besteht eine intensive Kooperation mit dem bevölkerungsbezogenen Krebsregister des Saarlands. Schwerpunkte sind epidemiologische Studien zum Auftreten von Zweittumoren, bevölkerungsbezo-

gene Überlebensanalysen sowie die Weiterentwicklung methodischer Standards der Krebsregistrierung. Im Jahr 1996 wurde eine große bevölkerungsbezogene Studie über potentiell vermeidbare diagnostische Verzögerungen und deren Auswirkungen initiiert, in die mehr als 900 Patienten aufgenommen wurden, die zwischenzeitlich langfristig bezüglich Prognose und gesundheitsbezogener Lebensqualität nachbeobachtet werden (Förderung durch die Deutsche Krebshilfe).

*Arbeitsplatz- und Umweltepidemiologie.* Im Zeitraum 1993 - 1995 wurde in Kooperation mit der Abt. für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Ulm (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. T. M. M. Fliedner) und dem arbeitsmedizinischen Dienst der Württembergischen Bau-Berufsgenossenschaft eine retrospektive Kohortenstudie an ca. 12.000 Arbeitnehmern aus der Bauwirtschaft initiiert. Im Berichtszeitraum wurde die Rolle einer Reihe arbeitsplatzassoziierter und im persönlichen Verhalten bedingter Risikofaktoren der Mortalität und der Frühberentung analysiert sowie eine Ausweitung des Untersuchungskollektivs auf nunmehr mehr als 20.000 Arbeitnehmer und eine Aktualisierung des Follow-ups vorgenommen. Die Ergebnisse ermöglichen ein gezieltes Screening gefährdeter Arbeitnehmer im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen sowie die gezielte Einleitung und Fokussierung präventiver Maßnahmen.

*Infektionsepidemiologie:* Die Besiedlung des Magens mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* wird als wichtigstes ätiologisches Agens der Magenschleimhautentzündung, als wichtigster Faktor in der Pathogenese des Ulcus duodeni und des Ulcus ventriculi sowie als Kofaktor in der Entwicklung des Magenkrebses angesehen. Neue Untersuchungen zeigen, dass die *H. pylori*-Infektion zudem auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen eine Rolle spielen kann. In mehreren von der Abt. Innere Medizin I (Leitung: Prof. Dr. G. Adler) und der Abt. Epidemiologie gemeinsam durchgeführten Studien wurden Prävalenz, Risikofaktoren und Folgen der Infektion in verschiedenen Bevölkerungsgruppen untersucht. Im Jahr 2000 wurde eine Geburtskohortenstudie zur Erforschung des Erwerbs der Infektion in der frühen Kindheit initiiert (Förderung durch die DFG). Eine gemeinsam mit der Abt. Innere Med. I (Leitung Prof. Dr. G. Adler) und der Abt. Innere Med. II (Leitung Prof. Dr. V. Hombach) durchgeführte Fall-Kontroll-Studie untersuchte die Rolle der *Helicobacter pylori* Infektion sowie weitere chronische Infektionen für das Auftreten der Koronaren Herzkrankheit. In Kooperationen mit der Abt. Med. Mikrobiologie und Hygiene wurde eine Studie zur Epidemiologie der Antibiotikaresistenzen in der Allgemeinbevölkerung durchgeführt.

*Klinische Epidemiologie der Hüft- und Kniegelenkarthrosen.* Im Rahmen des Förderschwerpunkts "Rheumaepidemiologie" des BMBF wurde 1995 in Kooperation mit der Abt. Orthopädie der Universität Ulm (Leitung: Prof. Dr. W. Puhl) eine multizentrische klinisch-epidemiologische Studie zur Identifikation ätiologischer und pathogenetischer Faktoren uni- und bilateraler Hüft- und Kniegelenkarthrosen begonnen. In vier Studienzentren (Rehabilitationskrankenhaus Ulm, Unfallchirurgische Klinik der Universität Ulm, Baumann-Klinik in Stuttgart, Hessing-Klinik in Augsburg) wurden innerhalb von 24 Monaten (1.1.95-31.12.96) ca. 800 Patienten in die Studie aufgenommen, die wegen einer Hüft- oder Kniegelenkarthrose erstmals eine Implantation einer Hüft- bzw. Knieendoprothese erhalten. Die Studie wird im Sinne eine Längsschnittstudie mit zwischenzeitlich 5-jährigem Follow-up fortgeführt.

*Versorgungsepidemiologie.* In zwei vom BMBF geförderten Forschungsprojekten wurden epidemiologische und sozialmedizinische Aspekte der Versorgung pflegebedürftiger Personen untersucht. Die Durchführung erfolgte in Kooperation mit dem Medizinischen Dienst der Krankenversicherung sowie verschiedenen Krankenkassen, Pflegekassen und Altenheimen im süddeutschen Raum. Dabei standen neben Untersuchungen zur Reliabilität der sozialmedizinischen Begutachtung von Pflegebedürftigkeit bevölkerungsbezogene Analysen zu soziodemographischen Faktoren, medizinischen Diagnosen, Hilfebedarf und Versorgungssituation pflegebedürftiger Menschen im Vordergrund. In einer Längsschnittuntersuchung wurden Verlaufsanalysen bezüglich stationärer Krankenhausaufenthalte, Übertritt in stationäre Pflegeeinrichtungen und Sterblichkeit pflegebedürftiger Menschen durchgeführt. In einer seit 1998 vom BMBF im Rahmen des rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbunds Ulm geförderten Längsschnittstudie an 1200 Patienten mit koronarer Herzkrankheit wird die Bedeutung kurzfristiger Erfolge der stationären Rehabilitation für die Langzeitprognose der Patienten untersucht.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
**BMBF**: ”Klinische Epidemiologie der Hüft- und Kniegelenkarthrosen”, ”Epidemiologische Untersuchungen zur Pflegebedürftigkeit auf der Basis der Gutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung”, ”Analyse kleinräumiger Versorgungsstrukturen und der Inanspruchnahme von Leistungen für Pflegebedürftige nach Einführung der Pflegeversicherung”, ”Bedeutung kurzfristiger Reha-Erfolge für die Langzeitprognose”
**Deutsche Krebshilfe: ”**Vermeidbare Verzögerungen der Diagnosestellung bei Krebserkrankungen”
**DFG: ”**Korrektur epidemiologischer Assoziationsmaße in Fall-Kontroll-Studien für imperfekte Messungen der Einflussgrößen mittels Validierungsstudien”, ”Aquisition der *Helicobacter pylori* Infektion im frühen Kindesalter – eine prospektive Kohortenstudie”

**Bausteinförderung des Universitätsklinikums Ulm: ”**Epidemiologie der Infektion mit *Helicobacter pylori* in ausgewählten Bevölkerungsgruppen”, ”Fall-Kontroll-Studie zum Zusammenhang zwischen Infektion mit *Helicobacter pylori* und koronarer Herzkrankheit”, ”Entwicklung und Anwendung neuer Studiendesigns in der genetischen Epidemiologie am Beispiel von Gen-Umwelt Interaktionen bei der Entstehung von Brustkrebs Epidemiologie der Antibiotikaresistenzen in der Allgemeinbevölkerung”
**Forschungsinstitut für Rehabilitationsmedizin an der Universität Ulm**: ”Pilotstudie Risikofaktoren der Frühberentung”
**Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie:** ”Epidemiologie der Infektion mit *Helicobacter pylori* bei Säuglingen und Kleinkindern”
**Deutsche Herzhilfe e. V.: ”**Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren durch die Infektion mit *Helicobacter pylori*”

Kooperationen:
Prof. Dr. O. Gefeller, Universität Erlangen, Entwicklung neuer Verfahren zur aktuellen Schätzung von Langzeit-Überlebensraten; Prof. Dr. J. Michaelis, Dr. P. Kaatsch, Deutsches Kinderkrebsregister Mainz, Analyse von Langzeit-Überlebensraten bei Kindern mit Krebserkrankung; Prof. Dr. T. Hakulinen, Finnisches Krebsregister, Helsinki, Finnland, Weiterentwicklung und Evaluation von Methoden zur Analyse von Langzeit-Überlebensraten bei Krebspatienten; Prof. Dr. D. Spiegelmann, Harvard School of Public Health, Boston, USA und Prof. M. Blettner, Universität Bielefeld, Weiterentwicklung epidemiologischer Methoden zur Korrektur von Verzerrungen epidemiologischer Assoziationsmaße; Prof. R.J. Glynn, Harvard School of Public Health, Epidemiologie der kolorektalen Karzinome, Weiterentwicklung epidemiologischer Methoden

Dissertationen:
1997 Kliebsch, Ulrike: Versorgungssituation und Mortalität von Pflegebedürftigen - eine epidemiologische Längsschnittstudie
1997 Berg, Gabriele: Einfluss oraler Kontrazeptiva auf ernährungsabhängige Risikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen
1997 Weyermann, Maria: Determinanten der Bleibelastung in der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (alte Bundesländer), 1997
1997 Reiser, Kerstin: Untersuchungen zur Inter-Rater-Reliabilität des Begutachtungsverfahrens des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung zum Vorliegen von Pflegebedürftigkeit und zur Einstufung in die Pflegestufen I-III, 1997
1997 Gommel, Regina, Epidemiologie der Infektion mit *Helicobacter pylori* bei Vorschulkindern
1998 Peschke, Friedemann, Prävalenz, Determinanten und Auswirkungen der aktiven Infektion mit *Helicobacter pylori* in einer asymptomatischen Population von Senioren
1998 Knayer, Ute: Epidemiologie und Übertragung der Infektion mit *Helicobacter pylori* im Kindesalter. Eine bevölkerungsbezogene Studie
1998 Dieudonné, Peter: Prävalenz und Determinanaten der aktiven Infektion mit *Helicobacter pylori* bei Beschäftigten eines Dienstleistungsbetriebes und deren Familienangehörigen
1998 Nowak: Reliabilitätsstudie zum Begutachtungsverfahren des MDK zum Vorliegen von Schwerpflegebedürftigkeit
1998 Braun, Stefanie: Epidemiologie des Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni: aktuelle Entwicklung bezüglich zeitlicher Trends, regionaler Muster und Risikofaktoren
1999 Schlindwein, Gregor, Differentialdiagnostische Wertigkeit klinischer Befunde beim Schlaganfall
1999 Lappus, Nicole, Prävalenz und Determinanten der Infektion mit *Helicobacter pylori* in einer für die westdeutsche Wohnbevölkerung repräsentativen Stichprobe
2000 Miller, Markus, Infektion mit *Helicobacter pylori* und Risiko der koronaren Herzerkrankung. Eine Fall-Kontroll-Studie unter Einbeziehung wesentlicher Pathomechanismen

Habilitationen:
2000 Rothenbacher, Dietrich, Prävalenz, Determinanten, Auswirkungen und Übertragungswege der *Helicobacter pylori* Infektion im Kindesalter: Resultate bevölkerungsbezogener, epidemiologischer Studien aus Ulm um Umbebung

Preise:
Forschungsförderpreis 1996 der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie an Dr. D. Rothenbacher.
Merckle Forschungspreis der Universität Ulm 1997 an Prof. Dr. H. Brenner
Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie 1997 an Prof. Dr. H. Brenner, Dr. D. Rothenbacher, PD Dr. G. Bode, Prof. Dr. G. Adler
Forschungspreis ”Rauchfrei leben” des Ärztlichen Arbeitskreis Rauch und Gesundheit e.V. 1998 an Dr. D. Rothenbacher

Copenhagen Award for Outstanding Scientific Work on Helicobacter infection in Children 1998 an Dr. D. Rothenbacher, Prof. Dr. H. Brenner, PD Dr. G. Bode, Dr. G. Berg
Johann–Peter–Süssmilch Medaille der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie 1999 an Dr. D. Rothenbacher

Gastprofessoren:
Prof. Rosamond, Wayne, USA, 24.- 28.6.1996, 14. – 18.7.1997, 22.- 26.6.1998, 21. – 25.6.1999,
Prof. Evans, Arthur, USA, 24.- 28.6.1996, 22.- 26.6.1998; Prof. Millikan Robert, USA, 24. – 28.6.1996
Prof. Heiss, Gerardo, USA, 24. – 28.6.1996, 14. – 18.7.1997, 22.- 26.6.1998, 21. – 25.6.1999, 3. – 7.7.2000
Prof. Weber, David, USA, 14. – 18.7.1997, 3. – 7.7. 2000; Prof. Newman, Beth, USA, 14. – 18.7.1997
Prof. Guess, Harry USA, 22.- 26.6.1998; Prof. Kohlmeier, Lenore, USA, 21. – 25.6.1999
Prof. Beck, James, USA, 21. – 25.6.1999; Prof. William Miller, USA, 3. – 7.7.2000

# Abteilung Biometrie und Medizinische Dokumentation

## Prof. Dr. W. Gaus

## PD Dr. J. Högel

**Dipl.-Inf. Med. Stefanie Abel-Suhm** (seit 8/00)**, Dr. W. Besenfelder** (bis 6/99)**,**
**Dipl.-Math. oec. Michaela Glasbrenner** (seit 11/99), **Dr. Petra Kern** (seit 6/98), **Dr. Martina Kron,**
**Dr. R. Muche, Dr. Christina Ring** (seit 2/99),
**Dr. M. Sander** (bis 6/98), **Dr. J. Schlörer, Dr. K. Wenger** (10/98 – 8/00)

Stichworte: Biometrie, Versuchs- und Studienplanung, Statistische Auswertung, Dokumentationssysteme, Verschlüsselung

Ziele der Forschungsaktivitäten der Abteilung sind zum einen die biometrische Betreuung von großen Forschungsvorhaben, in denen u.a. auch spezielle Lösungen benötigt werden, als auch eigene Aktivitäten im Bereich statistische Methodik und computerlinguistische automatisierte Verschlüsselungssysteme.

*Methodische Forschungsaktivitäten in der Biometrie/Statistik.* Es gibt mehrere unterschiedliche Forschungsaktivitäten in der Abteilung. Einmal konzentrieren sie sich auf das Gebiet der sequentiellen Statistik. Neben Untersuchungen zum Einsatz von Kontrollkarten in der Medizin stellen Arbeiten zur exakten Berechnung von Sequentialplänen einen Schwerpunkt dar. Weitere Schwerpunkte liegen in den Bereichen Variablenselektion, multiples Testen, Cluster randomisierte Studien.

*Maschinelle inhaltliche Erschließung von Arztbriefen mit linguistischer Datenverarbeitung.* In einem speziellen Forschungsansatz werden Arztbriefe maschinell analysiert, mit dem Ziel, die darin enthaltenen Informationen (z.B. Diagnosen, Therapien, Symptome) aus dem Freitext zu extrahieren. Neben der Gewinnung der Diagnosen und deren Verschlüsselung in die ICD-10 wird damit der gesamte Inhalt des Arztbriefes für Recherchen verfügbar und ermöglicht den gezielten Zugriff auf die Krankenakte. Als Grundlage wird für das System ein umfangreiches strukturiertes medizinisches Vokabular zusammengestellt.

*Reha-Forschung*. Seit 1995 ist eine Arbeitsgruppe an der Erforschung und wissenschaftlichen Prüfung von Aktivitäten in der Rehabilitationsmedizin beteiligt. In Zusammenarbeit mit dem Forschungsinstitut für Rehabilitationsmedizin an der Universität Ulm wurden von 1995 bis 1997 die Grundlagen für eine Forschungsdatenbank zur Qualitätssicherung von Reha-Maßnahmen entwickelt. Seit 1998 betreuen wir als Methodenzentrum den Reha-Forschungsverbund Ulm. In einem eigenen Forschungsschwerpunkt entwickeln wir verschiedene Prognosemodelle zur Berentung der Reha-Patienten.

[1] Muche, R. Rösch, M. Flierl, S. Gaus, W.: Klinische Studien in der Reha-Forschung – Probleme und Möglichkeiten aus biometrischer Sicht. Die Rehabilitation 39, 4: 200-204, 2000

*Unkonventionelle Medizinische Richtungen (UMR).* Erarbeitung von Guidelines zur Durchführung klinischer Forschung in der Homöopathie und Erstellen einer Übersicht über biometrische Methodik im Bereich UMR sowie Planung, Durchführung und Auswertung klinischer Studien im Bereich UMR (z.B. über das Phytotherapeutikum Kava-Kava und über ein chinesisches Kräuterkissen bei Rückenschmerzen).

[2] Kron, M. English, J.H. Gaus, W.: Guidelines on methodology of clinical research in Homoeopathy. In: E. Ernst (Hrsg.): Homoeopathy a critical appraisal. Butterworth-Heinemann, Oxford, 9-47, 1998

*Pflegeforschung*. Planung und Auswertung einer klinischen Studie der Pflegedienstleistung über Auswirkungen der kinästhetischen Mobilisation im Vergleich zur Standardmobilisation auf die Atemfunktion bei Patienten nach aorto-coronarer Bypass-Operation als auch einer Studie des Geriatrischen Zentrums zur Wirksamkeit bestimmter Interventionen zur Verhinderung von Stürzen in Alten- und Pflegeheimen.

*Diabetes*. Zur Überwachung der zeitlichen Verläufe physiologischer Parameter bei Patienten wurde der Einsatz von Methoden der statistischen Qualitätskontrolle retrospektiv an Stoffwechseldaten jugendlicher Typ-I-Diabetiker aus der Kinderklinik der Universität Ulm erprobt. Die in der Industrie häufig verwendeten Kontrollkarten müssen bei der Übertragung auf individuelle Verlaufsdaten erheblich flexibler gestaltet werden, sind aber grundsätzlich für die Aufgabe geeignet.

*Dialyse*. Ein Beispiel aus dem Bereich der Betreuung klinischer Forschungsvorhaben ist eine kontrollierte und randomisierte Studie zur Hämodialyse bei ca. 160 Patienten mit akutem Nierenversagen. An vier europäischen Kliniken wurde u.a. untersucht, ob Dialysemembranen mit und ohne Komplementaktivierung Unterschiede in der Letalität der Patienten verursachen. Dabei wurde vor allem Wert auf eine unanfechtbare Zufallszuteilung der Behandlungen gelegt. Planung und Auswertung der Studie basierten auf dem Konzept der Konfidenzintervalle.

[3] Jörres, A. Gahl, G.M. Dobis, C. Polenakovic, M.H. Cacalaroski, K. Rutkowski, B. Kisielnicka, E., Krieter, D.H. Rumpf, K.W. Guenther, C. Gaus, W. Högel, J.: Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective multicentre trial. The Lancet 354, 1337-1341, 1999

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Die Aktivitäten im Bereich Reha-Forschung wurden in der Anfangsphase von der LVA-Württemberg finanziert. Der Reha-Forschungsverbund Ulm wird finanziert vom BMBF. Forschung in den UMR werden von der EU sowie vom BMBF finanziert. Die weiteren Forschungsschwerpunkte werden aus Eigenmitteln der Abteilung bzw. der Universität sowie des Universitätsklinikums Ulm finanziert.

Dissertationen:

1998 Kron, Martina. Erkennen uni- und multivariater Ausreißer als multiple Testprozedur: Anwendung auf die Beispiele Wirtschaftlichkeitsprüfung von Kassenärzten und Kosten der stationären Behandlung bestimmter Krankheiten, 24.4.1998

1999 Besenfelder, Werner: Median Unbiased Estimation of Variance Components under Pitman Nearness and Probability of Concentration – Application of the Analysis of Variance in Medicine, 29.1.1999

2000 Ring, Christina: Beiträge zur mathematischen Modellierung der hepatischen Pharmakokinetik, 27.7.2000

Habilitationen:

1998 Högel, Josef: Statistische Qualitätskontrolle physiologischer Verlaufsparameter dargestellt am Glykohämoglobin HbA1c bei juvenilen Typ I-Diabetikern, 23.7.1998

Preise:

1996 S. Ehl, B. Gehring, P. Bartmann, J. Högel, F. Pohlandt: Wissenschaftlicher Preis der Deutsch-Österreichischen Ges. für Neonatologie und Intensiv-Medizin

1999 U. Thome, H. Kössel, G. Lipowsky, F. Porz, H.O. Fürste, O. Genzel-Boroviczeny, J. Tröger, H.C. Opper-mann, J. Högel, F. Pohlandt: Forschungspreis der GNPI

Symposien/Konferenzen:

1997 42. Jahrestagung der Dt. Gesellschaft für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) Ulm, 15-18 September

# Abteilung Innere Medizin I

## Prof. Dr. G. Adler

## PD Dr. R. M. Schmid

## Prof. Dr. B. O. Böhm

Stichworte: Akute Pankreatitis, Autoimmunität, Cadherine Diabetes Mellitus, multiple endokrine Neoplasie, Gallensäuresekretion, Colitis, extrazelluläre Matrix, endokrine Inselzell-Antigene, Morbus Basedow, Neurotrophine, NF-κB, Proteinkinase, Pankreaskarzinom, Metalloproteineasen, DNA-Chip, G-Proteine, C-Zell Karzinom, Signaltransduktion, Tiermodell, Transkriptionsfaktor.

**Pankreaskarzinom:** In verschiedenen Projekten werden strukturelle und funktionelle Genveränderungen bei Pankreaskarzinomen identifiziert. Dazu wurden Pankreaskarzinom-Xenograftmodelle verwendet. Die Untersuchungen an Primärmaterial wird ergänzt durch in vitro Untersuchungen und Zelllinien. Die Signaltransduktion beim Pankreaskarzinom wird mit Hilfe von zellbiologischen in vitro Methoden untersucht.

**Diabetes mellitus:** Beim Diabetes Mellitus handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung, die durch T-Zellen vermittelt wird. Daher wird das T-Zell-Repertoire und die T-Zell-Antwort gegen Diabetes spezifische Autoantigene analysiert.
Diese Arbeiten werden ergänzt durch die Analyse der immunologischen Grundlagen der glutensensitiven Enteropathie. Eine weitere Forschungsrichtung betrifft die Untersuchungen zur genetischen Grundlage mikrovaskulärer Komplikationen beim Diabetes Mellitus.

**Schilddrüse:** Schwerpunkt der Arbeiten ist die Molekularanalyse und Charakterisierung der Schilddrüsenhormonrezeptoren. Es geht darum, die funktionelle Bedeutung von TSH Rezeptormutanten in vitro zu analysieren. Darüber hinaus interessiert die Regulation des Natrium-Jod-Symporters. Dessen Verständnis soll im Hinblick auf eine Radiotherapie beim Schilddrüsenkarzinom Anwendung finden.

**Multiple endokrine Neoplasie:** Die multiple endokrine Neoplasie ist eine angeborene Tumordisposition, deren Ursache in Mutationen im Menin-Gen liegt. Genmutationen bei dieser Erkrankung werden mittels SSCP-Analyse analysiert.


[1] Gress, TM. Müller-Pillasch, F. Geng, M. Zimmerhackl, F. Zehetner, G. Friess, H. Büchler, M. Adler, G. Lehrach, H.: A pancreatic cancer-specific expression profile. Oncogene 13:1819, 1996

[2] Menke, A. Yamaguchi, H. Gress, TM. Adler, G.: Extracellular matrix is reduced by inhibition of transforming growth factor ß1 in pancreatic in the rat. Gastroenterology 113:295, 1997

[3] Müller-Pillasch, F. Lacher, U. Wallrapp, C. Micha, A. Zimmerhackl, F. Hameister, H. Varga, G. Friess, H. Büchler, M. Beger, HG. Vila, MR. Adler, G. Gress, TM.: Cloning of a gene highly overexpressed in cancer coding for a novel KH-domain containing protein. Oncogene 14:2729, 1997

[4] Weidenbach, H. Nüssler, AK. Shu, Z. Adler, G. Beckh, K.: Nitric oxide formation lowers norepinephrine-induced intrahepatic resistance without major effects on the metabolism in the perfused rat liver. Hepatology 26:147, 1997

[5] Lerch, MM. Lutz, MP. Weidenbach, H. Müller-Pillasch, F. Gress, TM. Leser, J. Adler, G.: Dissociation and reassembly of adherens junctions during experimental acute pancreatitis. Gastroenterology 113: 1355, 1997

[6] Wallrapp, C. Müller-Pillasch, F. Solinas-Toldo, S. Lichter, P. Friess, H. Büchler, M. Fink, T. Adler, G. Gress, TM.: Charcterization of a high copy number amplification at 6q24 in pancreatic cancer identifies c-myb as a candidate oncogene. Cancer Res 57:3135, 1997

[7] Brenner, H. Rothenbacher, D. Bode, G. Adler, G.: Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Hilicobacter pylori infection: cross sectional study. BMJ 315:1489, 1997

[8] Wahl, C. Liptay, S. Adler, G. Schmid, G.: Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. J Clin Invest 101:1163, 1998

[9] Bachem, MG. Schneider, E. Groß, H. Weidenbach, H. Schmid, RM. Menke, A. Siech, M. Beger, H. Grünert, A. Adler, G.: Identification, culture, and charcterization of pancreatic stellate cells in rats and humans. Gastroenterology 115:421, 1998

[10] Flossmann-Kast, BBM. Jehle, PM. Hoeflich, A. Adler, G. Lutz MP.: Src stimulates insulin-like growth factor I (IGF-I)-dependent cell proliferation by increasing IGF-I receptor number in human pancreatic carcinoma cells. Cancer Res 58:3351, 1998
[11] Wagner, M. Lührs, H. Klöppel, G. Adler, G. Schmid, RM.: Malignant transformation of duct-like cells originating from acini in transforming growth factor α transgenic mice. Gastroenterology 115:1254, 1998
[12] Wenger, C. Ellenrieder, V. Alber, B. Lacher, U. Menke, A. Hameister, H. Wilda, M. Iwamura, T. Beger, HG. Adler, G. Gress, TM.: Expression and differential regulation of connective tissue growth factor in pancreatic cancer cells. Oncogene 18:1073, 1999
[13] Steinle, A. Weidenbach, H. Wagner, M. Adler, G. Schmid, RM.: NF-κB/Rel activation in cerulein pancreatitis. Gastroenterology 116:420, 1999
[14] Grewe, M. Gansauge, F. Schmid, RM. Adler, G. Seufferlein, T.: Regulation of cell growth and cyclin D1 expression by the constitutively active FRAP-p70$^{s6K}$ pathway in human pancreatic cancer cells. Cancer Res 59:3581, 1999
[15] Seufferlein, F. van Lint, J. Liptay, S. Adler, G. Schmid, RM.: Transforming growth factor α activates Ha-Ras in human pancreatic cancer cells with Ki-ras mutations. Gastroenterology 126:1441, 1999
[16] Giehl, K. Seidel, B. Gierschik, P. Adler, G. Menke, A.: TGFFβ1 represses proliferation of pancreatic carcinoma cells which correlates with Smad4-independent inhibition of ERK activation. Oncogne 19:4531, 2000
[17] Wallrapp, C. Hähnel, S. Müller-Pillasch, F. Burghardt, B. Iwamura, T. Ruthenbürger, M. Lerch, MM. Adler, G. Gress, TM.: A novel transmembrane serine protease (TMPRSS3) overexpressed in pancreatic cancer. Cancer Res. 60:2602, 2000
[18] Karges, W. Maier, S. Schmidt, F. Gress, TM. Böhm, BO.: Role of the MEN1 tumor suppressor gene in human ductal pancreatic cancer. Cancer Lett 157:51, 2000
[19] Karges, W. Schaaf, L. Dralle, H. Höppner, W. Böhm, BO.: Guidelines for screening and diagnostic follow-up in multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN). Exp Clin Endocr Diab 108:334, 2000
[20] Karges, W. Jostarndt, K. Maier, S. Flemming, A. Weitz, M. Wissmann, A. Feldmann, B. Dralle, H. Wagner, P. Böhm, BO.: MEN1 gene mutations in a subset of patients with sporadic and familial primary hyperparathyreodism traget the coding sequence but spare the promoter region. J Endocrinol 166:1, 2000
[21] Helms, T. Böhm, BO. Asaad, RJ. Trezza, RP. Lehmann, PV. Tary-Lehmann, M.: Direct visualization of cytokine-producing recall-antigen-specific CD4 memory T cells in healthy individuals and HIV patients. J Immunol 164:3723, 2000
[22] von Wichert, G. Jehle, PM. Hoeflich, A. Koschnick, S. Dralle, H. Wolf, E. Wiedenmann, B. Böhm, BO. Adler, G. Seufferlein, T.: Insulin-like growth factor-I is an autocrine regulator of chromagranin A secretion and growth in human neuroendocrine tumor cells. Cancer Res 60:4573, 2000
[23] Weidenbach, H. Leiz, S. Nüssler, AK. Dikopoulos, N. Bachem, M. Buttenschoen, K. Reinshagen M. Beger, HG. Adler, G. Schmid, RM.: Disturbed bile secretion and cytochrome P-450 function during the acute state of experimental colitis in rats. J Hepatology 32:708, 2000
[24] Weber, CK. Liptay, S. Wirth, T. Adler, G. Schmid, RM.: Suppression of NF-κB activity by sulfasalazine is mediated by direct inhibition of IκB kinaes α and β. Gastroenterology 119:1209, 2000
[25] Reinshagen, M. Rohm, H. Steinkamp, M. Lieb, K. Geerling, I. von Herbay, A. Ernst, S. Flämig, G. Eysselein, VE. Adler, G.: Protective role of neurotrophins in experimental inflammation of the rat gut. Gastroenterology 119:368, 2000
[26] Henningfeld, KA, Rastegar, S. Adler, G. Knöchel, W.: Smad1 and Smad4 are components of the bone morphogenetic protein-4 (BMP-4)-induced transcription complex of the Xvent-2B promoter. J Biol Chem 275:21827, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte:
**DFG:** Molekulare Ursachen der Instabilität des Cadherin-Catenin-Adhäsionskomplexes in invasiven Pankreaskarzinom-Zelllinien (SFB 518, Prof. Dr. G. Adler); Projekt 31307 (SFB 322, PD Dr. Schmid); Einfluss von Smad-4 (DPC4) auf Differenzierung und Wachstum des exokrinen Pankreas (SFB 518: ”Entzündung, Regeneration und Transformation im Pankreas” PD Dr. Schmid); Bedeutung der Guaninnukleotid-bindenden Proteine (G-Proteine) Ras, Rac ThoA und CDC42Hs für intrazelluläre Signaltransduktion und Wachstum von humanen Pankreaskarzinomzelllinien (SFB 518, Projekt B3, PD Dr. T. Seufferlein); Signale und Signalverarbeitung bei der zellulären Differenzierung (SFB 497, PD Dr. Schmid); Strukturelle und funktionelle Charakterisierung differentiell exprimierter Gene beim Pankreaskarzinom (SFB 518, Projekt B1, PD Dr. T. Gress); Etablierung eines Pankreaskarzinom-Xenograf Modells als zentrale Resource (SFB 518, Projekt C1, PD Dr. T. Gress); Wechselwirkung von Rapl und Ras Signaltransduktionswegen (Schwerpunktprogramm ”GTPase als zentrale Regulatoren zellulärer Funktionen”, Dr. C. Weber); Transformierende Wachstumsfaktoren TGFα und TGFß in der Regeneration und Differenzierung (DFG-Forschergruppe ”Regulation der zellulären Differen-

zierung durch interzelluläre Kommunikation und intrazelluläre Signale", Prof. Dr. G. Adler); Analysen des T-Zell Rezeptorrepertoire bei Autoimmunerkrankungen (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Prof. B. O. Böhm); Regulation von NF-κB2 durch RBP-Jκ/Notch und RBP-Jκ/EBNA2 ( DFG, PD Dr. Schmid); Molekularbiologische Analyse und Charakterisierung von Schilddrüsenhormonrezeptoren (DFG, Prof. U. Loos) Regulation des Na+/I-Symporter (NIS) Gens im Hinblick auf die Radiojodtherapie des Schilddrüsenkrebs (DFG, Prof. U. Loos), Projektförderung (PD Dr. Reinshagen); Deutsche Forschungsgemeinschaft, Normalverfahren (PD Dr. Schmid); GR1010/3-2 Fortsetzungsprojekt zu GR3010/3-1 (PD Dr. Gress)
**BMBF IZKF**: Entwicklung von genetisch definierten Pankreaskarzinommodellen und Entwicklung von in vivo Gentransfermodellen in das Pankreas (PD Dr. Schmid); Generierung und Charakterisierung von genetisch definierten Pankreaskarzinommodellen im Maussystem (PD Dr. Schmid); Immunologische Grundlagen der glutensensitiven Enteropathie beim Diabetes Mellitus Typ 1 (Prof. B. O. Böhm); Molekulare Charakterisierung der gestörten Zellwachstumskontrolle in Pankreaskarzinomzellen (PD Dr. T. Gress); Molekulare Charakterisierung der gestörten Zellwachstumskontrolle in Pankreaskarzinomzellen (PD Dr. T. Seufferlein); Projekt C9 (Prof. U. Loos); Molekulare Charakterisierung der gestörten Zellwachstumskontrolle in Pankreaskarzinomzellen (Projekt C11, PD Dr. Gress)
**Facility für das IZKF**: Gemeinsame Projekte mit der Abt. Innere III (Prof. Döhner) zur Einrichtung einer Gene Chip Core Facility (PD Dr. T. Gress)
**BMBF:** Identifizierung, Isolation und Charakterisierung von Genen, die für die Kanzerogenese im Pankreas des Menschen von Bedeutung sind, aus in Primärgeweben direkt nachgewiesenen chromosomalen Aberrationen (PD Dr. T. Gress);
**EU:** Identification, structural and functional characterisation of disease genes in pancreatic cancer (BIOMED 2-programme of the European Community, PD Dr. T. Gress)
**Stiftungen:**
Sandoz-Stiftung: Etablierung von in vivo Gentransfermethoden in die Ösophaguswand, Entwicklung eines syngenen Ösophagustumormodells und Grundlagen für einen Immuntherapieansatz (PD Dr. Schmid)
Novartis Stiftung für Therapeutische Forschung : Charakterisierung und Beeinflussung von durch NF-κB vermittelten Zytostatika-Resistenzmechanismen an Kolonkarzinomzelllinien (PD Dr. Schmid)
Dr. Mildred Scheel Stiftung für Krebsforschung : Charakterisierung der Wachstumshemmung und Induktion von Apoptose in Pankreaskarzinomzelllinien durch Hemmung konstitutiver NF-κB-Aktivität (PD Dr. Schmid);
Deutsche Krebshilfe / Dr. Mildred Scheel Stiftung: In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Rolle von Matrix-Metalloproteinasen (MMPs) und deren spezifischen Gewebeinhibitoren (TIMPs) für das invasive und metastatische Potential von Pankreaskarzinomzellen; Entwicklung eines DNA-Chips für die Diagnose gastrointestinaler Tumore (PD Dr. T. Gress)
Else Kröner-Fresenius-Stiftung: Mutationsscreening des Meningens bei endokrinen Tumorsyndromen (MEN1) (Prof. B. O. Böhm);
Herzstiftung Ludwigshafen: Genetische Grundlagen mikrovaskulärer Komplikationen des Diabetes Mellitus (Prof. B. O. Böhm);
Deutsche Diabetes Stiftung: Analyse der T-Zell-Antwort gegen diabetisch-spezifische Autoantigene mit Hilfe des ELISPOT-Systems (Prof. B. O. Böhm)
Fritz-Thyssen-Stiftung: Untersuchungen zur Bedeutung des Transkriptionsfaktors RelA für die Entwicklung und Funktion des Immunsystems sowie bei Entzündungsprozessen (PD Dr. Schmid)
Baustein Projekt P260 (Prof. U. Loos)
**Landesmittel:**
Landesforschungsschwerpunkt "Wachstumsfaktor-Modulation als therapeutisches Prinzip"(PD Dr. Reinshagen)
Med-Net CED Arbeitsgruppe Osteoporose, Med-Net CED Osteoporosestudie (PD Dr. Reinshagen)
**Industrie:**
Fa. Rentschler (Dr. G. Bühler) Abt. Flugmedizin (Dr. G. Bühler)

Kooperationen:
Dr. Hans Lehrach / Dr. Uwe Radeloff, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik / RZPD, Berlin (Dahlem)
Dr. Jörg Hoheisel, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg; Prof. Nicholas Lemoine, Imperial College School of Technology and Medicine, Hammersmith Hospital, London UK; Prof. Dr. Fransisco Real, Institut Municipal d´Investigació Mèdicia, IMIM, Barcelona, Spain; Prof. Dr. Aldo Scarpa, Instituti di Anatomia Patologica, Policlinico Borgo Romano, Verona, Italy; Prof. Wolf Schmiegel / Dr. Schwarte-Waldhoff, Medizinische Klinik der Ruhr Universität, Knappschaftskrankenhaus Langendreer, Bochum; Dr. Martine Muleris, Paris Cedex 05, France; PD Dr. Gabor Varga, Insitute of Experimental Medicine, Budapest, Hungary: *Identification, structural and functional characterisation of disease genes in pancreatic cancer*; Prof. Peter Lichter, DKFZ, Heidelberg: *Chromosomale Aberrationen beim Pankreaskarzinom;* Prof. U. Weidle, Roche, Pharma Research Penzberg, Penzberg; *Selection and serial characterization of candidate genes by expression*

*profiling analyses*; Dr. J. Vassy, Laboratoire AIPC, Institute d´Hèmatologie, Université Paris 7, Hôpital St.-Louis, Paris Cedex, France : *The effect of weightlessness on cytoskeleton architecture and proliferation of epithelial cells*; Dr. T. Irinopoulou, INSERM, Unité 430, Hôpital Broussais, Paris, France: *Funktionelle Zellkernarchitektur und zelluläre Differenzierung*; Dr. Klaus Pechhold, NIDDK, Autoimmunity Branch, Bethesda, USA: *Etablierung der RIP B7.1 transgenen Maus als neues Tiermodell des Typ 1 Diabetes;* Dr. Kristin Jostarndt, Institut für Molekulare und Medizinische Genetik, Inselspital, Universität Bern, Schweiz: *Mutationsanalyse des MEN1 Tumor Suppressor Gens*; Prof. H. M. Dosch, HSC Research Institute, University of Toronto*: Etablierung und Charakterisierung der ICA69 defizienten non-obese diabetic Maus;* Prof. Jo van Lint, Afdeling Biochemie, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgien: *Molecular characterization of PKD and PKD2*; Dr. Michael J. Seckl PhD FRCP, Head Lung Cancer Research Group, CRC Laboratories, Cyclotron Buildung, Hammersmith Hospital Campus of Imperial College, Ducane Rd, London, UK: *Development and characterisation of lipoxygenase inhibitors for the treatment of pancreatic and lung Cancer*; B.R.A.H.M.S. Diagnostika GmbH, Henningsdorf: *Gentechnische Herstellung des humanen TSH Rezeptors zur Erkennung von Autoantikörpern beim Morbus Basedow*; Ortho Clinical Diagnostics, Johnson & Johnson, Neckarsteinach: *Molekularbiologische Charakterisierung Schilddrüsenhormonrezeptoren*; Berlin Chemie AG, Berlin: *Therapieversuch der kompensierten autonomen Adenome mit Kalium-Jodid-Substitution*; Prof. Rosenthal, Sektion Klinische Pharmakotherapie Ulm*: Calcium-Homöostase im Zusammenhang mit Drogen, Alkohol und Arzneimitteln. PTH sowie Calcitonin als Neuromodulatoren. Pharmakokinetik von Drogen. Drogen und Knochen*; Prof. Barak, Hadassah-Universität Jerusalem, Israel: Zytokine; Dr. Kraemer, Abt. Flugmedizin Fürstenfeldbruck: *Calcium-Homöostase im Zusammenhang mit Drogen, Alkohol und Arzneimitteln. PTH sowie Calcitonin als Neuromodulatoren. Pharmakokinetik von Drogen. Drogen und Knochen*; Prof. Richter, Abt. Neurochirurgie Günzburg: *PTH-related Protein;* Prof. J. Kirsch, Abteilung Anatomie und Zelluläre Neurobiologie, Universität Ulm: *Einfluss des enterischen Nervensystems auf die Immunmodulation und chronischer Entzündung des Gastrointestinaltrakts (Enterische Neuroimmunologie)*

Dissertationen:

1996 Angelus, N. K. O.: Einfluss von Proinsulin, Inslin, IGF-1 und Cortisol auf das Proliferations- und Differenzierungsverhalten von stromal vaskulären humanen Präadipozyten
1996 Bitzer, Monika Christina: Regulation der Protein Spot 14 Genexpression durch Glukose und Schilddrüsenhormone in differenzierten 3T3-L1 Präadipozyten
1996 Brudy, Manuela: Beeinflussung der hepato-biliären Funktion durch den Phosphodiesterase 3 Hemmer Enoximon im Leberperfusionsmodell
1996 Buchwald, Petra: Untersuchungen zur Epidemiologie des Diabetes Mellitus Typ I (IDDM) in der Bundesrepublik Deutschland
1996 de Lazzer, Karin: Blutgruppenmerkmale als mögliche Einflussfaktoren für die Entstehung von Gallenstei-nen
1996 Faehling, Th.: Tolbutamid-Sensitivität und Heterogenität von $K^+$-ATP-Strömen pankreatischer B-Zellen
1996 Günthör, Margit: Der Einfluss von Stickstoffmonoxid auf die hämodynamischen und metabolischen Effekte von Prostaglandin F2$\alpha$ in der in situ perfundierten Rattenleber
1996 Hill, Verena: Prävalenz der Choleithiasis- Eine Untersuchung bei 1116 Blutspendern
1996 Huber, Christian: Der Einfluss der Süßstoffe ACESULFAM-K und STEVIOS auf die Sekretion gastrointestinaler Hormone beim Menschen
1996 Jungwirth, R.: Wachstum und Differenzierung von Enterozyten-Beeinflussung des Cholesterin-Stoffwechsels durch Insulinähnliche Wachstumsfaktoren und deren Bindungsproteine
1996 Kächele, Volker: Einfluss endogener und exogener Risikofaktoren auf die Pathogenese der Choleszystolithiasis – Eine Untersuchung an einem Kollektiv von 1116 Blutspendern in Süddeutschland
1996 Kosse, Angela: 24-Stunden Profile von Parametern des Fett- und Glukosestoffwechsels bei normalgewichtigen im Vergleich zu idealgewichtigen Probanden
1996 Kuballa, T.: Osteoporose
1996 Mayerhöfer, Christian: Der Nachweis von Nikotin in prähistorischen Skeletten aus Süd-China
1997 Blum, Petra: Diagnose alkoholassoziierter Erkrankungen durch internistische Anamnese, Befunde und Diagnosen: Eine alternative Screeningmethode?
1997 Brkovic, Z.: Der Einfluss von Stickstoffmonoxid auf die Insulinsekretion bei normalen und Insulom-tragenden Ratten
1997 Draenert, Florian: Etablierung eines Tiermodells zum Studium von in vivo Gentransferstrategien in den Ösophagus
1997 Ebinger, M.: Die Wirkung von GLP-1(7-36) auf die Bindungseigenschaften von Proinsulin an RIN- und monozytoiden IM-9-Zellen

1997 Eckelt, Dagmar: Klinische und sonographische Parameter zur Verlaufsbeobachtung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
1997 Erni-Riesner, Rita: Elimination der Drogen und Nikotin im menschlichen Schweiß während einer kontrollierten Karenz
1997 Ernst, Sabine: Die Rolle der Substanz P-Antagonisten RP67580 bei der experimentellen Koilitis der Ratte
1997 Flämig, Günther: Protektiver Effekt von Calcitonin Gene- related peptide (CGRP) bei der experimentellen chronischen TNB-Kolitis der Ratte
1997 Flegel, A.: Metformin – Stoffwechselwirkungen auf Glukoseverlauf, Laktat, Insulin und Triglyzeride im 24-Stunden-Verlauf bei 12 übergewichtigen Typ II Diabetikern
1997 Franz, A.: Die Wirkung von Acarbose auf den Glukose-, Insulin-, Laktat-, und Triglyzeridspiegel des Blutes bei Diabetes Mellitus Typ II
1997 Grammer, Stefan: Eine Langzeitbeobachtung nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie bei Hochrisikopatienten mit kompliziertem Gallengangsteinleiden
1997 Grossekemper, Susanne Monika: Epitop Spezifität MHC-I-restringierter T-Zellen bei der HIV/SIV Infektion
1997 Hagner, Stefanie: Bedeutung von Mutationen im TSHR-Gen bei der Autoimmunerkrankung Morbus Basedow: Funktionale Charakterisierung des varianten TSH-Rezeptors Pro52Thr
1997 Hoss, U.: Entwicklung und Erprobung von Algorithmen zur partiellen Koppelung von kontinuierlich subkutaner Glukosemessung und kontinuierlicher subkutaner Insulininfusion
1997 Jung-Hun, Lee: Untersuchung von Morbus Basedow durch molekularbiologische Typisierung der gesamten HLA-Klasse II-Genregion
1997 Lang-Hatzfeld, Artur Stefan: Entwicklung und Ergebnis einer motivationalen Unterstützung bei der Schulung von insulinabhängigen Diabetikern
1997 Leiz, Steffen: Veränderung des hepatobiliären Systems der TNB-Kolitis der Ratte
1997 Milowski, Stefan: Untersuchungen zum Nachweis von immunoreaktivem Parathyroid Hormon - related Protein im menschlichen Liquor
1997 Patzner, A.: Der modifizierte Handgriptest
1997 Schmid, Seraina: Das isolierte und perfundierte Jejunum der Ratte: Sekretationsdynamik von Cholecystokinin, Somatostatin und GLP-1
1997 Seibold, Alexander: Computergestützte Insulindosisfindung bei intensivierter konventioneller Therapie des insulinabhängigen Diabetes Mellitus
1997 Spandl, A.: Hat sich die Insulinpumpentherapie der Jahre 1987 – 1990 an der Universitätsklinik Ulm in der Praxis bewährt?
1997 Sude, Burkhard: Neurohumorale Antwort unter Volleyballspezifischer Belastung – ein Pilotprojekt
1997 Volkmann, Rita: Erfolgsrate nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie bei Cholezytolithiasis
1997 Wallrapp, Christine: Chromosomale Amplifikation und transkriptionelle Überexpression beim Pankreaskarzinom
1997 Zimmerhackl, Frank: Die molekulargenetische Charakterisierung des human guanine nucleotide exchange factors (hmss4) im Rahmen der Erstellung eines pankreaskarzinomspezifischen Genexpressionsprofils
1998 Bohr, Ulrich Robert Michael: Erstbeschreibung einer Punktmutation mit konsekutivem Aminosäurenaustausch in der extrazellulären Domäne des Thyrotropin-Rezeptors
1998 Dorfmüller, Mark: Die akute Wirkung von Alkohol auf die Konzentration von 25-Hydroxycholecalciferol im Blutplasma
1998 Esser, Silke: Expression und Aktivität der Tyrosin Kinase Src in humanen Pankreastumoren
1998 Geng, Michael: Isolation transkriptionell regulierter Gene durch Kombination der Representational Difference Analysis (RDA)-Methode mit cDNA Genbibliotheksfiltern, etabliert am Beispiel einer Pankreaskarzinomzelllinie und TGFβ
1998 Klajda, Beate Yvonne: Untersuchungen zur Substitutionstherapie mit Wachstumshormonen bei Erwachsenen mit Wachstumshormonmangel
1998 Lüttke, Berit: Einflüsse des Alterns auf die Ansprechbarkeit der Adenohypophyse
1998 Maier, Alexander: Identifikation differentiell exprimierter Gene in Lymphozyten bei selektivem IgM-Mangel
1998 Michael, Caroline: Untersuchungen zum Nachweis von Nikotin und Kokain in prähistorischem menschlichen Gewebe aus Ägypten
1998 Müller, Marissa: Diabetesassoziierte Epitope des Autoantigens Glutamatdecarboxylase 65: Eine Antikörperstudie
1998 Reinhardt, Anke: Untersuchungen zur Erkennung der präklinischen Phase des Typ I-Diabetes unter Verwandten 1. Grades von insulinpflichtigen Diabetikern

1998 Salgado, M.: Evaluation of the metabolic state of type I diabetics undergoing different modalities of intensified insulin therapy
1998 Schmidt, Armin: Sonographisch gesteuerte Feinnadel- und Grobnadelpunktion abdominaler Organe: Untersuchung von 382 Punktionen an 318 Patienten im Zeitraum 05/95 bis 06/97 an der Universität Ulm
1998 Schmitz, Martin: Alkoholassoziierte Erkrankungen einer internistischen Notaufnahmestation und deren Ermittlung anhand von Laborparametern
1998 Schoetz, Wolfgang: Untersuchungen zum Ursprung der Tabakpflanze und deren Verwendungszweck in Altägypten und Europa
1998 Vogelmann, Roger: Die Rolle der Integrinrezeptoren bei der Metastasierung von menschlichen Pankreaskarzinomzellen
1999 Bauer, Jochen: Sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion abdomineller Organe: Untersuchung von 784 Punktionen im Zeitraum von 1985 bis 1989 an der Universität Ulm
1999 Dirheimer, Markus: Sonographisch gesteuerte Grobnadelpunktion abdomineller Organe: Untersuchung von 194 Punktionen im Zeitraum 1987 bis 1989 an der Universität Ulm
1999 Fisy, Barbara: Untersuchungen zur Expression von Apoptosegenen in humanen Neuroblastomzelllinien
1999 Gildein, Norbert: In vitro Steindesintegration durch drei verschiedene Lasersysteme an Gallensteinen unterschiedlicher Dichte
1999 Helms, Thomas: Direct visualization of cytokine-producing recall-antigen-specific CED4 memory T-cells in healthy Individuals and HIV-patients
1999 Hermann, Kerstin: Das isolierte perfundierte Jejunum der Ratte: Wirkung der Süßstoffe Acesulfam-K, Aspartam, Saccharin, Sewiosid und Steviol auf die Glukoseabsorption von Entroglukagon
1999 Leiter, Ulrike: Untersuchungen zur Expression von Apoptosegenen an humanen Pankreaskarzinomzell-linien und Pankreasgewebe mittels Northen-Blot und Wester-Blot und PCR
1999 Ludwig, Carmen: Rattenpankreasfibroblasten stimulieren die Proliferation von Pankreasazinuszellen via IGF-1: Rolle während der Regeneration einer akuten experimentellen Pankreatitis
1999 Rentschler, Jochen: Einfluss des 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten auf die gastrale viszerale Perzeption bei Patienten mit nicht-ulcerärer Dyspepsie
1999 von Delft, Nina: Untersuchungen zur Compliance bzw. zum Selbstbehandlungsverhalten bei Diabetikern
1999 Vonderbank A. K.: Einsatz des Insulinanalogons Lispro bei Typ-1-Diabetikern bei kontinuierlicher Messung der Gewebeglukose mit der Ulmer Zuckeruhr
2000 Beyer, Thomas: Struktur und Regulation der Glutamattransporter im normalen ZNS und bei der Neurodegeneration
2000 Dikopoulos, Nektarios: Hepatobiliäre Veränderungen in zwei Tiermodellen chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen
2000 Eller, R.: Vergleich der kontinuierlich on-line gemessenen Blutzuckerwerte, des HbA1 und des Fruktosamin bei Typ- I-Diabetikern mit ICT oder Pumpenbehandlung
2000 Gessler, R.: Ein portables System zur subkutanen Messung und Regelung der Glukose bei Diabetes Mellitus Typ I
2000 Hartmann, F. : Der Einfluss körperlicher Belastung auf die Gewebsglukose und Gewebslaktatmessung mittels Mikrodialysetechnik und enzymatisch amperometrischer Methode bei Stoffwechselgesunden
2000 Haug, Ulrike Gerlinde: Vergleich der bildgebenden Verfahren Sonographie, Kontrastmittelsonographie, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Magnetresonanz-Cholangiographie bei Echinokokkus multilocularis der Leber
2000 Höpfner, Marco: Veränderungen des αβ-T-Zell-Rezeptor-Repertoires der zytotoxischen T-Lymphozyten im peripheren Blut bei akuter Hepatitis C-Infektion
2000 Klaus, Jochen: Zunahme der Knochendichte unter Natrium-Fluorid-Therapie bei Patienten mit Morbus Crohn
2000 Mebes, Kerstin: Intraluminale Sekretion gastrointestinaler Peptide. Review mit experimentellem Anhang
2000 Pischulti, Gerlinde: Pathologische Knochendichte bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Prävalenz und Einflussfaktoren
2000 Schmidt, Felix: Rolle des MEN1 Tumor Suppressor Gens im duktalen Pankreaskarzinom
2000 Waibel, Nicole: Aufbau und Struktur eines computergestützten Dokumentationssystems für Tumorkranke. Evaluation anhand eines neu eingeführten Therapieprotokolls
2000 Wenger, Christoph: Untersuchungen zur Regulation der Genexpression in Pankreaskarzinomzellen durch den epidermalen Wachstumsfaktor
2000 Wittko, Thomas: Evaluation einer computergestützten Insulindosisfindung bei insulinabhängigen Diabetikern
2000 Kalatz, B.: Algorithmen zur glukosegesteuerten Insulin-Infusion: Entwicklung und experimentelle Untersuchung

Habilitationen:
1997 Gress, Thomas: Beschreibung und Charakterisierung eines Pankreaskarzinom spezifischen Expressionsprofils
1999 Reinshagen, Max: Rolle von sensorischen Neuropeptiden und Neurotrophinen bei experimenteller Entzündung im Darm und bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
2000 Lutz, Manfred: Regulation des Wachstumsverhaltens von Pankreaskarzinomzellen durch die Tyrosinkinase Src
2000 Seufferlein, Thomas: Intrazelluläre Signalkaskaden als molekulare Angriffspunkte für die Entwicklung neuer Strategien zur Therapie maligner Tumore

Preise:
1996 Böhm, Bernhard Otto: Novo-Förderpreis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
1996 Reinshagen, Max: Posterpreis der Tagung Innere Medizin / Neurologie Hannover
1996 Reinshagen, Max: Posterpreis der DGVS
1997 Wagner, Martin: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
1998 Böhm, Bernhard Otto: Ernst-Friedrich-Pfeiffer-Preis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft
1998 Gress, Thomas: Heisenberg-Stipendium der DFG
1998 Gress, Thomas: Merckle-Forschungspreis der Universität Ulm
1998 Kratzer, Wolfgang: Posterpreis des IX Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,
1998 Loos, Ulrich: Kooperationspreis Wissenschaft-Wirtschaft der Universität Ulm
1998 Schmid, Roland: Ludwig-Heilmeyer-Medaille in Silber, Deutsche Gesellschaft für Fortschritte in der Inneren Medizin
1999 Kratzer, Wolfgang: Posterpreis des 23. Dreiländertreffen der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
2000 Gress, Thomas: Forschungs- und Entwicklungspreis 2000 des Krebsverbandes Baden Württemberg

Gastprofessoren:
Professor of Medicine and Cell Biology Gorelick, Fred, USA, 03. – 09.07.1999

Symposien/Konferenzen:
1998 Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin, Stuttgart, 25-26 September
2000 Jahrestagung der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Ulm, 16-17 Juni

# Abteilung Innere Medizin II (Kardiologie, Angiologie und Pulmonologie)

## Prof. Dr. V. Hombach

## PD Dr. M. Kochs

**PD Dr. M. Giesler, Oberarzt PD Dr. H. Hanke, Oberarzt PD Dr. M. Höher,**
**Oberarzt Prof. Dr. W. Koenig, Oberarzt PD Dr. H. H. Osterhues** (bis Mai 2000),
**Oberarzt PD Dr. J. Waltenberger, Oberarzt PD Dr. P Weismüller** (bis April 1997)
**Oberarzt Dr. M. Hetzel**

Stichworte: Interventionelle Kardiologie, Herzklappenfehler, Echokardiographie, Doppler, Strömungsmechanik, Sexualhormone und Arteriosklerose, Restenose, intravasale Bestrahlung, intravaskulärer Ultraschall, hochverstärktes EKG, Inflammation, Infektion, Epidemiologie, arterielles Remodeling, Mikrozirkulation, Wachstumsfaktormodulation, Angiogenese, Arteriogenese, Atherogenese, Atemkondensat, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, inhalative Kortikosteroide, Elektrophysiologie, Hochfrequenzablation, Defibrillatortherapie, PPARs, C-reaktives Protein, terminaler Komplementkomplex, in-vitro-Modelle zur Atherogenese und Restenose

**Sonderforschungsbereich 451: Läsion und Reparation am kardiovaskulären System**. Der Abteilungsleiter Prof. Dr. med. V. Hombach steht dem Sonderforschungsbereich 451: ”Läsion und Reparation am kardiovaskulären System” als Sprecher vor. Seit 1999 werden in einem Forschungsverbund von 11 experimentellen und klinischen Projekten thematische Schwerpunkte aus den Bereichen Läsion und Entzündung (Chlamydieninfektion, Zytomegalie-Virus Infektion, G-Protein gekoppelte Rezeptoren, C-reaktives Protein, Komplement-Aktivierung) und Reparation und molekulare Mechanismen des Gewebeumbaus (VEGF, Endothelin, Brachytherapie, Apoptose-Signalwege) untersucht (DFG).

**Experimentelle und klinische Doppler-Echokardiographie**. Ziel ist die Erforschung und Weiterentwicklung von Methoden zur Quantifizierung des Flusses durch undichte oder verengte Herzklappen. Hierzu wurden Ultraschall-Doppler-Untersuchungen und Strömungsberechnungen mittels Finite-Volumen-Prinzip kombiniert eingesetzt (DFG, universitäre Mittel).

[1] Giesler M, Pfob A, Levine RA, Hombach V. Aortic regurgitant flow by color Doppler measurement of the local velocity 7mm above the leak orifice - part 1: in vitro regurgitant flow measurements. Z Kardiol 1999;88:631-639.

**Rolle von Sexualhormonen bei der Atherogenese**. Im Rahmen von verschiedenen experimentellen und klinischen Studien wurden die komplexen Wirkungen von Östrogenen und Androgenen im arteriellen Gefäßsystem untersucht. Durch Aufklärung der exakten molekularen Wirkmechanismen können im Weiteren möglicherweise neue therapeutische Ansätze bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung abgeleitet werden (ZEBET, Deutsche Herzstiftung, Ernst und Berta Grimmke Stiftung, universitäre Mittel, Industriemittel)

[2] Hanke H, Hanke S, Finking G, Muhic-Lohrer A, Mück AO, Schmahl FW, Haasis R, Hombach V: Different effects of estrogen and progesterone on experimental atherosclerosis in female versus male rabbits. Circulation 1996;94:175-181

**Interventionelle Therapie der Restenose – Pathophysiologie der Restenose**. Die primär erfolgreiche Ballondilatation von Koronarstenosen wird im Langzeitverlauf durch das Auftreten von Restenosen limitiert. Neben einer Reihe von experimentellen Arbeiten zur Pathophysiologie der Restenose nach Angioplastie, wurde zunächst experimentell, und darauf basierend dann in der klinischen ECRIS-Studie der Stellenwert einer intravasalen β-Bestrahlung mit Rhenium-188 untersucht. In weiteren klinischen Studien wurde der Nutzen einer Stent-Implantation nach Rekanalisation chronischer Koronarverschlüsse (SPACTO) sowie der fehlende Einfluss einer Heparinbeschichtung von Stents belegt (DFG, universitäre Mittel, Industriemittel).

[3] Höher M, Wöhrle J, Wohlfrom M, Hanke H, Voisard R, Osterhues HH, Kochs M, Reske SN, Hombach V, Kotzerke J: Intracoronary beta-irridation with a liquid (188)Re-filled balloon: Six-month results from a clinical savety and feasibility study. Circulation 2000;101:2355-2360

**Hochauflösendes EKG**. In Kooperation mit der Neuroinformatik und dem Zentralinstitut für Biomedizinische Technik wurden neue Verfahren (adaptive Filter, neuronale Netze) zur Identifikation und Klassifikation variabler Mikropotentiale innerhalb des QRS und der ST-Strecke entwickelt. In einer klinischen Studie an 960 Patienten über 2 Jahre wurde die Assoziation einer erhöhten Schlag-zu-Schlag Mikrovariabilität mit einer erhöhten Mortalität belegt.

[4] Kestler HA, Wöhrle J, Höher M: Cardiac vulnerability assessment from electrical microvariability of high-resolution electrocardiogram. Med Biol Eng Comput 2000;38:88-92

**Präventive Kardiologie**. Der Schwerpunkt liegt in der Erforschung der Bedeutung von Inflammation und Infektion bei kardiovaskulären Erkrankungen. In großen epidemiologischen und klinischen Studien an gesunden Bevölkerungsgruppen und auch bereits erkrankten Personen wurde der Stellenwert neuerer sensitiver und molekularer inflammatorischer, hämostaseologischer und infektionologischer Marker untersucht (.Ernst und Berta Grimmke Stiftung, universitäre Mittel, Industriemittel)

[5] Koenig W, Rothenbacher D, Hoffmeister A, Miller M, Bode G, Adler G, Hombach V, März W, Pepys MB, Brenner H: Infection with helicobacter pylori is not a major independent risk factor for stable coronary heart disease. Circulation 1999;100:2326-2331

**Diagnostische Methoden und neue therapeutische Ansätze bei Störungen der Mikrozirkulation**. Im Rahmen von verschiedenen klinischen Studien an Patienten mit Diabetes mellitus und anderen Mikrozirkulationsstörungen wurden die Kapillarpermeabilität und Erytrozytenflussgeschwindigleit quantifiziert sowie neue Methoden, wie Laserdoppler-Anemometrie und Kapillardichtemessung etabliert. Weiterführende Studien untersuchen darüber hinaus neue therapeutische Strategien bei angiologischen Problempatienten (Rudolf und Clothilde Eberhardt-Stiftung, universitäre Mittel, Industriemittel).

[6] Füssl R, Mintz G, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Leon MB: In Vivo Validation of Intravascular Ultrasound Length Measurements Using a Motorized Transducer Pullback System. Am J Cardiol 1996;77:1115-1118.

**Induktion von Angiogenese sowie Arteriogenese in der Behandlung ischämischer Herzerkrankungen**. Neben der Modulation von Wachstumsfaktoren unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen, wurden die molekularen Mechanismen regenerativer Prozesse im Gefäßsystem (Angiogenese und Arteriogenese) sowie bei Restenosen nach Angioplastie untersucht. Hierbei steht die zukünftige Entwicklung neuer diagnosischer und therapeutischer Ansatzpunkte bei kardiovaskulären Erkrankungen im Mittelpunkt (BMBF, German-Israel-Foundation, Dr. Mildred-Scheel-Stiftung, Fritz-Thyssen-Stiftung, Landesforschungsschwerpunkt Baden-Württemberg , IZKF Ulm, DFG, universitäre Mittel)

[7] Waltenberger J, Lange J, Kranz A: Vascular endothelial growth factor – induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus. A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. Circulation 2000;102:185-190

**Inhalative Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung.** Im Rahmen von klinischen Studien wurde der Stellenwert einer inhalativen Therapie mit Steroiden bei Patienten mit Chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung näher untersucht. Im Mittelpunkt des weiteren Interesses stehen dabei hauptsächlich inflammative Marker, Parameter der Lungenfunktion sowie die Lebensqualität (Industriemittel, universitäre Mittel).

[8] Hetzel J; Herb S; Hetzel M; Rusteberg T; KleiserG; Weber J; Kochs M; Hombach V: Microbiological studies of a nasal positive pressure respirator with and without a humidifier system. Wien-Med-Wochenschr. 1996; 146(13-14): 354-6.

**Diagnostik und interventionelle Behandlung von Herzrhythmusstörungen**. In experimentellen Untersuchungen an In-vitro-Modellen sowie im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien wurden neue interventionelle (Katheterablation) und chirurgische (Implantation von automatischen Defibrillatoren) Behandlungsverfahren untersucht (Landesforschungsschwerpunkt Baden-Württemberg, Industriemittel).

[9] S. Stiller, Grossmann G, Hombach V: Der plötzliche Herztod bei Patienten mit einem implantierten Cardioverter-Defibrillator. Herzschr Elektrophy 2001;12:39-50

**Stellenwert des nukleären Transkriptionsfaktor PPARα und -γ bei der Atherogenese.** Die Rolle des nukleären Transkriptionsfaktor PPARα und -γ in vaskulären Zellen und die Modulation der inflammatorischen Reaktion in der Gefäßwand bei der Atherogenese wurden in diesem Projekt bearbeitet. Ein wesentlicher Schwerpunkt liegt in Zukunft dabei auf der Bedeutung von PPARα und -γ bei der Entstehung von arteriosklerotischen Läsionen beim diabetischen Patienten (DFG, Else-Kröner-Fresenius-Stiftung).

[10] Marx N, Sukhova GK, Collins T, Libby P, Plutzky P: PPARa activators inhibit cytokine-induced vascular cell adhesion molecule 1 expression in human endothelial cells. Circulation 1999;99:3125- 3131

**Inflammation im kardiovaskulären System**. Die Rolle der humoralen Immunabwehr in der Genese der Arteriosklerose und der dilatativen Kardiomyopathie wurde im Rahmen dieses Schwerpunkts unserer Abteilung näher untersucht. Das C-reaktive Protein wurde als ein Molekül identifiziert, das aktiv in die Genese arteriosklerotischer Plaques involviert ist (DFG, Deutsche Herzstiftung, universitäre Mittel)

[11] Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J: C-reactive Protein in the arterial intima; role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:2094-2099

**Etablierung von komplexen in-vitro-Systemen für die Arterioskleroseforschung**. Als Basis für weiterführende Untersuchungen, auch für den Sonderforschungsbereich 451, wurden verschiedene animalische und humane in-vitro-Modelle etabliert. Besonders hervorzuheben ist dabei die Entwicklung eines komplexen Organkultursystems, welches ermöglicht, die Pathophysiologie von Atherogenese und den Prozess der Restenosierung nach Angioplastie auf molekularer Ebene weiter zu charakterisieren. Darüber hinaus wurde eine Reihe von therapeutischen Ansätzen an diesen Modellen bereits untersucht (DFG, universitäre Mittel, Industriemittel).

[12] Voisard R, v Eicken J, Baur R, Gschwend J, Wenderoth U, Kleinschmidt K, Hombach V, Höher M: A human arterial organ culture model of postangioplasty restenosis: results up to 56 days after ballooning. Atherosclerosis 1999;144:123-134

Kooperationen:

**Intern:**

Prof. Dr. K.-D. Spindler und PD. Dr. W. Weidemann, Abt. Allgemeine Zoologie und Endokrinologie: ”Androgene und Atherogenese”; Prof. Dr. J. Kotzerke: ”Intravasale Bestrahlung”; Prof. Dr. Günther Palm, Abt. Neuroinformatik: ”Neuronale Netze”; Dr. Sergio N. Erne, Zentralinstitut für Biomedizinische Technik der Universität Ulm, Prof. Mattfeldt, Abt. Pathologie: ”Angiogenese beim Mamma-Carzinom”; Prof. B.-O. Böhm, Abt. Innere Medizin I: ”VEGF-Spiegel beim Diabetes mellitus”; Prof. Dr. R. Brenner, Abt. für Orthopädie: ”Chemotaxis von Osteoblasten”; PD. Dr. M. Bachem, Abt. Klinische Chemie: ”PDGF und Pankreas”; PD. Dr. T. Seufferlein, Abt. Innere Medizin I: ”Onkogenese des Pankreas-Karzinom”; PD Dr. C. Beltinger, Kinderklinik: ”Endotheliale Vorläuferzellen”; PD. Dr. M. Beyer, Dr. T. Scheunert, Dr. J.v.Bonin, Abt. Herzchirurgie: ”Alternative Induktion der Angiogenese im ischämischen Herzen”; Prof. Dr. P. Gierschik, Abt. Pharmakologie, PD Dr. M. Lutz und PD Dr. T. Gress, Abt. Innere Medizin I: ”Signaltransduktion im Tumor-Endothel”

**National:**

Dr. A. Melling, Cauerstr. 4, Lehrstuhl für Strömungsmechanik (Direktor Prof. Dr. F. Durst), Technische Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Prof. Dr. F. W. Schmahl und Dr. U. Brehme, Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Tübingen: ”Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Östrogenen und Gestagenen im Gefäßsystem”; PD Dr. Dr. A. O. Mück und Dr. H. Seeger, Universitätsfrauenklinik der Universität Tübingen: ”Klinische Studien zur Wirkung von Östrogenen bei Frauen mit KHK”; ”Intravasale Bestrahlung”; Prof. Dr. H. Heinle, Physiologisches Institut I der Universität Tübingen: ”Funktionelle Untersuchungen zur Endothelfunktion”; ”Hochverstärktes EKG”; Dr. H. Löwel, A. Döring und M. Sund, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, Institut für Epidemiologie und MEDIS-Institut: ”WHO-Projekt MONICA-Augsburg”; Prof. Dr. H. Brenner, PD Dr Rothenbacher, Abteilung Epidemiologie, Deutsches Zentrum für Alternsforschung (DZFA) an der Universität Heidelberg: ”Zusammenhang zwischen verschiedenen Infektionen und der koronaren Herzerkrankung”; Prof. Dr. H. H. Höpp, Abt. Innere III, Uniklinik Köln: ”Intravaskulärer Ultraschall”; PD Dr. A. Störk, Innere Medizin, Karl-Olga-KH Stuttgart: ”Nicht-invasive Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit”; PD Dr. F.-D. Böhmer, Friedrich-Schiller-Univ. Jena: ”Wachstumsfaktor-Hemmung durch Tyrphostine”; Prof. Werner Risau †, Max-Planck-Inst. Bad Nauheim, Prof. Wolfgang Schaper, Max-Planck-Inst. Bad Nauheim, PD Dr. Christoph Dehio, University of Basel: ”Identifikation von VEGF-E”; Dr. Herbert Weich, GBF, Braunschweig: ”Lösliche VEGF-Rezeptoren”; PD Dr. Peter Boeckstegers, LMU, München: ”Therapeutische Angiogenese in vivo”; Dr. Peter Schulz, HNO, LMU, München: ”Angiogenese im Cholesteatom”; Prof. Dr. Dieter Heise, Fachbereich Feinwerktechnik, Fachhochschule Ulm: ”Atemgas-Analysen”; Prof. Alt, Prof. Stemberger, Technische Universität München: ” In-vitro-Modelle in der Arterioskleroseforschung”

**International:**

Prof. Peter Carmeliet, University of Leuven, Belgien: ”Biologie und molekulare Mechanismen in der PlGF-knock-out-Maus”; Dr. Jaques Huot, Université Laval, Quebec, Kanada: ”Signaltransduktion von VEGF”; Prof. Rubin Tuder, Univ. of Colorado, Denver, USA, Prof. Norbert Voelkel, Univ. of Colorado, Denver, USA, Prof. Phil Thorpe, SW-University, Dallas, USA: ”Rolle von VEGF beim Wachstum solider Tumoren”; Prof. Marina Ziche, University of Florence, Italien: ”Interferenzen der VEGF-Wirkung”; Prof. Moien Kanaan, University of Bethlehem, Palästina, Prof. Gershon Golomb, Hebräische Universität Jerusalem, Israel: ”Gentherapie der Restenose”; Kurt Ballmer-Hofer, The University of Zurich and the Paul Scherrer Institute, CH-5232 Villigen-PSI, Switzerland: ”HIV und Aktivierung der VEGF-Wirkung” Prof. Marco Presta, Universität Brescia, Italien: ”HIV-Signalling über VEGF-Rezeptoren”; Prof. Dr. Andre Schuh, University of Toronta, Toronto, Kanada: ”VEGF-Signalling”; Prof. Tomasi Galeotti, Catholic University, Rom, Italien: ”Rodox-Signalling und VEGF”; Dr. Nigel Mackman, The Scripps Research Institute, La Jolla, USA:”PPARs und Tissue Factor Expression in Monozyten”; Dr. D. Bowyer, Dep. of Pathology, University of Cambridge, UK: ”CRP, Komplement und Atherogenese”; Prof Pepys, Dr Hutchinson, Immunological Medicine Unit, Department of Medicine, Hammersmith Hospital, University of London: ”C-reaktives Protein als Praediktor kardiovaskulärer Ereignisse”; Prof. Carl-Henrik Heldin, Prof. Lena Claesson-Welsh, Ludwig Institute for Cancer Research, Uppsala, Schweden: ”Wachstumsfaktor-Signaltransduktion”; Dr. Shmuel Banai, Prof. Gershon Golomb, Prof. Alexander Levitzki, Hebräische Universität Jerusalem, Israel: ”Wachstumsfaktor-Hemmung durch Tyrphostine”;

Habilitationen:

1998 Hartmut Hanke: Experimentelle und klinische Befunde zur Wirkung von Östrogen und Progesteron bei der Atherogenese

1998 Johannes Waltenberger: Funktion und Regulation von Wachstumsfaktoren in der Gefäßwand: Implikationen für die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen

1999 Hans H. Osterhues: Herzfrequenzvariabilität: Differenzierter Einsatz von Time-Domain-Parametern zur Abgrenzung Herzkranker von Gesunden

2000 Martin Giesler: Bestimmung des Flusses durch undichte Herzklappen aus dem Farbdopplerechokardiographisch registrierten Geschwindigkeitsprofil der Flusskonvergenz-Region -Experimentelle und klinische Untersuchungen.

Dissertationen:

**WS 2000/2001:**

Partenheimer, Angelika: Untersuchung von Atemabhängigkeit und systolischer Dynamik des Trikuspidalregurgitationsflusses mittels Farbdopplerflusskonvergenzmethode

Schläger, Bernd: Elektrophysiologische Eigenschaften des Calcium-aktivierten Kalium-Kanals in menschlichen glatten Muskelzellen von koronaren Mediasegmenten und koronaren atherosklerotischen Plaques

Schöner, Ellen: Störungen der Schrittmacherfunktion bei Patienten mit Zweikammerherzschrittmachern: eine langzeitelektrokardiographische Studie

Heise, Nikolai: Wirkung von Nicanartine auf die Intimafläche und intimale Makrophagenakkumulation nach experimenteller Ballonangioplastie

Rist, Carsten: C-reaktives Protein und Arteriosklerose: Rolle der CRP-Rezeptor vermittelten Monozyten-Chemotaxis in der Genese arteriosklerotischer Plaques

**SS 2000:**

Maier, Jochen: Untersuchung über Kurz- und Langzeitresultate an 100 konsekutiv mit einem Coil-Stent versorgten Koronarläsionen

Kahn, Horst: Effekt von Östrogen auf vorbestehende atherosklerotische Plaques am Tiermodell

von Eicken, Jörn: Ein in vitro Restenose-Modell mit Nierenarteriensegmenten des Menschen

Schreckenbauer, Helmut: Einflüsse von d,I-Sotalol auf die Variabilität von Spätpotentialen im kontinuierlichen, hochauflösenden EKG: Relation zur antiarrhythmischen Einstellbarkeit ventrikulärer Tachykardien

Seibold, Wolfgang: Zeitlicher Verlauf der intimalen Proliferation und Apoptose nach experimenteller Ballonangioplastie

Brummer, Thomas: Erfahrungen mit einem frequenzadaptierenden Zwei-Sensor-Schrittmacher

Brausewetter, Florian: Kapillarpermeabilität bei Diabetes mellitus

**WS 1999/2000:**

Mayer, Brigitte: Die Wirkung von Captopril bei Patienten mit Belastungskoronarinsuffizienz

Imhof, Armin: Plasmaviskosität - Determinanten und regionale Unterschiede: Vergleich zweier bevölkerungsbezogener Stichproben mit hohem und mittlerem kardiovaskulärem Risiko ; Glasgow MONICA und MONICA - Augsburg

Gundlack, Jürgen: Einfluss von Platelet-Derived Growth Factor-BB auf Ca 2 + -aktivierte K + -Kanäle der humanen Endothelzellen der Umbilikalvene

Meyer, Axel: Über den Wandel in der stationären Krankenhausbehandlung: vergleichende Untersuchung in der Inneren Medizin eines Kreiskrankenhauses (Versorgungsstufe II) in den Jahren 1968 und 1990

Schwarz, Pascale: Wirkung von intravenös appliziertem Prostaglandin E1 auf die Mikrozirkulation bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit im Stadium II nach Fontaine: Untersuchung mittels Laser-Doppler-Flowmetrie, transcutaner Sauerstoffpartialdruckmessung und Bestimmung rheologischer Parameter

Xiong, Xianzhi: Untersuchungen zur Angiotensin II-induzierten Apoptose in humanen Endothelzellen

Pfob, Alexander: In vitro-Untersuchungen zur farbdopplerechokardiographischen Schweregradbestimmung der Aorteninsuffizienz

Krauss-Henkel, Ruth: Validisierung der Parameter zur lokalen Behandlung der Restenose nach experimenteller Ballonangioplastie

Pittner, Antje: Effekt der lokalen Applikation von Trapidil nach Ballonangioplastie an einem experimentellen Restenosemodell

Reinecker, Katja: Der Einfluss von basic Fibroblast Growth Factor und Insulin auf den Calcium-abhängigen Kalium-Kanal in glatten Muskelzellen der humanen koronaren Media und humaner koronarer atherosklerotischer Plaques

Kranz, Andrea (biol.hum.): Das Gefäßsystem als Zielorgan des Vaskulären Endothelialen Wachstumsfaktors-A ein Mediator der physiologischen und der pathologischen Angiogenese beim Menschen

**SS 1999:**

Grebe, Olaf: Elektive Stentimplantation nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie von chronischen Koronarverschlüssen: eine randomisierte, prospektive Studie mit quantitativer Koronarangiographie

Löffelhardt, Nikolaus: Einfluss des Betablockers Bisoprolol auf die körperliche Belastbarkeit und den respiratorischen Gasaustausch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

**WS 1998/1999:**

Harfmann, Rainer: Schlag-zu-Schlag Variabilität ventrikulärer Spätpotentiale bei Herzgesunden und bei kardiologischen Patienten mit und ohne ventrikulären [!] Tachykardien

Wöhrle, Jochen: Intrakoronare Angioskopie und Ultrasonographie vor und nach perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie

Thamasett, Stefan: Überprüfung der Effektivität eines nicht getesteten, fest eingestellten antitachykarden Stimulationsschemas zur Terminierung spontan auftretender ventrikulärer Tachykardien bei Patienten mit implantiertem Kardioverter Defibrillator

Janko, Sabine: Untersuchungen zum Einfluss des basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktors auf Calcium-aktivierte Kaliumkanäle

Kaya, Ziya: Trends bei der Implantation von Herzschrittmachern: Analyse eines 4-Jahres-Zeitraumes an 43.865 Patienten

Lang-Ruß, Susanne: Saisonale Variabilität hämorheologischer und hämostaseologischer Parameter sowie von Akute-Phase-Proteinen

Kroll, Jens (biol.hum.): Regulation der Endothelfunktion durch den Vaskulären Endothelialen Wachstumfaktor VEGF: Mechanismen der Signaltransduktion der VEGF-Rezeptoren KDR und Flt-1

Eick, Olaf (biol.hum.): Der Elektrodenkontakt am Herzgewebe während einer Hochfrequenzablation: klinische Bedeutung und Entwicklung einer Messmethode

**SS 1998:**

Hamm, Heinrich: Ein Prescreening-Modell für potentiell antimigratorisch wirksame Substanzen: Anwendungen für lokale Behandlungsstrategien zur Inhibition der Restenoseentwicklung nach koronarer Angioplasie

Riexinger, Monika: Dobutamin Stress Echokardiographie: eine Methode zur Beurteilung der Reversibilität regionaler Wandbewegungsstörungen nach Koronarangioplastie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Koschnick, Stefan: Stimulation und Inhibition des Wachstums von glatten Muskelzellen aus der koronaren Media des Menschen im direkten Transfilter-Co-Kultur-Modell

**WS 1997/1998:**

Rusteberg, Thomas: Compliance der nasalen Überdruckatmungstherapie sowie Vergleich der Wirkung von Warmluftbefeuchtern mit Wärme- und Feuchtigkeitsaustauschern bei Affektionen der Schleimhäute des Nasenrachenraumes infolge einer nasalen Überdruckatmungstherapie bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom

Hanzel, Stefan: Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

Leibig, Marcus: Grenzen der Signalmittelungstechnik bei der Registrierung menschlicher His-Bündel-Potentiale von der Körperoberfläche

Jensch, Verena: Ein koronares Organkulturmodell für Untersuchungen zur Pathophysiologie der Restenose nach Angioplasie

Mutter, Katja: Ventrikuläre Ektopien im Langzeit-Elektrokardiogramm im Vergleich zu anhaltenden Kammertachykardien bei Patienten mit lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen

Flämig, Günther: Protektiver Effekt von Calcitonin Gene-related Peptide (CGRP) bei der experimentellen chronischen TNB-Kolitis der Ratte

Maisenbacher, Dörthe: Kombinationstherapie von Captopril und Isosorbiddinitrat bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz auf dem Boden einer koronaren Herzerkrankung

Dränert, Florian: Etablierung eines Tiermodells zum Studium von in vivo Gentransferstrategien in den Ösophagus

Rothe, Nicole: Thrombolyse bei instabiler Angina pectoris: hämorheologische Parameter und klinische Ergebnisse

**SS 1997:**

Walter, Evelyn: Thrombose der tiefen Bein- und Beckenvenen – Ein Vergleich diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten, sowie eine Untersuchung von Faktoren, die das Therapieergebnis beeinflussen können

**WS 1996/1997:**

Sigel, Leonhard: Die dopplersonographische Druckgradientenbestimmung im Vergleich mit der Linksherz-katheteruntersuchung zur Schweregradeinschätzung von erworbenen valvulären Aortenstenosen unter Berücksichtigung der Schallkopfposition und des mittleren Gradienten: eine retrospektive Untersuchung an Patienten der Jahre 1989 - 1991 der Abteilung für Innere Medizin II der Universität Ulm

Ganschow, Uwe: Validierung eines digitalen, online analysierenden Langzeit-Elektrokardiographie-Systems

Küfer, Rainer: Zeitbereichs- und Frequenzzeitanalyse ventrikulärer Spätpotentiale im hochverstärkten Signalmittelungs-EKG

Hehr, Reinhard: Hämorheologische Effekte von Lovastatin bei primärer Hyperlipoproteinämie

Schubert, Ingrid: Osmotische Regulation der Aldosereduktase und Sorbitsynthese in Sammelrohrzellen der Nierenpapille (IMCD-Zellen)
Gelzenlichter, Michael: Therapieprinzipien bei Herzerkrankungen: Entwicklung und Gestaltung eines interaktiven und multimedialen Computerlernprogrammes für die Medizinerausbildung
Wagner, Martin: Etablierung und Charakterisierung molekularer Sonden zur Untersuchung der Enzyme des Sorbitstoffwechsels und ihrer Beeinflussung durch die extrazelluläre Osmolarität in der Rattenniere und in isolierten Sammelrohrzellen der inneren Medulla der Rattenniere
Bajtay, Dionyz: Farbdopplerechokardiographische Beurteilung der Aortenklappeninsuffizienz anhand des proximalen Geschwindigkeitsprofils
**SS 1996:**
Opatschek, Georg: Nutzen der Doppler-Echokardiographie auf der internistischen Aufnahme-/Intensivstation in der Diagnostik und Therapie der Lungenembolie
Möllmann, Elisabeth: Expression und Charakterisierung des Natrium-abhängigen und des Natrium-unabhängigen 4,4'-diisothiocyanostilbene-2,2'-disulfonic-acid-hemmbaren Sulfat-Transporters nach Injektion von messenger-Ribonucleinsäure aus Rattendarm in Xenopus Oozyten
Schmalz, Oliver: Pulmonale Hypertonie bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom
**WS 1995/1996:**
Haid, Johannes: Medikamentöse Lyse von Gallensteinen nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie: ein Vergleich Ursodesoxycholsäure/Chenodesoxycholsäure versus Ursodesoxycholsäure
Staub, Jens-Peter: Störungen der Mikrozirkulation bei Patienten mit Angina pectoris und freien epikardialen Kranzgefäßen: rheologische und szintigraphische Untersuchungen zum Syndrom der mikrovaskulären Angina
Krauss, Jochen: Evaluierung der doppelangulierten integrierten Single-Photon Emissions Computer-Tomographie (DA-ISPECT) zur nichtinvasiven Lokalisation des Ursprungs pathologischer Erregung im ventrikulären Herzmuskel von Schweinen
Nehmer, Christian: Einfluss von Fenofibrat auf Blutfließeigenschaften: Untersuchungen bei Patienten mit und ohne angiographisch gesicherte koronare Herzerkrankung
Hetzel, Jürgen: Wirksamkeit von Nitraten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf der Grundlage einer koronaren Herzerkrankung, die gleichzeitig eine Basistherapie mit dem ACE-Hemmer Captopril und Diuretika erhalten
Herb, Siegbert: Die hämodynamische Wirkung und antiischämische Effektivität von Atenolol, Nifedipin und deren Kombination bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris

Preise:
**1996:**
Dr. J. Torzewski: Oskar-Lapp-Preis der Deutschen Gesellschaft für Herz- und Kreislaufforschung
Dr. J. Waltenberger: Merckle Forschungspreis
Dr. H. Hanke: Posterpreis der Deutschen Röntgengesellschaft
**1997:**
Dr. J. Waltenberger: Eberhard-Betz-Preis der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung
Dr. J. Waltenberger: Heinz-Meise-Preis der Deutschen Herzstiftung
Dr. R. Voisard und R. Baur: Sonderpreis beim ”Riedel-de Haen Wettbewerb” des Verbandes Deutscher Biologen für das immunhistologische Bild: $\alpha$-Aktin
**1998:**
PD Dr. Waltenberger: Ludolf-Krehl-Posterpreis der Südwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin
PD Dr. Waltenberger: Präventionspreis der Deutschen Herzhilfe
**1999:**
Prof. Dr. W. Koenig: PRO CORDE-Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen e.V. (DGPR)
Dr. N. Marx: Forschungspreis der Deutschen Stiftung für Herzforschung
Dr. N. Marx: Servier Young Investigator Award
PD Dr. J. Waltenberger: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
PD Dr. J. Waltenberger: Wissenschaftspreis der Stadt Ulm
Dr. A. Kranz: Gotthardt-Schettler-Preis der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung
Dr. J. Kroll: Promotionspreis der Universitätsgesellschaft Ulm
**2000:**
D. J. Torzewski: Heinz-Meise-Preis der Deutschen Herzstiftung
Dr. N. Marx: W. H. Hauss-Preis der Deutschen Gesellschaft für Arterioskleroseforschung
Dr. N. Marx: Finalist of the Young Investigator Award Competition on Thrombosis der European Society of Cardiology

Dr. N. Marx: Förderpreis der Stiftung ”Der herzkranke Diabetiker”

Gastprofessuren:
1999 Frau Prof. Dr. G. Christiansen, Department of Medical Microbiology and Immunolgy, University of Aarhus, Denmark
2000 Herr Prof. Dr. C.-H. Heldin, Ludwig Institute for Cancer Research Biomedical Center, University of Upsala, Sweden
2000 Herr Prof. Dr. G. Born, William Harvey Research Institute, London, UK

Symposien, Konferenzen:
1. Third International Fibrinogen Symposium – Hemostasis, Inflammation and Cardiovascular Disease, Ulm, 3. und 4. 5. 1996
2. Schrittmacher-Jahrestagung der Arbeitsgruppen Herzschrittmacher und Arrhythmie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung, Ulm, 27.2. – 1.3.1997
3. Koronare Herzkrankheit, aktueller Stand und Perspektiven für Klinik und Forschung, Ulm, 28.10.1998
4. 1. Ulmer Elektrophysiologie-Symposium, Ulm, 23.1.1999
5. Workshop Gefäßbiologie und vaskuläre Medizin, Schloss Reisensburg, Günzburg, 30.11 – 1.12.1999
6. First International Russel-Ross-Symposium 2000 – Atherosklerosis at the Entry of the new Millenium: 7.Theories and Perspectives, Ulm, 31.5. – 3.6.2000
8. Workshop Gefäßbiologie und vaskuläre Medizin, Schloss Reisensburg, Günzburg, 1.12. – 2.12.200

# Sektion Nephrologie

## Prof. Dr. F. Keller

**PD Dr. P. Jehle, PD Dr. B. Zancker, Dr. D. Czock, Dr. M. Rasche, Dr. M. Riedel, Dr. Sylvia Stracke, Friedlinde Ernst, Ulla Häussler**

Stichworte: I.) Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Datenbasis
II.) Wachstumsfaktoren, Tubulus, Osteopathie, Diabetes mellitus

Ad I.) Erstellung einer Medikamentendatenbank zur Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz. Ziel ist die individualisierte Arzneimittel Dosierung. Wir haben dazu die Datenbasis NEPharm erstellt. Diese enthält 40.000 Eintragungen aus 3.000 wissenschaftlichen Publikationen, die zu 15.000 pharmakokinetischen Parametern für 2.500 Wirkstoffe statistisch vereinheitlicht wurden.

[1] Czock D, Giehl M, Keller F. A concept for pharmacokinetic-pharmacodynamic dosage adjustment in renal impairment: the case of aminoglycosides. Clin Pharmacokinet. 2000 Apr;38(4):367-75.
[2] Keller F, Frankewitsch T, Zellner D, Simon S, Czock D, Giehl M. Standardized structure and modular design of a pharmacokinetic database. Comput Methods Programs Biomed. 1998 Feb;55(2):107-15.

Ad II.) In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Bindung, Signaltransduktion, biologischer Wirkung und diagnostischer Wertigkeit von Wachstumsfaktoren an Modellen des akuten Nierenversagens und der renalen Osteopathie. Verbesserung der Therapie des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der diabetischen Nephropathie.

[3] Jehle PM, Ostertag A, Schulten K, Schulz W, Jehle DR, Stracke S, Fiedler R, Deuber HJ, Keller F, Boehm BO, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor system components in hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. Kidney Int. 2000 Feb;57(2):423-36.
[4] Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagendorn (NPH) insulin in pens. Lancet. 1999 Nov 6;354(9190):1604-7
[5] Stracke S, Ernst F, Jehle DR, Grunewald RW, Haller H, Keller F, Jehle PM: Differentiating and proliferative effects of HGF in renal proximal tubular cells are mediated via different signalling pathways. Nephrol Dial Transplant 13: 1398-1405, 1998

Finanzierung der Forschungsprojekte:
I .) Bis 1996 BMBF gefördert als Partner des Projektes WAIN im MEDWIS Verbund
1998 bis 2000 EU gefördert als CRAFT Projekt BMH4-CT98-9548
II.) 1996-1998, Uni Ulm, Bausteinprojekte
1998 - 1999 Landesforschungsschwerpunkt Baden-Württemberg: ”Modulation von Wachstumsfaktoren

als Therapieprinzip”
1997 Eli Lilly Deutschland, 1998 Deutsche Diabetes-Gesellschaft, 2000 Fresenius Medical Care

Kooperationen:
I.) Universität Groningen
Ass. Prof. Dr. Johannes H Proost, Prof. Dr. Dirk KF Meijer, University of Groningen, University Centre for Pharmacy, Department of Pharmacokinetics and Drug Delivery, Antonius Deusinglaan 1, 9713 AW Groningen. The Netherlands : PharmDIS Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drugs Information and Dosage Adjustment System
II.) Genzentrum, LMU München
Prof. Dr. Eckhard Wolf, Inhaber des Lehrstuhls für Molekulare Tierzucht und Haustiergenetik, Genzentrum, LMU München, Feodor-Lynen-Str.25, 81377 München: Erstellung und Charakterisierung Wachstumsfaktor-transgener Tiermodelle

Dissertationen:
1998 Martin Wagner, David Czock, Ulrich Schoell
1999 Stefan Willging, Heike Leonhardt-Huober
2000 Uwe Schmid, Vera Kommer, Aida Eren, Andreas Uhl, Peter Grein, Michaela Wagner, Sarah Weber

Habilitationen:
2000 Peter Jehle

Gastprofessoren:
1999 Prof. Dr. S. Mohan, University of Loma Linda, Loma Lind, Kalifornien, USA
2000 Prof. Dr. C. Conover, May Medical School & Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, USA

Preise:
1997 Sylvia King Preis der Deutschen Diabetes-Gesellschaft an P. Jehle

Symposien/Konferenzen:
Fachtagung ”Nephrologie, Ethik und Ziele der Medizin” 12. – 13. September, 1997, Ulm (veröffentlicht in: Nieren Hochdruckkrh 1998, 27: 151 – 211)

# Abteilung Innere Medizin III (Schwerpunkte Hämatologie, Onkologie, Rheumatologie und Infektionskrankheiten)

## Prof. Dr. H. Döhner

(ab September 1999)

## PD Dr. M. Bentz

**Prof. Dr. P. Kern**
**PD Dr. D. Bunjes, PD Dr. M. Grießhammer, PD Dr. W. Kern**

**Prof. em. Dr. H. Heimpel**

Stichwortverzeichnis: Leukämien, Lymphome, molekulare Diagnostik, allogene Blutstammzelltransplantation, Thrombozytenfunktion

Die wissenschaftliche Entwicklung der Abteilung Innere Medizin III wurde in den Jahren 1996 bis 1999 geprägt vom Wechsel der ärztlichen Leitung von Prof. Hermann Heimpel über Prof. Friedhelm Herrmann und Prof. Lothar Bergmann. In der Interimszeit von 1998 bis 1999 war es das Verdienst von Prof. Lothar Bergmann, dass in einer schwierigen Zeit der von Herrn Professor Heimpel begründete hohe klinische und wissenschaftliche Standard gewahrt werden konnte. Seit dem Amtsantritt von Prof. Hartmut Döhner im September 1999 wurden die klinischen und wissenschaftlichen Aktivitäten der Abteilung intensiviert und ausgebaut. Als neuer Schwerpunkt kam das Gebiet der Tumorgenetik hinzu, wobei sowohl grundlagenwissenschaftlich als auch

klinisch orientierte Projekte etabliert wurden. Daneben liegen weitere wissenschaftliche Schwerpunkte der Abteilung auf den Gebieten der Knochenmark- und Blutstammzell-Transplantation sowie der Hämostaseologie.

**Tumorgenetik**

Die Aktivitäten auf diesem Gebiet sind im Folgenden nach Krankheitsentitäten getrennt dargestellt:

*Akute myeloische Leukämie (AML):* Bei der AML wurde die 1993 initiierte multizentrische Therapiestudie AML-HD93 fortgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden bereits mehr als 800 Patienten behandelt. Kernstück der Studie ist die Stratifikation der Konsolidierungstherapie gemäß zytogenetischem Befund. Aufbauend auf dieser Studie wurden zwischenzeitlich zwei multizentrische Nachfolgestudien gestartet, AML-HD98-A für Patienten im Alter unter 60 Jahren und AML-HD-98-B für Patienten im Alter über 60 Jahren. Die Stratifikation nach zytogenetischem Befund wurde zwischenzeitlich von anderen Studiengruppen übernommen und hat sich als wichtigste prognostische Determinante bei der AML etabliert. Neben dieser klinischen Studie wurden innovative Technologieentwicklungen zur Verbesserung der molekularen Diagnostik und grundlagenwissenschaftlich orientierte Projekte zur Pathogenese der Erkrankung vorangetrieben. Exemplarisch sei hier die Entwicklung eines umfassenden Sondensatzes zur molekularzytogenetischen Diagnostik und positionelle Klonierungsprojekte zur Identifikation von Kandidatengenen genannt. Dabei konnten für die häufig von chromosomalen Aberrationen betroffenen Region von Chromosomen 7 detaillierte physikalische Karten erstellt und Mutationsanalysen von Kandidatengenen vorgenommen werden.

*Chronische lymphatische Leukämie (CLL):* Bei der CLL konnte aufbauend auf Vorarbeiten der Arbeitsgruppe in der Abteilung Innere Medizin III das zentrale Referenzlabor zur zytogenetischen und molekularen Diagnostik im Rahmen der bundesweiten multizentrischen Studien der Deutschen CLL Studiengruppe (DCLLSG) etabliert werden. Im Rahmen dieser Studien werden jährlich mehrere hundert CLL-Fälle molekularzytogenetisch untersucht. In einer aktuellen Arbeit der Abteilung konnte gezeigt werden, dass zytogenetische Aberrationen auch bei der CLL von erheblicher prognostischer Bedeutung sind. Definierte genetische Veränderungen wie die Deletion 11q konnten dabei mit bestimmten klinischen Manifestationen der Erkrankung korreliert werden. Derzeit wird die prognostische Bedeutung genomischer Aberrationen im Rahmen der DCLLSG Studien überprüft. Des weiteren wurden die am häufigsten von Aberrationen betroffenen Regionen der Chromosomen 11 und 13 durch detaillierte physikalische Kartierung auf molekularer Ebene charakterisiert. Dies führte zur Identifikation von Kandidatengenen in der Bande 13q14 und zum Nachweis der pathogenetischen Bedeutung des ATM Gens bei lymphoproliferativen Erkrankungen.

*Non-Hodgkin Lymphome (NHL):* Bei der heterogenen Gruppe der NHLs konnten Arbeiten der Abteilung zum besseren molekularen Verständnis und zur Klassifikation der Erkrankungen beitragen. Ermöglicht wurde dies insbesondere durch die Entwicklung einer molekularzytogenetischen Technik, der ”comparative genomic hybridization” (CGH), an der die Abteilung maßgeblich beteiligt war. Diese Technik erlaubt die umfassende molekularzytogenetische Analyse von Tumorzellen ohne auf Einzelzellisolation oder Chromosomengewinnung angewiesen zu sein. Erste Hinweise auf die prognostische Bedeutung der so erhobenen Befunde haben zur Integration der Abteilung als zentrales Referenzlabor im Rahmen der Therapiestudien der hochmaligen NHL (Prof. Pfreundschuh/Prof. Trümper) und follikulären NHL (Prof. Haas) geführt. Anhand des molekularzytogenetischen Profils konnten häufig von Aberrationen betroffene Regionen und pathogenetisch relevante Kandidatengene identifiziert werden. Bei der methodischen Weiterentwicklung der CGH war die Abteilung maßgeblich beteiligt an Pilotexperimenten der ”Microarray”- oder ”DNA-Chip”-Technologie. Diese Zukunftstechnologie wurde in Zusammenarbeit mit der Abteilung Innere Medizin I am Universitätsklinikum etabliert und wird derzeit weiterentwickelt.

**Knochenmark- und Blutstammzell-Transplantation**

Die Schwerpunkte der Forschung auf diesem Gebiet lagen in der Modifikation der Konditionierungstherapie vor allogener Blutstammzelltransplantation sowie der Manipulation des allogenen Transplantats.

Bei der Modifikation der Konditionierungstherapie vor allogener Blutstammzelltransplantation wurden vor allem zwei Konzepte verfolgt. Das erste Konzept ist die Intensivierung der Konditionierungstherapie mit Radioimmuntherapie. Hierbei werden CD66-Antikörper mit einem Radionuklid (Rhenium 188) gekoppelt. Dieser konjugierte Antikörper zeigt vor allem im Knochenmark eine starke Anreicherung und führt dadurch zu einer relativ selektiven Bestrahlung des Knochenmarks unter Schonung der übrigen inneren Organe. Mit dieser Strategie, für deren Entwicklung unsere Abteilung gemeinsam mit der Abt. Nuklearmedizin Pionierarbeiten leistete, werden Patienten mit Erkrankungen behandelt, die auch nach allogener Transplantation ein hohes Rückfallrisiko besitzen. Erste Daten deuten darauf hin, dass in der Tat eine Verbesserung des Therapieergebnisses bei diesen ungünstigen Patientengruppen gelingt. Das zweite Konzept ist die dosisreduzierte Chemo-Konditionierungstherapie für Patienten im höheren Lebensalter oder mit Begleiterkrankungen, bei denen sich die konventionelle hochdosierte Konditionierungstherapie aufgrund der hohen Mortalität durch diese Therapie verbietet. Das Ziel dieser Konditionierungstherapien ist es, das

Anwachsen der Spenderhämatopoese zu ermöglichen. Die allogene Transplantation nach derartigen Konditionierungsprotokollen führt im Patienten zu dem sogenannten Spender/Empfänger-Chimärismus, also dem Nebeneinander der Spender- und Empfängerhämatopoese. Nachdem dieser Chimärismus erreicht ist, kann durch Gabe von Spenderlymphozyten zum einen ein spezifischer immunologischer Effekt gegen den malignen Zellklon ausgelöst und zum anderen die patienteneigene Hämatopoese langsam zurückgedrängt werden.
Bei der Manipulation des allogenen Transplantats werden klinisch die Wirkung der T-Lymphozyten-Depletion mit positiver hochreiner Blutstammzellanreicherung oder CD52 Antikörper im Transplantat auf das Auftreten der Spender gegen Empfängerreaktion geprüft. Nach allogener Blutstammzelltransplantation stellt die chronischen Spender gegen Wirt Reaktion (GvHD) ein bezüglich Morbidität und Mortalität erhebliches Problem dar. Die T-Lymphozyten des Spenders im Transplantat stellen dabei das pathologische Agens dar. Durch die Reduktion der T-Lymphozyten im Transplantat kann die Inzidenz an chronischen Spendern gegen Wirt Reaktionen drastisch reduziert werden. Allerdings werden dabei auch die erwünschten Spender gegen Malignom Reaktion reduziert, was zu einer erhöhten Rate an Rezidiven nach allogener Transplantation mit T-Lymphozytendepletion führt. Deshalb ist es entscheidend, das Ausmaß der T-Lymphozytendepletion, die post transplantationem notwendige Immunsuppression und die Gabe von Spenderlymphozyten eng aufeinander abzustimmen.
Die Depletion von T-Lymphozyten im allogenen Transplantat führt zu einem ausgeprägten Immundefekt, der eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber Infektionen zur Folge hat. An erster Stelle ist hierbei die Reaktivierung des Cytomegalievirus zu nennen. Bei dem Schwerpunkt Immunrekonstitution nach allogener Transplantation mit T-Zell depletiertem Transplantat werden nach Transplantation spezifische CMV-reaktive T-Zellen nachgewiesen und mit dem klinischen und laborchemischen Verlauf der Patienten nach Transplantation korreliert. Das Ziel ist, spezifisch die Immunrekonstitution nach Transplantation zu verbessern.

**Hämostaseologie**
Schwerpunkt der Forschung in der Sektion Hämostaseologie sind durchflusszytometrische Funktionsuntersuchungen der Thrombozytenaktivierung. Hierbei wird die Oberflächenexpression von Proteinen, welche bei der Aktivierung vermehrt exprimiert werden, gemessen wie z. B. CD62P und CD63. Eine weitere Möglichkeit ist die Messung von Liganden-induzierten Konformationsänderungen bestimmter Oberflächenproteine (PAC1) und die Messung von gebundenen Aktivierungsproteinen (Thrombospondin an CD36). Eine weitere Methode der Bestimmung des Aktivierungsgrades von Thrombozyten liegt in der Möglichkeit, die Reaktivität von Thrombozyten auf Stimulation des Thrombin-Rezeptors zu untersuchen (Expressionszunahme von C62P nach TRAP-Stimulation). Diese Thrombozytenfunktionsuntersuchungen werden bei Patienten mit angeborener hämorrhagischer Diathese, wie z. B. bei den Hämophilie A- und B-Patienten durchgeführt. Darüber hinaus werden in einem gemeinsamen Projekt mit der Herzchirurgie der Universität Ulm die Veränderungen der Thrombozytenfunktion bei herzchirurgischen Eingriffen in einer Studie untersucht. Als erworbene Modellerkrankung einer Thrombozytenfunktionsstörung, die sowohl eine hämorrhagische als auch eine thrombophile Diathese aufweist, wird in einem weiteren Projekt die myeloproliferative Erkrankung essentielle Thrombozytämie untersucht. Für diesen Schwerpunkt besteht eine Förderung durch das BMBF im Rahmen des Netzwerks ”Akute Leukämien” (Teilprojekt 25).

Finanzierung:
Die Projekte werden wesentlich gefördert durch:
DFG (Normalverfahren und SFB 518 ”Entzündung, Regeneration und Transformation im Pankreas”);
EU; BMBF; Land Baden-Württemberg;
Stiftungen (Deutsche Krebshilfe; Robert Bosch-Stiftung; VW-Stiftung; Wilhelm-Sander Stiftung; Fritz Thyssen-Stiftung; José-Carreras-Leukämie-Stiftung; Novartis-Stiftung; Leukemia Society of America; Alexander von Humboldt-Stiftung)
Industriemittel (z.B. Hoffmann La Roche; Orgamed; Pharmacia; Schering-Plough; Carl Zeiss, Jena);

Habilitationen 1996 bis 2000:
1996 Späth-Schwalbe, Ernst: Untersuchungen zur Regulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse beim Menschen
1996 Hertenstein, Bernd: Allogene Knochenmarktransplantation bei hämatologischen Neoplasien: Untersuchung zur Inzidenz, Diagnostik und Therapie von therapieassoziierten Komplikationen und Rezidiven
1996 Bunjes, Donald: Untersuchungen zur Rolle von T-Zellsubpopulationen und natürlichen Killerzellen in der Pathogenese von Transplantatversagen, Graft-versus-Host Erkrankung und Graft-versus-Leukämie Effekt nach allogener Knochenmarktransplantation
1996 Heil, Gerhard: Die akuten myeloischen Leukämien des Erwachsenen

Evidenz für eine heterogene Entität auf der Basis ultrastuktureller, molekularbiologischer und klinischer Untersuchungen

1996 Licht, Thomas: Das MDR-1-Gen: Untersuchungen zur Induktion und Modulation der pleiotropen Zytostatikaresistenz in Tumorzellen und zum retroviralen Gentransfer in hämatopoietischen Stammzellen

1997 Bentz, Martin: Molekularzytogenetische Methoden zur Diagnose chromosomaler Aberrationen bei Leukämien und Lymphomen

1998 Raghavachar, Aruna: Stimulation der eosinophilen Granulopoese durch T-Lymphozyten: Experimentelle und klinische Untersuchungen bei idiopathischem hypereosinophilen Syndrom

Dissertationen:
Aufgrund des hohen Personalwechsels vor dem Dienstantritt von Herrn Professor Döhner, stehen die Titel der Dissertationen nicht zur Verfügung. Es liegen allerdings Zahlen vor, wie viele Dissertationen in den Jahren 1996 bis 2000 aus der Abteilung hervorgegangen sind. Diese sind wie folgt:
1996: 8
1997: 5
1998: 8
1999: 6
2000: 7

Symposien:

1998 Heparin-induzierte Thrombozytopenie: Aktueller Stand der Diagnostik und der Behandlung mit Lepirudin, Ulm 01.07.1998.

1999 Symposium der Deutschen Hämophilie Gesellschaft (DHG) und des Hämophiliezentrums Ulm, 18.09.1999

2000 Workshop ”Genetics and Immunology of Aggressive Non-Hodgkin´s Lymphoma” im Rahmen des Kongresses Lymphoma 2000, Saarbrücken, 24.9.2000.

# Sektion Infektiologie und Klinische Immunologie

## Prof. Dr. P. Kern

**J. Bohnert, K. de With, A. Engel, B. Grüner, M. Heiss, A. Jellen-Ritter, L. Jenne, B. Jensen, W.V. Kern, J. Kilwinski, B. Manfras, P. Radloff, S. Reuter, N. Rinaldi, S. Schöninger, S. Stracke, J. Thomsen, N. Wellinghausen, J. Westermayer**

Stichworte: Klinische Infektiologie, Tropenmedizin, Parasitologie, Reisemedizin, Klinische Therapiestudien, antimikrobielle Therapie, Onkologie, HIV/AIDS, Echinokokkose, Malaria, Infektionsepidemiologie, Infektionsimmunologie, Europäisches Echinokokkose-Register, *Echinococcus multilocularis*-Infektion

Im Berichtszeitraum waren die Arbeitsgruppen der Sektion in mehreren Gebieten aktiv. Eng verbunden mit den klinischen Aufgaben in klinischer Infektiologie standen Therapiestudien zur antimikrobiellen Therapie im Mittelpunkt und infektionsepidemiologische Projekte.

[1] Cometta A, Calandra T, Gaya H, Zinner SH, Be Bock R, Del Favero A, Bucaneve G, Crokaert F, Kern WV, Klastersky J, Langenaeken J, Micozzi A, Padmos A, Paesmans B, Viscoli C, Glauser MP, The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the EORTC, and the GIMEMA Infection Program Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother 40: 1108-15, 1996.

[2] Cometta A, Viscoli C, Castagnola E, Massimo L, Giacchino R, Gibson B, Giacchino M, Balbo L, Engelhard D, Shapiro M, Amsallem D, Estavoyer JM, Ferster A, Glauser A, for the International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the EORTC, and the GIMEMA Infection Program.Empirical treatment of fever in neutropenic children: the role of the carbapenems. Pediatr Infect Dis J 15: 744-8, 1996.

[3] WHO Informal Working Groups on Echinococcosis. Guidelines for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. WHO Bulletin, 74: 231-242, 1996.

[4] Vogel J, Görich J, Kramme E, Merkle E, Sokiranski R, Kern P, Brambs HJ. Alveolar echinococcosis of the liver: percutaneous stent therapy in budd-chiari syndrome. Gut, 39: 762-764, 1996.

[5] Goebel FD, Goldstein D, Goos M, Jablonowski H, Stewart JS et al, Kern P inter al. Efficacy and safety of Stealth liposomal doxorubicin in AIDS-related Kaposi’s sarcoma. Br J Cancer 73; 989-94, 1996.

[6] Kern WV, Maute B, Engel A, Heil G, Kern P. Piperacillin-tazobactam plus netilmicin as empirical thera-py in adult patients with acute leukemia, neutropenia, and fever. Single center experience and comparison with piperacillin plus netilmicin. Current Therapeutic Research 58: 56-69, 1997.

[7] Hemmer CJ, Hort G, Chiwakata C, Seitz R, Egbring R, Gaus W, Nawroth PP, Kern P, Dietrich M. Pentoxifylline does not affect tumor necrosis factor levels or outcome in human falciparum malaria: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical study. Am J Trop Med Hyg 56: 397-403, 1997.

[8] Wagner D, Königer J, Kern WV, Kern P.Prospective detection of Pneumocystis carinii DNA by polymerase chain reaction in serum of immunosuppressed patients. Scand J Infect Dis 29: 159-64, 1997.

[9] Merkle E, Kramme E, Vogel J, Krämer S, Schulte M, Usadel S, Kern P, Brambs HJ. Bone and soft tissue manifestations of alveolar echinococcosis. Skeletal Radiol 26: 289-92, 1997.

[10] Merkle E, Schulte M, Vogel J, Tomczak R, Rieber A, Kern P, Goerich J, Brambs HJ, Sokiranski R. Musculoskeletal involvement in cystic echinococcosis. Report of eight cases and review of the literature. Am J Roentgenol 168: 1531-4, 1997.

[11] Heidegger S, Mattfeldt T, Rieber A, Wikstroem M, Kern P, Kern W, Schreiber H. Orbito-sphenoidal Aspergillus infection mimicking cluster headache: a case report. Cephalalgia 17: 676-9, 1997.

[12] Rehwagen K, Kolokythas O, Kern P, Merkle EM. Cystic echinococcosis of the hip. Röntgenpraxis 50: 128-9, 1997.

[13] Trautmann M, Kainer D, Kern WV, Oethinger M, Wiedeck H, Ohgke H, Marre R. Computergestützte, prospektive Erfassung nosokomialer Septikämien in einem Universitätsklinikum. Hyg Med 22: 467-73, 1997.

[14] Engel A, Mack E, Kern P, Kern WV. Analysis of interleukin-8, interleukin-6 and c-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients. Infection 26: 15-18, 1998.

[15] Jenne L, Kilwinski J, Radloff P, Scheffold W, Kern P. Clinical efficacy and immunological alternations of IFN-γ therapy in alveolar echinococcosis. Clin Infect Dis 26: 492-4, 1998.

[16] Bresson-Hadni S, Beurton I, Bartholomot B, Vuitton DA, Kern P, Mantion G, Miguet JP. Alveolar Echinococcosis. Hepatology 27: 1453, 1998.

[17] Philipps J, Radloff P, Wernsdorfer WH, Kremsner PG. Follow up the susceptibility of Plasmodium falciparum to antimalarials in Gabon. Am J Trop Med Hyg 58: 612-8, 1998.

[18] Reuter S, Kratzer W, Kurz S, Wellinghausen N, Kern P. Langzeittherapie der alveolären Echinokokkose mit Benzimidazolen: eine prospektive Langzeituntersuchung. Med Klinik 93: 463-7, 1998.

[19] Bangerter M, Griesshammer M, Tirpitz C, Krauter J, Heil G, Hafner M, Kern WV, Heiss M, Kern P. Myelodysplastic syndrome with monosomy 7 after immunsuppressive therapy in Behcet's disease. Scand J Rheumatol 28:117-9, 1999.

[20] Brehm K, Kern P, Hubert K, Frosch M. Echinococcosis from every angle. Parasitol Today 15: 351-2, 1999.

[21] Reuter S, Schirrmeister H, Kratzer W, Dreweck C, Reske SN, Kern P. Pericystic metabolic activity in alveolar echinococcosis: assessment and follow-up by positron-emission-tomography (PET). Clin Inf Dis 29: 1157-63, 1999.

[22] Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. Scand J Infect Dis 31: 185-89, 1999.

[23] Romig T, Kratzer W, Kimmig P, Frosch M, Gaus W, Flegel WA, Gottstein B, Lucius R, Beckh KH, Kern P for the Römerstein Study Group. An epidemiological survey of human alveolar echinococcosis in southwestern Germany. Am J Trop Med 61 (4): 566-73,1999.

[24] Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, Trittin A, Kern WV, Boenisch O, Bosse D, Lenz K, Ludwig WD, Hiddemann W, Siegert W, Beyer J. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infection during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. Blood 93: 3654-61, 1999.

[25] Kern WV. Modifications of therapy. Int J Antimicrob Agents 16: 139-41, 2000

[26] Preclik G, Grune S, Leser HG, Lebherz J, Heldwein W, Machka K, Holstege A, Kern WV. Prospective, randomised, double blind trial of prophylaxis with single dose of co-amoxiclav before percutaneous endoscopic gastrosstomy. Brit Med J 319: 881-4, 1999.

[27] Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotheapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 341: 312-8, 1999

[28] Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K, Kratzer W, Kern P. Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. J Antimicrob Chemother 46: 451-6, 2000.

[29] Kern WV, Rose AD, Hay B, Muche R, Fraunk U and the Baden-Württemberg Interuniversity Study Group. Antimicrobial Expenditures and Usage at Four University Hospitals. Infection 29: 127-137, 2001
[30] Reuter S, Seitz HM, Kern P, Junghanss T. Extrahepatic alveolar echinococcosis without liver involve-ment: a rare manifestation. Infection 28: 187-92, 2000.
[31] Heinemann M, Kern WV, Bunjes D, Marre R, Essig A. Severe chlamydia pneumoniae infection in patients with neutropenia: case reports and literature review. Clin Infect Dis 31: 181-4, 2000.
[32] Hebart J. Loffler J, Meisner C, Serey F, Schmidt D, Bohme A, Martin H, Engel A, Bunjes D, Kern WV, Schumacher U, Kanz L, Einsele H. Early detection of aspergillus infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening. J Infect Dis 181: 1713-9, 2000.
[33] Wellinghausen N, Kern P, Kern WV. Immunotherapy of two patients with hyper-IgE syndrome with recombinant granulocyte colony stimulating factor and polyvalent gammaglobulin. Int J Immunother, Suppl XVI: 27-33, 2000.
[34] Buttenschoen K, Schorcht P, Reuter S, Buttenschoen C, Kern P, Beger HG. Die chirurgische Therapie der alveolären Echinokokkose und deren Langzeitergebnisse. Chirurg 72: 566-572, 2001.
[35] Kern WV, Heiss M, Steinbach G. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empiric monotherapy versus combination therapy. Clin Infect Dis 32: 832-835, 2001.
[36] Reuter S, Nüssle K, Kolokythas O, Haug U, Rieber A, Kern P, Kratzer W. Alveolar Echinococcosis: A Comparative Study of Three Imaging Techniques. Infection 29: 119-125, 2001.
[37] Kern P, Reuter S, Buttenschoen K, Kratzer W. Diagnostik der zystischen Echinokokkose. Deutsche Med. Wochenschr. 126: 20-26, 2001.
[38] Kern P, Reuter S, Buttenschoen K, Kratzer W. Therapie der zystischen Echinokokkose. Deutsche Med. Wochenschr. 126: 51-54, 2001.

Projektthemen aus der Infektionsepidemiologie und zu Resistenzmechanismen

[1] Oethinger M, Conrad S, Kaifel K, Cometta A, Bille J, Klotz G, Glauser MP, Marre R, The International Antimicrobial Therapie Cooperation Group of the EORTC, Kern WV. Molecular epidemiology of Fluorochinolone-resistant Echerichia coli bloodstream isolates from patients admitted to european cancer centers. Antimicrob Agents Chemother 40: 387-392, 1996.
[2] Conrads S, Oethinger M, Kaifel K, Klotz G, Marre R, Kern WV. gyrA mutations in high-level fluoro-chinolone-resistant clinical isolates of Escherichia coli. J Antimicrob Chemother 38: 443-55, 1996.
[3] Kern WV, Oristrell J, Segura-Porta F, Kern P. Release of tumor necrosis factor soluble receptors in mediterranean spotted fever rickettsiosis. Clin Diagn Lab Immunol, 3: 233-235, 1996.
[4] Engel A, Kern WV, Kern P. Levels of cytokines and cytokine inhibitors in the neutropenic patients with α-streptococcal shock syndrome. Clin Infect Dis, 23: 785-789, 1996.
[5] Fauser S, Kern P. T-lymphocyte cytokine mRNA expression in cystic echinococcosis. Acta Tropica 64: 35-51, 1997.
[6] Jenne L, Kilwinski J, Scheffold W, Kern P. IL-5 expressed by CD4+-lymphocytes from Echinococcus multilocularis infected patients. Clin Exp Immunol 109: 90-97, 1997.
[7] Munk ME, Kern P, Kaufmann SHE. Human CD30+ cells induced by Mycobacterium tuberculosis and present in tuberculosis lesions. Int Immunol 9: 713-20, 1997.
[8] Dreweck CM, Lüder CGK, Soboslay PT, Kern P. Subclass-specific serological reactivity and IgG4-specific antigen recognition in human echinococcosis. Trop Med Int Health 2: 779-787, 1997
[9] Kern WV. Epidemiology of fluorochinolone-resistant Escherichia coli among neutropenic cancer patients .Clin Infect Dis 27: 235-7, 1998.
[10] Oethinger M, Kern WV, Goldmann JD, Levy SB. Association of organic solvent tolerance and fluoro-chinolone resistance in clinical isolates of Escherichia coli. J Antimicrob Chemother 41: 111-4, 1998.
[11] Oethinger M, Podglajen I, Kern WV, Levy SB. Overexpression of the marA or soxS regulatory gene in clinical topoisomerase mutants of Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 42: 2089-94, 1998.
[12] Oethinger M, Jellen-Ritter A, Conrad S, Marre R, Kern WV. Colonization and infection with fluoro-chinolone-resistant Escherichia coli among cancer patients: clonal analysis. Infection 26: 379-84, 1998.
[13] Eiermann TH, Bettens F, Tiberghien P, Schmitz K, Beurton I, Bresson-Hadni S, Ammann RW, Gold-mann SF, Vuitton DA, Kern P. HLA and alveolar echinococcosis. Tissue Antigens 52: 124-9, 1998.
[14] Rinaldi N, Barth TFE, Weis D, Schwarz-Eywill M, Pezzutto A, Lukoschek M, Brocai D, Brado B. Loss of laminin and of the α6 integrin subunit in rheumatoid synovia in situ and cytokine-related down-regu-lation of α6 on fibroblast-like synoviocytes from rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 57: 559-65, 1998.

[15] Kilwinski J, Berger T, Mpalaskas J, Reuter S, Flick W, Kern P. Expression of CD30 mRNA, CD30L mRNA and a variant form of CD30 mRNA in restimulated PBMC of patients with helminthic infections resembling a Th2 disease. Clin Exp Immunol 115: 114-9, 1999.
[16] Wellinghausen N, Jöchle W, Reuter S, Flegel WA, Grünert A, Kern P. Zinc status in patients with alveolar echinococcosis is related to disease progression. Parasite Immunology 21: 237-41, 1999.
[17] Kilwinski J, Jenne L, Jellen-Ritter A, Radloff PD, Flick W, Kern P. T-lymphocyte cytokine profile at the single cell level in alveolar echinococcosis. Cytokine 11: 373 –81, 1999.
[18] Wellinghausen N, Gebert P, Kern P. Interleukin (IL)-4, IL-10 and IL-12 profile in serum of patients with alveolar echinococcosis. Acta Tropica 73: 165-74, 1999.
[19] Dreweck CM, Soboslay PT, Schulz-Key H, Gottstein B, Kern P. Cytokine and chemokine secretion by human peripheral blood cells in response to viable Echinococcus multilocularis metacestode vesicles. Parasite Immunology 21: 433-38, 1999.
[20] Wellinghausen N, Kern WV, Jöchle W, Kern P. Zinc serum levels in human immunodeficiency virus-infected patients in relation to immunological status. Biol Trace Elem Res 73: 79, 2000.
[21] Kern P, Dietrich M, Hemmer C, Wellinghausen N. Increased levels of soluble FAS ligand in serum in Plasmodium falciparum malaria. Infect Immun 68: 3061-3, 2000.
[22] Kern P, Kron M, Hiesche K. Measurement of antinuclear antibodies: assessment of different test systems. Clin Diagn Lab Immunol 7: 72-8, 2000.
[23] Kern WV, Oethinger M, Jellen-Ritter A, Levy SB. Non-target gene mutations in the development of fluorochinolone resistance in Escherichia coli. Antimicrob Agents Chemother 44: 814-20, 2000.
[24] Oethinger M, Kern WV, Jellen-Ritter A, McMurry LM, Levy SB. Ineffectiveness of topoisomerase mutations in mediating clinically significant fluorochinolone resistance Escherichia coli in the absence of the ArcAB efflux pump. Antimicrob Agents Chemother 44: 10-3, 2000.
[25] Jellen-Ritter A, Kern WV. Enhanced expression of the multidrug efflux pumps ArcAB and ArcEF associated with insertion element transposition in Escherichia coli muta selected with a fluorochinolone. Antimicrob Agents Chemother 45: 1467-1472, 2001.
[26] Wellinghausen N, Kern P. A new immunoCAP assay for detection of Echinococcus multilocularis-specific IgE. Acta Tropica 79: 123-127, 2001.
[27] Gansauge F, Gansauge S, Eh M, Schlosser W, Ramadani M, Kern P, Link KH, Beger HG. Distributional and functional alternations of immunocompetent peripheral blood lymphocytes in patients with chronic pancreatitis: Ann Surg 233: 365-370, 2001.
[28] Jenne L, Arrighi JF, Sauter B, Kern P. Dendritic cells pulsed with unfractionated helminthic proteins to generate antiparasitic CTL. Parasite Immunology 23: 195-201, 2001.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG Ke 282/6-2 ”Immunologische Mechanismen der Persistenz von *Echinococcus multilocularis* in der Leber des Menschen”, DFG 282/6-3 ”Persistenz von *Echinococcus multilocularis* Metazestoden in der Leber des Menschen: In-vitro und in-vivo Untersuchungen zur Modulation der Immunantwort durch den Parasiten”, DFG Ke 700/1-2 ”Faktoren der Entwicklung klinischer hochgradiger Fluorochinolon-Resistenz bei *Escherichia coli*”), IZKF Ulm (Teilprojekt A 1/3 ”Analyse von Phänotyp und Funktion der alveolären Lymphozyten und Makrophagen bei interstitiellen Lungenerkrankungen und Bedeutung und Funktion Killer- und natürlicher T-Killer-Zellen sowie Expression und Regulation killerinhibitorischer Rezeptoren im mukosalen Immunsystem"), European Commission DG V/F $N^0$ 97 202398 05F01 (EurEchinoReg European Network Concerted Surveillance of Alveolar Echinococcosis), Forschungs- und Lehrfond der Medizinischen Fakultät, Hochschulsonderprogramm HSP III (Produktion der Matrixproteine Laminin und Kollagen Typ IV durch Synoviozyten), Landesprogramm ”Virtuelle Hochschule Baden-Württemberg” (Die virtuelle Poliklinik (Docs’n Drugs), Teilprojekt Medizin), EurEchinoRisk QLRT-2000-01995, Landesprogramm Bündnis für Lehre ”Innovative Projekte in der Lehre” an den Universitäten Ulm und Heidelberg

Kooperationen:
Prof. Altintas, Izmir-Turkey; Dr. Ammon, Berlin-Germany; Prof. Auer, Wien-Austria; Prof. Benagiano, Rome-Italy; Prof. Burger, Berlin-Germany; Prof. Carlier, Bruxelles-Belgium; Prof. Conraths, Wusterhausen-Germany; Prof. Craig, Salford-UK; Prof. Dr. Deplazes, Zürich-Switzerland; Prof. Dubinsky, Kosice-Slovak Republic; Dr. Ende, Stuttgart-Hohenheim, Germany; Prof. Giraudoux, Besançon-France; Prof. Gottstein, Bern-Switzerland; Dr. Horak, Pilsen, Czech Republik; Dr. König, Freising-Germany; Prof. Kromhout, Bilthoven-Netherlands; Prof. Mackenstedt, Stuttgart-Hohenheim Germany; Prof. Malczewski, Warsaw-Poland; Dr. Martinek, Pilsen-Czech Republic; Prof. Mettenleiter, Wusterhausen-Germany; Mr. Miley, Salford-UK; Dr. von Nickisch-Rosenegk, Berlin-Germany; Prof. Oytana, Besançon-France; Prof. Petavy, Lyon-France; Dr. Pozio, Rom-Italy;

Prof. Prosl, Wien-Austria; Prof. Remilleux, Lyon-France; Dr. Romig, Stuttgart-Hohenheim Germany; Prof. Selbitz, Rosslau-Germany; Dr. Siracusana, Roma-Italy; Dr. van der Giessen, Bilhoven-Netherlands; Dr. Will, Leverkusen-Germany; Prof. Vuitton, Besançon-France.

Dissertationen:
1996 Hiller, Gertrud: Die Hepatitis-B-Schutzimpfung bei Ulmer Medizinstudenten: Einflussfaktoren auf den Impferfolg
1997 Schmitz, Katja: Die Assoziation von humanen Leukozytenantigenen (HLA) mit dem Krankheitsverlauf der alveolären Echinokokkose
1999 Fauser, Susanne: Untersuchungen der Zytokin-mRNA-Expression durch T-Lymphozyten bei zystischer Echinokokkose
1999 Mack, Esther: Wertigkeit von IL-6 und CRP-Serumspiegeln zur Vorhersage von Fieber, gramnegativer Bakteriämie und kompliziertem Verlauf von Infektionen bei neutropenischen Patienten
2000 Schmoldt, S: Die Bedeutung des *mar*RAB-Regulons und verschiedener Efflux-Systeme für die Fluorochinolonresistenz bei *Escherichia coli*
2000 Westermayer, Johannes: Prognostische Laborparameter im Verlauf der HIV-Infektion
2000 Kurz, Sabine: Alveoläre Echinokokkose: Entwicklung einer Klassifikation in Anlehnung an das TNM-System

Gastprofessoren:
1996 Dr. J. Dixon, Liverpool, England
1997 Prof. Dr. F. Antunes, Lissabon, Portugal

Symposien/Konferenzen
Forum Infektionskrankheiten: Malaria, 17. April 1996
Forum Infektionskrankheiten: FMSE und Lyme, 16. April 1997
European Network for Concerted Surveillance of Alveolar Echinococcosis (AE), Second meeting of the centers working in the ”EurEchinoReg”, Schloss Reisensburg 12-14 November 1998

# Abteilung Transfusionsmedizin

## Prof. Dr. B. Kubanek

Stichworte: Alleldifferenzen, angeborene humane Defekte des Immunsystems, Blutkomponenten- und Stammzellpräparation, Blutprodukte, Blutstammzelltransplantation, dendritische Zellen, Epidemiologie HCV, erythrozytäre Antigene, Erythrozytenmembran, humane monoklonale Antikörper, Gentherapie, hämopoetische/lymphopoetische Differenzierung, HCV, HLA-Klasse-II, Hüllproteine HCV, molekulare chromosomale Struktur von "Gen-Clustern", molekulare Genotypisierung, molekulare Polymorphismen in der Population, NK-Zellen, Qualitätskontrolle, Qualitätssicherung, *RHCE*, *RHD*, SCID Transplantation, Transportproteine, zelluläre Immuntherapie

*Immunhämatologie, Molekulare Charakterisierung des Rhesus-Genlokus (PD Dr. Willy A. Flegel, PD Dr. Franz F. Wagner):* Ziel ist die Erforschung des molekularen Polymorphismus im *Rhesus*-Genlokus auf dem kurzen Arm des Chromosoms 1. Unsere Ergebnisse erlaubten die Entwicklung und Validierung molekularbiologischer Diagnostik von Blutgruppenantigenen; wir etablierten eine rationale Basis für verbesserte Therapiestrategien in der Routineanwendung.
Wir beschrieben die Struktur des Genlokus, die die Gene *RHD*, *RHCE* und *SMP1* umfasst. Die beiden *Rhesus*-Gene, *RHD* und *RHCE*, sind auf dem Chromosom entgegengesetzt orientiert. Zwei hochhomologe Strukturen, sogenannte *"Rhesus-Boxen"*, rahmen das *RHD*-Gen ein und waren im Zusammenhang mit einem "unequal crossing over" ursächlich für die *Rhesus D*-Gen-Deletion, die den häufigsten *Rhesus*-Haplotyp in der europäischen Bevölkerung ausmacht. Die Ergebnisse sind von grundsätzlicher Bedeutung für Genotypisierungsverfahren für *Rhesus* und ähnliche, häufig vorkommende "Gen-Cluster".

[1] Wagner F.F., Flegel W.A.: Polymorphism of the *h* allele and the population frequency of sporadic nonfunctional alleles. Transfusion 37: 284-290, 1997
[2] Wagner F.F., Gassner C., Müller T.H., Schönitzer D., Schunter F., Flegel W.A.: Rhesus D category VI is caused by three independent molecular events leading to distinct immunohematologic features. Blood 91: 2157-2168, 1998

[3] Flegel W.A., Wagner F.F, Müller T.H., Gassner C.: Rh phenotype prediction by DNA typing and its application to practice. Transfus. Med. 8:281-302, 1998
[4] Wagner F.F., Gassner C., Müller T.H., Schönitzer D., Schunter F., Flegel W.A.: Molecular basis of weak D phenotypes. Blood 93: 385-393, 1999
[5] Flegel W.A., Besenfelder W., Wagner F.F.: Predicting a donor's likelihood of donating within a preselected time interval. Transfus. Med. 10:181-192, 2000
[6] Wagner F.F., Flegel W.A.: *RHD* gene deletion occurred in the *Rhesus box*. Blood 95:3662-3668, 2000
[7] Flegel W.A., Khull S.R., Wagner F.F.: Primary anti-D immunization by weak D type 2 RBCs. Transfusion 40:428-434, 2000
[8] Wagner F.F., Frohmajer A., Ladewig B., Eicher N.I., Lonicer C.B., Müller T.H., Siegel M.H., Flegel W.A.: Weak D alleles express distinct phenotypes. Blood 95: 2699-2708, 2000
Finanzierung: DGTI-Stiftung DGTI/fle/00-01, Universität Ulm, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg

Kooperationen:
Neil D. Avent, Centre for Research in Biomedicine, University of the West of England, Bristol, UK:"Clinical significance and molecular basis of the *RHD* allele DOL"; Anna Ribera, Rosa Esteban, Centre de Transfusio i Banc de Teixits, Barcelona, Spaniel: "*D category VI type IV* allele prevalent in the Spanish population";
S.R. Khull, MidCentral Health Blood Service, Palmerston North, Neuseeland: "Primary anti-D immunization by weak D type 2 RBCs"; Sanmukh R. Joshi, Bombay Red Cross Blood Center, Mumbai, Indien: "*AQP1* null allele in an Indian woman with Co(a-b-) phenotype and anti-Co3 associated with HDN"; Hans Sonneborn, Manfred Ernst, Firma Biotest AG, Dreieich: "$D^V$-like phenotype is obliterated by A226P in the partial D DBS".

*Molekulare Virusdiagnostik (Dr. Marcia. da Silva Cardoso, Christoph Krone, Dr. Klaus. Koerner):* Aufklärung der Immunantwort gegen das Hepatitis-C-Hüllprotein E2 und damit der genetischen Flexibilität des HCV. Epidemiologie von Hepatitis-C-Viren unter Blutspendern. Einführung der PCR-Testung als Massenscreening und Qualitätssicherung von Blut- und Plasmaprodukten auf Hepatitis C.

[1] Da Silva Cardoso M., Koerner K., Epple S., Kubanek B.: Safety of blood products derived from plasma pools: The positive impact of anti-HCV screening on the quality of such products. Vox Sang. 71: 184-186, 1996
[2] Da Silva Cardoso M., Siemoneit K., Sturm D., Krone C., Moradpour D., Kubanek B.: Isolation and characterization of human monoclonal antibodies to the hepatitis C virus envelope glycoproteins. Journal of Virology 55: 28-34, 1988
[3] Koerner K., Cardoso M., Dengler T., Kerowgan M., Kubanek B.: Estimated risk of transmission of hepatitis C virus by blood transfusion. Vox Sang. 74: 213-216, 1998
[4] Cardoso M.S., Koerner K., Kubanek B.: Mini-pool screening by nucleic acid testing for hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: preliminary results. Transfusion 38: 905-907, 1998
[5] Da Silva Cardoso M., Koerner K., Hinz W., Lenz C., Schwandt A., Kubanek B.: Hepatitis C virus stability: The issue! Vox Sang. 76: 124-127, 1999
Finanzierung: DFG-Projekt SI 579/2-1, Universität Ulm, Industrie

*Transplantationsimmunologie (Professor Dr. Shraga F. Goldmann, Dr. Klaus Schwarz, Dr. Alois Wölpl):* Die Arbeitsgruppe hat fünf neue, relevante HLA-Allele während der Fremdspendersuche beschrieben. und befasste sich darüber hinaus mit der rekombinanten Herstellung von HLA-Antikörpern und deren molekularen und biochemischen Charakterisierung. Mit Hilfe von eigenen monoklonalen Antikörpern wurde das System HLA-DR1/A2-Peptide besser definiert. In vitro wurden aus Makrophagen dendritische, antigenpräsentierende Zellen generiert, die das HLA-A2-Molekül endogen prozessieren und präsentieren können. In Zusammenarbeit mit der Universitätsklinik Würzburg wird eine Studie zur Assoziation zwischen HLA-Merkmalen und MALT-Lymphomen fortgesetzt.

*Immunbiologische Bedeutung von Alleldifferenzen für die allogene Blutstammzelltransplantation:* In einem gemeinsamen Projekt (Professor S.F. Goldmann, Ulm, und Professor H. Grosse-Wilde, Essen) wird die Bedeutung von Alleldifferenzen zwischen Spender und Empfänger an den Genorten HLA-A,B,C,DRB1,DQB1 für den klinischen Verlauf der allogenen Stammzelltransplantation untersucht. In die dreijährige Studie werden 700 nichtverwandte und 100 verwandte, weitgehend HLA-identische Transplantationspaare eingeschlossen.

[1] Ottinger H.D., Albert E., Arnold R. et al.: German consensus on immunogenetic donor search for transplantation of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cells. Bone Marrow Transplantation 20: 101-105, 1997
[2] Wölpl A., Halden T., Kalbacher H., Neumeyer H., Siemoneit K., Goldmann S.F., Eiermann T.: Human monoclonal antibody with T-cell-like specifity recognizes MHC class I self-peptide presented by HLA-DR1 on activated cells. Tissue Antigens 51: 258-269, 1998

[3] Eiermann T., Bettens F., Tiberghien P., Schmitz K., Bresson-Hadni S., Amman R.W., Goldmann S.F., Vuitton D.-A., Gottstein B, Kern P.: HLA and alveolar echinococcosis. Tissue Antigens 52: 124-129, 1998
[4] Löffler D., Welschof M., Goldmann S.F., Wölpl A.: Recognition of HLA-DR1/DRB1*0101 molecules presenting HLA-A2 derived peptides by a human recombinant antibody, Fab-5A1. European Journal of Immunogenetics 25: 339-347, 1998
[5] Eichler H., Schaible T., Richter E., Zieger W., Voller K., Leveringhaus A., Goldmann S.F.: Cord blood as a source of autologous RBCs for transfusion to pretern infants. Transfusion 40: 1111-1117, 2000
Finanzierung: José-Carreras-Leukämiestiftung, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg, Industrie
Kooperationen: Professor Dr. Hans-Grosse Wilde, Abteilung für Immungenetik, Universitätsklinikum Essen: Immunbiologische Bedeutung von Alleldifferenzen für die allogene Stammzelltransplantation

*Molekulare Zellbiologie* (*Dr. Klaus Schwarz):* Ziel der Arbeitsgruppe ist es, ein molekularbiologisches Verständnis angeborener humaner Immundefizienzen (ID) zu erarbeiten. Diese Erkenntnisse helfen, die Differenzierung und Funktion unseres Immunsystems zu verstehen. Parallel dazu wird an ausgewählten Modellsystemen eine Methode zur gezielten Genreparatur insbesondere der ID-Gene entwickelt.

[1] De Saint Basile G., Lagelouse R.D., Lambert N., Schwarz K. et al. : Isolated X-linked thrombocytopenia in two unrelated families is associated with point mutations in the Wiskott-Aldrich Syndrome protein-gene. J. Pediatrics 129: 56-62, 1996
[2] Schwarz K., Gauss G.H., Ludwig L. et al.: RAG mutations in the human B cell-negative SCID. Science 274: 97-99, 1996
[3] Pannicke U., Tuchschmidt P., Friedrich W., Bartram C.R., Schwarz K.: Missense and frameshift mutations in exons 5 and 6 of the purine nucleoside phosphorylase (PNP) gene in a severe combined immunodeficiency (SCID) patient. Human Genetics 32: 927-933, 1996
[4] Schwarz K., Nonoyama S., Peitsch M. et al.: WASPbase: a database of Wiskott-Aldrich Syndrome (WAS) and X-linked thrombocytopenia (XLT) causing mutations. Immunology Today 17: 496-502, 1996
[5] Villa A., Santagata S., Bozzi F., Gilliania S., Frattini A., Imberti L., Benerine Gatta L., Ochs H.D., Schwarz K. et al.: Partial V(D)J recombination leads to Omenn sydrome. Cell 93: 885-896, 1998
[6] Fugmann S.D., Müller S., Friedrich W., Bartram C.R., Schwarz K.: Mutations in the gene for the common gamma chain (γc) in X-linked severe combined immunodeficiency. Human Genetics 103: 730-731, 1998
[7] Grawunder U., Zimmer D., Fugmann S., Schwarz K., Lieber M.: DNA ligase IV is essential for V(D)J recombination and DNA double-strand break repair in human precursor lymphocytes. Molecular Cell 2: 477-484, 1998
[8] Müller S.M., Schulz A., Reiss U., Schwarz K. et al.: Definition of a critical T-cell threshold for prevention of GVHD after HLA non-identical PBSC transplantation in children. Bone Marrow Transplantation 24: 575-581, 1999
[9] Linder S., Higgs H., Hüfner K., Schwarz K., Pannicke U., Aepfelbacher M.: The polarization defect of Wiskott-Aldrich Syndrome macrophages is linked to dislocation of the Arp2/3 complex. J. Immunology 165: 221-225, 2000
Finanzierung: BMBF, DFG, EU, Land Baden-Württemberg, Universität Ulm
Kooperationen: Professor Dr. M. Lieber, Norris Comprehensive Cancer Center, USC School of Medicine, Los Angeles, USA: Defects in V(D)J recombination.

*Stammzellpräparation und zelluläre Immuntherapie (Dr. Markus Wiesneth, Dr. Thomas Schreiner):* Ziel ist die Weiterentwicklung hochgereinigter Blutkomponenten sowie die Präparation von hämatopoetischen Progenitorzellen und immunkompetenten Zellen durch Immunmagnet- und Kulturverfahren für den klinischen Einsatz.

[1] Schreiner T., Prochnow-Calzia H., Maccari B., Erne E., Kinzler I., Wölpl A., Wiesneth M.: Chimerism analysis after allogeneic bone marrow transplantation with non-radioactive RFLP and PCR-AFLP using the same DNA. J. Immunol. Methods 196: 93-96, 1996
[2] Wiesneth M., Schreiner T., Friedrich W., Müller S., Maccari B., Erne E., Bischof C., Kubanek B.: Combined CD34 positive plus CD2 negative selection for effective T-cell depletion as GvHD prophylaxis in HLA-nonidentical blood progenitor cell transplantation. Transfus. Sci. 17: 629-635, 1996
[3] Schreiner T., Maccari B., Erne E., Bischof ., Wiesneth M.: Highly effective CD34 positive selection of G-CSF mobilized allogeneic peripheral blood progenitor cells. Blood 88: 1517-1518, 1996
[4] Schreiner T., Wiesneth M., Krug E., Kalinova J., Büchele H., Maccari B., Erne E., Bischof C., DeReys S.: Collection of allogeneic peripheral blood progenitor cells by two protocols on an apheresis system. Transfusion 38: 1051-1055, 1998
[5] Wiesneth M., Schreiner T., Bunjes D., Bischof C., Erne E., Maccari B., Kubanek B.: Comparison of T-cell-depletd BMT and PBPCT with respect to chimerism, graft rejection, and leukemic relapse. Journal of Hematotherapy 8: 269-274, 1999

Finanzierung: Universität Ulm, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg, Fraunhofer-Gesellschaft

*Hämopoese (PD Dr. Ivan Rich, Dr. Frank Zimmermann)*: In der Projektgruppe Hämopoese wurde die molekulare Regulation der Proliferation und Differenzierung der embryonalen und fetalen Stammzellen untersucht sowie die Expansion von humanen Stammzellen in vitro (beendet 1998).

[1] Zimmermann F., Rich I.N.: The sensitivity of in vitro erythropoietic progenitor cells to different erythropoietin reagents during development and the role of cell death in culture. Experimental Hematology 24: 330-339, 1996
[2] Zimmermann F., Rich I.N.: Mammalian homeobox B6 expression can be correlated with erythropoietin production sites and erythropoiesis during development, but not with hematopoietic or nonhematopoietic stem cell populations. Blood 89: 2723-2735, 1997
[3] Noé G., Riedel W., Kubanek B., Rich I.N.: An ELISA specific for murine erythropoietin. British Journal of Haematology 104: 838-840, 1999

Finanzierung: Universität Ulm, DRK-Blutspendedienst, Industrie

*Epidemiologie von HIV- und Hepatitisinfektionen bei Blutspendern als "Sentinel-Population" (PD Dr. Dorothee Glück):* In dieser vom Ulmer Studiensekretariat aus geführten Studie zur Epidemiologie von transfusionsassoziierten Virusinfekten wurden die gesamten Daten der deutschen Transfusionsdienste erfasst. Sie wurde zum 31.12.1998 abgeschlossen und dem Robert-Koch-Institut übergeben.

[1] Glück D.: Risiko der HIV-, HCV- und HBV-Übertragung durch Blutpräparate. Infusionstherapie und Transfusionsmedizin 26: 335-338, 1999

Finanzierung: 1995 bis 1998 durch das Robert-Koch-Institut

Dissertationen:

1996 Zimmermann, Frank (Dr. biol. hum.): Expression von Homöobox Klasse I Genen und Analyse des Gens Hox B6 während der embryonalen Hämopoese der Maus.
1997 Nowak, Stefanie Evelyn (Dr. med.): Untersuchungen zur Expression des Metastasierungssuppressorgens NM23-H1 in MCF7-Mammacarzinomzellen mit unterschiedlicher TNFα-Resistenz.
1998 Fugmann, Sebastian (Dr. biol. hum.): Interaktion der Faktoren des V(D)J-Rekombinasekomplexes und Mutationsanalysen der γc-Ketten und XRCC4-Gene bei Patienten mit schweren kombinierten Immundefekten.
1999 Pannicke, Ulrich (Dr. biol. hum.): Molekularbiologische Analysen von hereditären Immundefekten des Menschen.
2000 Berger, Franca (Dr. biol. hum.): Optimization of Retrovirus-Mediated MDR1 Gene Transfer into Primitive Human Hematopoietic Progenitor Cells by Analysis of Cytokine-Induced Proliferation and Differentiation.
2000 Frohmajer, Alexander (Dr. med.). Häufigkeit nicht-funktionaler Allele des *RHD*-Gens und Ursachen der fehlenden Antigen-Expression.
2000 Liener, Kristina (Dr. med.): Mutationsanalysen des *WASP*-Gens bei Patienten mit Wiskott-Aldrich-Syndrom.
2000 Schwarz, Kathleen (Dr. med.): Selektion und Expansion hämatopoietischer Stammzellen.

Habilitationen:

1998 Flegel, Willy A.: Häufigkeit sporadischer nicht-funktionaler Allele und ihre Bedeutung für die Genotypisierung am Beispiel des Polymorphismus im *FUT1*-Blutgruppengen.
1999 Wagner , Franz F.: Die molekulare Basis der *RH*-Haplotypen mit schwacher Expression des Antigens D.

Gastprofessoren:

Professor Dr. med. Bao-An Chen, Nanjing, China, Februar 2000 bis April 2001

Symposien/Konferenzen:

1999 I. BDT-Workshop "Blutstammzelltransplantation, Ulm, 2.-3. April
1999 II. BDT-Workshop "Blutstammzelltransplantation", Ulm, 22.-23. November
2000 III. BDT-Workshop "Blutstammzelltransplantation", 23.-24. November
2000 Jahrestag des Graduiertenkollegs "Diagnostische und therapeutische Konzepte in der Molekularen Medizin", Thema: Tiermodelle zur Erforschung von Methoden für die medizinische Diagnostik und Therapie. Ulm, 9. Februar

# Abteilung Sport- und Rehabilitationsmedizin

## Prof. Dr. M. Lehmann

## Prof. Dr. J. M. Steinacker

**Fr. Dr. S. Baur, Dr. Ch. Buck, Dr. U. Gastmann, Dr. Y. Liu, Dr. W. Lormes, Dr. N. Netzer, Fr. Dr. A. Opitz-Gress, Fr. Dr. S. Reißnecker, Dr. Ch. Simsch**

Sportendokrinologie (i), Sportmolekularbiologie (ii), Sportimmunologie (iii), Training-Übertrainings-Forschung (iv), Höhenmedizin (v), Rehabilitationsmedizin (vi), Sportkardiologie (vii)

Schwerpunkte und Ziele sind derzeit u.a. die Erforschung von:
(i, iv) der Bedeutung von Gewebehormonen wie z.B. Leptin, Inhibin, Activin, Vitamin D, ferner einer postulierten physiologischen Insulinresistenz für Adaptations- und Deadaptations-Prozesse im Training-Übertraining-Zyklus, die Bedeutung psychologischer Indices als Marker von Stress und Regeneration;
(ii) die Anpassung von Myosin-Isoformen in Skelettmuskulatur bei Training, Krafttraining, Übertraining und chronischer Ischämie, insbesondere die Bedeutung der Induktion langsamer Isoformen als Marker des zellulären Energieniveaus und die Regulation der Myosinexpression;
(iii) die Bedeutung von lokalen Zytokinen für die Trainingsantwort, insbesondere von TNF-∀ und IL-6 im Muskel und Fettgewebe im Rahmen von trainingsinduzierter Insulinresistenz und Expression von Myosin-Isoformen, das Stressprotein HSP70 als Marker von Training, Ischämie und Stress in Skelettmuskulatur und Myokard und seine Rolle als Zytokin und molekulares Chaperone;
(v) kardiopulmonale und metabolische Anpassung nach Höhenexposition und Höhentraining, insbesondere auf Sauerstoffsensitivität der Atmung und den pulmonalen Gefäßwiderstand und deren Rolle für die Ausprägung eines Höhen- oder Belastungslungenödems und der Anpassung der Lungendiffusionskapazität, Rolle des Trainingsmodus auf die Höhentrainingswirkung;
(vi, vii) der ambulanten vs. stationären Rehabilitation und der Rückwirkungen von Kraftausdauer-Therapie als Unterform der Bewegungstherapie bei Herzpatienten, der intensivierten Intervall-Trainingstherapie bei Patienten mit arterieller Verschlusskrankheit.

[1] Böning D, N Maassen, JM Steinacker, C Seifert, A Thomas, W Schmidt: Carbon dioxide storage and nonbicarbonate buffering in the human body before and after an Himalayan expedition. Eur J Appl Physiol 79: 457:466, 1999
[2] Böning D, N Maassen, F Jochum, JM Steinacker, A Halder, A Thomas, W Schmidt, G Noe, B Kubanek: After-Effects of a High Altitude Expedition on Blood. Int J Sports Med 18(3): 179:185, 1997
[3] Budgett R, E Newsholme, M Lehmann, C Sharp, D Jones, T Peto, D Collins, R Nerurkar, P White: Redefining the overtraining syndrome as the unexplained underperformance syndrome. Br J Sports Med 34, 67: 68, 2000
[4] Gambke B, A Berg, K Fabian, M Francaux, P Haber, U Hartmann, M Kamber, W Lormes, P Rosskopf, L Schwarz, D Berger: Multicenter Evaluation of a Portable System for Determining Blood Lactate. J Lab Med 21(5): 250:256, 1997
[5] Gastmann U, KG Petersen, J Böcker, M Lehmann: Monitoring intensive endurance training at moderate energetic demands using resting laboratory markers failed to recognize an early overtrainings state. J Sports Med Phys Fitness 38: 188:193, 1998
[6] Gastmann U, F Dimeo, M Huonker, J Böcker, JM Steinacker, KG Petersen, H Wieland, J Keul, M Lehmann Ultra-triathlon-related blood-chemical and endocrinological responses in nine athletes. J Sports Med Phys Fitness 38: 18:23, 1998
[7] Gastmann U, M Lehmann: Overtraining and the BCAA hypothesis. Med Sci Sports Exerc 30(7): 1173:1178, 1998
[8] Giebelhaus V, KP Strohl, W Lormes, M Lehmann, N Netzer: Physical exercise as an adjunct therapy in sleep apnea - an open trial. Sleep and breathing 4(4), 173:176, 2000
[9] Hildebrand A, W Lormes, J Emmert, Y Liu, M Lehmann, JM Steinacker: Lactate concentration in plasma and red blood cells during incremental exercise. Int J Sports Med, 21, 463:468, 2000
[10] Lehmann M, S Baur, N Netzer, U Gastmann: Monitoring high-intensity endurance training using neuromuscular excitability to recognize overtraining. Eur J Appl Physiol 76: 187:191, 1997
[11] Lehmann M, H Wieland, U Gastmann: Influence of an unaccustomed increase in training volume vs intensity on performance, hematolological and blood-chemical parameters in distance runners. J Sports Med Phys Fitness 37: 110:116, 1997

[12] Lehmann M, W Lormes, A Opitz-Greß, JM Steinacker, N Netzter, C Foster, U Gastmann: Training and overtraining: an overview and experimental results in endurance sports. J Sports Med Phys Fitness 37: 7:17, 1997
[13] Lehmann M, C Foster, H-H Dickhuth, U Gastmann: Autonomic imbalance hypothesis and overtraining syndrome. Med Sci Sports Exerc 30(7): 1140:1145, 1998
[14] Lehmann M, JM Steinacker, W Lormes, U Gastmann: Mechanismen peripherer und zentraler Ermüdung und Regeneration nach Kurzzeit- und Langzeit-Überlastung in Ausdauer-Sportarten. Dtsch Z Sportmed 49(6): 126:130, 1998
[15] Lehmann M, JM Steinacker, U Gastmann: Vom Übertraining zur Leistungsminderung oder Superkompensation. Sportorthopädie - Sporttraumatologie 14.4.1998
[16] Lehmann M, S Baur, C Buck, U Gastmann, C Lehmann, Y Liu, W Lormes, A Opitz-Gress, S Reissnecker, C Simsch, JM Steinacker: Übertraining und Leistungsminderung. Leistungssport 29(5): 23:29, 1999
[17] Lehmann M, KG Petersen, Y Liu, U Gastmann, W Lormes, JM Steinacker: Chronische und erschöpfende Belastungen im Sport - Einfluss von Leptin und Inhibin. Dtsch Z Sportmed 51(7+8), 234:243, 2000
[18] Liu Y, JM Steinacker, A Opitz-Greß, M Clausen, M Stauch: Comparison of Whole-Body Thallium Imaging with Transcoutanous PO2 in Studying Regional Blood Supply in Patients with Peripheral Arterial Occlusive Disease. Angiology 47(9): 879:886, 1996
[19 ] Liu Y, E Menold, A Dullenkopf, S Reißnecker, W Lormes, M Lehmann, JM Steinacker: Validition of the acetylene rebreathing method for measurement of cardiac output at rest and during high-intensity exercise. Clin. Physiol. 17: 171:182, 1997
[20] Liu Y, A Opitz-Gress, A Rott, F Liewald, L Sunder-Plassmannn, M Lehmann, M Stauch, JM Steinacker: Effect of felodipine on regional blood supply and collateral vascular resistance in patients with peripheral arterial occlusive disease. Vascular Medicine 2: 13:18, 1997
[21] Liu Y, JM Steinacker, C Dehnert, E Menold, S Baur, W Lormes, M Lehmann: Effect of "Living High-Training Low" on the cardiac functions at sea level. Int J Sports Med 19: 380:384, 1998
[22] Liu Y, S Mayr, A Opitz-Gress, C Zeller, W Lormes, S Baur, M Lehmann, JM Steinacker: Human skeletal muscle HSP70 response to training in highly trained rowers. J Appl Physiol 86(1): 101:104, 1999
[23] Liu Y, W Lormes, C Baur, D Altenburg, M Lehmann, JM Steinacker: Human skeletal Muscle HSP70 response to physical training depends on exercise intensity. Int J Sports Med 21, 351:355, 2000
[24] Lormes W, M Lehmann, JM Steinacker: The problem to study plasma lactate. Int J Sports Med 19: 223:225, 1998
[25] Meyer K, R Hajric, S Westbrook, L Samek, M Lehmann, M Schwaibold, P Betz, H Roskamm: Ventilatory and lactate threshold determinations in healthy normals and cardiac patients: methodological problems. Eur J Appl Physiol 72: 387:393, 1996
[26] Meyer K, L Samek, M Schwaibold, S Westbrook, R Hajric, R Beneke, M Lehmann, H Roskamm: Interval training in patients with severe chronic heart failure: analysis and recommendations for exercise procedures. Med Sci Sports Exerc 29(3): 306:312, 1997
[27] Netzer N, M Schuschnik, H Matthys, L Miles, JM Steinacker, MJ Decker, M Lehmann: Schlaf und Atmung in 6400 m Höhe (Aconcagua, Argentinien). Pneumo 51: 729:735, 1997
[28] Netzer N, W Lormes, V Giebelhaus, M Halle, J Keul, H Matthys, M Lehmann: Körperliches Training bei Patienten mit Schlafapnoe. Pneumo 51 (S3): 779:782, 1997
[29] Netzer N, P Werner, I Jochum, M Lehmann, KP Strohl: Blood flow of the middle cerebral artery with sleep-disordered breathing: correlation with obstructive hypopneas. Stroke 29(1): 87:93, 1998
[30] Netzer N, RA Stoohs, CM Netzer, K Clark, KP Strohl: Using the Berlin Questionnaire to Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. Ann Intern Med 131(7): 485:491, 1999
[31] Netzer N, K Schüll, JM Steinacker: Therapie des Belastungsasthmas. Dtsch Z Sportmed 50(6): 199:200, 1999
[32] Netzer N, K Schüll, JM Steinacker: Diagnostik des Belastungsasthmas. Dtsch Z Sportmed 50(5): 163:164, 1999
[33] Niess AM, M Hartmannn, M Grünert-Fuchs, B Poch, G Speit: DNA Damage After Exhaustive Treadmill Running in Trained and Untrained Men. Int J Sports Med 17: 397: 403, 1996
[34] Pokan R, P Hofmann, M Lehmann, H Leitner, B Eber, R Gasser, G Schwaberger, P Schmid A, M Huonker, J-M Barturen, F Stahl, A Schmidt-Trucksäss, D König, D Grathwohl, M Lehmann, J Keul: Catecholamines, heart rate, and oxygen uptake during exercise in persons with spinal cord injury. J Appl Physiol 85(2): 635:641, 1998
[35] Schmid A, M Huonker, F Stahl, J-M Barturen, D König, M Heim, M Lehmann, J Keul: Free plasma catecholamines in spinal cord injured persons with different injury levels at rest and during exercise. J Auton Nerv Syst 68(1_2): 96:100, 1998

[36] Simsch C, F Harder, M Lehmann: Epikrise: Sporttauglichkeit bei Kampfsportlern mit Hepatitis-C-Infektion. Dtsch Z Sportmed 51,137:138, 2000
[37] Stauch M, Y Liu, M Giesler, M Lehmann: Physical activity level during a round of golf on a hilly course. J Sports Med Phys Fitness 39: 321:327, 1999
[38] Steinacker JM, A Halder, Y Liu, A Thomas, M Stauch: Hypoxic ventilatory response during rest and exercise after a Himalaya expedition. Eur J Appl Physiol 73: 202:209, 1996
[39] Steinacker JM, Y Liu, D Böning, A Halder, N Maassen, A Thomas, M Stauch: Lung diffusion capacity, oxygen uptake, cardiac output and oxygen transport during exercise before and after an Himalayan expedition. Eur J Appl Physiol 74: 187:193, 1996
[40] Steinacker JM, E Menold, Y Liu, W Lormes, C Dehnert, M Lehmann: Aktuelle Aspekte zum Höhentraining im Rudern. Rudersport 115 (5): 125:130, 1997
[41] Steinacker JM, W Lormes, M Lehmann, D Altenburg: Training of rowers before world championships. Med Sci Sports Exerc 30(7): 1158:1163, 1998
[42] Steinacker JM, P Tobias, E Menold, S Reißnecker, E Hohenhaus, Y Liu, M Lehmann, P Bärtsch, ER Swenson: Lung diffusion capacity and exercise in subjects with previous high altitude pulmonary oedema. Eur Respir J 11: 643:650, 1998
[43] Steinacker JM, Y Liu, A Opitz-Greß, M Lehmann: Medikamentöse Therapie bei Patienten im chronischen Stadium der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Perfusion 11 (4): 172:181, 1998
[44] Steinacker JM, A Opitz-Gress, S Baur, W Lormes, L Sunder-Plassmann, F Liewald, M Lehmann, Y Liu: Expression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle of patients with peripheral arterial occlusive disease. J Vasc Surg 31 (3), 443: 449, 2000
[45] Steinacker JM, W Lormes, M Kellmann, Y Liu, S Reißnecker, A Opitz-Gress, B Baller, K Günther, KG Petersen, KW Kallus, M Lehmann, D Altenburg: Training of junior rowers before World Championships. Effects on performance, mood state and selected hormonal and metabolic responses. J Sports Med Phys Fitness 40(4), 327:335, 2000
[46] Steinacker JM, W Lormes, M Lehmann, Y Liu: Molekulare Effekte von körperlicher Belastung und Stress auf den Skelettmuskel - Beispiel periphere arterielle Verschlusskrankheit. Dtsch Z Sportmed 51(1), 11: 20, 2000
[47] Steinacker JM, Y Liu, P Bärtsch: Höhenaufenthalt bei Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten. Dtsch Z Sportmed 51(12), 407:411, 2000
[48] Tergau F, R Geese, A Bauer, S Baur, W Paulus, CD Reimers: Motor cortex fatigue in sports measured by transcranial magnetic double stimulation. Med Sci Sports Exerc 32 (11), 1942:1948, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte: Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG (ST 501/3), Bundesinstitut für Sportwissenschaft BISP, Ministerium für Kultus und Sport des Landes Baden-Württemberg, Stadtverband für Leibesübungen der Stadt Ulm, Kässbohrerstiftung Ulm, Knoll Deutschland GmbH,

Internationale Kooperationen:
Prof. Dr. N. Bachl, Universität Wien, Österreich; Prof. Dr. R.Billeter, Leeds, UK; Dr. M. Faina, CONI, Rom, Italien; Prof. Dr. C. Foster, Universität Wisconsin LaCrosse, USA; Prof. G. Goldspinck, London, UK; Prof. Dr. A.C. Hackney, University of North Carolina, Chapel Hill, USA; Prof. Dr. H. Kuipers, Prof. Dr. H. Keizer, Universität Maastricht, Niederlande; Prof. Dr. R. Meeusen, Universität Brüssel, Belgien; Prof. Dr. D.Pette, Konstanz; Prof. Dr. T. Seene, Universität Tartu, Estonia; Prof. Dr. B.J.Whipp, London und Prof. Dr. S.A.Ward, Glasgow, UK

Dissertationen:
1996 Loser, Claudia: Physische und psychische Stressreaktionen während eines Trainingslagers zur Vorbereitung auf die Ruderweltmeisterschaft bei Junioren und Juniorinnen.
Esch, Anke: Eine neue Art der Ruderergometrie für die Oberkörperbelastung von Patienten im Vergleich mit der Fahrradbelastung.
Kramme, Evelyn: Die präoperative, nichtinvasive Diagnostik von Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und Verdacht auf koronare Herzerkrankung. Vergleich einer modifizierten Ruderergometrie, der Fahrradergometrie im Liegen und dem Thalliumszintigramm mit Dipyridamol.
1997 Angele, Martin A : Atmung und Gasaustausch beim Rudern auf dem Ruderergometer.
Hildebrand, Annette : Vergleich zweier Messmethoden zur Laktatbestimmung im Kapillarblut; Untersuchungen zur Kinetik von Plasma- und Blutzell-Laktat während Laufbandbelastung.
1998 Mayr, Sabine: Muskuläre Anpassung beim Rudertraining - Änderung der Myosin-Isoform-Zusammensetzung und Anstieg des Stressproteins HSP70.
1999 Dehnert, Christoph: Einfluss von Belastung auf die alveoläre Phase von Expirogrammen.

Hang, Heiko: Atmung und Leistungsfähigkeit bei Ruderern verschiedener Leistungsklassen.
Lormes, Werner: Laktatmessungen bei körperlicher Belastung. Untersuchungen über die Laktatverteilung im gesamten Blut, im Plasma und in den Erythrozyten in vivo bei gesunden Probanden.
Halder, Ansgar: Kardiopulmonale und metabolische Anpassungsmechanismen nach einer Expidition zum Broad Peak (8047 m) - Deutsche Medizinische Forschungsexpedition ins Karakorum

2000 Tobias, Peter: Kardiopulmonale Diagnostik bei Patienten mit akuter Bergkrankheit und Höhenlungen-ödem in Ruhe und bei Belastung.

Habilitationen:

1998 Meyer, Katharina: Der Einsatz der Spiroergometrie in der Belastungstestung sowie in der Dosierung und Effektivitätskontrolle von körperlichem Training bei Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz.

Symposien / Konferenzen:

1996 1. Ulmer Internationaler Sportmedizinischer Workshop (Abteilung), Schloss Reisensburg, 9. November

1997 2nd international Workshop Sports Medicine (Abteilung), Schloss Reisensburg, 9. November
Symposium: The Physiology of intra-breath gas exchange (Prof. Steinacker), 44th Annual Meeting American College of Sports Medicine, Denver, 30. Mai

1998 Symposium: Overtraining in Sport (Prof. Lehmann, Prof. Steinacker), 45th Annual Meeting American College of Sports Medicine, Orlando, 3.- 6. Juni

1999 Symposium: Mechanisms of overreaching and regeneration (Prof. Lehmann, Prof. Steinacker)
46th Annual Meeting American College of Sports Medicine, Seattle 3. Juni

1999 International Symposium: Training, Overtraining and Regeneration in Sport, from the muscle to the brain (Abteilung), Neu-Ulm, 26. - 28. Oktober

Eingeladene Internationale Vorträge:

4° National Congress Conoscere lo Sport Firenze Italy: May 2 - 4, 1996: Lehmann, M.: Training and overtraining-related adaptationend alteration of sympathetic system. Comitato Olimpico Nazionale Italiano, Roma, Seminar on Overtraining, Scuola dello Sport, Roma; May 6, 1996: Lehmann, M.: Training and overtraining: an overview and experimental results.

University of Tennessee Memphis, International Conference on Overtraining and Overreaching in Sport: July 14 - 17, 1996: Lehmann, M.: Physiological responses to short- and long-term overtraining in endurance athletes.

Annual Meeting American College of Sports Medicine, Denver, 30. Mai, 1997: Steinacker, J.M. Profiles of alveolar PO2 and PCO2 during exercise: effect of intensity.

Annual Meeting of the American College of Sportsmedicine, Orlando May, 1998: Steinacker, J.M., Lehmann, M.: Current theories of overtraining and regeneration from overtraining.

University of Padova, Italy. Joint meeting of clinical biochemists. July 1998: Lehmann, M.: Laboratory findings in acute and chronic exhaustive exercise.

University of Tartu, Estonia: Academic meeting, October 1998: Lehmann, M.: Pathogenesis, mechanisms, and findings in overreaching and staleness.

University Department of Biochemistry, University Oxford, UK, Conference on Amino Acids in Sports, Session of the Overtraining Panel, February 7 - 9, 1999: Lehmann, M.: Training and overtraining in Sports.

Vrije Universiteit Brussel, Department Human Physiology and Sportsmedicine, Brussels, March 1999: Lehmann, M.: Pathogenesis of overtraining-related performance incompetence.

Universität Wien, Institut für Sportwissenschaften, Symposium über kardiale Rehabilitation, 23. und 24. 4. 1999: Lehmann, M.: Krafttraining in der kardialen Rehabilitation.

Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, Seattle, June 3, 1999: Lehmann, M.: Training, Overreaching and Regeneration: Integrative Aspects; Steinacker, J.M.: Muscular Adaptations and Defense Mechanisms: Molecular mechanisms. Gastmann U: Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Response after Prolonged and Intensive Training and Competition.

XVIII. Pan American Congress of Sports Medicine, Medellin/Columbia, 14.- 18.06.1999: Gastmann U: I. The Autonomic Nervous System in Respect to Training, Overtraining, and Regeneration. II. Current Aspects of Training and Overtraining.

4th Annual Congress of the European College of Sport Science, Rome, 14 - 17 July 1999: Lehmann, M.: Pathogenesis of overtraining-related performance incompetence.

International Conference of Sports Medicine Applied to Cycling, Verona/Italy, 7.- 8.10.1999: Gastmann U: Overtraining: Diagnosis and Prevention with Special Regard of Cycling.

IBC 2000 Joint Meetings of Clinical Biochemists, University of Padova, Padova, 27 - 28 January 2000: Lehmann, M.: Leptin deficiency during heavy training: A hormonal error signal related to depression of

hypothalamic pituitary and sympathetic axes ? Steinacker J.M.: Muscular adaptation and protective mechanisms during overreaching and regeneration

Annual Meeting of the American College of Sports Medicine, Indianapolis May 2000: Lehmann, M.: Elite sports an hypothalamo-sympathetic axis function. Steinacker, J.M.: Sports and the Pituitary-Growth-factor axis. Gastmann U: Top Sports and Pituitary-Adrenal Axis Function.

Annual Meeting of the European College of Sport Science, Jyväskylä, Finland, 19 - 23 July 2000: Lehmann, M.: Prolonged heavy training: Possible influence of leptin and inhibin b on gonadotropic axis`s function.

# Abteilung Chirurgie I

## Prof. Dr. H. G. Beger

## Prof. Dr. K. H. Link

**Prof. Dr. Brückner, PD Dr. D. Birk, PD Dr. F. Gansauge, PD Dr. S. Gansauge, PD Dr. B. Poch, PD Dr. A. Schwarz, PD Dr. M. Siech, PD Dr. L. Staib, Dr. U. Bergmann, Dr. P. Büchler, Dr. K. Buttenschön, Herr G. Cammerer, Dr. W. Gfrörer, Dr. M. Holtappels, Dr. G. Krischak, Dr. C. Krüger, Dr. G. Lang, Dr. G. Leder, Dr. J. Mayer, Dr. B. Mühling, Dr. U. Pralle, Dr. J. Preßmar, Dr. M. Ramadani, Dr. B. Rau, Dr. C. Roder, Dr. W. Schlosser, Dr. M. Schultheiß, Dr. M. Schwarz, Dr. E. Sunelaitis, Dr. A. Stanescu, Frau U. Berger, Frau S. Kolodziej, Herr A. Weber**

Stichworte: Pankreas, Pankreaskarzinom, chronische Pankreatitis, akute Pankreatitis, Papillentumore, Choledochuskarzinom, Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, multimodale Therapien, Lebermetastasen, primäre Lebertumoren, laparoskopische Chirurgie, Adipositaschirurgie, Molekularbiologie, Thymidilatsynthase, regionale Chemotherapie, systemische Chemotherapie, adjuvante Chemotherapie, adjuvante Radiochemotherapie, neoadjuvante Radiochemotherapie, Signaltransduktion, Entzündungsmediatoren, experimentelle akute Pankreatitis, Zellkulturen, Organkulturen, Immuntherapie

Der Schwerpunkt der Abteilung Allgemein- und Visceralchirurgie liegt in der Erforschung von Pankreaserkrankungen wie der chronischen und akuten Pankreatitis sowie des Pankreaskarzinoms. Experimentell werden verschiedene Projekte in mehreren Laboratorien an der Abteilung und im Verbund des IZKF bearbeitet. Als Beispiele sind die Induktion der akuten nekrotisierenden Pankreatitis im Tiermodell zum Verständnis der Pathogenese und zur Prüfung neuer therapeutischer Ansätze über die Entzündungsmediatoren-Kaskade zu nennen. Eine weitere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der aethanolinduzierten akuten Pankreatitis im Organkulturmodell. Über die pathogenen und prognostisch bedeutsamen Faktoren beim Pankreaskarzinom führen mehrere Arbeitsgruppen Untersuchungen am Tumorgewebe sowie in Zellkulturen durch. Die dabei eingesetzten Methoden und Fragestellungen umfassen die Pathomorphologie, immunhistochemische sowie molekularbiologische Methoden zur Präzisierung von Veränderungen auf Protein- sowie DNA-/RNA-Ebene. In klinischen Studien werden u.a. neue Operationsverfahren dokumentiert und mit etablierten Methoden verglichen. Zudem werden Behandlungsansätze zur Verbesserung der perioperativen und postoperativen Therapie überprüft. Klinische Untersuchungen beim Pankreaskarzinom zielen darauf ab, einerseits die Operationsradikalität einschließlich der Lymphknotendissektion zu verbessern und die Prognose mit multimodalen Therapieverfahren, wie z. Bsp. Radio- und Chemotherapie, zu erhöhen. Die onkologisch-chirurgische Forschung bei Kolon- und Rektumkarzinomen sowie resektablen und nicht resektablen Lebermetastasen zielt darauf ab, neben einer Verbesserung chirurgischer Methoden den Erfolg der chirurgischen Behandlung zu erhöhen, indem adjuvante bzw. neoadjuvante Multimodalverfahren eingesetzt werden. Grundlagenuntersuchungen in zwei Laboratorien, gekoppelt mit klinischen Studien sowohl bei adjuvanter Therapie von Kolon- und Rektumkarzinomen als auch regionaler Chemotherapie von Lebermetastasen zielen darauf ab, die Patienten- und Medikamentenselektion zu individualisieren. In der laparoskopischen Chirurgie wird den rasanten Entwicklungen chirurgischer Techniken sowie neuen Indikationsstellungen durch gut dokumentierte Studien Rechnung getragen.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Die Projekte in der Grundlagen- und klinischen Forschung werden sowohl durch DFG- als auch Industrie-Drittmittel wesentlich gefördert. Weiterhin tragen universitäre Mittel sowie BMFB-Stipendien zur Realisation der verschiedenen Projekte bei.

Kooperationen:
J. Jaeckel, C. van Eijck Et al, Chirurg. Universitätsklinik Rotterdam: Adjuvante regionale Chemotherapie plus Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom (ESPAC-2) ( H. G. Beger, K. H. Link, E. Röttinger); Projekt Nr. D 1286, Ethanolinduzierte Pankreatitis M. Siech; G. Grigorescu, Abt. Innere Medizin; Universität Klausenburg, Rumänien: Wirksamkeit und Verträglichkeit von Trospiumchlorid i.v. bei Patienten mit akuter Gallenkolik. Kontrollierte bizentrische Doppelblindstudie ( H. G. Beger, A. Stanescu-Siegmund); J. Hamar und H.G. Hinghofer-Szalky, Universität Budapest; National Trauma Institute, Budapest/Ungarn; Universität Graz, Physiologisches Institut Graz/Österreich: Optimierung einer ”small volume resuscitation” zur Prävention eines Multiorganversagens(U. B. Brückner); H. Redl, R.A. Little, Ludwig-Boltzmann Institut für Experimentelle und klinische Traumatologie Wien/Österreich; University of Manchester, North Western Injury Research Centre, Manchester/UK: Optimierung elektronischer Informationen auf dem Gebiet ”Trauma, Schock und Sepsis”( U. B. Brückner); Th. Kossmann, Fr.Kossmann-Morgani, O. Trentz, F. Gebhard, Universität Zürich, Klinik für Unfallchirurgie, Chirurg. Klinik III, Universität Ulm: Zytokin- und Eicosanoidfreisetzung bei Patienten mit schweren Schädel-Hirn-Traumata (U. B. Brückner M. Rösch); B.E. Hedlund, University of Minnesota, Minneapolis, USA, Department of Biochemistry: Desferoxamin in der Frühbehandlung einer Sepsis (U. B. Brückner); University of California, Dept. of Surgery; H. A. Reber, Los Angeles: Einfluss niedriger Sauerstoffpartialdrucke auf Wachstum und Invasion des humanen Pankreaskarzinoms (P. Büchler); G. L. Semenza, The John Hopkins University School of Medicine, Dept. of Pediatrics, Baltimore: HIF-1 beim humanen Pankreaskarzinom (P. Büchler); R. O. Johnson, University of California, Dept. of Biochemistry, San Diego, USA: 1. Die Rolle von Hypoxia Inducible Factor 1$\alpha$ während der Karzinogenese des Pankreaskarzinoms in HIF-1 knock-out Mäusen, 2. VEGF und seine Funktion während der Tumorzell-Angioinvasion (P. Büchler); S. J. Pandol, A. S. Gukovskaya, University of California, VA Greater Los Angeles Health Care Systems, Dept. Of Medicine, Los Angeles, USA: Mechanismen der Apoptoseindutkion beim Pankreaskarzinom durch natürlich vorkommende Isoflavonoide (P. Büchler); O. Hankinson, University of California, Dept. of Pathology, Los Angeles, USA: Klonierung und Charakterisierung neuer Hypoxia-induzierbarer Gene P. Büchler; G. Zlatarski, Sektion für Chirurgie, Wissenschaftliches Institut für Notfallmedizin, N.I. Pirogov, Sofia, Bulgarien: Prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich der Effizienz der kontinuierlichen postoperativen Peritoneallavage gegenüber der Etappenlavage bei Patienten mit diffuser sekundärer Peritonitis (H. G. Beger, K. Buttenschön); G. Zlatarsk, Sektion für Chirurgie, Wissenschaftliches Institut für Notfallmedizin, N.I. Pirogov, Sofia, Bulgarien: Kinetik und Korrelation zwischen Akut-Phase Parametern und Markern der Translokation bei sekundärer Peritonitis (H. G. Beger, K. Buttenschön); W. H. Schraut, A. J. U. Bauer, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA: Dünndarmtransplantation: Immunologie und Physiologie, chronische Abstoßung, Ischämie-Reperfusionsschäden (P. F. Heeckt); M. Korc, Dept. of Medicine, Biological Chemistry and Pharmacology, University of California Irvine, USA; T. Ishiwata, Nippon Medical School – Department of Pathology, Japan: Rolle der IIIc-Splice Variante des Fibroblasten-Wachstums-Faktor-Rezeptor 1 (FGFR-1) in der Pathogenese des humanen Pankreaskarzinoms (M. Kornmann); M. Korc, Dept. of Medicine, University of Irvine, Irvine, USA: Fibroblast growth factors-4, -5 und 6. Expression im humanen Pankreaskarzinom, Expression ihrer Rezeptoren und Untersuchung der Signaltransduktion (M. Kornmann); P. V. Danenberg, Dept. of Biochemistry and Kenneth Norris Jr. Cancer Center, University of Southern California, Los Angeles, USA: Thymidilatsynthasegenexpression und human tumor colonyforming assay als prognostische Voruntersuchungen bei regionaler Chemotherapie von Lebermetastasen (M. Kornmann K. H. Link); P.V.Danenberg und K. Danenberg, Kenneth Norris Jr. Cancer Center, University of Southern California, Los Angeles, USA: Qualitative und quantitative Analyse der Thymidilatsynthase in der PCR mit kolorektalen Karzinombiopsien (K. H. Link M. Kornmann); M. W. Büchler und W. Mauerer, Universität Bern/Schweiz: Regionale Chemotherapie von Lebertumoren (K. H. Link); Kooperation mit FOGT (62 Kliniken): Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinale Tumoren (FOGT), FOGT-1: Adjuvante Therapie bei Kolonkarzinomen; Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinale Tumoren (FOGT)**,** FOGT-2(+ Abteilung Strahlentherapie): Adjuvante Therapie bei Rektumkarzinomen; Forschungsgruppe Onkologie Gastrointestinale Tumoren (FOGT), FOGT-3: Vergleich intraarterielle versus systemische Chemotherapie bei nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen (K. H. Link); T. Nevalainen, J. Laine, Abt. für Pathologie, Universität Turku, Finnland: PLA2 bei akuter Pankreatitis (J. Mayer B. Rau M. H.Schoenberg H. G. Beger); J. Neoptolemos, Dept. of Surgery, University of Liverpool, UK: TAP und PROP bei akuter Pankreatitis (J. Mayer); J. Stephen, Molecular Microbiology, School of Biological Sciences, University of Birmingham, UK: Invasivität von Salmonella typhi in humaner Kolonmukosa am ex-vivo Modell der bakteriellen Translokation ( J. Mayer H., G. Beger); E. Kivilaakso, Helsinki, Finnland; J. Neoptolemos, Liverpool, UK, J. Fitzpatrick, Dublin, Irland C. Kilty, Biotrin Inc., Dublin, Irland: European Multicentre Trial on TAP and PROP in acute pancreatitis (J. Mayer, B. Rau, H. G. Beger); P. Puolakkainen und E. Kivilaakso, Universität Helsinki, Finnland: Zymogens in experimental and human acute pancreatitis (J. M.

Mayer); D.E. Bockman, Dept. Of Cellular Biology and Anatomy; P. McNeil, Institute for Molecular Medicine, Medical College of Georgia, Augusta, USA: Membranverletzungen bei der akuten Pankreatitis (M. W. Müller); Hr. Biliar, University of Pittsburgh, USA: Die Bedeutung von NO als ”schützendes Molekül in der Leber” (A. K. Nüssler); Hr. Morris, University of Pittsburgh, USA: Die Bedeutung von Arginin in der Sepsis (A. K. Nüssler); Hr. Drapier, Institut Curie, Unité, INSERM 196, Paris : Wechselwirkungen von Eisen mit NO Radikalen in der septischen Leber (A. K. Nüssler); Hr. Mossalayi, CNRS; Section Immuno-hématologie-Moléculaire; 91 Bd. De l’Hopital, Paris : Die Bedeutung von NO in soliden Tumoren (A. K. Nüssler);Cytotoxic mechanisms of nitric oxide donors, induced nitric oxide and reactive oxygene intermediates against Plasmodium spp. Liver stages (A.Nüssler, L. Renia); J. Ware, L. Enochsson, Dept. Of Surgery, Karolinska Sjukhuset, Stockholm, Schweden: Sauerstoffradikale und Sepsis (M. H.Schoenberg); B. Hedlund, Dept. Of Biochemistry, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA: Desferroxamin in der Behandlung des Reperfusionsschadens nach intestinaler Ischämie (M.H. Schoenberg); G. Smedegard, C. Lundberg, Dept. Of Exp. Medicine, University of Uppsala, Uppsala, Schweden: Die Bedeutung der Leukozytenadhaerenz und ihre Stimulation nach intestinaler Ischämie und Reperfusion (M. H.Schoenberg); O. Lundgren, U. Nielsson, Physiologisches Institut, Universität Göteborg, Göteborg, Schweden: Direkte Bestimmung der Sauerstoff-radikale nach intestinaler Ischämie und Reperfusion (M. H.Schoenberg); T. Bauer, Dept. Of Gastroenterology, University Pittsburgh, Pittsburgh, USA: Bedeutung der Stickstoffmonooxydsynthetase bei akuter und chronischer Pankreatitis (M. H.Schoenberg U. Widmaier); M. Boros, Institute of Surgical Research, University Szeged/Ungarn: Mast cells and vascular reactions during intestinal ischaemia reperfusion injury (M.H. Schoenberg); Verbundvorhaben: The role of tobacco-specific nitrosamines in pancreatic cancer (M.H. Schoenberg, E.L. Wynder, D. Hoffmann, G. Leder ,H. G. Beger); ”European Society on Pancreatic Cancer” (ESPAC), Studienleitung: J. Neoptolemos, Universität Birmingham, Abt. Chirurgie, UK: Adjuvant Therapy in Pancreatic Cancer. ESPAC-1-Protokoll (H. G. Beger, K. H. Link, E. Röttinger); W. Harel, Alpha Therapeutic Corporation, Los Angeles, CA, USA: Testsysteme zum Immunmonitoring onkologischer Patienten (L. Staib); P. Johnston,Dept. Hematology/Oncology, University of Belfast, Irland: Klinische Studie Immun-histologische Bestimmung der Thymidilatsynthase als Ansprechparameter der adjuvanten Behandlung bei kolorektalen Karzinomen (P. Möller, L. Staib, K. H. Link, K. Fleischer); Cochrain, D. L. Morton, John Wayne Cancer Institute, Los Angeles, USA; R. U. Peter, S. Worthmann, G. Mooser; Universität Ulm, Abt. Dermatologie: 1. K. H. Link Phase III randomisierte, doppelblinde Studie zur Immuntherapie mit polyvalentem Melanom-Vakzin (Cancer-Vax + BCG vs. Placebo + BCG) postoperativ beim Melanom ST. IV, 2. Sentinel Lymphdissek-tion beim malignen Melanom (L. Staib)

Dissertationen:

1996 Bergner Mario: Retrospektiver Vergleich der Operationsergebnisse von konventionellen Herniotomie-techniken mit dem laparoskopischen Bruchpfortenverschluss
1996 Figl, Rosa: Chirurgische Therapie des Verschlussikterus unter besonderer Berücksichtigung der perkutanen transhepatischen Drainage (PTD)
1996 Frick, Ulrich: Akute steinlose Cholecystitis
1996 Finkler, Wolfgang: Postoperative Komplikationen der Cholezystektomie
1996 Götz, Isabelle: Erfahrungen in der Korrektur congenitaler gastrointestinaler Missbildungen zwischen 1982 - 1992
1996 Illi, Johannes: Interventionelle, sonographisch gesteuerte Punktionen und Drainagen in der chirurgischen Intensivtherapie
1996 Kühne, Holger: Die exokrine Funktionsprüfung des Pankreas als prognostischer Faktor zur Vorhersage des Risikos einer pankreatiko-jejunalen Anastomose nach Pankreasresektion
1996 Laib, Beate: Das chirurgische Risiko der akuten Cholecystitis
1996 Maier, Simone: Die Rolle des pankreatogenen Aszites bei akuter nekrotisierender Pankreatitis unter besonderer Berücksichtigung des Proteasen-Antiproteasen-Gleichgewichtes
1996 Maletz, Thomas: Die Wirkung des Prostacyclin-Analogons Taprosten auf vitale Organfunktionen bei Patienten im frühen septischen Schock
1996 Meyer, Henning: Effektivität prophylaktischer Antibiotikaapplikation bei Patienten mit akuter nekrotisierender Pankreatitis und sterilen Nekrosen
1996 Mühlmeier, Guido: Obstruktive Faktoren bei alkoholisch bedingter akuter Pankreatitis
1996 Probst, Andreas: Häufigkeit der tiefen Beinvenenthrombose im stationären Patientengut und Inzidenz der Lungenembolie im Rahmen von Thrombolyse und Thrombektomie
1996 Schlamberger, Jörg: Therapie des nicht resektablen Pankreaskarzinoms mit dem Somatostatin-Analogon Octreotide
1996 Stein, Michael: Octreotide (SMS 201-995) zur Prophylaxe postoperativer Komplikationen nach elektiven chirurgischen Eingriffen am Pankreas bei Patienten mit chronischer Pankreatitis

1996 Steinle, Anne: Wertigkeit von pankreas-spezifischem Protein bei humaner akuter Pankreatitis und simultaner Pankreas-Nieren-Transplantation
1996 Thomsen, Jens: Translokation von Bakterien bei akuter nekrotisierender Pankreatitis
1997 Falkenreck, Stephanie: Diagnose und Monitoring des Pankreaskarzinoms durch den Tumormarker CA 19-9
1997 Homuth Kaiken, Birgit: Der Einfluss von Panzytrat 20.000 auf die exokrine und endokrine Pankreasfunktion
1997 Jäger, Andrea: Die Wunddrainage in der Schilddrüsenchirurgie
1997 Ott, Susanne: Untersuchungen zur Endotoxinneutralisationsfähigkeit von Plasma
1997 Pürzer, Peter: Die Rolle der freien Sauerstoffradikale und deren Beeinflussung durch N-Acetylcystein bei der ödematösen Pankreatitis der Ratte
1997 Wagner, Margit: Ulmer KPL-Studie
1998 Hommel, Dietmar: ZILASCORB(2 H) beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom
1998 Kühne, Holger: Die exokrine Funktionsprüfung des Pankreas als prognostischer Faktor zur Vorhersage des Risikos einer pankreatiko-jejunalen Anastomose nach Pankreasresektion
1998 Magadum, Sunita: Zur Pathogenese freier Sauerstoffradikale nach intestinaler Ischämie und Reperfusion
1998 Neu-Schrag, Silvia: Postoperative Erhöhung von Pankreasenzymen
1998 Rück, Bernd: Die Pankreaslinksresektion bei chronischer Pankreatitis
1998 Scheiblich, Anja: Die Bedeutung des löslichen Zelloberflächenglycoproteins CD44 und seiner Variante 6 für die klinischen Parameter des humanen Pankreaskarzinoms und seine Prognose
1998 Scherr, Claus: TPA in der Primärdiagnostik maligner Erkrankungen und Spezifität
1999 Anger, Thomas: Einfluss von freien Sauerstoffradikalen auf isolierte Leukozyten-Kulturen
1999 Buck, Andreas: Expression von EGF-R, c-erb B2, TGF-alpha und p53 in der Frühphase der Karzinogenese im BOP-induzierten Pankreaskarzinom des Syrischen Goldhamsters mit vergleichender Darstellung im simultan entstandenen primären Leberkarzinom
1999 Dolch, Michael: Der Einfluss von low-dose Endotoxin auf die frühe bakterielle Translokation primär nicht translozierender E. coli
1999 Gaiser, Ute: Häufigkeit und Bedeutung der postoperativen Pankreasenzymerhöhung bei allgemeinchirurgischen Patienten
1999 Hummel, Margit: Etablierung und Charakterisierung von zwei humanen Pankreaskarzinomzelllinien, PMH 2/89 und PMH 3/89
1999 Keweloh, Sigrid: Endotoxinnachweis mit Hilfe des Limulus-Amöbozyten-Lysat-Testes
1999 Küttner, Norbert: Etablierung autologer Tumorzelllinien im SCID Maus-Modell und immunhistochemische Bestimmung der Expression von tumorassoziiertem Antigen GA 733 in humanen Pankreas- und kolorektalen Karzinomen
1999 Weindle, Marlen: Effektivität und Toxizität einer neuen Chemotherapie bei soliden Lebertumoren
1999 Wilmes, Stephanie: Die Effektivität diagnostischer Maßnahmen bei der Entdeckung von Rezidiven während der Tumornachsorge bei Mammakarzinompatientinnen
2000 Chikh-Torab, Fawaz: Die Evaluierung der Rolle der Endotoxinämie bei Patienten mit einer akuten Pankreatitis
2000 Czaja, Andreas: Vergleichende Untersuchung der Glukosehomöostase nach Gastrektomie
2000 Ebeling, Peter: Einfluss der Depletion von T-Zell-Subpopulationen der Ratte auf die Akzeptanz von Inselxenotransplantaten
2000 Haußmann, Frieder: Kontrollierte, randomisierte Studie (Phase 2) zur Beeinflussung der postoperativen Akut-Phase-Reaktion durch enterale Vorbehandlung mit einem Kolostrumpräparat (Lactobin)
2000 Hunstinger, Martin: Regionale Chemotherapie von Lebermetastasen kolorektaler Karzinome
2000 Knödlstorfer, Ulrike: In vitro Untersuchungen zur photodynamischen Therapie an der Kolonkarzinomzelllinie NMG 64/84 mit dem Sensibilisator Methylenblau
2000 Kolb, Ralf: Therapie des Ösophagus-Karzinoms in der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Universität Ulm vom 01.01.82 bis 31.12.96
2000 Liu Bin Expression of insulin-like growth factors in human pancreatic cancer
2000 Möller, Melanie: Retrospektive Studie über die chirurgische Therapie des malignen primären Lebertumors von Januar 1979 bis Dezember 1996 an der Chirurgischen Universitätsklinik Ulm
2000 Pauls, Sandra: Präoperative Diagnostik von Pankreaskopftumoren
2000 Ramadani, Marco: Cyclin D1: ein Zellzyklus-Regulator mit prognostischer Relevanz im humanen Pankreaskarzinom
2000 Richter, Claus: Prognose proktologischer Fisteln und Abszesse
2000 Schafhaeutle, Simone: Einfluss der Endotoxintranslokation auf das humorale Immunsystem in vivo und in vitro bei Patienten mit elektiven abdominalchirurgischen Operationen

2000 Shugaa Aldin Abdulrahman: Ulmer Ergebnisse der minimalinvasiven Therapie der Rezidivleistenhernien
2000 Schmidt, Andreas: Die chirurgische Therapie der chronischen Pankreatitis bei Pankreas divisum
2000 Wang, Aigno: Ûntersuchungen zur Phase I und II Metabolite in humanen Hepatozyten
2000 Weiner, Sandra: Retrospektive Studie über die chirurgische Versorgung von Lebertraumen von Januar 1979 bis August 1996 an der Chirurgischen Universitätsklinik Ulm
2000 Zöllner, Uwe: Die katalytische Aktivität der Phospholipase A 2 und der oxidative Stress

Habilitationen:
1996 A. Nüssler: Induktion, Expression und Regulierung der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase in der Leber und isolierten Hepatozyten,, 14.05.1996
1998 Heeckt, Peter: Von der Molekularbiologie zur definitiven chirurgischen Therapie des Dickdarmkarzinoms, 26.05.1998
1998 Siech, Marco: Molekulare Mechanismen der Sepsis: Klinische Relevanz für die Therapie, 10.11.1998
1999 Orth, Klaus: Neue Aspekte beim Einsatz des Neodym-YAG-Lasers in der Visceralchirurgie – Grundlagen für den Minimalinvasiven therapeutischen Einsatz, 26.10.1999
2000 Schwarz, Andreas: Chirurgische Therapie von Lebermetastasen, 08.06.2000
2000 Gansauge, Frank Philip: 2000 Gansauge, Frank Philip: Die prognostische Wertigkeit molekularbiologischer, serologischer und immunologischer Veränderungen beim humanen Pankreaskarzinom
2000 Gansauge, Susanne: Molekulare Aspekte der G1Phasenregulation im Pankreaskarzinom, 20.11.2000

Preise:
1996 U. Bergmann, H. Funatomi, H. G. Beger. M. Korc: Young Investigator's Award, The International Conference on Gastroenterological Carcinogenesis, Hiroshima, Japan, 22-24.10.96
J. Mayer: ESSR Young Researcher Award/British Journal of Surgery Bursary Award, ESSR Southampton/UK, April 1996
F. C. Torab: Travel Scholarschip from European Pancreatic Club (EPC), Joint Meeting European Pancreatic Club and International Association of Pancreatology, 12-15. Juni 1996
1997 M. Kornmann: Research Trainee Travel Award Winner 1997, American Pancreatic Association
J. Mayer, Forschungsstipendium MSD, MSD Sharp & Dohme, München
A. K. Nüssler: Dolph-Adams-Award 1997 der Society for Leukocyte Biology
B. Rau, Young Researcher's Travel Award, London, UK
1998 D. Birk, B. Poch, H. G. Beger: Rudolf Schindler Preis 1998. Verliehen von der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren
P. Heeckt: Reisestipendium der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie
M. Kornmann: Research Trainee Travel Award Winner 1998, American Pancreatic Association
J. Mayer: Young Researcher Award, European Pancreatic Club, Corfu/Griechenland
J. Mayer: Research Trainee Travel Award, American Pancreatic Association, Chicago/USA
J. Mayer: Research Fellowship, Universität Turku/Finnland
J. Mayer: MSD Stipendium
B. Rau: Young Researcher's Travel Award, Thessaloniki, Griechenland 10.-13.06.1998
Schwarz: Reisestipendium der Japanischen Gesellschaft für Chirurgie
L. Staib: Posterpreis, 86. Jahrestagung der Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen, Homburg/Saar, 18.09.1998
1999 S. und F. Gansauge: Merckle Forschungspreis, November 1999
J. Mayer: Ausbildungsstipendium Fujisawa AG, München
A. Rau: Young Researcher's Award, Lüneburg 28.-31.07.1999; Oral Presentation Award, Lüneburg 28.-31.07.1999
2000 K. H. Link: Forschungs- und Entwicklungspreis 2000 des Krebsverbandes Baden-Württemberg e.V. Stuttgart, 11.11.2000
J. Mayer: Travel Award der American Pancreatic Association, Chicago, 03.11.2000
B. Rau: Travel Award Posterpreis, Chicago, 01.-05.11.2000
M. Schatz: Baden-Württembergische Krebsgesellschaft: Forschungspreis 2000, Arbeitsgruppe "Psychosoziale Therapie" Stuttgart, 11.11.2000
S. Schlosser: European Pancreatic Cluc (EPC) Award in Basic Pancreatic Science, European Pancreatic Club, Kiel, 28.06.-01.07.2000
L. Staib: Ludwig-Rehn-Preis der Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen, Pforzheim, 22.09.2000

Gastprofessoren:

**1996**

Prof. Dr. Andercou, A., Cluj-Napoca/Rumänien; Prof. Dr. Gooszen, H., Utrecht/Niederlande; Prof. Dr. Neugebauer, W., Flensburg, Deutschland; Prof. Dr. Schramm, Gera, Deutschland; Prof. Dr. Richter, J. Delitzsch, Deutschland; Prof. Dr. Mättig, H, Schkeuditz, Deutschland; Prof. Dr. Schultheis, K.-H., Nürnberg, Deutschland; Prof. Dr. Bokelmann, D, Essen, Deutschland; Prof. Dr. Pross, E., Villingen-Schwenningen, Deutschland; Prof. Dr. Senninger, N. Heidelberg, Deutschland; Univ.-Prof. Tuchmann, A., Wien/Österreich

**1997**

Prof. Dr. Huang, Y.-T., Peking/China; Prof. Dr. Starzewski, J., Sosnowiec/Polen; Prof. Dr. Nevalainen, T., Turku/Finnland; Prof. Dr. Iovanna, J. L., Marseille/Frankreich; Prof. Dr. Imamura, Kyoto/Japan; Prof. Dr. Puchalski, Z., Bialystok/Polen; Prof. Dr. Schramm, Gera, Deutschl.; Prof. Dr. Ultsch, B., Ellwangen, Deutschl.

**1998**

Prof. Dr. Pandol, St. J., Los Angeles/USA; Prof. Dr. Haglund, U, Uppsala/Schweden; Prof. Dr. Arai, H., Nagoya/Japan

**1999**

Prof. Ji, Zheng-Ling, Nanjing/China; Prof. Logsdon, Craig, Ann Arbot/USA

Symposien/Konferenzen:

**1996**

34. Onkologisches Seminar: ”Ernährung und Krebs”, Ulm, 30 März 1996

Fortbildungsseminar: ”5-F-Fluoracil und Positronen-Emissions-Tomographie bei Lebermetastasen gastrointestinaler Tumore”, Ulm, 03 April 1996

Internationales Operationsseminar: ”Surgery of the Pankreas – where are we today?”, Ulm, 3-5 Juni 1996

Internationales Symposium: ”Cancer of the Pankreas – from concordant Classification to Standardized Treatment”, Kloster Irsee, 2-5 Oktober 1996

35. Onkologisches Seminar: ”Adjuvante Therapie: Timing multimodaler Therapien am Beispiel des Rektumkarzinoms”, Ulm, 26 Oktober 1996

**1997**

36. Onkologisches Seminar: ”Schilddrüsen-Karzinom”, Ulm, 22 März 1997

Internationales Symposium: 7th Charles Heidelberger Meeting, Ulm/Reisensburg, 2-5 Juli 1997

Internationales Symposium: 8th International Conference of Regional Cancer Treatment (ICRCT), Ulm, 20-22 Oktober 1997

37. Onkologisches Seminar: ”Erfolge und Grenzen der Tumorchirurgie”, Ulm, 25 Oktober 1997

Internationales Operationsseminar: ”Surgery of the Pancreas – Standards and New Procedures”, Ulm, 3-5 November 1997

**1998**

XIth Postgraduate Course of Pancreatic Surgery: ”Standards and new Procedures, Mistakes and Dangers”, Ulm, 30 September – 2 Oktober 1998

3. Stadthausforum des Tumorzentrums Ulm: ”Krebsheilung: Schulmedizin oder mehr?”, Ulm, 20 November

38. Onkologisches Seminar: ”Kolon- und Rektumkarzinom”, Ulm, 28 März 1998

**1999**

2nd International Congress on Gastroenterologica Carcinogenesis, Ulm, 25-27 März 1999

41. Onkologisches Seminar: Prevention of Gastrointestinal Cancer, Ulm, 27 März 1999

42. Onkologisches Seminar: Die Neurofibromatose – eine Erkrankung mit multidisziplinären Therapieansätzen” Ulm, 17 März.1999

87. Jahrestagung der Vereinigung Mittelrheinischer Chirurgen, Ulm, 16.-18.09.1999

**2000**

8th International Charles Heidelberger Symposium, Marina del Rey, Kalifornien, 29-31 März 2000

Laparoskopie-Workshop ”Minimal invasive Chirurgie auf dem Weg zum viszeralchirurgischen Standard” Ulm, 13-14 Juli 2000

45. Onkologisches Seminar: ”Metastasenchirurgie”, Ulm, 11 November 2000

12th Postgraduate Course of Pancreatic Surgery: Benefits, Risks and Failures, Ulm, 13-15 November 2000

# Abteilung für Thorax- und Gefäßchirurgie

## Prof. Dr. L. Sunder-Plassmann

**PD Dr. K.-H. Orend**
**Prof. Dr. D. Abendroth, PD Dr. R. Förster, Prof. Dr. F. Liewald,**
**PD Dr. K.-H. Orend, PD Dr. M. Storck**

Schlüsselworte: Transplantation, Xenotransplantation, Perfusion, Hämoperfusion, allogen, transgen, monoklonal, xenogen, Aneurysmen, Mediatorfreisetzung, ex-vivo, Stent-Grafts, Clamp-repair, Carotisstenosen, Chemoperfusion, in-vivo

**Forschungsprojekte Prof. Dr. D. Abendroth**

1. Expression von humanem C3-convertase Inhibitor (Decay Accelerating Factor, CD 55) auf porcinem Endothel zur Inhibition der Complementkaskade im diskordanten Xenotransplantationsmodell (Kooperation mit der Universität Cambridge Prof.Dr.D.White und Prof.Dr.C.Hammer, Institut für Chirurgische Forschung, LM Universität München DFG Ha 967/7-1)
2. Leukozytenvermittelte Endothelaktivierung im xenogenen Perfusionsmodell Bedeutung der ICAM/LFA 1 Interaktion und Blockade durch anti-LFA1 moAk
3. Beteiligung an dem Forschungsschwerpunktprogramm des Landes an den Universitäten: ”Ursachen Folgen und neue Therapieformen des Insulinmangels” in Kooperation mit der Medizinischen Klinik I, Sektion Endokrinologie (Prof. Dr.B.O.Böhm)
4. Präklinische Testung eines murinen monoklonalen Antikörpers gegen LFA-1 in einem konkordantenxenogenen ex-vivo Transplantationsmodell
5. Evaluierung (h-DAF) transgener Nieren und Lungen im ex-vivo Hämoperfusionsmodell. Einfluss eines neuen yeast artificial chromosome (YAC) auf die Expression humaner Komplement-Regulationsproteine sowie auf deren Funktionalität (Kooperation Prof. Brem, Universität Wien)
6. Der marginale Organspender: Definition und Parameter zur prädiktiven Beurteilung der Transplantatfunktion
7. Spenderspezifische Parameter und deren Bedeutung für die Transplantatfunktion
8. Einfluss der Cyclooxygenaseinhibition auf Arachidonsäuremetaboliten im Transplantatvenenblut und auf die ATN-Rate nach allogener Nierentransplantation.
9. Analyse von löslichem HLA Klasse I+II sowie Korrelation zu inflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen in der Abstoßungsdiagnostik nach simultaner Nieren- und Pankreastransplantation. (Zusammenarbeit PD.Dr.Zavazava, Institut für Immunologie der Universität Kiel)
10. Einfluss der Complementinhibition mit Decay Accelerating Factor (CD55) auf die Funktion hämoperfundierter Nieren/Lebern - eine Studie mit transgenen Organen. (Zusammenarbeit Prof. C.Hammer, ICF München, Prof. D.White, Universität Cambridge) DFG gefördert.
11. Analyse des CMV-Genoms verschiedener Organe im Rahmen der Multiorganentnahme bei der allogenen Transplantation parenchymatöser Organe. (Zusammenarbeit Abtlg.Virologie, Prof.Th.Mertens, Universität Ulm)
12. Einfluss einer anti-adhäsiven Therapie mit monoklonalen Antikörpern gegen LFA-1 auf die Transplantatfunktion (Leber/Niere) im xenogenen Modell. (Zusammenarbeit Prof. Dr. C. Hammer, ICF, LMU-München, Universität Lyon Prof. Dr. J. Dubernard, gefördert vom Land Baden-Württemberg)
13. Organprotektion nach Kaltischämie in einem ex-vivo Hämoperfusionsmodell (Rolle der Prostaglandine und des Endothelins)
14. Entwicklung eines Testes zur Erfassung der IMPDH-Inhibition unter Gabe von Mycophenolat Mofetil bei der allogenen Transplantation (Zusammenarbeit mit Pharmakin /Merkle)
15. IMPDH-Kinetik unter Cellcept in der allogenen Nierentransplantation (gefördert von Roche)
16. Therapeutisches Drug Monitoring bei Cyclosporin A: die Bedeutung des C2-Wertes
17. Untersuchungen zur verzögerten Transplantatfunktion unter Gabe von mono- oder polyklonalen Antikörpern im Primatenmodell (Kooperation mit der Universität Lyon)
18. Calcineurin-freie Immunsuppression in der allogenen Nierentransplantation bei chronischer Transplantatdysfunktion
19. Langzeiteffekte der Induktionstherapie mit poly- und monoklonalen Antikörpern auf Telomere von Lymphozyten-Untergruppen
20. Aging of allogen transplanted kidneys, a model for chronic transplant dysfunction (Kooperation mit der University of Tel Aviv, Prof. A.Yussim)

21. Hiruduingabe in der Xenotransplantation: Bedeutung der Gerinnungskaskade im ex-vivo Hämoperfusionsmodell Niere/Lunge
22. Vorbereitung der klinischen allogenen Inselzell-Transplantation unter einem innovativen immunsuppressiven Protokoll (Zusammenarbeit München, Innsbruck)
23. Toleranzinduktion in der allogenen Nierentransplantation durch vorbereitende Maßnahmen in der Lebendspende (Kooperation Med.Klinik III, Immunologie, Abtlg. f. Transplantationsimmunologie und Gewebetypisierung)

**Forschungsprojekte Lang**

1. Kostenanalyse gefäß- und thoraxchirurgischer Operationen
2. Wirkung von BAL-Überständen von Patienten mit fibrosierenden Lungenerkrankungen auf Wachstum und Kollagensynthese vom Lungenfibroblastom. Pathophysiologische Bedeutung des Calciumstoffwechsels.

**Forschungsprojekte Halter**

1. Charakterisierung vaskulärer und pulmonaler Chlamydia pneumoniale Infektionen unter Verwendung eines Xenotransplantatmodells.
2. Kernspintomographie in der Diagnostik von Lungentumoren.
3. FLT- versus FDG-PET in der Diagnostik von Lungentumoren.
4. In vivo-Evaluierung der Proliferationsaktivität von Bronchialkarzinomen mit $F^{18}$-FLT-PET.

**Forschungsprojekte Kapfer**

1. Untersuchung und Langzeitverlauf operierter Carotis-Glomus-Tumoren.
2. Isolierte Chemoperfusion der Lunge bei multiplen Lungenmetastasen.
3. Etablierung der farbcodierten Duplexsonographie in der Nachsorge nach stentgestützter Aneurysmaausschaltung. Vergleich von Spiral-CT und Sonographie

**Forschungsprojekte Prof. Dr. F. Liewald**

1. Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.
2. PET-Evaluation intrathorakaler Rundherde sowie des Bronchialcarcinoms.
3. Mediatorfreisetzung bei Patienten nach thorakoskopischer und konventioneller Thorakotomie.
4. LU22-Präopertive Chemotherapie bei Patienten mit operablem nicht-kleinzelligen Bronchial-Carcinom: Eine randomisierte Studie zur Operation mit oder ohne präoperative Chemotherapie bei Patienten mit operablem nicht-kleinzelligen Bronchial-Carcinom im Stadium I-IIIa. Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapie in fortgeschrittenen Stadien des nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms.
5. Langzeitergebnisse nach Carotis-TEA bei Patienten mit symptomatischen und asymptomatischen Carotisstenosen.
6. Langzeitergebnisse gefäßrekonstruktiver Eingriffe bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
7. Einfluss des Felopins auf die Durchblutung der peripheren unteren Extremität bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit.
8. Konsekutive Kombinationstherapie im infrainguinalen Bereich bei peripherer AVK im Stadium III und IV.
9. Prognosefaktoren gefäßrekonstruktiver Eingriffe im Bereich der unteren Extremität.
10. Bedeutung der Typ II-Endoleaks nach stentgestützter Ausschaltung von infrarenalen Bauchaortenaneurysmen.
11. Intraoperativ/postoperative Komplikationen und Langzeitergebnisse nach Stentgraft-Prothesen zur Ausschaltung infrarenaler Bauchaortenaneurysmen.
12. Erfassung perioperativer cerebraler Ischämie mittels diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie.
13. Additives Management bei der Behandlung thorako-abdominaler Aortenaneurysmen.
14. PET-Untersuchung mediastinaler Lymphknoten beim Staging des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
15. Thoraxchirurgische Eingriffe im Kindesalter. Funktionelle Ergebnisse und Langzeitbeobachtung.
16. Tracheobronchiale Verletzungen. Verletzungsmuster, Therapie und Langzeitverlauf.

**Forschungsprojekte PD Dr. K.-H. Orend**

1. Untersuchungen über Spätergebnisse nach thorakalem / thorako-abdominellem Aortenersatz bei Aneurysmen
2. Überprüfung der Wertigkeit der Clamp-repair Methode bei elektiven und Notfalleingriffen
3. Überprüfung des Querschnittsrisikos in Abhängigkeit der Länge bzw. Ausmaß des Aortenersatzes
4. Validierung der Prognosefaktoren bei Patienten mit rupturierten Aortenaneurysma

**Forschungsprojekte Pamler**

1. Mediatorfreisetzung nach stentgestützter Aneurysma- Ausschaltung
2. Diagnostik und Klassifikation von Endoleaks nach stentgestützter Aneurysma- Ausschaltung am Menschen
3. Frühergebnisse nach Einsatz der Talent-Stent-Prothese zur endovaskulären Ausschaltung von Aortenaneurysmen.
4. Langzeitergebnisse nach Implantation von Vanguard-Stent-Grafts
5. Vergleich großlumiger und kleinlumiger Talent-Stent-Grafts
6. Retrospektiver Vergleich der konventionellen offenen und stentgestützten Aneurysma- Ausschaltung beim BAA (1996-2000)
7. Frühergebnisse nach Einsetzen des Gore-Excluder Stent-Grafts
8. Volumenänderungen nach Stent-Graft-Implantation an der thorakalen Aorta
9. Vergleich der konventionellen offenen Chirurgie zur stentgestützten Aneurysma- Ausschaltung beim rupturierten BAA

**Forschungsprojekte Schelzig**

1. Ex vivo Hämoperfusion als Modell der xenogenen Lungen- und Nierentransplantation
2. Evaluierung (UDAF) transgener Nieren und Lungen im ex-vivo Hämoperfusionsmodell. Einfluss eines neuen yeast artificial chromosome (YAC) auf die Expression humaner Komplement-Regulationsproteine sowie auf deren Funktionalität.
3. Präklinische Testung eines murinen monoklonalen Antikörpers gegen LFA-1 in einem konkordanten xenogenen ex-vivo Transplantationsmodell
4. Projekt Pathophysiologie und Modifikation der hyperakuten Abstoßungsreaktion
5. Projekt Rolle von Lysozym, Hyaluronidase und Glucosetransport im humanen NSCLC
6. Projekt Pathophysiologie und Beeinflussung des Ischämie und Reperfusionsschaden des hohen aortalen Clampings

**Forschungsprojekte Schams**

1. In vivo Evaluierung der Proliferationsaktivität von Bronchialkarzinomen mit 18 F FLT Positronen-Emissions-Tomographie
2. Mediatorfreisetzung und Bakteriämie bei interventionellen angiographischen Eingriffen
3. Mediatorfreisetzung bei infrarenalen und thorakalen aortalen STENT-Graft-Implantationen zur Behandlung von Aneurysmen oder Dissektionen
4. Die Fluoreszenz - Angiographie als neue diagnostische Methode zur Beurteilung der Amputationshöhe bei AVK Stad. IV.

Ausgewählte Publikationen

[1] Förster R., Toth S., Redmann K., einecke A., Scheld H.H.: A prospective risk analysis of contemporary thoracic surgery, Eur. J. Cardiothorac. Surg. 10: 641-648 (1996)
[2] Orend K.H., Heymer B., Scharrer-Pamler R., Hahn J., Sunder-Plassmann L: Histomorphological Examination of Endolumuinal Stent Grafting in the Descending Aorta in a Sheep Model, J. Thorac. Cardiovasc. Surgeon 44: 132-135 (1996)
[3] Abendroth D.: Decreasing the Cold Ischemia Time, Transplant Proc 30, 4288-4290 (1998)
[4] Liewald F., Lang G., Fleiter Th. Sokiranski R., Halter G., Orend K.H.: Comparison of Virtual and Fiberoptic bronchoscopy, Thoracic and Cardiovascular Surgeon 6, Vol 46, 361-364 (1998)
[5] Mickley V., Fleiter Th.: Coarctations of descending and abdominal aorta: Long-term results of surgical therapy, J Vasc Surg 1998; 28: 206-214 (1998)
[6] Mickley V., Schwagierek R., Rilinger N., Goerich J., Sunder-Plassmann L.: Left iliac venous thrombosis caused by venous spur: Treatment with thrombectomy and stent implantation, J Vasc Surg 1998; 28: 492-497 (1998)
[7] Pamler R.: Endoluminal grafting of infrarenal aortic aneurysms, J Thoracic Cardiovasc Surgeon (1998)
[8] Pamler R., Goerich J., Orend K.-H., Sokiranski R., Sunder-Plassmann L.: Emergent endoluminal repair of delayed abdominal aortic rupture after blunt trauma, J Endovasc Surg May; 5 (2): 134-137 (1998)
[9] Abendroth D., Storck M.: Long-term patenca of vascular access, Dial J 18; 238 (1999)
[10] Schelzig H., Simon F., Storck M., Brehm W., Abendroth D.: Variable ex vivo whole blood isolated lung perfusion system, Europ Surg Res 31/S1: 162 (1999)
[11] Görich J., Kramer S., Rilinger N., Sokiranski R., Sunder-Plassmann L., Pamler R., Kapfer X.: Malpositioned of dislocated aortic endoprotheses: repositioning using percutaneous pulldown maneuvers, J Endovasc Ther 7(2): 123-3 (2000)

[12] Görich J., Rilinger N., Sokiranski R., Kramer S., Schulz A., Sunder-Plassmann L., Pamler R.: Embolization of type II endoleaks fed by the inferior mesenteric artery: using the superior mesenteric artery approach, J Endovasc Ther 7(4): 297-301 (2000)
[13] Halter G., Storck M., Guhlmann A., Frank J., Grosse S., Liewald F.: FDG positron emission tomography in the diagnosis of peripheral pulmonary focal lesions, Thorac Cardiovasc Surg 48(2): 97-101 (2000)
[14] Liewald F., Grosse S., Storck M., Guhlmann A., Halter G., Reske S., Sunder-Plassmann L: How useful is positron emission tomography for lymphnode staging in non-small-cell lung cancer? Thorac Cardiovasc Surg 48(2): 93-6 (2000)
[15] Liewald F., Scharrer-Pamler R., Goerich J., Kapfer X., Halter G., Sunder-Plassmann L: Management intraoperativer Komplikationen bei der Applikation stentgestützter Aortenprothesen, Gefäßchirurgie 4: 232-240 (2000)
[16] Orend K.-H.: Clinical Experience with Stent-Grafting in Emergency Cases, Japanese Journal of Vasc Surg: Vol 4 No 2 (2000)
[17] Steinacker J.M., Opitz-Gress A., Baur S., Lormes W., Bolkart K., Sunder-Plassmann L., Liewald F., Lehmann M., Liu Y.: Expression of myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle of patients with peripheral arterial occlusive disease, J Vasc Surg 31(3): 443-9 (2000)

Habilitationen

1996 **Dr. Orend K.-H.:** Untersuchungen über die endovaskuläre, stentgestützte Ausschaltung von Aneurysmen im Abschnitt III der Aorta am Tiermodell
1997 **Dr. Storck M.:** Die humane xenogene Nierentransplantation im konkordanten und diskordanten ex-vivo Hämoperfusionsmodell
1997 **Dr. Wölfle K.:** Klinisch-experimentelle Studie für die Wertung der intraoperativen Diagnostik sowie der Determinanten der Frühfunktion im Rahmen von infra-inguinalen arteriellen Rekonstruktionen
1999 **Dr. Förster R.:** Videothorakoskopie versus Thorakotomie, Untersuchungen zum Vergleich beider operativer Zugangsverfahren im Hinblick auf Morbidität und Letalität sowie Trauma und Lebensqualität,

Dissertationen:

1998 **Kick J.:** Promotion: Tierexperimentelle Untersuchung über die Ausschaltung von Aneurysmen im Abschnitt III der Aorta mit minimaler invasiver Technik
1997 **Schmör A.:** Langzeiteffekt einer perioperativen Cyclooxygenesehemmung bei der allogenen Nierentransplantation
1997 **Prestel R.:** Experimentelle Untersuchung zur Funktion der pharmakologisch konditionierten Spenderniere nach Altischämie
1999 **Frank Janine:** Die Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie bei unklaren Lungenrundherden
1999 **Simsom Katrin:** Konsekutive Kombinationstherapie im infrainguinalen Bereich bei peripherer AVK im Stadium II und IV
2000 **Ulmer Michael:** Prognosefaktoren gefäßrekonstruktiver Eingriffe im Bereich der unteren Extremität
2000 **Leuchtbecher Sabine:** Retrospektive vergleichende Auswertung dreier verschiedener Thrombektomieverfahren an Beckenarterien,
2000 **Eberstein Roland-Uwe:** Relevanz der Prognosefaktoren bei Lungenmetastasen und deren chirurgischer Therapie
1997 **Jan B. Kluthe-Janßen**: Frühergebnisse nach Einsatz der Talent-Stentprothese zur endovaskulären Ausschaltung von Aortenaneurysmen

Preise / Stipendien:

1996 **Storck M. :** Forschungspreis der Deutschen Transplantationsgesellschaft
1997 **Halter G., Zimmermann J., Orend K.-H., Sunder-Plassmann L., Kapfer X:** Hauttransplantation von chronischen Ulcera bei vorbestehender AVK, Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Angiologie, Röntgenologie und interventionelle Radiologie, Linz,(Posterpreis)
1999 **Storck M.:** Roche Forschungspreis der Deutschen Transplantationsgesellschaft mit Stipendium an der University of Wisconsin,Young Investigator Award des American College of Angiology, Untersuchungen zur inflammatorischen Reaktion nach stentgestützter Aneurysmaausschaltung
2000 **Halter G., Langer C., Liewald F., Essig A.:** Molekularbiologischer Nachweis von Chlamydia pneumoniae aus Femoral- und Iliakalarterien bei Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit, Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie, Nürnberg, (Posterpreis)
1998 **Halter G.:** Forschungsstipendium der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie in Lausanne
Untersuchung des Einflusses einer Chlamydia Pneumoniae-Infektion auf die Arterioskleroseentwicklung anhand eines Xenotransplantatmodells

Symposien, Konferenzen
1996 6. Ulmer Transplantationsforum, Ulm, 27.03.
1996 7. Ulmer Transplantationsforum, Ulm, 27.11.
1997 1. Internationaler Immunologischer Workshop, Küthai, 16. - 18.01.
1997 4th International Workshop: Pancreas- and Kidney Transplantation, Küthai ,31.01. - 02.02.
1997 2nd International Xeno-Workshop, Spitzingsee, 21. - 23.02.
1997 1. Transplantations-Workshop: Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantation der Deutschen Transplantationsgesellschaft, Schloss Reisensburg, 24. - 26.04.
1997 8. Transplantationsforum: Auswirkung des Transplantationsgesetzes auf das medizinische Umfeld, Ulm, 02.12.
1998 Workshop: Endovaskuläre Operationstechniken für Gefäßchirurgen, Ulm, 19. - 23.01.
1998 II. Internationales Immunologisches Wintermeeting, Küthai, 15. -17.01.
1998 II. Ulmer Symposium über Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantationen, Schloss Reisensburg, 07. - 09.05.
1998 Internationales Doppelsymposium, 20 Jahre Transplantationszentrum Klinikum Großhadern, 01.- 02.10.
1998 Workshop: Infektion in der Transplantationsmedizin, St. Martin, Südtirol, 16.10. - 18.10.
1998 147. Onkologisches Symposium: Peripheres Adenocarcinom, Mesotheliom, Pleuracarcinose, 05.11.
1999 Workshop: Endovaskuläre Operationstechniken für Gefäßchirurgie, Ulm, 18. - 20.01.
1999 Immunologisches Wintermeeting, Küthai , Januar
1999 International Workshop on Xenotransplantation: Clinical Models in Xenotransplantation, Spitzingsee, 25. - 28.02.
1999 Passat-Meeting: Workshop für Nieren- und Nieren-Pankreastransplantationen, Lübeck, Travemünde, 11. - 13.06.
1999 11. Transplantationsforum, Ulm 16.11.
2000 Internationales Immunologisches Wintermeeting, Küthai, 13. - 15.01.
2000 Endovaskulärer Workshop, 16. - 20.01.
2000 5th International Spitzingsee Meeting on Pancreas and Islet-Transplantation, Küthai, 30.01. - 02.02.
2000 Mediastinaltumoren: Diagnostik und Therapie im Wandel der Zeit, 02.02.
2000 III. Ulmer Workshop: Nieren- und Nieren-Pankreastransplantation, Schloss Reisensburg, 04. - 06.05.
2000 Workshop: Endovaskuläre Operationstechniken für Gefäßchirurgen, 20. - 21.03.
2000 Workshop: Endovaskuläre Operationstechniken für Gefäßchirurgen, 11. - 12.07.
2000 Workshop: Endovaskuläre Operationstechniken für Gefäßchirurgen, 25. - 26.10.

# Abteilung für Unfallchirurgie, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

## Prof. Dr. L. Kinzl

**PD Dr. F. Gebhard, PD Dr. G. Hehl**

**Schwerpunkt Polytrauma.** Gebhard/Kinzl/Liener/Knöferl/Beck/Brückner
Stichwortverzeichnis: Polytrauma, Lungengewebsverletzung, Mediatoren, Pathophysiologie, Molekularbiologie, Thoraxtrauma, hämorrhagischer Schock, posttraumatische Immundepression, Makrophagenfunktion, Lymphozytenfunktion, Zytokine

Die Forschungsarbeit umfasst die Polytraumatisierung mit Schwerpunkt der Lungengewebsverletzung (Thoraxtrauma). Die Untersuchung dieses Fragekomplexes erfolgt sowohl klinisch wie auch tierexperimentell. Ziel des Vorhabens ist es, die inflammatorischen Veränderungen nach einem schweren Thoraxtrauma zu untersuchen. Hierzu wird ein Thoraxtrauma-Modell in der Maus sowie dessen klinisch relevante Kombination mit einem hämorrhagischen Schock entwickelt und charakterisiert. In diesem Modell wird die posttraumatische Immunantwort durch Messung wesentlicher systemischer Parameter sowie durch Analyse der Veränderungen auf zellulärer Ebene untersucht. Da der Literatur zunehmend Hinweise auf geschlechtsspezifische Reaktionsweisen nach einem Trauma zu entnehmen sind, wird bei diesen Experimenten Wert auf den Vergleich der Immunantwort zwischen männlichen und weiblichen Tieren gelegt.

[1] **Gebhard F**, Becker HP, Gerngroß H, Brückner UB (1996): Reduced inflammatory response in minimal invasive surgery of Pneumothorax. **Arch Surg** 131:1079-1082

[2] **Gebhard F**, Kelbel MWR, Strecker W, Kinzl L and Brückner UB (1997): Chest trauma and its impact on the release of vasoactive mediators. **Shock** 7: 313-317
[3] **Gebhard F**, Rösch M, Helm M, Strecker W, Buttenschön K, Kinzl L, Bock KH, Brückner UB (1997): Is the activity of soluble CD14 enhanced following major trauma. **Arch Surg** 132: 1116-1120
[4] **Gebhard F**, Pfetsch H, Nüssler A, Kinzl L, Brückner UB (1998) Early posttraumatic Increase in Production of Nitric Oxide in humans. **Shock** 210 (4): 237-242
[5] **Gebhard F**, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Brückner UB (2000) Is Interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans ? **Arch Surg**, 135: 291 - 295
[6] **Gebhard F**, Riepl C, Liener UC, Kinzl L, Brückner UB (2000) Volume replacement in trauma patients within the first 24 hours and its impact on the interpretation of biochemical data. **Langenbecks Arch Surg** 385 (6): 406-411
[7] Liener UC, Brückner UB, Strecker W, Steinbach G, Kinzl L, **Gebhard F** (2001) Trauma severity dependent changes in AT III activity. **Shock** 15 (5): 344-347

Finanzierung: Frauenhofer Gesellschaft, Baustein Universität Ulm; Deutsche Forschungsgemeinschaft Einzelantragsförderung; Deutsche Forschungsgemeinschaft, Emmy Noether-Programm

Kooperation: Sektion Chirurgische Forschung der Universität Ulm (Leiter Prof. U.B. Brückner); Prof. Dr. Irshad H. Chaudry, Center for Surgical Research and Department of Surgery, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA

Dissertationen:
1999 Becker, Hanna-Christina: Epidemiologie und Klassifizierung von Polytraumapatienten und deren Einteilung in Scores.

Habilitation:
1998 Gebhard, Florian: Zelluläre Immunantwort und Aktivierung von Mediatoren nach chirurgisch induzierter Verletzung des Lungengewebes

Symposien, Konferenzen:
Neue Wege in der Polytrauma Forschung. Wissenschaftszentrum Schloss Reisensburg, 27.-28.2.2000

**Schwerpunkt Alterstraumatologie**. Gebhard/Suger/C. Becker (Bethesda)/Wachter/Weikert/Augat/Schultheiß
Stichwortverzeichnis: Femur, Frakturen, Stürze, Geriatrie, Sturzfolgen
Im Rahmen des Forschungsschwerpunkts der Alterstraumatologie werden sämtliche hüftnahen Frakturen in der Region Ulm erfasst. Die Erfassung erfolgt nach einem standardisierten Bogen nach einem standardisierten Audit im Rahmen einer Europäischen Studie (SAHFE). Darüber hinaus gibt es Projekte zur Verminderung sturzbedingter Verletzungen in Alten- und Pflegeheimen sowie die prospektive Erfassung von endoprothetischem Gelenksersatz im Alter.

[1] Becker C, Fleischer S, Hack A, Hinderer J, Horn A, Scheible S, Can H, Muche R, **Gebhard F**, Kinzl L, Nikolaus TH (1999) Unfallfolgen nach Sturz: Funktionelle Defizite und soziale Beeinträchtigungen nach proximalen Femurfrakturen Älterer. **Z Gerontol Geriat** 32: 312-317
[2] Becker C, **Gebhard F** , Muche R, Scheible S, Nikolaus T (1999) Epidemiologie von Stürzen Älterer. **Z Orthop Grenzgeb** 137: 482 - 485
[3] Becker C, **Gebhard F**, Horn A, Hinderer J, Scheible S, Can H, Muche R, Nikolaus Th, Kinzl L (2000) Standardized Audit of Hip Fractures in Ulm / Germany. **Acta Scand**: in press

Finanzierung: Europäische Gemeinschaft

Kooperationen: Geriatrische Klinik Bethesda, Universität Ulm, Dr. C. Becker und Prof. N. Nikolaus
AO-ASIF Grants

Dissertationen:
1998 Plank, Monika: Proximale Humerusfrakturen bei älteren Menschen

**Schwerpunkt computerassistierte Operationen**. Gebhard/Kinzl/Arand/Keppler
Stichwortverzeichnis: CAS, computerassistierte Operationen, Navigation, Roboterchirurgie, Endoprothetik, Wirbelsäulenchirurgie, Beckenchirurgie.
Im Rahmen dieses Schwerpunktprogrammes wird die Wertigkeit der navigationsgestützten Eingriffe an der dorsalen Wirbelsäule untersucht. Darüber hinaus werden Anwendungen im Bereich des Beckens unter langen Röhrenknochen evaluiert. Die Untersuchungen umfassen auch die Ermittlung der Strahlendosis intraoperativ.
Ein weiteres Projekt ist das Oberflächenmatching mittels Ultraschall im Rahmen von navigationsgestützter Chirurgie. Zusätzlich werden Softwarelösungen für dreidimensionale postoperative Planungen von Korrekturosteotomien erarbeitet.

[1] Liener UC, Reinhart C, Kinzl L, **Gebhard F** (1999) A new approach to computer guidance in trauma surgery using real time volume rendering. **J-Med-Syst** 23(1): 35-40

[2] **Gebhard F**, Kinzl L, Arand M (2000) Computer assistierte Chirurgie. **Unfallchirurg** 103, 8: 612 – 617
[3] **Gebhard F**, Kinzl L, Arand M (2000) Grenzen der CT-basierten Computernavigation in der Wirbelsäulenchirurgie. **Unfallchirurg** 103, 8: 696 – 701
[4] Arand M, Hartwig E, Hebold D, Kinzl L, **Gebhard F** (2001) Präzisionsanalyse navigationsgestützter implantierter thorakaler und lumbaler Pedikelschrauben. Eine prospektive klinische Studie. **Unfallchirurg 104** (accepted)

Finanzierung: AO – ASIF Grants

Kooperation: Universität Mannheim, Lehrstuhl für Informatik V; Abt. f. Strahlenheilkunde Universität Ulm

Symposien Konferenzen:
Computerassistierte Chirurgie, Entwicklung, Perspektiven 2000, Wissenschaftszentrum Schloss Reisensburg, 23./24.11.2000

**Schwerpunkt posttraumatische Deformitäten.** W. Strecker, P. Keppler, G. Suger, D. Maier
Stichworte: Beinachse, Fehlstellung, Korrekturen

Entwicklung eines navigierten 2.5D Ultraschallmesssystems zur Bestimmung der Arm- und Beingeometrie
Evaluierung der Computertomographischen Torsionswinkel- und Längenmessung im Bereich der unteren Extremität, Entwicklung eines präoperativen Planungstools zur Computersimulation von komplexen Korrekturosteotomien, Ultraschallnavigation zur optimierten Pfannenimplantation von Hüftprothesen

[1] Gebhard F, Krivonos O, Liener U, Keppler P, Kinzl L, Hesser J, Männer R (2000) Knochenextraktion aus Ultraschallbildern zum Surface Matching mit CT Daten. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York. Hefte zu der Unfallchirurg. 282: 301-302
[2] Keppler, P., Strecker, W., Kinzl, L. Analyse der Beingeometrie – Standardtechniken und Normwerte. Chirurg (1998) 69: 1141-1152
[3] Keppler, P., Strecker, W., Anselment, K., Kinzl, L. Die sonographische Torsionswinkel- und Längenbestimmung der unteren Extremität. In: Posttraumatische Beindeformitäten, Hrsg. W. Strecker, P. Keppler, L. Kinzl Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg – New York (1997) pp. 39 – 49
[4] Strecker, W., Keppler, P., Kinzl, L. One-Step Corrective Osteotomy for Rotational Femoral Malunions Following Intramedullary Nailing. Orthop Traumatol 1997 (3) pp 200-209

Bücher:
W. Strecker, P. Keppler, L. Kinzl (Hrsg.), Posttraumatische Deformitäten - Analyse und Korrektur ISBN 3-540-62562 Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York

Finanzierung: Klinikforschungsförderung P.303 und P.536; AO Grant D.0623; Ulmer Universitätsgesellschaft

Kooperationen:
Universität Mannheim Informatik V - Computersimulation von komplexen Korrekturosteotomien
Firma Aesculap Tuttlingen - Ultraschallnavigation zur optimierten Pfannenimplantation von Hüftprothesen
Firma ZEBRIS Isny - Entwicklung eines navigierten 2.5D Ultraschallmeßsystems zur Bestimmung der Arm- und Beingeometrie

Dissertationen:
1997 Katrin Anselment: Die sonographische Bestimmung der Beingeometrie
2000 Silke Riedel: Wertigkeit der klinischen Untersuchung von Torsionen und Längen der unteren Extremität

Preise:
Peter Keppler: Innovationspreis der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie 1997: ”Eine neue sonographische Methode zur Bestimmung der Beingeometrie”
Förderpreis Der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin 1997: ”Die sonographische Torsionswinkel- und Längenbestimmung an der unteren Extremität”
Küntscher Preis 1998: ”Ultraschall zur Bestimmung der Beingeometrie”

Symposien / Workshop:
Beindeformitäten - Analyse und Korrektur, Reisensburg, 18.-20.03.1997, 20.-22.03.1999, 22.03.-24.03.2001

**Schwerpunkt Wirbelsäule.** L. Kinzl, M. Schultheiß, S. Wolf, M. Arand, H.-J. Wilke, L. Claes
Entwicklung und biomechanische Testung eines neuen strahlendurchlässigen Wirbelkörperersatzsystem für die Tumorchirurgie. Ein neues Wirbelkörperersatzsystem aus strahlendurchlässigem Wirbelkörperersatz (Polyurethan-Bioglas-Komposit) und Platten sowie Schrauben aus kohlenstofffaserverstärktem Polyetheretherketon wurde entwickelt und auf die Primärstabilität biomechanisch getestet. Die klinische Erprobungen verliefen erfolgreich.
Förderung: DFG Cl-77/3

[1] L. Claes, M. Schultheiß, S. Wolf, H.-J. Wilke, M. Arand, L. Kinzl. A New Radiolucent System for Vertebral Body Replacement: Its Stability in Comparison to Other Systems, Journal of Biomedical Materials Research (Applied Biomaterials), 48, 1, 82-89, 1999
[2] M. Schulte; M. Schultheiß, E. Hartwig, H.-J. Wilke, S. Wolf, R. Sokiranski, T. Fleiter, L. Claes, L. Kinzl: Vertebral Body Replacement with a bioglass-polyurethane composite in spine metastases - clinical, radiological and biomechanical results, European Spine Journal 9; 437-444; 2000

**Biomechanische vergleichende in vitro Primärstabilitätstestung von ventralen, dorsalen und kombinierten Stabilisierung von thorakolumbalen Berstungsfrakturen**

In verschiedenen Untersuchungen wurden anteriore und posteriore Implantatsysteme sowie Kombinationen zur Stabilisierung von Wirbelsäulenfrakturen biomechanisch hinsichtlich ihrer Primärstabilität getestet. Es konnten eindeutige Unterschiede der Implantate und Stabilisationsverfahren herausgearbeitet werden, die eine Beurteilung der verschiedenen Systeme erlaubte.

[1] Wilke H.-J., Schultheiss M., Arand M., Claes L.: Stabilisationsverfahren der thorakolumbalen Wirbelsäule, Biomechanische Grundlagen der Implantatverankerung und –beurteilung, Osteosynthese International (1998) 6: 129 –138

**Neuentwicklung, biomechanische Testung und klinische Erprobung eines thorakoskopisch implantierbaren Stabilisationssystems zur Behandlung von Frakturen der Wirbelsäule**

Ziel dieser Studie war die Neuentwicklung eines endoskopisch implantierbaren ventralen Stabilisationssystems zur Behandlung von thorakalen und thorakalumbalen Frakturen der Wirbelsäule, die biomechanische Primärstabilitätstestung im Vergleich und klinische Erprobung. Förderung: Aesculap

[1] Schultheiss M., Hartwig E., Wilke H.-J., Claes L., Kinzl L. Neuentwicklung eines thorakoskopisch implantierbaren Stabilisationssystems mit verbesserter Schraubenhaltefestigkeit zur Behandlung von Frakturen der Wirbelsäule - Design und biomechanische Prüfung -Hefte zu der Unfallchirurg 272; 730-731

**Neuentwicklung, biomechanische Testung und klinische Erprobung eines zementaugmentierten Schraubdübels zur Verbesserung der Haltefestigkeit im osteoporotischen Wirbelkörper**

Ziel dieser Studie war die Entwicklung eines neuen Schraubdübels, der durch geometrische Optimierung und nachträgliche Zementierung die Haltefestigkeit speziell im osteoporotischen Knochen verbessert, weiterhin dessen biomechanische Vergleichstestung und klinische Erprobung. Förderung: Aesculap

[1] Schultheiss M., Claes L., Wilke H.-J., Hartwig E., Kinzl L.: Enhanced Fixation Strength of a New Vertebral Body Screw - A Biomechanical in vitro Comparison to Existing Devices - Abstracts Annual Meeting International Society for the Study of the Lumbar Spine 98; 223

**Entwicklung einer Schlittenanlage zur Erzeugung von Beschleunigungsverletzungen an Halswirbel-Säulenpräparaten.**

Ziel dieser Studie ist die Entwicklung einer Schlittenanlage die es erlauben soll, Halswirbelsäulen in beliebigen Richtungen zu beschleunigen um die Auswirkungen einer Kollision auf die Stabilität humaner Halswirbelsäulen biomechanisch zu untersuchen und Aussagen zum Verletzungsmuster von HWS Distorsionstraumen zu erhalten. Förderung: Klinikforschungsförderung (P.648)

**Schmerzsyndrome der Wirbelsäule.** E. Hartwig, M. Kramer, V. Ebert, L. Kinzl

Stichwortverzeichnis: Elektromyographie, Wirbelsäule, Schmerzsyndrome, Schleudertrauma, Muskulatur, Electromyography, spine, pain, whiplash, muscle

Entwicklung eines Therapiegerätes für Patienten mit chronischen HWS Beschwerden. Fine wire EMG der Halsmuskulatur in der Diagnostik akuter Schleudertraumaverletzungen und deren prognostische Bedeutung. Aktive und passive Therapie der HWS Beschleunigungsverletzung. Radiologische Degenerationsmuster der HWS bei Patienten mit berufsbedingter Wirbelsäulenbelastung und unbelasteten Personen. Zusammenhang zwischen HWS Beschwerden und der Unfallschwere gemessen am Parameter Delta-v. Entwicklung einer fine-wire EMG Untersuchungstechnik der Semispinalis Muskulatur. Konservative Therapie von HWS Beschwerden -Fragebogen und Literaturrecherche-. Intramuskuläre Druckmessung, EMG und Sauerstoffpartialdruck der Multifidusmuskulatur bei Hochleistungsruderern im Therapieverlauf.

Finanzierung:
Schmerzsyndrome der Lendenwirbelsäule bei Ruderern, Bundesinstitut für Sportwissenschaften VF 0407/01/20
Schlittenanlage zur biomechanischen Testung von Seitkollisionen auf Halswirbelsäulenpräparate
Forschungsförderung 2000 P.648

Kooperation: Institut für Fahrzeugsicherheit München

Dissertationen:

1996 Kramer, Michael: Über die Wertigkeit der elektromyographischen Untersuchung der paravertebralen Muskulatur bei Patienten mit definiertem Muskelschaden

1998 Ebert, Volker: Oberflächenelektromyographie der autochthonen Rückenmuskulatur während isometrischer maximaler und submaximaler Kontraktion bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen: Vergleichende Untersuchung der Muskelaktivität von Schmerzpatienten und gesunden Probanden

Preise:

”Innovationspreis der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, 1996”, M. Kramer, E. Hartwig, P. Katzmeier, L. Kinzl, Intramuskuläre Emg Messungen der zervikalen Muskulatur unter dynamischer und isometrischer Belastung bei Patienten mit Traumen der Halswirbelsäule

**Schwerpunkt Fußchirurgie.** Dr. Eisele

Stichwortverzeichnis: Komplexe Fußverletzungen, Achillessehnenversorgung, Calcaneusfrakturen, Kleinzehendeformitäten, Kompartementsyndrome.

Ziel ist es Algorithmen für primäre Versorgungskonzepte und rekonstruktive Maßnahmen nach komplexen Fußverletzungen zu erarbeiten.

Ziel ist es das Benefit der Low contact-Platte am Calcaneus nach Calcaneusfraktur im Rahmen von Langzeitstudien zu erarbeiten.

[1] R. Eisele, G. Bauer, O. Holbein, G. Zeithammel, L. Kinzl. Rekonstruktive Maßnahmen bei Zehenfehlstellungen nach Kompartmentsyndrom. Hefte zu ”Der Unfallchirurg” Nov.97 ,”Das Kompartmentsyndrom” 230-234.

Dissertationen: Djisris, Schilling

**Schwerpunkt Thromboseprophylaxe.** Dr. Eisele

Stichwortverzeichnis: Thromboseprophylaxe, Indikation, Heparin, Mobilität

Ziel ist es die Thromboseprophylaxe im ambulanten und stationären Bereich zu verbessern. Besonderes Augenmerk wird der Phase gewidmet, in der der Patient eine quasiphysiologische Situation erreicht. Ab diesem Zeitpunkt besteht klinisch keine weitere Indikation zur medikamentösen Thromboseprophylaxe.

Chronologisches Erfassen von TVT in der Rehabilitation, zur Bestimmung der Dauer der postoperativen Heparinprophylaxe. Perioperative Thrombembolieprophylaxe mit Hirudin bei Patienten mit thrombembolischer Vorgeschichte. Chronologisches Erfassen von TVT in der Rehabilitation, zur Bestimmung der Dauer der postoperativen Heparinprophylaxe . Die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms bei TVT des Unterschenkels. 10 Jahresergebnisse. Untersuchung zur notwendigen Dauer der Thrombembolieprophylaxe bei Hochrisikopatienten.

[1] R. Eisele, MD, K.-H. Orend, MD, Michael Mohr Ph. D., Michael Schulte, MD.. The Age of a Venous Thrombosis: Experimental and Clinical Experience with Duplex Color-Coded Ultrasound. Vascular Surgery 30, 4 (1996) 301-309.

Finanzierung: Fa. Novartis, Fa Aircast, Waldburg Zeil Kliniken

Dissertationen:

W. Greger: Einsatz von niedermolekularem Heparin zur Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose bei ambulanten Trauma-Patienten

U. Maier: Einsatz von niedermolekularem Heparin zur Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose bei stationären Trauma-Patienten

Philipp Gude. Einsatz von niedermolekularem Heparin zur Prophylaxe der tiefen Beinvenenthrombose bei stationären Trauma-Patienten

Felix Langhoff: Die Inzidenz des postthrombotischen Syndroms bei TVT des Unterschenkels. 10 Jahresergebnisse.

**Schwerpunkt Gelenkchirurgie.** PD Dr. G. Hehl, Dr. S. Pokar, Dr. N. Wachter, Dr. G. Krischak

Stichworte: Kniegelenks-TEP, Hüftgelenks-TEP, Schultergelenksprothese, Knorpeltransplantation Kniegelenk, Arthrofibrose, komplexe Kniegelenkbandverletzungen, Schulterluxation, Rotatorenmanschettendefekt Schulter, Acromioclaviculargelenkssprengung, Muskelfasertypisierung/ Elektromyographie nach Kniegelenksoperation, Kniegelenksluxation, Patellaluxation, Knorpelschaden Oberes Sprunggelenk.

Langzeitergebnisse nach LCS-Kniegelenks-TEP: Klinische Validierung der Funktion des Gelenkes und der Langzeithaltbarkeit der Prothese. Finanzierung: Fa. De Puy.

Langzeitergebnisse nach Hüftgelenks-TEP: Erhebung der klinischen Funktion sowie der radiographischen Integration verschiedener Prothesentypen. Klinische und radiographische Ergebnisse nach

Humeruskopfprothese vs. Minimalosteosynthese bei Mehrfragment- und Luxationsfrakturen des Humeruskopfes.
Prospektiv randomisierte Studie funktionelle und radiographische Ergebnisse der Humeruskopfprothese ”Trauma-Schulter-System” / Fa. aap. Finanzierung: Fa. aap.
Klinische und MRT-Ergebnisse nach arthroskopischer autologer osteochondraler Knorpeltransplantation beim viertgradigen Knorpelschaden des Kniegelenks. Arthrofibrose nach autologer Patellarsehnenersatzplastik des vorderen Kreuzbandes: Ätiologische Wertigkeit von Operationszeitpunkt und Nachbehandlungsregime. Experimentelle sowie prospektive klinische Untersuchungen zum Langzeitergebnis nach Kohlefaserersatzplastik, autologer Patellarsehnenersatzplastik oder PDS-II- Augmentation des vorderen Kreuzbandes.

[1] Hehl G., Kinzl L., Reichel R.: Kohlefaserimplantate zur Kniebandrekonstruktion. Chirurg (1997) 68, 1119.
[2] Hehl G., Strecker W., Richter M., Kiefer H., Wißmeyer T.: Clinical experience with PDS II augmentation for operative treatment of acute proximal ACL ruptures – 2 year follow-up. Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. (1999) / (2), 102.

Dissertationen:
1997 Reichel R.W: Zehnjahresergebnisse nach Ersatz des vorderen Kreuzbandes durch Kohlefasern.
1998 Hömig D.: ”Second look”-Arthroskopie nach Reinsertion und Ersatzplastik des vorderen Kreuzbandes.
2000 Kiel I.M: Akute Rupturen des vorderen Kreuzbandes: 10-Jahres- Langzeitergebnisse der primären Naht.
Habilitationen:
1999 Hehl, Gerhard: Experimentelle Untersuchungen zur Optimierung der intraartikulären PDS-II- Augmentation in der Therapie akuter hinterer Kreuzbandrupturen

**Schwerpunkt Knochenersatz**. Dr. Sarkar
Stichworte: Knochendefekt-Regeneration, Knochenzemente, Plättchenreiches Plasma

Knochendefekte, die einer operativen Rekonstruktion bedürfen, werden mit Transplantaten oder mit Fremdmaterial aufgefüllt. Derzeit existiert noch kein ideales Ersatzmaterial, trotz vielfältiger Bemühungen der Indus-trie. Ein synthetischer Knochenzement wurde im Rahmen von zwei klinischen Studien getestet und mit diesem Material in vitro-Studien zur Biomechanik an der Wirbelsäule durchgeführt. Ein neuer Weg soll mit einer Studie bewertet werden, bei welcher ein Defekt an der Schafstibia mit einem kollagenen Trägermaterial und plättchenreichem Blutplasma aufgefüllt wird (Versuch in Vorbereitung).

[1] M.R. Sarkar, M. Schulte, G. Bauer, E. Hartwig (1997). Clinical Results and Organisational Aspects of Autogenous and Allogenous Bone Grafting in the Treatment of 226 Patients with Primary Osseous Neoplasms. In: Advances in Tissue Banking (Vol. 1), ed. G.O.Phillips, R. Versen, M. Strong, Nather. World Scientific, London Singapore S. 141-146

Finanzierung: Merck Biomaterial, Darmstadt (klinische und biomechanische Studie) Bausteinförderung für Tierversuche (uni-intern)

Kooperationen:
Abt. für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik, Univ. Ulm, Abt. für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie, BWK Ulm, Merck Biomaterial, Darmstadt

Dissertationen:
1999 Jingfan Shao, China: Die Verbesserung der Verankerung von Pedikelschrauben in menschlichen Wirbelkörpern mit einem resorbierbaren Zement – Biomechanische Untersuchungen

Symposien / Konferenzen: 1.4.2000, Ulm: Symposium ”Alternativen zur Knochentransplantation”

**Schwerpunkt Tumorgruppe.** Schulte, Hartwig, Sarkar, v. Baer, Hardes, Schultheiss
Stichworte: Tumoren des Bewegungsapparates, Weichteilsonografie, Molekulare Charakterisierung von Weichteilsarkomen

Die Gruppe beschäftigt sich mit der Diagnostik und Therapie von benignen und malignen Tumoren am Bewegungsapparat. Schwerpunkte stellen die Diagnostik u.a. mittels Sonographie, ultraschallgesteuerter Nadelbiopsie und anderen bildgebenden Verfahren dar. Diese diagnostischen Methoden werden systematisch wissenschaftlich evaluiert (Sonographie, Biopsie, PET). Ebenso werden die therapeutischen Verfahren unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten ausgewertet, so z.B. endoprothetische Operationen am Becken und den Extremitäten sowie der Bereich Knochenersatz.

[1] M. Schulte, D. Brecht-Krauss, B. Heymer, A. Guhlmann, E. Hartwig, M.R. Sarkar, C.G. Diederichs, M. Schultheiß, J. Kotzerke, S.N. Reske: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in soft tissue neoplasms: is a non-invasive estimation of biological activity possible? Eur J Nucl Med 26 (1999): 599-605

[2] M. Schulte, D. Brecht-Krauss, M. Werner, E. Hartwig, M.R. Sarkar, P. Keppler, J. Kotzerke, G. Delling, S.N. Reske: Evaluation of neoadjuvant therapy response of osteogenic sarcoma using 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography. J Nucl Med 40 (1999): 1637-1643

Kooperationen: Abt. für Nuklearmedizin, Uni Ulm (PET bei Sarkomen), Abt. Chirurgie I (OA Dr. Gansauge), Uni Ulm (Mutationen bei Weichteilsarkomen), Abt. für Pathologie, Uni Ulm (Genanalyse bei Sarkomen)

Dissertationen:

1999 Jörg-Martin Lehmann: Eignet sich die Skelettmuskulatur als sonographische Referenzstruktur für die Echogenität von Weichteiltumoren? Eine grauwerthistographische Studie

2000 Willy Strobel: K-ras und p53-Mutationen in Weichteilsarkomen

Symposien / Konferenzen:
Michael Schulte
Tagungspräsidium des 21. Dreiländertreffens der DEGUM, ÖGUM und SGUMB 1.-4.10.1997
Expertengremium der 2. Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin betreffend die Positronen-Emissionstomographie bei onkologischen Fragestellungen (1997)
Expertengremium der 3. Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin betreffend die Positronen-Emissionstomographie bei onkologischen Fragestellungen (2000)

# Sektion Hand- und Mikrochirurgie

## Dr. M. Mentzel

**Dr. T. Ebinger, Dr. P. Katzmaier, S. E. Merk, Dr. N. J. Wachter**

Stichworte: Sensorhandschuh, Bewegungsmuster, Kraftverteilungsmuster, Erbium-YAG-Laser, Karpaldachspaltung, Knorpelabrasion, quantitative CT, MRT, Kahnbeinpseudarthrose, Lunatummalazie, Denervation, Sprunggelenksarthrose

*Sensorhandschuh:* Ziel ist die Erforschung von Bewegungs- und Kraftverteilungsmustern an der Hand bei primären Griffen mit einem an der Technischen Universität in Berlin entwickelten Sensorhandschuh.
*Erbium-YAG-Laser*: Aufgrund einer hohen Gewebeabsorption bietet der Erbium-YAG-Laser eine effektive Abtragsleistung bei weitgehender Schonung des periläsionalen Gewebes. Ziel ist die Überprüfung möglicher Indikationen dieses Lasers in der Handchirurgie. Untersuchungen an Leichenhänden und tierexperimentell am Kaninchen werden durchgeführt.
*Quantitative CT, MRT*: Das Einheilverhalten von cortikospongiösen Spänen bei der Sanierung von Kahnbeinpseudarthrosen und die Revaskularisation des Mondbeins nach Radiusverkürzungsosteotomie bei Lunatummalazie ist Gegenstand einer prospektiven Studie.
*Sprunggelenksdenervation*: Zur Behandlung von Sprunggelenksarthrosen durch eine Gelenksdenervation wurde die nervale Versorgung des Sprunggelenks in einer anatomischen Studie erfasst. Auf dieser Basis wurde eine Sprunggelenksdenervation entwickelt, die Eingang in das therapeutische Spektrum der Behandlung von Sprunggelenksarthrosen gefunden hat.
Originalarbeiten:

[1] Ebinger T., Hoellen I., Mentzel M., Wike A., Kiefer H., Kinzl L.: Posttraumatische periartikuläre Ossifikationen - Langzeitergebnisse einer Strahlentherapie nach Ausräumung von periartikulären Ossifikationen des Hüftgelenkes. Hefte zu der Unfallchirurg, 262: 73, 1996
[2] Ebinger T., Mentzel M., Erhard N., Hoellen I., Kinzl L.: Die dynamische Behandlung von Grundgliedfrakturen der dreigliedrigen Finger. Hefte zu der Unfallchirurg, 268: 659, 1997
[3] Ebinger T., Mentzel M., Kinzl L.: Die Behandlung artikulärer Frakturen der Fingergrundphalanx unter Berücksichtigung der funktionellen Therapie. Hefte zu der Unfallchirurg, 272: 456, 1998
[4] Ebinger T., Erhard N., Kinzl L., Mentzel M.: Dynamic Treatment of Displaced Proximal Phalangeal Fractures. The Journal of Hand Surgery (Am), Vol.24A:1254-1262, 1999
[5] Ebinger T., Schulte M., Mentzel M., Kinzl L.: Periartikuläre Ossifikationen nach Ellbogenverletzungen - Ein ungelöstes Problem? Trauma Berufskrankheit, 2 ( Suppl 1 ): 92- 94, 2000
[6] Ebinger T, Roesch M., Kiefer H., Kinzl L., Schulte M.: Influence of etiology in heterotopic bone formation of the hip. J Trauma Jun; 48,6:1058-62, 2000
[7] Ebinger T., Kinzl L., Mentzel M.: Konservatives Management artikulärer Grundgliedbasisfrakturen der dreigliedrigen Finger. Unfallchirurg 103,10:853-7, 2000

[8] Ebinger T., Mentzel M., Russ D., Mohr W., Wachter N.J., Orth K., Kinzl L.: Experimentelle Laseranwendungen in der Hand und Mikrochirurgie. Hefte zu der Unfallchirurg, 282, 183-184, 2000
[9] Eisele R., Goos U., Mentzel M., Kinzl L., Ebinger T.: Posttraumatische Arthrose des distalen Carpo-Ulnar-Gelenkes nach Radiusfrakturen. Hefte zu der Unfallchirurg, 268: 627-630, 1997
[10] Hoellen I.P., Mentzel M., Bischoff M., Kinzl L.: Acetabular fractures in elderly persons. Primary endoprosthetic treatment. Orthopade 26,4:348-353, 1997
[11] Krischak G.D., Augat P., Hoellen I.P., Wachter N.J., Kinzl L., Claes L.: Einfluss der Knochenmineraldichte, Knochenstruktur und radiologischer Indices auf die mechanischen Eigenschaften des trabekulären Knochens. Osteologie 7, Suppl. 1:108-, 1998
[12] Krischak G.D., Augat P., Wachter N.J., Kinzl L., Claes L.: Predictive value of bone mineral density and Singh index for the in vitro mechanical properties of cancellous bone in the femoral head. Clin Biomech 14,5:346-351, 1999
[13] Mentzel M.: Injuries of the extensor tendons: anatomy. Unfallchirurg 101,11:804-806, 1998
[14] Mentzel M., Wachter N.J., Kinzl L.: Therapeutic principles in extensive soft tissue injuries and basic principles of plastic defect covering. Zentralbl Chir 124,12:W117-W123, 1999
[15] Mentzel M., Fleischmann W., Bauer G., Kinzl L.: Ankle joint denervation. Part 1: Anatomy - the sensory innervation of the ankle joint. Foot and Ankle Surg 5:15-20, 1999
[16] Mentzel M., Fleischmann W., Eifert G., Schwieger A., Bauer G., Kinzl L.: Ankle joint denervation. Part 2: Operative technique and results. Foot and Ankle Surg 5:21-27, 1999
[17] Mentzel M., Hoss H., Keppler P., Ebinger T., Kinzl L., Wachter N.J.: The effectiveness of ADCON-T/N, a new anti-adhesion barrier gel, in fresh divisions of the flexor tendons in Zone II. J Hand Surg [Br ] 25,6:590-592, 2000
[18] Mentzel M., Hoss H., Ebinger T., Halder A., Kinzl L., Wachter N.J.: DIGITOS-prosthesis for the proximal interphalangeal joint. A 2-year follow-up. Handchir Mikrochir Plast Chir 32,5:347-352, 2000
[19] Mentzel M., Ebinger T., Hoss H., Halder A., Kinzl L., Wachter N.J.: Soft tissue reconstruction after scalping injury caused by a dog bite. Unfallchirurg 103,10:891-894, 2000
[20] Rösch M., Klose T., Leidl R., Gebhard F., Kinzl L., Ebinger T.: Kostenanalyse der Behandlung polytraumatisierter Patienten. Unfallchirurg 103,8:632-9, 2000
[21] Sarkar M.R., Rose C., Wachter N. J., Mohr W., Kinzl L.: Bacterial coxitis caused by Salmonella enteritidis. Case report and differential diagnostic considerations. Unfallchirurg 102,12:967-971, 1999
[22] Wachter N.J., Augat P., Krischak G.D., Hoellen I.P., Wolf S., Kinzl L., Claes L.: Vorhersagewert von computertomographisch bestimmter Knochenmineraldichte und Knochenmorphologie für die mechanische Festigkeit des trabekulären Knochens. Osteologie 7,Suppl. 1:52-52, 1998
[23] Wachter N.J., Augat P., Krischak G.D., Kinzl L., Claes L., Hoellen I.P.: Extraction of Cancellous Bone Biopsy of the proximal Femur in Total Hip Arthroplasty for Estimation of Bone Properties. Osteologie 7,4:211-216, 1998
[24] Wachter N.J., Augat P., Krischak G.D., Hoellen I. P., Sarkar M.R., Kinzl L., Claes L.: Einschätzung mikrostruktureller Veränderungen des kortikalen Knochens der Femurdiaphyse mit Mikro-Computertomographie. Osteologie 8,Suppl. 1:133-134, 1999
[25] Wachter N.J., Augat P., Krischak G.D., Hoellen I. P., Kinzl L., Claes L.: Vorhersagewert des Singh-Index und der Knochenmineraldichte zur Einschätzung der lokalen mechanischen Festigkeit des trabekulären Knochens in der Intertrochanterregion. Hefte zu der Unfallchirurg 275602-603, 1999
[26] Wachter N.J., Mentzel M., Hofmann F., Ebinger T., Gülke J., Kinzl L.: Erkennen eines vorgetäuschten Kraftverlustes an der Hand durch Messung der Druckverteilungsmuster. Hefte zu der Unfallchirurg 282182-182, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte: universitäre Mittel

Kooperationen:
Dipl.-Inform. F. Hofmann, Fachgebiet Prozessdatenverarbeitung und Robotik (Leiter: Prof. Dr. G. Hommel), Institut für Technische Informatik, Technische Universität Berlin
Dr. D. Russ, Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik an der Universität Ulm
Prof. Dr. W. Mohr, Pathologisches Institut Universität Ulm

Dissertation:
1997 A. Schwieger: Denervation des Handgelenkes u. des oberen Sprunggelenkes – Operationstechnik und Ergebnisse

Symposien: 1996-2000 Ulmer Kurs für Mikrochirurgie (jährlich)

# Abteilung Herzchirurgie

## Prof. Dr. A. Hannekum

## PD Dr. med. Dipl.-Chem. B. Schumacher

**OA PD Dr. O. Gödje**
**Dr. P. Guilliard, Dr. P. Pecher, Dr. T. Scheunert**
**Dr. J. Balbach, Dr. R. Döschl, Dr. R. Friedl, Dr. U. Gallmeier, Dr. I. Guthoff,**
**Dr. M. Hilbig, H. Höppler, Dr. A. Kortner, Dr. V. Mendez, Dr. C. Michael,**
**Dr. M. Roosta-Azad, Dr. A. Schäfler, Dr. M. Schefer**

Stichworte: Indirekte Myokardrevaskularisation, gestielter Muskellappen, Angiogenese, Hitzeschockproteine, Tissue-Engineering, datenbasierte, multimediale Informationssysteme, Sexualsteroide bei extrakorporaler Zirkulation, Defibrillationsschwellen, hämodynamisches Monitoring, Pulskonturanalyse, Blutgerinnungsfaktor XIII, Kreislaufsimulator.

*Indirekte Myokardrevaskularisation – Klinische Follow up-Studie.* 20 Patienten wurden mittels Muskellappentransplantation auf das Myokard zur indirekten Revaskularisation als Alternative zur Laserrevaskularisation behandelt. Diese Patienten werden jährlich mittels nuklearmedizinischer und radiologischer Verfahren bezüglich der Durchblutungsverbesserung im Myokard nachuntersucht.

*Indirekte Myokardrevaskularisation – Tierexperimentelle Studie zum Nachweis von Angiogenesefaktoren und deren Rezeptoren*. Immunhistochemische Untersuchungen zum Einfluss der indirekten Myokardrevaskularisation auf die Kapillardichte und Kapillarfläche sowie zur Expression des Angiogenesefaktors VEGF und seiner Rezeptoren am Hundeherzen.

*Verhalten von Sexualsteroiden Östrodiol und Progesteron während HLM-Operationen bei Kindern.* Klinische Untersuchung zum Verhalten der Sexualsteroide vor, während und nach Operationen mit Herzlungenmaschine bei Kindern zum Zusammenhang von Konzentrationsverlauf und postoperativer Morbidität sowie Einfluss von Alter und Geschlecht.

*Bestimmung der relativen Defibrillationsfrequenz von zwei-, drei-, und vierphasigen Schocks.* Ziel der Untersuchung war der Nachweis günstigerer Defibrillationsschwellen bei drei- bis vierphasigem Schock im Vergleich zum zweiphasigen Schock. Dazu wurden nach Implantation von Defibrillator-Systemen im Hundetiermodell serielle Messungen der Defibrillations-Energie mit unterschiedlichen Schock-Konfigurationen durchgeführt.

*Entwicklung und Evaluation eines netzwerkfähigen, datenbasierten, multimedialen Informationssystem in der Herzchirurgie.* Im Rahmen eines Projektes des BMBF-Förderprogrammes ”Weiterentwicklung des wissenschaftlichen technischen Buches zur multimedialen Wissensrepräsentation” wird ein netzwerkfähiges, datenbankbasiertes und multimediales Informationssystem mit Ausbildungs- und Beratungsinhalten sowie zugehörigen Nutzungen für Ärzte, medizinische Lehrer, Studenten und Patienten in der Herzchirurgie entwickelt.

*Langzeit-Follow-Up-Untersuchungen zur Frühdegeneration biologischer Herzklappen.* Nach Explantation biologischer Klappenprothesen beim Menschen werden rasterelektronenmikroskopische und histologische Untersuchungen zur Strukturaufklärung sowie atomabsorptionsspektroskopische Untersuchungen zur Bestimmung des Kalzium-, Magnesium- und Phosphatgehaltes bezüglich der Frühmineralisierung als Vorstufe der Klappenverkalkungen durchgeführt.

*Einfluss des Gerinnungsfaktors XIII auf postoperative Blutverluste nach Eingriff mit der Herz-Lungen-Maschine.* Der Blutgerinnungsfaktor XIII am Ende der Gerinnungskaskade wird von herkömmlichen Gerinnungstests nicht erfasst, ist jedoch essentiell notwendig zur Fibrinvernetzung und damit zur Ausbildung eines stabilen Thrombus. Im Rahmen dieser Studie soll durch postoperative Gabe des Faktors XIII der Einfluss auf die postoperative Gerinnung sowie auf die Gabe und Blut und Blutersatzstoffen untersucht werden.

*Entwicklung einer kontinuierlich verfügbaren minimalinvasiven Methode zur Herzzeitvolumen- und Hämodynamik-Messung basierend auf arterieller Pulskonturanalyse.* Die Injektion des Indikators erfolgt zentralvenös, gemessen wird die Passage des Indikators in der Arteria femoralis. Für die Anpassung der arteriellen Impedanz dient die transthorakale Thermodilutionsmessung. Die Genauigkeit und Anwendbarkeit dieser neuen Methode kann mit der bisherigen Standardmethode (Hämodynamik- und HZV-Messung mittels Pulmonaliskatheter nach Frank) verglichen werden.

*Untersuchung zur wachstumsfaktorinduzierten Angiogenese am ischämischen menschlichen Myokard – ein neues Therapiekonzept der Behandlung bei Patienten mit diffuser koronarer Herzerkrankung.* Zielgruppe dieser Studie sind Patienten, die aufgrund ihrer diffusen Koronarsklerose weder durch eine kardiologisch-interventionelle Behandlung noch durch eine aortokoronare Bypassrevaskularisation komplett revaskularisiert werden können. Im Myokard diffus veränderter Koronararterien wird während der Bypassoperation der Wachstumsfaktor FGF-I direkt ins reversible ischämische Myokard appliziert und die Patienten dieser Doppelblindstudie über 24 Monate nachuntersucht. Zielgrößen sind eine verbesserte myokardiale Durchblutung sowie eine verbesserte myokardiale Kontraktilität im Anwendungsgebiet des Wachstumsfaktors.

*Langzeit-Stressbelastung alternativ fixierter und wachstumsfaktorvorbeschichteter biologischer Herzklappen im Vergleich mit endothelzellbesiedelten biodegradablen Membranen (Tissue-Engineering) im Kreislaufsimulator.* Nicht glutaraldehydfixierte und deshalb endothelialisierbare biologische Herzklappen werden bezüglich ihrer mechanischen Stabilität unter physiologischen Bedingungen im Kreislaufsimulator getestet und mit ebenfalls endothelzellbesiedelten biodegradablen Membranen verglichen. Ziel der Untersuchungen ist die Entwicklung einer stabilen und dauerhaft endothelzellbesiedelten Herzklappe, die anschließend im Großtierversuch implantiert werden soll.

*Weiterentwicklung des netzwerkfähigen, datenbankbasierten und multimedialen Informationssystems mit Ausbildungs- und Beratungsinhalten sowie zugehörigen Nutzungsszenarien für Ärzte, medizinische Lehrer, Studenten und Patienten in der Herzchirurgie.* Im Rahmen der weiteren Förderung soll dieser multimediale Ausbildungsansatz nun in einem bundesweiten Projekt weiter verfolgt und umgesetzt werden. Dabei werden insbesondere neue Methoden zum multimedialen Wissens- und Informationsmanagement entwickelt.

*Expression von Hitzeschockproteinen und ihr Einfluss auf die myokardiale Funktion.* Hitzeschockproteine aus der Gruppe der Stressproteine reparieren alterierte Proteine und stellen damit einen endogenen kardioprotektiven Mechanismus der Myozyten dar. Nach Ischämie und Reperfusion kommt es zu einer gesteigerten Synthese dieser Proteine. Ziel dieser Studie ist der Nachweis der perioperativen Expression der verschiedenen Hitzeschockproteine bei kardiochirurgischen Eingriffen und ihr Einfluss auf die Herzfunktion.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
**Bundesministerium für Bildung und Forschung:** Weiterentwicklung des netzwerkfähigen, datenbankbasierten und multimedialen Informationssystems mit Ausbildungs- und Beratungsinhalten sowie zugehörigen Nutzungsszenarien für Ärzte, medizinische Lehrer, Studenten und Patienten in der Herzchirurgie.
**Deutsche Forschungsgemeinschaft:** Untersuchung zur wachstumsfaktorinduzierten Angiogenese am ischämischen menschlichen Myokard – ein neues Therapiekonzept der Behandlung bei Patienten mit diffuser koronarer Herzerkrankung.

Kooperationen:
Abteilung Herzchirurgie der Universität Heidelberg, Abteilungen Unfallchirurgie und Radiologie der Universität Tübingen, Abteilung Radiologie der Universität Würzburg, Abteilung Nephrologie der Universität Ulm, Abteilung Urologie der Universität Frankfurt: *Weiterentwicklung des netzwerkfähigen, datenbankbasierten und multimedialen Informationssystems mit Ausbildungs- und Beratungsinhalten sowie zugehörigen Nutzungsszenarien für Ärzte, medizinische Lehrer, Studenten und Patienten in der Herzchirurgie.*
Abteilung Chirurgische Forschung der Universität Freiburg, Abteilungen Kardiologie und Nuklearmedizin der Universität Ulm*: Untersuchung zur wachstumsfaktorinduzierten Angiogenese am ischämischen menschlichen Myokard – ein neues Therapiekonzept der Behandlung bei Patienten mit diffuser koronarer Herzerkrankung.*

Dissertationen:
1998 Gerber, Jaqueline: Indirekte Myokardrevaskularisation mit gefäßgestieltem Muskellappen – Nachweis der verbesserten Myokarddurchblutung im Langzeitverlauf
1999 Balbach, Jochen: Defibrillationsreizschwelle mit unterschiedlichen Elektrodensystemen – Hämodynamische Auswirkungen serieller Flimmer- und Defibrillationsepisoden

1999 Hu, Zhiwei: Untersuchungen zur Expression des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors VEGF im Myokard des Hundes
2000 Gallmeier, Gerd Uwe: Monitoring der akuten Reperfusionsphase bei der chirurgischen Therapie des Bauchaortenaneurysma – Konventionelle Operation versus endovaskuläre Stentimplantation
2000 Koukal, Frank Christian: Beeinflussung hämorheologischer Parameter bei essentieller Hypertonie durch Felopidin im Vergleich zu Hydrochlorothiazid
2000 Scheunert, Thomas: Differentialtherapeutische Strategien bei sternalen Wundkomplikationen in der Herzchirurgie

Habilitationen:
2000 Schumacher, Bernd Albert: Neoangiogenese durch humane Wachstumsfaktoren – Ein neues therapeutisches Konzept in der Behandlung der KHK
2000 Gödje, Oliver: Weniger invasives hämodynamisches Monitoring mit transpulmonaler Indikatordilution und daraus abgeleiteter Parameter

Preise:
1999 Schumacher, Bernd: Rudolf Stich-Preis der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, 22.2.1999

Symposien/Konferenzen:
1999 Aktuelle Entwicklungen in der Koronarchirurgie – Stellenwert neuer Operationstechniken
Ulm, 18.11.1999

# Abteilung Urologie und Kinderurologie

## Prof. Dr. R. Hautmann

## PD Dr. J. Gschwend

**Dr. O. Engel, PD Dr. H.-W. Gottfried, Dr. R. Gnann, Dr. R. Hefty, Dr. K. Herkommer, Dr. R. Küfer, Dr. M. Löffler, Dr. S. Maier, Dr. T. Neßlauer, Dr. R. de Petriconi, Dr. T. Paiss, Dr. L. Rinnab, Dr. T. Schradin, Dr. M. Straub, Dr. B. Volkmer, Dr. B. Wagner**

Stichworte: Uroonkologie, Prostatakarzinom, hereditär, Harnblasenkarzinom, orthotoper Harnblasenersatz, Ileumneoblase, Harnsteinforschung, Oxalattransport, molekulare Onkologie und Therapie, Apoptoseinduktion, Gentransfer, neuronale Netzwerke, 3D-Sonographie

**Experimentelle Forschung:**
1. Die Arbeitsgruppe Epidemiologie und Genetik des familiären Prostatakarzinoms in Deutschland (Dr. Paiss/Dr. Herkommer) untersucht epidemiologische und genetische Parameter, die für eine erhöhte Prädisposition zum Prostatakarzinom (PCA) verantwortlich sind. Seit 1994 werden durch die Urologische Universitätsklinik Ulm Familien, in denen Prostatakarzinom gehäuft auftritt, rekrutiert und zusammen mit sporadischen Prostatakarzinompatienten und gesunden Kontrollpersonen in einer Datenbank registriert. Im Rahmen der epidemiologischen Studien wurde die Häufigkeit des familiären Prostatakarzinoms in der deutschen Population bestimmt und das Risiko der familiären Disposition ermittelt. In prospektiv angelegten Screeningstudien wurde geprüft, ob durch gezielte Vorsorgen in PCA-Familien die Detektionsrate höher ist als bei gesunden Angehörigen von sporadischen Prostatakarzinompatienten oder Kontrollen. Zusammen mit einer französischen Arbeitsgruppe wurde eine genomweite Kopplungsanalyse durchgeführt, die zur Identifizierung eines Suszeptibilitätslocus auf Chromosom 1q42.2-43 führte. Im Verbund mit der Abteilung Humangenetik der Universität wurden an einem größeren deutschen Kollektiv Kopplungsanalysen in mehreren anderen Regionen durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass Chromosom Xq27-28 die größte Bedeutung für eine Prädisposition zum PCA in der deutschen Population aufweist.
2. Die Arbeitsgruppe Harnsteinforschung (Dr. Straub/Dr. Brändle) untersucht die Physiologie und Pathophysiologie des renal-tubulären Oxalattransportes. Durch in vivo Mikropunktions- und Clearancestudien (Rattenmodell) konnte der basolaterale Oxalattransport der proximalen Tubuluszelle durch einen Oxalat(Bicarbonat) /Sulfat-Exchanger beschrieben werden. Ein weiteres Projekt befasst/e sich mit der Charakterisierung des luminalen Oxalattransportes, dessen hormoneller Feinregulation sowie der intrazellulären Signalübertragung zur Steuerung der transzellulären Transportvorgänge. Die Kenntnis der einzelnen Transportmechanismen ermöglichte eine

gezielte Beeinflussung der für die Calciumoxalat-Steinerkrankung maßgeblich verantwortlichen Netto-Oxalatausscheidung. In diesem Zusammenhang beschrieb die Arbeitsgruppe erstmals einen potentiellen Inhibitor der renal-tubulären Oxalatsekretion (E08) als neuen Ansatzpunkt einer pharmakologischen Therapie der Calcium-Oxalat-Urolithiasis.
3. Die Arbeitsgruppe molekulare Uroonkologie (PD Dr. Gschwend/Dr. Küfer) befasst sich mit der molekularen Onkologie und Therapie des Prostatakarzinoms. Gemeinsames Ziel der Projekte waren und sind innovative Therapieansätze für das disseminierte Prostatakarzinom. Einzelne Projekte sind die Charakterisierung des Antigenprofils von Prostatakarzinomen zur Etablierung einer spezifischen Immuntherapie durch Vakzinierung mit antigenbeladenen dendritischen Zellen. Ein weiteres Projekt ist ein gewebespezifischer, liposomengestützter, systemischer p53-Gentransfers in das disseminierte humane Prostatakarzinom zur Etablierung und Optimierung eines non-viralen, lipid-gestützten p53-Gentransfermodells für das humane Prostatakarzinom unter Nutzung gewebespezifischer Promotorelemente und von Immunliposomen. Ein weiterer Schwerpunkt sind in vitro und in vivo Synergismen zur Wachstumshemmung, Apoptoseinduktion und Tumorigenität in humanen Prostatakarzinom-Zelllinien durch Modulation der Proteinkinase C, sowie durch Butyratderivate und Retinoide. Die Arbeitsgruppe hat hier umfangreiche in-vitro und in-vivo Ergebnisse zum Prostatakarzinom erarbeitet und mit der Chorion-Allantois-Membran (CAM) des Hühnereis ein Modell zur in vivo Testung etabliert.

**Klinische Forschung:**
Schwerpunkt sind Beteiligungen an nationalen und internationalen Multizenterstudien zu uroonkologischen Fragestellungen, Studien zur 3D-Sonographie, dem Stellenwert der Positronenemissionstomographie und die Überprüfung operativer Verfahren:

1. Wertigkeit der 3-D-Sonographie und des Oberflächenrenderings bei urologischen Erkrankungen - Vergleich mit Kernspintomographie und MRT-Angiographie (Dr. Neßlauer)
2. Einsatz neuronaler Netzwerke in der Diagnostik und Prognose des Prostatakarzinoms (PD Dr. Gottfried)
3. Multizenterstudie: Studienleitzentrum-Süd für das Nationale Tumorprojekt Nierenzellkarzinom (NTP-N) zur Überprüfung der Wertigkeit einer Chemo-Immuntherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (PD Dr. Gschwend/Dr. Schradin)
4. Multizenterstudie zur Überprüfung der Wertigkeit eines Endothelinrezeptor-Antagonisten in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms (PD Dr. Gschwend/Dr. Maier/Dr. Neßlauer)
5. Phase II-Studie zur Überprüfung der Wertigkeit einer dosisintensivierten Polychemotherapie beim Harnblasenkarzinom mit Taxol, Ifosfamid und Cisplatin (PD Dr. Gschwend)
6. Multizenterstudie zur Prüfung einer adjuvanten Polychemotherapie für das Harnblasenkarzinom (Gemcitabine mono) (PD Dr. Gschwend/Dr. Volkmer)
7. Multizenterstudie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Immucothel bei der Behandlung des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms (PD Dr. Gschwend/Dr. Gnann)
8. Morbidität und Kontinenzergebnisse nach modifizierter Operationstechnik der radikalen Prostatektomie ((Dr. Löffler/PD Dr. Gschwend))
9. Untersuchungen zur Urodynamik und zum Resorptionsverhalten der Ileumneoblase (Prof. Hautmann/Dr. Gnann/Dr. Rinnab)
10. Multizenterstudie: Lymphknotenstaging beim Hodentumor durch die Positronenemissions-Tomographie (PET) (Dr. Maier/Prof. Kotzerke, Abteilung Nuklearmedizin)
11. Technik der mikrochirurgischen Refertilisierung nach Vasektomie (Dr. Maier)
12. Biofeedback vs. Elektrostimulation: Einfluss auf die postoperative Harninkontinenz und die Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie und radikaler Zystektomie (Dr. Neßlauer)
13. C-11-Cholin-Positronenemissionstomographie (PET) beim Prostatakarzinom (Dr. Wagner/Prof. Kotzerke, Abteilung Nuklearmedizin)

Ausgewählte Publikationen:

[1] Gschwend, J.E. Vogel, U. Bader, C. Mattfeldt, T. Hautmann, R.E.: Predictive value of MRI and CT for conservative renal surgery in an ex vivo tumor enucleation study followed by step sectioning. J Urol, 155:451-454, 1996
[2] Gschwend, J.E. May, F. Paiss ,T. Gottfried, H.W. Hautmann, R.E.: High dose pelvic irradiation followed by ileal neobladder urinary diversion - complications and long term results. Br J Urol, 77:680-683, 1996
[3] Gschwend, J.E.: Apoptosis-principles and importance of programmed cell death for prostatic carcinoma. Urologe A, 35:390-399, 1996
[4] Hautmann, R.E. Paiss, T. de Petriconi, R.: The ileal neobladder in the female. 9 years of experience with 18 patients. J Urol, 155, 76-81, 1996
[5] Brändle, E. Sieberth, H.G. Hautmann, R.E.: Effect of chronic dietary protein intake on the renal function in healthy subjects. Eur J Clin Nutr, 50(11): 734-40, 1996

[6] Gschwend, J.E. Fair, W.R. Powell, C.T.: Evaluation of the tetracycline-repressible transactivator system for inducible gene expression in human prostate cancer cell lines. Prostate, 33(2),166-176, 1997
[7] Haag,U. Gschwend,.J.E. Kleinschmidt,-K. Hautmann, R.E.: Lithostar-Multiline. Lithostar Multiline. A multi-function lithotripter for ESWL and endourology: initial clinical experiences. Urologe-A, 36(5): 452-5, 1997
[8] Hautmann,-R. E.: The ileal neobladder to the female urethra. Urol Clin North Am, 24(4): 827-35, 1997
[9] Gottfried, H.W. Brändle, E. Hefty, R. Mattfeldt, T. Badura, W. Vogel, U. Hautmann, R.E.: Laser therapy in dogs and humans--is there a difference? Br J Urol, 79(3): 385-8, 1997
[10] Berthon, P. Valeri, A. Cohen-Akenine, A. Drelon, E. Paiss, T. Wohr, G. Latil, A. Millasseau, P. Mellah, I. Cohen, N. Blanche, H. Bellane-Chantelot, C. Demenais, F. Teillac, P. Le-Duc, A. de-Petriconi, R. Hautmann, R. Chumakov, I. Bachner, L. Maitland, N.J. Lidereau, R. Vogel, W. Fournier, G. Mangin, P. Cussenot, O.: Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. Am J Hum Genet, 62(6): 1416-24, 1998
[11] Hautmann, R.E. Paiss, T.: Does the option of the ileal neobladder stimulate patient and physician decision toward earlier cystectomy? J Urol, 159(6): 1845-50, 1998
[12] Bruch, J. Wohr, G. Hautmann, R. Mattfeldt, T. Bruderlein, S. Moller, P. Sauter, S. Hameister, H. Vogel, W. Paiss, T.: Chromosomal changes during progression of transitional cell carcinoma of the bladder and delineation of the amplified interval on chromosome arm 8q. Genes Chromosomes Cancer, 23(2):167-74, 1998
[13] Brändle, E. Bernt, U. Hautmann, R.E.: In situ characterization of oxalate transport across the basolateral membrane of the proximal tubule. Pflugers-Arch, 435(6): 840-9, 1998
[14] Hautmann, R.E. de-Petriconi, R. Gottfried, H.W. Kleinschmidt, K. Mattes, R. Paiss, T.: The ileal neobladder: complications and functional results in 363 patients after 11 years of followup. J Urol,161(2): 422-7, 1999
[15] Hautmann, R.E. Simon, J.: Ileal neobladder and local recurrence of bladder cancer: patterns of failure and impact on function in men. J Urol, 162(6): 1963-6, 1999
[16] Mattfeldt, T. Kestler, H.A. Hautmann, R.R. Gottfried, H.W.: Prediction of prostatic cancer progression after radical prostatectomy using artificial neural networks: a feasibility study. Br J Urol Int, 84(3): 316-23, 1999
[17] Bachor, R. Kotzerke, J. Reske, S.N. Hautmann, R.: Lymph node staging of bladder neck carcinoma with positron emission tomography. Urologe A. 38(1): 46-50, 1999
[18] Brändle, E. Hautmann, O. Bachem, M. Kleinschmidt, K. Gottfried, H. W. Grunert, A. Hautmann, R.E.: Serum half-life time determination of free and total prostate-specific antigen following radical prostatectomy-a critical assessment. Urology, 53(4): 722-30, 1999
[19] Maier, S. Reich, E. Martin, R. Altug, V. Hautmann, R.E. Gschwend, J.E.: Tributyrin induces differentiation, growth arrest and apoptosis in androgen-sensitive and androgen-resistant human prostate cancer cell lines. Int J Cancer, 88(2*)*, 245-251, 2000
[20] Gschwend, J.E. Fair, W.R. Vieweg, J.: Radical cystectomy for invasive bladder cancer – contemporary results and remaining controversies. Eur J Urol, 38:121-130, 2000
[21] Gschwend, J.E. Fair, W.R. Powell, C.T.: Bryostatin 1 induces prolonged activation of extracellular regulated protein kinases in and apoptosis of LNCaP human prostate cancer cells overexpressing Protein Kinase C α. Mol Pharmacol *57*, 1224-1234, 2000
[22] Volkmer, B. Küfer, R. Nesslauer, T. Löffler, M. Gottfried, H.W.: Colour doppler ultrasound in vesico-vaginal fistulas. Ultrasound Med Biol 26(5): 771-775, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte: DFG: Gs 8/5-1 und Gs 8/5-2 (Gschwend), Ha 1371/5-1 (Flohr), Ha 1371/3-2 (Kleinschmidt), Br 1175-2/1 (Brändle), Deutsche Krebshilfe(70-2179-Vo I), (Paiss/Vogel), Forschungsförderung durch Bausteine der Medizinischen Fakultät: Gschwend P.391, P.645, Paiss P.312, P.423, Brändle P. 333, P.425, P.557 zusätzlich Sach- und Investitionsmittel von Industriedrittmittelgebern

Kooperationen:
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Prof. W. R. Fair): Bedeutung und Funktion von PKC Isoenzymen beim humanen Prostatakarzinom (PD Dr. Gschwend)
Universität Bonn, Abt. Pathologie (Prof. N. Wernert): Hemmung der Neoangiogenese von Tumoren im Chorionallantois-Membran-Modell des Hühnereis (PD Dr. Gschwend)
Abteilung Humangenetik, Universität Ulm (Prof. Vogel), (Dr. Paiss)
Departement D'Urologie, Hôpital Saint Louis, Laboratoire de Génétique et Pathobiologie des Tumeurs Prostatique, Paris Cedex, France, (Prof. Berthon), (Dr. Paiss)
Institut für Experimentelle Urologie, Urologische Universitätsklinik Bonn (Prof. A. Hesse), (PD Dr. Brändle)

Institut für Pharmakologie der Universität Tübingen (Prof. H. Osswald), (PD Dr. Brändle)
Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt, (em. Prof. K. J. Ullrich), (PD Dr. Brändle)

Dissertationen:

1996 Bösch Andrea: Oxalatabbauende Darmbakterien bei Patienten mit Kalziumoxalat-Urolithiasis und einer Gruppe Kontrollpersonen
1996 Zeizel Thomas: Vergleich der Auswirkungen des indirekten Photosensitizers 5-Aminolävulinsäure auf menschliche Blasenkarzinomzellen und benigne Fibroblasten in Zellkultur, mit und ohne Bestrahlung durch einen Argonionen-gepumpten Farbstoff-Laser
1996 Eger, Andreas: Oxalatkonzentration und Oxalatausscheidung im Urin bei Patienten mit Kalziumoxalat-Urolithiasis und bei einer Kontrollgruppe
1996 Aicher, Alexandra: Photodynamische Therapie humaner Harnblasenkarzinomzellen in vitro mit verschiedenen Liposomen als Carrier für 9-Acetoxy-Tetra-n-Propyl-Porphycen
1996 Topoll Bettina: Metabolische Folgen nach Transformation langstreckiger Ileumabschnitte in einer Neoblase als Blasenersatz
1996 Schurr, Marcus: Vergleich der photodynamischen Aktivität von Protoporphyrindinatriumsalz bei humanen Blasenkarzinomzellen in Monolayer- und Sphäroid-Kultur
1996 Schmidt, Karina: Vergleich der Anreicherung und der photodynamischen Effekte von Protoporphyrindinatriumsalz nach Verabreichung in Liposomen und in wässriger Lösung bei humanen Blasenkarzinomzellen
1997 Busam, Veit: Ergebnisse der chirurgischen Behandlung des Nierenzellkarzinoms unter besonderer Berücksichtigung parenchymerhaltender Vorgehensweisen
1997 Götz, Karl-Heinz: Langzeitergebnisse nach Hochvolt-Therapie des Pankreas-Carcinoms
1997 Burger, Shirin: Photodynamische Wirksamkeit von 9-(Glutarsäureamido)-1,7,12,17-Tetra-n-Propylporphy-cen (GlamTPPn) in DPPC-Liposomen an Blasen-Karzinomzellen in vitro
1998 Vetter, Wolfgang: Quantitative Messung der Zellmortalität in vitro – Eine neue Methode zur Einschätzung der Prognose des Nierenzellkarzinoms?
1998 Straub, Michael: Circadiane Calcium-Messungen im Urin bei Patienten mit Calciumoxalat-Urolithiasis und einer Kontrollgruppe
1999 Jost, Andreas: Urodynamik der funktionellen Rektum-Sigmablase an einem Tiermodell des Hundes: Druckverhältnisse, Kontinenz, Entleerungsfrequenz
1999 Wu, Qi: Growth Inhibition Mediated by Wild-type p53 Gene Transfer Complexed to Lipofectin in Prostate Carcinoma PC-3 and TSU-PR1 Cells in vitro
1999 Graf, Peter: Photodynamische Effizienz und subzelluläre Ziele von tri-/tetrasulfoniertem Aluminium-Chloro-Phthalocyanin an AY 27 Harnblasenkarzinomzellen in vitro
1999 Löffler, Martin: Oxalatmetabolisierende Darmbakterien bei Kindern mit Calzium-Oxalat-Urolithiasis im Vergleich zu einer Kontrollgruppe
2000 Rauh, Maria: Untersuchungen zur Oxalatresorption des menschlichen Magens
2000 Weißenburger, Jochen: Urodynamische Langzeitergebnisse bei der Transurethralen Laserablation der Prostata (TULAP) zur Therapie der benignen Prostatahyperplasie

Habilitationen:

1998 Bachor, Rüdiger: Photodynamische Therapie des Harnblasenkarzinoms mit Chlor-Aluminium-sulfoniertem- und Zinkphthalozyanin, 13.1.1998
1998 Sparwasser, Christoph: Pharmakologie der Relaxation der glatten Muskulatur des penilen Schwellkörpers. Experimentelle Untersuchungen zur Therapie von Erektionsstörungen, 13.10.1998
1998 Gschwend, Jürgen: Induktion des programmierten Zelltods in der humanen Prostatakarzinom-Zelllinie LNCaP durch Modulation der Proteinkinase C $\alpha$ und Charakterisierung Proteinkinase C $\alpha$-Gen transfizierter LNCaP-Subzelllinien, 10.11.1998
1999 Gottfried, Hans-Werner: Indikatoren für den Therapieerfolg bei der thermischen Behandlung der benignen Prostatahyperplasie ( BPH ) am Beispiel der transurethralen Lasertherapie, 15.6.1999
2000 Brändle, Edgar: Mechanismus des transcellulären Oxalattransports im Bereich des proximalen Tubulus der Rattenniere, 18.7.2000

Preise:

1996 Gschwend Jürgen. 1. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Urologie, DGU, 9/96
1996 Brändle, Edgar. Maximilian-Nitze-Preis der Deutschen Gesellschaft für Urologie, DGU, 9/96
1996 de Petriconi, Robert: 1. Filmpreis der Deutschen Gesellschaft für Urologie, DGU, 9/96
1997 Maier, Simone: 3. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Urologie, DGU, 9/97
1998 Brändle, Edgar: Wissenschaftspreis der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU), 3/98

1998 Brändle, Edgar: 1. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Urologie, DGU, 9/98
1999 Brändle, Edgar: Werner-Staehler-Gedächtnis-Preis der Südwestdeutschen Gesellschaft für Urologie, 5/99
2000 Brändle, Edgar: Krüger Rand Preis des 9. Internationalen Symposium für Urolithiasis, Cape Town, South Africa, 2/2000
2000 Gschwend, Jürgen: Maximilian-Nitze-Preis der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 9/2000
2000 Gschwend Jürgen: Merckle-Forschungspreis 2000 der Universität Ulm, 11/2000

Gastprofessoren:
Prof. Dr. A. Bakke, Norwegen, 4.1.-3.3.1996; Prof. Dr. B. Lytton, USA, 10. -15.3.1996;
Prof. Dr. F.Vargas Delaunoy, Chile, 3. -10.3.1997; Prof. Dr. P. F. Schellhammer, USA, 17. -28.6.1998;
Prof. Dr. C. F. Heyns, South Africa, 28.3. -1.4.1999; Prof. Dr. M. I. Resnick, USA, 14. -20.5.2000

Symposien/Konferenzen:
1997 Kinderurologisches Symposium, Ulm, 18. 10.
1997 OP-Seminar ”Radikale Beckenchirurgie”, Ulm, 22.11.
1998 Dreiländer-Treffen der Urologischen Universitätskliniken Ulm/München/Bern, Immenstadt,15.-16. 5.
1998 Kinderurologisches Symposium, Ulm, 5. 12.
1999 OP-Seminar ”Radikale Beckenchirurgie”, Ulm, 27. 11.
2000 Kinderurologisches Symposium, Ulm, 28. 10.

# Abteilung Klinische Anästhesiologie

## Prof. Dr. M. Georgieff

## Prof. Dr. J. Kilian

**Prof. Dr. P. Radermacher, Prof. Dr. E. Marion Schneider, Prof. Dr. W. Seeling**
**PD Dr. H. Ensinger, PD Dr. K. Föhr, Dr. A. Gauß,PD Dr. S. Schraag,**
**PD Dr. T. Schricker, Dr. W. Schütz,PD Dr. H. Weigt, PD Dr. Manfred Weiß**

*Bestimmung des Lebervenenflusses mit der transösophagealen Echokardiographie (Dr. Wolfram Schütz)*
Stichworte: TEE, Lebervenenfluss, Splanchnikusperfusion, Ultraschall, Doppler
Eine Untersuchung an Patienten, die sich einer Operation in Allgemeinanästhesie unterziehen mussten, hat gezeigt, dass die Darstellbarkeit der Lebervenen im zweidimensionalen Ultraschallbild und die Erhebung von Doppler Fluss-Zeit-Integralen mit der TEE qualitativ besser ist als mit der transthorakalen Echokardiographie.
Eine Studie an Patienten, die sich einem laparoskopischen Eingriff unterziehen mussten, hat gezeigt, dass Veränderungen des Lebervenenflusses durch das $CO_2$-Pneumoperitoneum nachweisbar sind.
Im Tierexperiment (Schweinemodell) wurde der mit der TEE erhobene Lebervenenfluss mit der experimentellen Standardmethode verglichen, der Flussbestimmung mit Transonic Flussproben auf den Lebereinstromgefäßen (V. porta und A. hepatica). Veränderungen des Leberblutflusses durch Adrenalinzufuhr bzw. Beatmung mit erhöhtem PEEP konnten im Tierexperiment anhand des mit der TEE bestimmten Lebervenenflusses dargestellt werden. Der Korrelationskoeffizient zwischen der Leberblutfluss-Messung mit den Transonic flow probes und dem mit der TEE bestimmten Lebervenenfluss betrug r2=0,698.
In einer laufenden Untersuchung an septischen Intensivpatienten wird die Methode der Bestimmung des Lebervenenflusses mit der TEE mit der Messung des Leberblutflusses mit der klinischen Referenzmethode verglichen, der Indocyanin Grün Extraktion mit hepatisch-venöser Blutentnahme über Lebervenenkatheter.

*Elektrophysiologisches Labor (PD Dr. Karl Föhr, PD Dr. Henry Weigt)*
Stichworte: Patch-Clamp-Technik, Whole-Cell-Konfiguration, Xenon, Anästhetika, Neuronen, Myozyten, Natriumkanal, second messenger, PKC, PKA, Lipide
Die Gruppe untersucht die Wirkung verschiedener, klinisch relevanter Anästhetika auf zentralnervöse Funktionen. Als Modell werden kultivierte Neurone der Maus verwendet. An diesen Zellen werden ligandengesteuerte Ionenkanäle untersucht, die eine entscheidende Rolle bei der Signalweiterleitung innerhalb von Neuronen-Verbänden spielen. Einen Schwerpunkt bilden z. Zt. verschiedene Darreichungsformen des Narkosegases Xenon, das nach aktuellen Vorstellungen vornehmlich über eine Blockade von NMDA-Rezeptoren wirken soll.

[1] Weigt, H.U. Kwok, W.M. Rehmert, G.C. Turner, L.A. Bosnjak, Z.J.: Modulation of cardiac sodium currentby $a_1$-stimulation and volatile anesthetics. Anesthesiology 87:1507-16, 1997

[2] Weigt, H.U. Kwok, W.M. Rehmert, G.C. Bosnjak, Z.J.: Modulation of the cardiac sodium current by inhalational anesthetics in the absence and presence of b-stimulation. Anesthesiology 88:114-24, 1998
[3] Weigt, H.U. Kwok, W.M. Rehmert, G.C. Bosnjak, Z.J.: Sensitization of the cardiac $Na^+$ channel by to $a_1$-adrenergic stimulation by inhalational anesthetics: Evidence for distinct modulatory pathways. Anesthesiology 88:125-33, 1998

Kooperationen: HD Dr. C. Beyer, PD Dr. J. Engele und PD Dr. J. Kuhse, Abt. Anatomie und Neurobiologie

*Präoperative Risiko-Stratifizierung von Patienten mit kardialen Erkrankungen (Dr. Albrecht Gauß)*

Stichworte: Belastungs-EKG, Belastungs-Kardiokymographie, perioperatives kardiales Risiko, perioperative Myokardischämie, transkutaner Schrittmacher perioperativ

Perioperativer Myokardinfarkt, perioperative Myokardischämie. Präoperative Stress-Tests (Belastungs-EKG/Belastungs-Kardiokymographie). Perioperative Hypoxämie. Perioperative Asystolie bei Patienten mit bifaszikulärem Block.

[1] Gauss, A. Hübner, C. Radermacher, P. Schütz, W.: Perioperative risk of bradyarrhythmias in patients with asymptomatic chronic bifascicular block or left bundle branch block. Does an additional first-degree atrioventricular block make any difference? Anesthesiology 88:679-687, 1998
[2] Gauss, A. Hübner, C. Meierhenrich, R. Röhm, H.-J. Georgieff, M. Schütz, W.: Perioperative transcutaneous pacemaker in patients with chronic bifascicular block or left bundle branch block and additional first-degree atrioventricular block. Acta Anaesthesiol Scand 43:731-736, 1999
[3] Gauss, A. Röhm, H.-J. Schäuffelen, A. Vogel, T. Mohl, U. Straehl, A. Meierhenrich, R. Georgieff, M. Steinbach, G. Schütz, W.: Electorcardiographic exercise stress testing for cardiac risk assessment in patients undergoing noncardiac surgery. Anesthesiology 94:38-46, 2001

*Klinische Pharmakologie (PD Dr. Stefan Schraag)*

Stichworte: Zielkontrollierte Infusion; Anästhetika, intravenös; Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Interaktion, Elektroenzephalogramm, Bispectral Index, akustisch evoziertes Potential

Evaluierung pharmakodynamischer Interaktionen zwischen intravenösen Anästhetika während verschiedener Phasen der Narkose. Charakterisierung und Quantifizierung der Anästhesieeffekte mittels neurophysiologischem Monitoring (EEG-Derivate und Evozierte Potentiale) mit besonderem Schwerpunkt auf gemischte und synergistische Effekte. Optimierung der Applikation von intravenösen Pharmaka mittels computerunterstützter Verfahren (Target Controlled Infusion) zur Anästhesie, Analgesie und Sedierung.

[1] Schraag, S. Mohl, U. Hirsch, M. Stolberg, E. Georgieff, M.: Recovery from opioid anesthesia: The clinical implication of context-sensitive half-times. Anesth Analg 1998; 86:184-190
[2] Schraag, S. Kenny, G.N. Mohl, U. Georgieff, M.: Patient-maintained remifentanil for the transition to early postoperative analgesia. Brit J Anaesth 1998; 81:365-368
[3] Schraag, S. Bothner, U. Gajraj, R. Kenny, G.N.C. Georgieff, M.: The performance of EEG bispectral index and auditory evoked potential index to predict loss of consciousness during propofol infusion. Anesth Analg 1999; 89:1311-1315.

*Immunmodulation bei Sepsis (PD Dr. Manfred Weiß)*

Stichworte: Patienten, Sepsis, Multiorgandysfunktion, Immundiagnostik, Immundysfunktion: Hyperreaktivität, Hyporeaktivität, Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten; Immunmodulatorische Therapie, Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor, Durchflusszytometrie: Oberflächenmarker, Phagozytose, Respiratory Burst, intrazelluläre Zytokine; ELISA; Zytokinmessung; Ex-vivo Endotoxin Vollblut-Stimulationsassay

Die Arbeitsgruppe versucht zu klären, ob Veränderungen des Immunsystems von intensivtherapiepflichtigen Patienten deren Multiorganversagen und Sterblichkeit günstig bzw. negativ beeinflussen. Das Scoreerfassungssystem, mit dem täglich der Schweregrad der Erkrankung, das Ausmaß von Organversagen sowie die verschiedenen Phasen einer Sepsis erfasst werden [1], wurde in Kooperation mit Herrn Dr. B. Šantak auf ein Jahr-2000-fähiges Computersystem umgestellt. Für die Phase der Eliminierung von Bakterien, welche eine Sepsis auslösen können, ist eine vorübergehende Aktivierung von Granulozyten notwendig. Sowohl bei den überlebenden als auch bei den verstorbenen postoperativen/posttraumatischen Patienten konnte durch unsere Arbeitsgruppe in den vergangenen Jahren eine Dysfunktion der Granulozyten in der Frühphase des septischen Schocks nachgewiesen werden. Aus den von Herrn Dr. E. Barth gewonnenen Daten konnte eine Studienkonzeption abgeleitet werden, in der diese Patienten unter Monitoring der CD64 Expression von einer Substitution mit rekombinantem, humanem Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor profitieren könnten [2]. Wir konnten sowohl bei überlebenden als auch bei verstorbenen intensivtherapiepflichtigen postoperativen/posttraumatischen Patienten im septischen Schock nach ex-vivo Stimulation von Vollblut mit Endotoxin nachweisen, dass im Vergleich zu Normalspendern die Produktion von TNF-$\alpha$ vermindert, die von G-CSF jedoch erhalten ist [3].

In Kooperation mit Frau Dr. I. Kelbel beschäftigte sich die Arbeitsgruppe mit der Fragestellung, ob die Substitution von Ω-3 Fettsäuren bei intensivtherapiepflichtigen Patienten zu Veränderungen der Phagozytose bzw. Sauerstoffradikalbildung von Granulozyten führt, sowie in einem Vollblutassay damit, ob dadurch die ex-vivo durch Endotoxin induzierte Bildung von Zytokinen beeinflusst wird.
Es ist bekannt, dass es bei intensivtherapiepflichtigen Patienten zu einer Reaktivierung von Cytomegalieviren bzw. Herpesviren kommt. Unklar bleibt, ob ein schweres Trauma eine immunologische Dysfunktion mit konsekutiver Virusinfektion bzw. Virusreaktivierung auslöst, oder ob diese Dysfunktion erst durch die Virusinfektion zustande kommt. Das Fehlen von Perforin und Granzyme B soll eine erfolgreiche Elimination viraler Infektionen verhindern. Herr S. Voglic hat im Jahr 2000 den durchflusszytometrischen Nachweis der Perforin/ Granzyme B Expression auf humanen T-Lymphozyten etabliert. Die Vorarbeiten im Jahr 2000 dienten dazu, im Jahr 2001 in einer Studie bei Patienten mit Wirbelsäulenfrakturen und hochdosierter Methylprednisolon-therapie zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen der Expression von Perforin und Granzyme B mit der natürlichen Killerzellaktivität und der Virusreaktivierung/persistenz besteht.

[1] Schoenberg, M.H. Weiss, M. Radermacher, P.: Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment. Langenbecks Arch Surg 383**:**44-48, 1998
[2] Weiss, M. Moldawer, L.L. Schneider, E.M.: Granulocyte colony-stimulating factor to prevent the progression of systemic non-responsiveness in SIRS and sepsis. Blood 93**:**425-439, 1999
[3] Weiss, M. Fischer, G. Barth, E. Boneberg, E. Schneider, E.M. Georgieff, M. Hartung, T.: Dissociation of LPS-induced monocytic ex vivo production of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and TNF-alpha in patients with septic shock. Cytokine 13**:**51-54, 2001

Kooperation: Prof. Dr. Thomas Mertens, Abt. Virologie

*Metabolische Effekte von Katecholaminen (PD Dr. Hermann Ensinger)*
Stichworte: Adrenalin, Noradrenalin, Dobutamin, Dopexamin, Stoffwechsel, Glukose, Glukoneogenese, Proteinstoffwechsel, Leucin, KIC, Harnstoffproduktion, Laktat
Wir arbeiten seit 1990 über die metabolischen Wirkungen von Katecholaminen und synthetischen Sympathomimetika. Im Vordergrund stand die Frage, welche metabolischen und kalorigenen Wirkungen die Infusion von Katecholaminen in einem Bereich hat, der die physiologisch auftretenden Plasmakonzentration verlässt. Diese Frage ist für die Behandlung von Intensivpatienten von Interesse, da hier Dosierungen angewandt werden, die den bisher untersuchten Bereich von physiologischerweise auftretenden Katecholaminplasmakonzentrationen verlässt. Damit wurden auch neue Erkenntnisse über eventuell auftretende metabolische Wirkungen bei Intensivpatienten dargestellt sowie die Interpretation von Abweichungen bei Laboruntersuchungen in Abhängigkeit der Therapie mit Katecholaminen ermöglicht.
Zwischen 1996 und 2000 wurden Studien an Probanden zu metabolischen Wirkungen von Dobutamin, Dopexamin und Fenoterol abgeschlossen bzw. durchgeführt und eine Arbeit in Kooperation mit der Universitätsklinik in Kuopio, Finnland, ausgewertet und publiziert [1, 2]. Darüber hinaus wurde in diesem Zusammenhang unter Leitung von Herrn Dr. Vogt eine methodische Arbeit zur Problematik des Steady-State für die Messung der Erscheinrate von Glukose durchgeführt.

[1] Ensinger, H. Rantala, A. Vogt, J. Georgieff, M. Takala, J.: Effect of dobutamine on splanchnic carbohydrate metabolism and amino acid balance after cardiac surgery. Anesthesiology 91:1587-95, 1999
[2] Geisser, W. Träger, K. Hahn, A. Georgieff, M. Ensinger, H.: Metabolic and calorigenic effects of dopexamine in healthy volunteers. Crit Care Med 25:1332-7, 1997

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Deutsche Forschungsgemeinschaft Schr623/1-2 (Schricker), Bo1510/1-1(Bothner), We1837/1-1 (Weigt), European Resuscitation council, Industrie (Novartis, Pharmacia, Mundipharma, Messer Griesheim, Schwabe, Amgen, Glaxo Wellcome, Zeneca, Fresenius)

Kooperationen:
Trautmann M., Prof. Dr., Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, seit 1995; Buttenschön K., Dr., Chirurgie I, seit 1995; Steinbach G., Dr., Klinische Chemie, seit 1995; Weidenbach H., PD Dr., Innere Medizin I, seit 1995; Jochum M., Prof. Dr., Klinische Chemie und Klinische Biochemie, Universitätsklinikum München, seit 1996; Wendel A., Prof. Dr., Hartung T., Biochemische Pharmakologie, Universität Konstanz, seit 1996; Moldawer L.L., Prof. Dr., Dept. of Surgery, Universität USA-Gainesville, FL, seit 1996; Rück A., Dr., Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik, seit 1997; Immenschuh S., PD Dr., Gastroenterologie, Universitätsklinikum Göttingen, seit 1997; Janka-Schaub G.E., Prof. Dr., Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Hamburg, seit 1997; Fehrenbach E., Dr., Niess A. Sportmedizin, Universitätsklinikum Tübingen, seit 1997; Lukacs N., PD Dr., Inst. of Plant Biology, Biological Research Center, Hungarian

Academy of Sciences, H-Szeged, seit 1997; Cario H., Dr., Universitäts-Kinderklinik, seit 1999; Imashuku S., Prof. Dr., Dept. of Pediatrics, Children's Research Hospital, Kyoto Prefectural University of Medicine, J. Kyoto, seit 1998; Nichols K., Prof. Dr., Dept. Ped. Oncology, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, seit 1999; Fadeel B., Dr., 1. Div. of Environmental Medicine, Div. of Toxicology, 2. Childhood Cancer Research Unit, 1. Karolinska Institutet, 1. Stockholm, seit 1997; Kenny G.N.C., Prof. Dr., Royal Infirmary, University, Glasgow, seit 1995; Linkens, Prof. Dr., Dept. of Automated Control & Systems Engineering, University, UK-Sheffield, 1996 – 1998; Doi M., Dr., Ikeda, Prof. Dr., Dept. of Anesthesiology and Critical Care, University, J-Hamamatsu, seit 1995; Schnider Th., Dr., Inst. f. Anästhesiologie u. Intensivbehandlung, Universität, CH-Bern, 1997 – 1998; Westenskow D., Prof. Dr., Dept. of Computer Sciences, University, USA-Utah, seit 1998; Engbers F., Dr., Vuyk J, Dr., Dept. Anästhesie, Universität, Akademisches Krankenhaus, NL-Leiden, seit 1995; Rosow C., Prof. Dr., Dept. of Anesthesia, Harvard Medical School, MGH, GB-Harvard, seit 1999; Unbehauen, Prof. Dr., Lendel, Dr. Inst. f. Allg. Elektrotechnik, Universität Erlangen-Nürnberg, seit 1996; Blobner, PD Dr., Klinik f. Anästhesiologie, TU München, seit 1996; Mason, Dr., Dept. Medical Engeneering, Universität UK-Sheffield, seit 1996

Symposien/Konferenzen:
Wiedeck H, Januar 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, Intensivmedizinische Tage
Georgieff M, Geldner G, Schraag S, 5., 6., 7., 8. Ulmer Anästhesiesymposium, Dezember 1997, November 1998, 1999, 2000
Georgieff M, Geldner G, Schraag S, TCI-Workshop, Februar 1998, Februar 1999, November 2000
Georgieff M, TEE-Workshop, März 2000
Schmerzkonferenzen, 1996, 1997, 1998, 2000
Schwilk B, Pollwein B (München), Koller W (Innsbruck), European Society for Computing and Technology in Anaesthesia and Intensive Care (ESCTAIC), A-Faak, 9th Annual Congress, Oktober 1998
Ramayya P, Ray D, Sutcliffe N, Kenny G; Tecklenburg A (Vorsitzender), Schwilk B (Generalsekretär)
European Society for Computing and Technology in Anaesthesia and Intensive Care (ESCTAIC), Glasgow, 10th Annual Congress, November 1999

Dissertationen: 79
Habilitationen:
1997 Weiß, Manfred: Endogene und exogene Faktoren in der Regulation des oxidativen Bursts neurophiler Granulozyten
1997 Prengel, Andreas: Die Wirkung von Adrenalin und Vasopression während und nach kardiopulmonaler Reanimation
1998 Schwilk, Bernhard: Risikofaktoren und perioperative Risikoverwirklichung in einem großen anästhesiologischen Patientenkollektiv
1999 Brinkmann, Alexander: Der Einfluss der endogenen Freisetzung von Prostaglandinen und Thromboxan auf perioperative Organfunktionen
1999 Rockemann, Michael: Untersuchungen zur Verbesserung der Epiduralanalgesie nach Laparotomien
1999 Weigt, Henry: Modulation des kardialen Natriumeinstroms in ventrikulären Myozyten des Meerschweinchens durch volatile Anästhetika und $\alpha_1$- bzw. β-adrenerge Rezeptorstimulation
2000 Geldner, Götz: Closed-loop Regelung des Relaxierungsgrades unter Verwendung des Muskelrelaxans Mivacurium mittels eines neuronalen Netzwerks
2000 Schraag, Stefan: Prädiktive Wertigkeit elektroenzephalographischer Parameter bei der Beurteilung der Narkosetiefe während intravenöser Anästhesie

Preise:
1996 Ensinger H, Rantala A, Vogt J, Georgieff M, Takala J: Glasgow, Posterpreis der European Society of Intensive Care Medicine
1996 Prengel AW, Lindner KH: Else-Kröner-Gedächtnis-Preis für Rationalisierung/Standardisierung/Qualitätsverbesserung in der Intensivmedizin
1996 Kiefer P, Kosonen P, Takala J: Glasgow, Posterpreis der European Society of Intensive Care Medicine
1997 Dirks B, Leber M: Notfallmedizinische Jahrestagung der agswn, Baden-Baden, Martin Kirschner-Preis für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der Notfallmedizin
1997 Dirks B, Leber M: Martin Kirschner-Preis für hervorragende wissenschaftliche Arbeiten auf dem Gebiet der Notfallmedizin, 12. Notfallmedizinische Jahrestagung der agswn, Baden-Baden
1997 Schneider EM, Stoldt V, Harms B, Lorenz I, Janka-Schaub GE: Sausalito, CA, Nezelof Award
1997 Strohmenger HU: Karl-Thomas-Preis der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin

1997 Forschungsgruppe Xenon: Umweltpreis der Stadt Ulm für besondere Leistungen auf den Gebieten des Umweltschutzes, der Umweltvorsorge und der Umweltentwicklung, Anerkennungspreis
1998 Hofbauer H, Ensinger H, Storr D, Wachter U, Geisser W, Georgieff M: Innsbruck, Förderpreis der Österreichischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Ernährung und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin
1998 Weigt HU, Kwok WM, Georgieff M, Rehmert GC, Bosnjak ZJ: Postgraduate Assembly in Anesthesiology, New York, Residents Research Contest, 2. Preis
1999 Schraag S, Flaschar J, Georgieff M: Kongress der European Society of Intravenous Anaesthesia, Amsterdam, Posterpreis
1999 Georgieff M: Kongress Lebenswelten für Morgen der TU Braunschweig und der Stadt Braunschweig, Braunschweig-Preis

# Sektion Experimentelle Anästhesiologie

## Prof. Dr. E. Marion Schneider

**Dipl.- Biol. Silke Schlottmann, Dipl.- Chem U. Gerstenmaier**

Stichworte: Immundefizienz bei Sepsis, Histiozytose, Ewings Tumoren

Ziel ist die Aufklärung der Immundefizienz bei Sepsis und die Mechanismen, welche zur Fehldifferenzierung dendritischer Zellen bei Hyperzytokinämie führen. In diesem Zusammenhang soll die Regulation und Bedeutung von ETAA16 erforscht werden, das nicht nur von Ewings Tumorzellen sondern auch von Gewebe-infiltrierenden Makrophagen oder dendritischen Zellen exprimiert wird

*Veränderung der Plasmazytokine bei Sepsis und hämophagozytischer Lymphohisitiozytose (HLH).* Leitsymptom einer bakteriell vermittelten Sepsis ist die Ausschüttung inflammatorischer Zytokine wie TNF-a, IL-1, IL-6 und IL-8. Diese Zytokine sollen zusammen mit mikrobiellen Produkten Immunzellen überaktivieren und einen Endothelschaden in vitalen Organen hervorrufen. Gleichzeitig oder in zeitlich enger Abfolge reagiert das spezifische Immunsystem (T-, B-Zellen und Antigen-präsentierende Zellen) nicht mehr auf neue Antigene, so dass die Patienten auch unter breiter antibiotischer Abdeckung schwere Infektionen erleiden und bei bestehender Organdysfunktion auch daran versterben. Bei Kindern ist das Krankheitsbild der HLH beschrieben, das sich durch eine etwa 100mal stärkere Hyperzytokinämie als die der erwachsenen Sepsispatienten auszeichnet und das ebenfalls mit einer Anergie der spezifischen Immunantwort assoziiert ist. Zusätzlich liegt bei HLH eine extreme Verminderung hämatopoetischer Zellen vor, weil Antigen-präsentierende Zellen (Makrophagen und dendritische Zellen) Blutzellen unspezifisch phagozytieren. In der Hyperaktivierung bei Sepsis und HLH spielen Sauerstoffradikale eine entscheidende Rolle, indem sie die Apoptose der Leukozyten und ihre Eliminierung durch phagozytierende Zellen (Hämophagozytose) induzieren.

*NQO-1* (Dipl.-Chem. Uwe Gerstenmaier). Da bei der Therapie mit Antibiotika und Kreislauf-stabilisierenden Katecholaminen die NADP(H)-Oxidoreduktase (NQO-1) aus der Palette Radikalschützender Enzyme besonders wichtig zu sein scheint, untersuchen wir den Polymorphismus der NQO-1 bei Sepsis und HLH. Die Funktion dieses Enzyms unterliegt einem Gendosiseffekt. Etwa 30 % der Bevölkerung besitzen nur ein funktionsfähiges Allel. Bei Patienten mit HLH scheint das funktionslose NQO-1 Gen deutlich häufiger zu sein als bei Kaukasiern.

*G-CSF* (PD Dr. Manfred Weiß). Der Granulozytenkolonie-stimulierende Faktor (G-CSF) wurde Patienten appliziert und für die Prophylaxe einer Sepsis anhand der Veränderungen von Plasmazytokinen und Apoptose hämato-poetischer Zellen geprüft. Derzeit werden Patienten untersucht, die G-CSF zur Therapie erhalten, da dieser Faktor nicht nur die Lebensfähigkeit und Funktion von Leukozyten sondern auch den oxidativen Stress positiv zu beeinflussen scheint.

*ETAA16.* (Dipl.- Biol. Silke Schlottmann). Dieses Gen wurde aus einem neuroektodermalen Tumor mit Hilfe eines spezifischen Antikörpers isoliert. Expressionsanalysen zeigen, dass aus Monozyten differenzierte Makrophagen, wie sie in entzündetem Gewebe gefunden werden, ETAA16 stark exprimieren. Zur Charakterisierung der ETAA16 Funktion wurde die Promotorregion in Kooperation mit dem RZPD in Heidelberg isoliert, um Transkriptionsfaktorbindungsstellen zu identifizieren und funktionell zu charakterisieren.

[1] Schneider EM, Lorenz I, Harms B, Scharf RE.: Inhibition of myelopoiesis by in vivo activated T cells secreted high amounts of interferon-□ (IFN-□) plus IL-10 (IL-10). In: Abraham NG, Asano S, Brittinger B, Maestroni GJM, Shadduck RK, eds. Molecular Biology of Hematopoiesis. New York, London, Moscow: Plenum Press; 1996:577-586
[2] Weiss M, Gross-Weege W, Harms B, Schneider EM.: Filgrastim (rhG-CSF) related modulation of the inflammatory response in patients at risk of sepsis or with sepsis. Cytokine. 1996;8:260-265
[3] Borowski A, van Valen F, Ulbrecht M, Weiss EH, Blasczyk R, Jurgens H, Gobel U, Schneider EM.: Monomorphic HLA class I-(non-A, non-B) expression on Ewing's tumor cell lines, modulation by TNF-alpha and IFN-gamma. Immunobiology. 1999;200:1-20
[4] Weiss M, Moldawer LL, Schneider EM.: Granulocyte colony-stimulating factor to prevent the progression of systemic nonresponsiveness in systemic inflammatory response syndrome and sepsis. Blood. 1999;93:425-439
[5] Goransdotter EK, Fadeel B, Nilsson-Ardnor S, Soderhall C, Samuelsson A, Janka G, Schneider M, Gurgey A, Yalman N, Revesz T, Egeler R, Jahnukainen K, Storm-Mathiesen I, Haraldsson A, Poole J, de Saint BG, Nordenskjold M, Henter J.: Spectrum of perforin gene mutations in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. Am.J.Hum.Genet. 2001;68:590-597

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Dr. Mildred Scheel Stiftung - Deutsche Krebshilfe 1996-1999, ”Monoklonale Antikörper gegen Ewing Sarkome für neue Ansätze der Diagnostik und Therapie”, Projekt Nr 10-0216
Histiocytosis Association of America 1999-2001: ”Dynamics of Calcium Fluxes in Lymphocytes and Histiocytes analyzed by Confocal Laser Scanning Microscopy”
BMBF/VDI 1999-2001: System zur IR-Laserstimulation molekularer Mechanismen in Einzelzellen und im Zellverband.” KZ: 13 N 7508

Kooperationen:
Yoram Salomon, Weizman Institute of Science, Rehovot, Israel: ”Growth of Ewings Tumors in nude mice and valuation of tumor treatment by specific antibody AK16”; Gritta Janka Universitätskinderklinik, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Universität Hamburg: ”Diagnostik und Therapie bei Kindern mit hämophagozytischer Lymphohistiozytose”; Hubert Hug, Universitätskinderklinik, Molekularbiologisches Labor, Universität Ulm: ”CD95 und CD95-Ligand Interaktion”; Stephan Grissmer, Angewandte Physiologie, Universität Ulm: ”Calcium Flux Analyse in dendritischen Zellen”

Dissertationen:
Dr. biol. hum
1997 Martina Auchter: Neuroprotektion primärer hippokampaler Neurone in vitro durch den NMDA-Antagonisten Ketamin
Dr. rer. nat.
1998 Alexander Borowski: Isolierung Antikörper-definierter Tumor-spezifischer Gene aus Ewings Tumor-Zelllinien

Preise:
1997 Schneider, E. Marion: Artemis Fellowship Award Mai 1997
1997 Schneider, E. Marion: Nezelof Award September 1997

Gastprofessoren:
PD Dr. rer. nat Lukacs, Insitute of Biochemistry, University of Szeged, Hungary, 07.– 19. 07. 1999:
Modulation of TNF responsiveness in CD64 positive cells of patients with sepsis

# Sektion Schmerztherapie

## Prof. Dr. W. Seeling

**Dr. L. Eberhart, Dipl.-Psych. Christa Eckenfels, Dr. G. Hege-Scheuing,**
**Dr. M. Rockemann, Dr. P. Steffen**

Stichworte: Epidurale Anästhesie/Analgesie, postoperative Analgesie, patientenkontrollierte Analgesie, präventive Analgesie, Alltagsstress und chronische Kopfschmerzen

*Epidurale Anästhesie/Analgesie.* Clonidin ein alpha2-Adrenoreceptoragonist wirkt auf spinaler Ebene antinozizeptiv. Es war unser Ziel, diese Substanz in einem Konzept der postoperativen Schmerztherapie zu integrieren.

*Präventive Analgesie.* Prinzip einer prophylaktischen Gabe antinozizeptiv wirkender Substanzen schon vor dem Eintreten eines anhaltenden nozizeptiven Reizes. Dadurch Verminderung einer zentralen nozizeptiven Sensibilisierung, die zur Schmerzchronifizierung führen kann.

*Kostenerfassung zur postoperativen Analgesie.* Die Verwendung mikroprozessorgesteuerter Infusionspumpen bei den Formen der patientenkontrollierten Analgesie verursacht im Vergleich zur Medikamentengabe durch das Pflegepersonal zusätzliche Kosten durch das technische Gerät, spart aber Personalkosten; außerdem sind Analgesiequalität und Patientenzufriedenheit bei der patientenkontrollierten Analgesie anderen Verfahren überlegen.

*Komplikationen epiduraler Anästhesie-/Analgesietechniken.* Der spinale epidurale Abszess ist eine der gefürchtetsten Komplikationen der rückenmarksnahen Anästhesie/Analgesie. Wir führten eine umfassende Metaanalyse der bisher vorliegenden Literatur zum Thema durch und erarbeiteten Standards zur Diagnostik und Therapie dieses unerwünschten Ereignisses.

*Stufenschema der postoperativen Schmerztherapie.* Bei einzelnen Patienten nach großen Operationen werden zwar aufwendige Schmerztherapieverfahren angewandt, viele Patienten nach kleinen und mittleren Operationen sind allerdings noch unzureichend analgetisch versorgt. Es war unser Ziel, ein Stufenschema zu entwickeln (analog dem WHO Stufenschema zur Therapie maligner Erkrankungen), um postoperative Analgesietechniken und Medikamente differenziert einzusetzen, verschiedene Wirkqualitäten einzelner Analgetika im Sinne einer multimodalen Therapie zu nutzen und unerwünschte Wirkungen und Nebenwirkungen zu minimieren.

*Alltagsstress und chronische Kopfschmerzen: Erfassung intraindividueller Zusammenhänge zwischen subjektiv empfundenem Alltagsstress, emotionalen Variablen und Kopfschmerzsymptomatik.* Methodisch war eine entsprechende Studie an 31 Patienten mit chronischen Kopfschmerzen als multiple Einzelfalluntersuchung mit 31facher Replikation angelegt. Es fand sich eine hohe Korrelation zwischen Kopfschmerz und emotionaler Befindlichkeit, Zusammenhänge zwischen der Variablen ”Alltagsstress” und Kopfschmerzerleben zeigten sich nur bei 36 % der Untersuchten.

[1] Reihsaus E. Waldbaur, H. Seeling, W.: Spinal epidural abscess: a meta-analysis of 915 patients. Neurosurg Rev 232:175-204, 2000

[2] Rockemann, M. Seeling, W. Bischof, C. Börstinghaus, D. Steffen, P. Georgieff, M.: Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac, and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. Anesthesiology 84:1027-1034, 1997

[3] Rockemann, M.G. Seeling, W. Duschek, S. Reinelt, H. Steffen, P. Georgieff, M.: Epidural bolus clonidine/morphine versus epidural patient controlled bupivacaine/sulfentanil: quality of postoperative analgesia and cost-identification analysis. Anesth Analg 85:864-869, 1997

[4] Rockemann, M.G. Seeling, W. Pressler, S. Steffen, P. Georgieff, M.: Reduced postoperative analgesia demand after inhalded anesthesia in comparison to combined epidural-inhaled anesthesia in patients undergoing abdominal surgery. Anesth Analg 84:600-605, 1997

# Sektion Anästhesiologische Pathophysiologie und Verfahrensentwicklung

## Prof. Dr. P. Radermacher

**Dr. J. Vogt**
**Dr. E.Calzia, Dr. G. Fröba, Dr. C.-M. Muth, Dr. B. Šantak,**
**Dr. K. Träger, Dr. I. Tugtekin, U. Wachter**

Stichworte: Septischer Schock, Xenon als Narkosegas, Hyperbarer Sauerstoff als Modell für oxidativen Stress, Physiologie des Apnoe-Tauchens

*Septischer Schock.* Ein septischer Schock bzw. das sich daraus entwickelnde Multiorganversagen sind die wichtigsten Todesursachen von Patienten auf operativen Intensivstationen. Dem Hepato-Splanchnikusgebiet, also Magen-Darm-Trakt und Leber, wird eine Schlüsselrolle in der Entstehung des Multiorganversagens zugeschrieben, so dass der Aufrechterhaltung und Verbesserung von Durchblutung und Stoffwechsel in diesem Gebiet eine besondere Bedeutung zukommt. Schwerpunkte der Arbeit waren die Evaluierung von Standard-Therapieverfahren (Beatmung, Einsatz verschiedener Katecholamine) sowie des therapeutischen Potentials innovativer Behandlungsansätze bzgl. dieser Organe. Besonderer Wert wurde auf die Durchführung *komplementärer* Untersuchungen bei Patienten und im Tierexperiment gelegt. Wesentliches Ziel der experimentellen Untersuchungen war die Charakterisierung der Bedeutung vasoaktiver Mediatoren (Prostazyklin, Stickstoffmonoxid, Kohlenmonoxid) und deren Interaktion mit freien Sauerstoffradikalen (”oxidativer Stress”). Da die überwiegende Mehrzahl der in der Literatur beschriebenen Modelle des septischen Schocks jedoch durch nur kurze Dauer und einen *hypodynamen* Kreislauf (i. e. eine deutliche Reduktion des Herzminutenvolumens) charakterisiert sind, wurde ein Versuchsaufbau einer Langzeit-Endotoxinämie beim Schwein etabliert, der durch ein deutlich erhöhtes Herzminutenvolumen gekennzeichnet und somit die Kriterien eines *klinisch relevanten* Modells der menschlichen Sepsis erfüllt. Die Richtigkeit dieses Ansatzes wird allein dadurch dokumentiert, dass drei der bisher durchgeführten experimentellen Untersuchungen im unmittelbaren Anschluss eine Umsetzung in klinischen Studien bei Patienten hatten.

[1] Brinkmann, A. Calzia, E. Träger, K. Radermacher, P.: Monitoring of the hepato-splanchnic region in the critically ill patient. Intensive Care Med 24:542, 1998
[2] Kiefer, P. Tugtekin, I. Wiedeck, H. Bracht, H. Geldner, G. Georgieff, M. Radermacher, P.: Effect of dopexamine-induced increase in cardiac index on splanchnic hemodynamics in septic shock. Am J Respir Crit Care Med 161:775, 2000
[3] Träger, K. Radermacher, P. Rieger, K.M. Vlatten, A. Vogt, J. Iber, T. Adler, J. Wachter, U. Grover, R. Georgieff, M. Šantak, B.: Norepinephrine and L-NMMA in porcine septic shock: effects on hepatic $O_2$ exchange and energy balance. Am J Respir Crit Care Med 159:1758, 1999
[4] Matejovic, M. Radermacher, P. Zülke, C. Vlatten, A. Altherr, J. Brinkmann, A. Brückner, U.B. Jauch, K.W. Georgieff, M. Träger, K.: Effects of the combined thromboxane receptor antagonist and synthase inhibitor DTTX-30 on intestinal $O_2$-exchange and energy metabolism during hyperdynamic porcine endotoxaemia. Shock 13:307, 2000
[5] Reinelt, H. Radermacher, P. Fischer, G. Geisser, W. Wachter, U. Wiedeck, H. Georgieff, M. Vogt, J.: Effects of a dobutamine-induced increase in splanchnic blood flow on hepatic metabolic activity in patients with septic shock. Anesthesiology 86:818, 1997
[6] Šantak, B. Radermacher, P. Adler, J. Iber, T. Rieger, K.M. Wachter, U. Vogt, J. Georgieff, M. Träger, K: Effect of increased cardic output on liver blood flow, oxygen exchange and metabolic rate during longterm endotoxin-induced shock in pigs. Br J Pharmacol 124:1689, 1998

*Stabile Isotopen zur Stoffwechseldiagnostik.* Der Einsatz von stabil, also nicht-radioaktiv markierten Isotopen erlaubt bei geeigneter Auswahl der Substrate die Evaluierung organ- bzw. stoffwechselspezifischer metabolischer Funktionen unter Anwendung körpereigener Substrate in Spurenkonzentrationen. Schwerpunkt der Untersuchungen im Übersichtszeitraum waren hier die Etablierung eines Atemgas-Tests zur Leberfunktionsdiagnostik sowie die Quantifizierung der NO-Produktion und der Teilschritte des Zitrat-Zyklus.

[1] Vogt, J.A. Yarmush, D.M. Yu, Y.M. Zupke, C. Fischman, A.J. Tompkins, R.G. Burke, J.F.: TCA cycle flux estimates from NMR- and GC-MS-determined [$^{13}$C]glutamate isotopomers in liver. Am J Physiol 72:C2049, 1997
[2] Ensinger, H. Rantala, A. Vogt, J. Georgieff, M. Takala, J.: Effect of dobutamine on splanchnic carbohydrate metabolism and amino acid balance after cardiac surgery. Anesthesiology 91:1587, 1999

[3] Tugtekin, I. Radermacher, P. Wachter, U. Barth, E. Weidenbach, H. Adler, G. Georgieff, M. Vogt, J.: Assessment of liver function using the L-[1-$^{13}$C]phenylalanine breath test in patients with liver cirrhosis. Isotopes Environ Health Stud 35:149, 1999
[4] Šantak, B. Radermacher, P. Iber, T. Adler, J. Wachter, U. Vassilev, D. Georgieff, M. Vogt, J.: In vivo quantification of endotoxin-induced nitric oxide production in pigs from $Na^{15}NO_3$-infusion. Br J Pharmacol 122:1605, 1997

*Xenon als Narkosegas.* Die aktuelle Diskussion über die Möglichkeiten der Verwendung von Xenon als Lachgas-Ersatz in der Anästhesie führte zur Untersuchung unterschiedlicher Fragenstellungen über (patho)-physiologische Wirkungen dieses Narkosegases, wobei der Schwerpunkt auf der Charakterisierung der Effekte lag, die durch die spezifischen physiko-chemischen Eigenschaften dieses Gases (Molekulargewicht bzw. Dichte, Blut/Gas-Verteilungskoeffizient, Diffusivität) ausgelöst werden.

[1] Marx, T. Fröba, G. Wagner, D. Bäder, S. Goertz, A. Georgieff, M.: Effects on haemodynamics and catecho-lamine release of xenon anaesthesia compared with total i.v. anaesthesia in the pig. Br J Anaesth 78:326, 1997
[2] Calzia, E. Stahl, W. Handschuh, T. Marx, T. Fröba, G. Georgieff, M. Radermacher, P.: Continuous arterial $pO_2$ and $pCO_2$ measurements in swine during nitrous oxide and xenon elimination. Prevention of diffusion hypoxia. Anesthesiology 90:829, 1999
[3] Calzia, E. Stahl, W. Handschuh, T. Marx, T. Fröba, G. Bäder, S. Georgieff, M. Radermacher, P.: Impairment of respiratory mechanics during inhalative xenon-anesthesia: comparison with nitrous oxide-anesthesia. Anesthesiology 91:1378, 1999
[4] Fröba, G. Marx, T. Pazhur, J. Baur, C. Bäder, S. Calzia, E. Eichinger, H.M. Radermacher, P. Georgieff, M.: Xenon does not trigger malignant hyperthermia in susceptible swine. Anesthesiology 91, 4:1047, 1999

*Tauch- und Überdruckmedizin.* Die 1990/91 im Rahmen einer Feldstudie bei berufsmäßigen Apnoe-Taucherinnen begonnenen Untersuchungen zu den kardio-respiratorischen Effekten dieses Extremsports wurden durch Untersuchungen bei Rekord-Apnoetauchern fortgesetzt, für die sich Mitglieder der deutschen Nationalmannschaft zur Verfügung stellten. Um etwaige Anpassungsphänomene bzw. Regulationsmechanismen näher zu charakterisieren, wurden diese Messungen durch Erfassung von Stoffwechselparametern und Stresshormonen ergänzt. Die Arbeitsgruppe von Prof. G. Speit, Abt. Humangenetik, hatte zeigen können, dass eine *hyperbare Oxygenierung* bei gesunden Probanden zur Ausbildung von DNA-Strangbrüchen führt, deren mutagene Bedeutung durch Adaptations- und Reparaturmechanismen jedoch offensichtlich gering ist. Eine wesentliche Rolle scheint hier die Aktivierung der Hämoxygenase zu haben, ein Ergebnis, zu dessen Erarbeitung im Rahmen von *in vitro*-Versuchen die Sektion wesentlich beitragen konnte und das durch die Etablierung eines *in vivo*-Modells erweitert wird.

[1] Muth, C.M. Shank, E.S.: Gas embolism. N Engl J Med 342:476, 2000
[2] Rothfuss, A. Merk, O. Radermacher, P. Speit, G.: Evaluation of mutagenic effects of hyperbaric oxygen (HBO) in vitro. II. Induction of oxidative DNA damage and mutations of the mouse lymphoma assay. Mutat Res 20:87, 2000
[3] Dennog, C. Radermacher, P. Barnett, Y.A. Speit, G.: Antioxidant status after exposure to hyperbaric oxygen. Mutat Res 428:83, 1999
[4] Rothfuß, A. Stahl, W. Radermacher, P. Speit, G.: Evaluation of mutagenic effects of hyperbaric oxygen (HBO) in vitro. Environ Mol Mutagen 34:291, 1999

*Beatmung und Entwöhnung.* Schwerpunkt dieser Arbeiten war die exakte Evaluierung verschiedener Respiratoren hinsichtlich der klinischen Auswirkungen gerätespezifischer technischer Realisierungen bzw. Bedienungselemente. Neben Untersuchungen bei Patienten auf der Intensivstation wurden Messungen mit einem Lungenmodell durchgeführt, das eigens für diesen Zweck in Zusammenarbeit mit Prof. D. Heise, Abteilung Feinwerktechnik der Fachhochschule Ulm, entwickelt wurde. Ergänzt wurden diese Arbeiten durch eine systematische Erfassung der Funktion derartiger Beatmungsgeräte in einer Überdruckkammer, wobei die Ergebnisse als wesentlicher Bestandteil in die entsprechende DIN-Norm Eingang fanden.

[1] Calzia, E. Lindner, K.H. Stahl, W. Martin, A. Radermacher, P. Georgieff, M.: Work of breathing, inspiratory flow response and expiratory resistance during continuous positive airway pressure with the ventilators EVITA.2, EVITA-4 and SV 300. Intensive Care Med 24:931, 1998
[2] Stahl, W. Radermacher, P. Calzia, E.: Functioning of ICU ventilators under hyperbaric conditions: Comparison of volume- and pressure-controlled modes. Intensive Care Med 26: 442, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ra 396/3-1, 3-2, 4-1 und 5-1, Vo 822/1-1), Europäische Gesellschaft für Intensivmedizin, Europäische Gesellschaft für Anästhesiologie, Deutscher Akademischer Austauschdienst Boehringer Ingelheim Fonds, universitätsinterne Forschungsförderung (Bausteinprojekte P433, P469, P159, P421), Industriemittel (Schering, Ipsen Pharma, Dräger Medizintechnik, Baxter, Astra Zeneca)

Kooperationen:
Prof. Dr. Eberhard Kern, Fachbereich Medizintechnik, Prof. Dr. Dr. Heise und Prof. Dr. K. Paulat, Fachbereich Feinwerktechnik Fachhochschule, Ulm, seit 1997; Prof. Dr. Uwe B. Brückner, Sektion Chirurgische Forschung, seit 1995; PD Dr. Hans Weidenbach, Prof. Dr. Guido Adler, Innere Medizin I, seit 1995; Prof. Dr. Günter Speit, Medizinische Genetik, seit 1998; PD Dr. Reinhard Holl, Kinderklinik, seit 1997; Prof. Dr. Can Ince, Experimentelle Anästhesiologie, Freie Universität, NL-Amsterdam, seit 1998; Prof. Dr. Jukka Takala, PD Dr. Stefan Jakob, Abt. Intensivmedizin, Inselspital, CH-3010 Bern; Prof. Dr. Karl-Walter Jauch, Klinik für Chirurgie, Universitätsklinikum, Regensburg, seit 1996; Prof. Dr. David Wagner, Metabolic Solution Inc., Merrymack NH, seit 1995; Prof. Dr. Xavier Leverve, Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée, Université J. Fourier, F-Grenoble, seit 1998; Prof. Dr. Csaba Szabó, Inotek Co., Beverly MA, seit 1998; Dr. Robert Grover, Fa. GlaxoWellcome, UK-Greenford, 1996 – 1998; Dr. Martin Matejovic, Dr. Marek Nalos, Abt. Intensivmedizin, Karls-Universität, CZ-PilzeA; Dr. Pierre Asfar, Centre Hospitalier Universitaire, Service de Réanimation Médicale, F-Angers; Dr. Yong Min, Dr. R. Tompkins, Dept. of Surgery, Massachusetts General Hospital, Boston MA

Preise:
1996 Träger, Karl: 1. Posterpreis der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin, Brüssel
1996 Iber, Thomas: Posterpreis der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin, Paris
1998 Träger, Karl: Posterpreis der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin, Stockholm

Gastprofessoren:
Prof. Dr. Takahiko Okuda, Kinki-Universität, J-Osaka, Anästhesie, Oktober 1998 bis März 1999

Symposien/Konferenzen:
1997 war der Sektionsleiter Prof. Radermacher als Präsident des wissenschaftlichen Komitees entscheidend mitverantwortlich für die Organisation des 12. Jahreskongresses der Europäischen Gesellschaft für Intensivmedizin in Berlin. Seit 2000 ist Prof. Radermacher zudem Mitherausgeber von *Intensive Care Medicine*, des Organ der Europäischen Fachgesellschaft.

# Abteilung Frauenheilkunde und Geburtshilfe

## Prof. Dr. R. Kreienberg

## Sektion Pränatale Diagnostik und Gynäkologische Sonographie
**Prof. Dr. R. Terinde**

## Sektion Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
**Prof. Dr. Cosima Brucker**

## Sektion Gynäkologische Onkologie
**Prof. Dr. R. Zeillinger**

### 1. Forschungsbereich Gynäkologische Onkologie und operative Gynäkologie
### 1.1 Die Zellkultur als biologisches in-vitro Modell des Primärtumor
Projektleiter: Prof. Dr. V. Möbus, Projektmitarbeiter: L. Dreher, S. Fenchel, H. Schirrmeister, Dr. H.-J. Grill
Stichworte: in vitro Chemosensitivität
In diesem Projekt wurden der Einfluss von Hormonen und Antihormonen auf die Hormonrezeptorexpression und die Proliferation bei gynäkologischen Zelllinien, die in-vitro Beurteilung der antiproliferativen Effekte neuer Zytostatika an platinsensiblen und platinresistenten Zelllinien untersucht und pharmakokinetische

Untersuchungen zur Aufnahme von N-13 Cisplatin in platinresistenten und platinsensiblen Zelllinien sowie in xenotransplantierten Tumoren durchgeführt.

**1.2 Identifikation von molekularen Genmarkern und deren Interaktion mit Umweltfaktoren (Einflussgrößen) des Mamma- und Ovarialkarzinoms**

Projektleiter: Prof. Dr. I. Runnebaum; Dr. ShanWang-Gohrke, Projektmitarbeiter: T. Köhler
Stichworte: Mamma-/Ovarialkarzinom, BRCA1/
Um die Rolle des p53-Polymorphismus in familiären Mamma- und/oder Ovarialkarzinomen zu untersuchen, wurde sowohl der p53-Polymorphismus als auch ein Polymorphismus im Intron des Human-Progesteron-Receptor-(HPR)-Gens an einem Kollektiv von 440 weiblichen Mutationsträgerinnen im BRCA1/2 Gen getestet. Es konnte gezeigt werden, dass Varianten des Progesteronrezeptors mit einem erhöhten Ovarialkarzinomrisiko assoziiert sind. Bei Frauen, welche das PROGINS-Allel aufwiesen, war das Brustkrebsrisiko vermindert.

**1.3 p53 beim Ovarialkarzinom**

Projektleiter: Prof. Dr. I. Runnebaum; Dr. Shan Wang-Gohrke, Projektmitarbeiter: T. Köhler
Stichworte: p53-Gen, Ovarialkarzinom
Ziel der Untersuchung ist es, die Rolle des p53-Gens in der Karzinogenese des Ovarialkarzinoms zu identifizieren und auf seine Anwendung in der Gentherapie zu überprüfen. Ein kooperativer Effekt von Chemotherapie und adenoviraler p53-Genetherapie *in vitro* konnte nicht nur an Zelllinien mit mutiertem p53 gezeigt werden, sondern auch an solchen mit wild-typ p53. Der beobachtete Synergismus zwischen adenoviralem p53 und Chemotherapie hing hauptsächlich von der eingesetzten viralen Dosis und der Infizierbarkeit der Zellen ab.

**1.4 Molekulares Staging früher Formen des invasiven Zervixkarzinoms mittels integratspezifischer PCR und p16 Immunhistochemie**

Projektleiter: Dr. V. Heilmann; Dr. med. R. Gallinat, Projektmitarbeiter: L. Dreher; S. Wolfahrt
Stichworte: Zervixkarzinom, HPV-Infektion
Innerhalb dieses Forschungsvorhabens soll untersucht werden, ob die Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms durch den Einsatz moderner, molekularbiologischer Methoden verbessert werden kann. Mittels der DIPS-PCR wird eine patientenspezifische PCR zur Detektion von Tumorzellen erstellt.

**1.5 Risikoadaptierte Vorsorgeuntersuchung bei Patientinnen mit einer cervikalen-intraepithelialen Neoplasie (CIN) Grad I II oder III und high risk HPV-Infektion (HPV 16, 18) ohne Vorliegen einer Integration des HPV Virus in das Wirtsgenom**

Projektleiter: Dr. V. Heilmann; Dr. R. Gallinat, Projektmitarbeiter: L. Dreher; S. Wolfarth
Stichworte: Zervixkarzinom
Ziel des Projektes ist, die Untersuchung auf integrierte Formen der HPV-DNA als ein neues Selektionskriterium für eine risikoadaptierte Vorsorge einzubringen.

**1.6 Multizentrische Studie "Familiärer Brust- und Eierstockkrebs"**

Projektleiter: Dr. Tanja Volm; Dr. Nicole Herröder; Dr. Melanie Weigand
Stichworte: Mammakarzinom, Ovarialkarzinom
Ziel der multizentrischen Studie "Familiärer Brust- und Eierstockskrebs" ist es, Aufschlüsse über die Entstehung und Entwicklung des hereditären Mamma- und Ovarialkarzinoms zu gewinnen, Risikokollektive zu definieren und verbesserte Früherkennungs-/Präventionsmaßnahmen und Therapien zu entwickeln.

**1.7 Klassifikation von Adnextumoren mit Sonographie, Kernspintomographie und Positronenemissionstomographie**

Projektleiter: Prof. Dr. D. Grab; PD Dr. A. Rieber; Prof. Dr. S.N. Reske, Projektmitarbeiter: Dr. K. Nüssle, Dr. S. Fenchel
Stichworte: Sonographie, Dopplersonographie
Ziel der Untersuchung ist die Verbesserung der Treffsicherheit der bildgebenden Diagnostik von Adnextumoren. Die Erhöhung der Spezifität ist von entscheidender Bedeutung für Früherkennungsprogramme zur Diagnostik des Ovarialkarzinomes.

**1.8 Expression von Zytostatikaresistenzgenen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom unter präoperativer Chemotherapie**

Projektleiter: Dr. Ariane Kafka; Prof. Dr. R. Zeillinger, Projektmitarbeiter: Dr. H. Deißler; Dr. C. Jäger; Dr. V. Heilmann; Dr. Schindelmann; R. Grundmann
Ziel des Projektes ist die Erforschung der Expression von Resistenzgenen beim Mammakarzinom unter präoperativer Chemotherapie (Tumorstanzen, Knochenmarksaspirationen, Vollblut, OP-Präparat) und die Korrelation mit klinischen Parametern und etablierten Prognosefaktoren.

**1.9 Untersuchung von Tumor Typ M2 Pyruvatkinase und Her2/neu als prädiktive Marker für primäre Chemotherapie bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Mammakarzinom**

Projektleiter: Dr. A. Kafka, Projektmitarbeiter: Dr. V. Heilmann, Dr. C. Jäger, R. Grundmann
Stichworte: Her2/neu
Ziel dieses Projektes ist es, folgende Fragen zu beantworten:

1) Lässt sich durch Bestimmung von Her2/neu als prädiktiver Marker das Ansprechen der primären Chemotherapie voraussagen? 2) Ist die Tu M2-PK vor primärer Chemotherapie beim lokal fortgeschrittenen Mammakarzinom erhöht? 3) Wie ist der Verlauf der Tu M2-PK während einer primären Chemotherapie beim fortgeschrittenen Mammakarzinom? 4) Lässt sich durch Bestimmung der Tu M2-Pk als prädiktiver Marker das Ansprechen der primären Chemotherapie als prädiktiver Marker voraussagen?.

**1.10 Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen aus Vollblut bei Patientinnen mit Mammakarzinom durch RT-PCR**

Projektleiter: Dr. A. Kafka; Prof. Zeillinger, Projektmitarbeiter: Dr. H. Deißler; Dr. C. Jäger; Dr. V. Heilmann; R. Grundmann; S. Wolfart

Gegenstand dieses Projekts ist die Isolierung von Tumorzellen aus Vollblut von verschiedenen Mammakarzinompatientenkollektiven sowie die Korrelation mit etablierten Risikofaktoren und Follow-up Daten. Ein weiteres Ziel ist die Charakterisierung der Tumorzellen mit dem Ziel, tumorbiologische Vorgänge besser zu begreifen und adjuvante Therapieverfahren individueller und effektiver gestalten zu können.

**1.11 Evaluation des Mikronukleustests als Screeninguntersuchung hinsichtlich des Vorliegens von BRCA1- und BRCA2-Mutationen bei Frauen mit familiärem Brustkrebsrisiko**

Projektleiter: Dr. Nicole Herröder; Dr. Tanja Volm

In diesem Projekt werden Blutproben von bekannten Mutationsträgerinnen sowie von gesunden Kontrollpersonen ohne familiäre Brustkrebsbelastung mit Gamma-Strahlung behandelt und mit dem Mikronukleustest auf DNA-Schäden untersucht.

**1.12 Untersuchung von Mammakarzinomzelllinien auf Angiogenesefaktoren**

Projektleiter: Dr. Melanie Weigand

Stichworte: Tumorneoangiogenese

Ziel ist die Etablierung kurzzeitiger primärer Mammakarzinomzelllinien sowie die Untersuchung von VEGF und seinen Rezeptoren KDR und flt-1 an etablierten und primären Zellkulturen.

**1.13 Isolation von Mammakarzinomzellen aus Knochenmark**

Projektleiter: Dr. Christoph Jäger; Prof. Dr. R. Zeillinger, Projektmitarbeiter: Dr. A. Kafka; Dr. V. Heilmann; I. Windisch

Stichworte: Immunzytologie, neoadjuvante Chemotherapie

Die Untersuchung dient der Etablierung einer sensitiven und spezifischen Nachweismethode für disseminierte Tumorzellen im Knochenmark, der Bestimmung der Prävalenz von Tumorzellen, der Korrelation zwischen Tumorzellnachweis und histomorphologischen und klinischen Kriterien und der Untersuchung des Effekts einer neoadjuvanten Chemotherapie auf die Tumorzellen beim Mammakarzinom.

**1.14 p53-Autoantikörper beim intraduktalen Mammakarzinom**

Projektleiter: Dr. Sylvia Regele

Zielsetzung: Bestimmung von p53-Autoantikörpern (AAK) und c-erbB2 abhängigem Protein im Serum bei (1) Patientinnen mit intraduktalem Mammakarzinom und (2) bei Patientinnen mit Rezidiverkrankung nach invasivem Mammakarzinom, um den Nutzen einer Früherkennung durch Bestimmung oben genannter Serummarker zu untersuchen. Vergleich mit immunhistochemischen (p53 Überexpression und c-erbB2 Amplifikation in Tumorzellen) und klinischen Daten.

**1.15 Protein-Arrays zum Nachweis von Prognosefaktoren beim Mammakarzinom**

Projektleiter: Prof. Dr. R. Zeillinger, Dr. H.-J. Grill, Projektmitarbeiter: Dipl.- Chem. M. Schrenk, Dr. I. Joos (NMI)

Stichworte: Protein-Micro-Array

In diesem Kooperationsprojekt mit dem NMI (Naturwissenschaftlichen und Medizinischen Institut der Universität Tübingen) in Reutlingen werden Protein-Micro-Arrays (Protein-Chips) entwickelt, mit denen der quantitative Nachweis von Prognosefaktoren in einem miniaturischen Enzym-Immuno-Assay Format möglich ist. In einem ersten Modellsystem können simultan der Östrogenrezeptor, Progesteronrezeptor, EGF-Rezeptor und uPA-Rezeptor aus Tumorzelllysaten bestimmt werden.

**1.16 Validierung der PET-Untersuchung beim primären Mammakarzinom**

Projektleiter: Dr Th. Kühn; Dr. M. Darsow; Dr. I. Hainich; Dr. G. Helms; Dr. S. von Pückler; Dr. S. Regele; Dr. C. Santjohanser

Stichworte: PET

In einer prospektiven Untersuchung wurden die Sensitivität, die Spezifität und der prädiktive Wert des [F-18] 2-Deoxy-2-Fluoro D-Glucose PET in Bezug auf den Primärherd der Brust, den Nodalstatus und mögliche Fernmetastasen untersucht. Die Ergebnisse wurden verglichen mit den Befunden der klinischen Palpation sowie bildgebender Verfahren (Sonographie, MRT).

**1.17 Endoskopische Axilladissektion**

Projektleiter: Dr. Th. Kühn; Dr. M. Darsow; Dr. I. Hainich; Dr. G. Helms; Dr. S. von Pückler; Dr. S. Regele; Dr. C. Santjohanser

Die onkologische Sicherheit wie auch die Früh- und Langzeit-Morbidität im Z.n. endoskopisch axillärer Lymphonodektomie wurden in einer Untersuchung an 53 Patientinnen evaluiert.

**1.18 Sentinel-node-Biopsie beim Mammakarzinom**

Projektleiter: Dr Th. Kühn; Dr. M. Darsow; Dr. I. Hainich; Dr. G. Helms; Dr. S. von Pückler; Dr. S. Regele; Dr. C. Santjohanser

Stichworte: Sentinel-node-Biopsie.

In einer prospektiven Multizenter-Studie wurde an mehr als 1000 Patientinnen der klinische Stellenwert der Sentinel-node-Biopsie untersucht. Ausgewertet wurde die Erfolgsrate (Detektionsrate, Sensitivität) sowohl für die gesamte Patientengruppe wie auch differenziert für die 25 in die Studie eingeschlossenen Zentren. Kriterien der Patientenselektion wie auch die Lernkurven wurden analysiert.

**1.19 Langzeitmorbidität nach operativer Therapie des Mammakarzinoms**

Projektleiter: Dr. Th. Kühn; Dr. M. Darsow; Dr. I. Hainich; Dr. G. Helms; Dr. S. von Pückler; Dr. S. Regele; Dr. C. Santjohanser

Die ästhetische und funktionelle Langzeitmorbidität im Z.n. Mammakarzinomoperation wurde in einer retrospektiven Studie an 396 Patientinnen untersucht. Erfasst wurde der Einfluss der Operationsmethode auf die langfristige Lebensqualität. Aus den Ergebnissen der Studie wurde ein Score erarbeitet, um die Folgen der axillären Lymphonodektomie in einem standardisierten Erhebungsverfahren in einem Punktwert zu erfassen.

**1.20 Entwicklung und praktische Erprobung eines einfachen Screening-Systems für estrogenartig wirkende Umweltchemikalien.**

Projektleiter: PD Dr. V. Hanf, Projektmitarbeiter: Dr.rer.nat. H.R. Girgert, Dr.rer.nat. W. Schuller , L. Dreher
PD Dr.rer.nat. W. Körner, Prof. Dr. HP Hagenmaier,Inst. f. Organische Chemie der Universität Tübingen
Prof. Ana Soto, Prof. C. Sonnenschein. Dept. of Anatomy and Cell Biology Tufts University, Boston, USA, Prof. N. Olea-Serrano, Univ. Granada.

Stichworte: Umweltscreening

Ziel dieses Projektes war es, ein verlässliches, sensitives und möglichst praktikables Screening-Verfahren zum Nachweis einer estrogenen Wirksamkeit von Chemikalien und Umweltproben zu entwickeln. Der modifizierte E-Screen-Test basiert auf der Estrogenrezeptor-abhängigen Proliferation humaner MCF-7-Mammakarzinomzellen in vitro. Er gehört zu den empfindlichsten Nachweismethoden mit einem Detektionslimit von ca. $10^{-12}$ M Estradiol-Äquivalent.

**1.21 Etablierung und Anwendung eines reversen two-hybrid-Systems zum Nachweis (anti-) estrogenartiger Wirkung von Chemikalien und Umweltproben**

Projektleiter**:** PD Dr. V. Hanf, Projektmitarbeiter: Dr.rer.nat. H.R. Girgert, Dr. rer. nat. W. Schuller , L. Dreher

Ziel diese Projektes war die Entwicklung eines besonders leicht durchzuführenden Screening-Verfahrens mit hoher Probenkapazität auf estrogenartige Wirkung von Chemikalien und Umweltproben mit Hilfe gentechnisch veränderter Hefezellen: Es beruht auf der Protein-Protein-Wechselwirkung des Estrogenrezeptor-Liganden-komplexes mit dem Steroidrezeptor-Koaktivator-Protein:SRC-1. Gemessen wird die gleichzeitige Aktivierung der Expression eines Reportergens (lacZ).

**1.22 Verifizierung des veränderten Wachstumsverhaltens von verschiedenen Brustkrebszelltypen in vitro unter Magneteinfluss mit verschiedenen Onkostatika**

Projektleiter: PD Dr. V. Hanf, Projektmitarbeiter: Dr. Girgert, Dr. W. Schuller , L. Dreher, Dr. A. Kafka, Dipl.-Phys. R. Bittiger, Herr Schimming (Wiss. Werkstatt- Elektronik der Uni Ulm), Dr. Dollhopf
( Wiss.Werkstatt Feinwerktechnik der Uni Ulm)

Stichworte: Magnetwechselfelder, Tamoxifen

Ziel dieses Vorhabens ist die Überprüfung der Hypothese, dass die Einwirkung niederfrequenter Magnetwechselfelder auf humane Mammakarzinomzellen in vitro die poliferationsinhibitorische Wirkung verschiedener Onkostatika, z.B. Melatonin und Tamoxifen, modulieren u.U. sogar aufheben kann.

**1.23 Nachweis persistenter halogenierter Umweltsubstanzen in Körperflüssigkeiten und Geweben**

Projektleiter: PD Dr. V. Hanf

Stichworte: Muttermilch

Die Datenlage zur Belastung der Muttermilch in Deutschland ist unzureichend. Die Untersuchung der Flammschutzmittelkonzentrationen in der Muttermilch und in mütterlichen Körperflüssigkeiten gibt Auskunft über die Dimension dieses wenig beachteten Problems.

**1.24 Untersuchungen intrazellulärer Regulationsprozesse bei estrogenrezeptor-vermittelten Proliferationsvorgängen**

Projektleiter: PD Dr. V. Hanf, Projektmitarbeiter: Dr. Girgert, Dr. W. Schuller , L. Dreher, PD Dr. G. Oettling, Calw, Prof. N. Olea-Serrano, Univ. Granada.

Stichworte: Fura-2, MCF-7

Ziel dieser in-vitro-Untersuchungen ist die Aufdeckung von Signaltransduktionsprozessen in MCF-7-Mammakarzinomzellen unter den Bedingungen des E-Screen-Tests. Erste Experimente legen die Vermutung nahe, dass

natürliche steroidale Estrogene eine andersartig gestaltete second-messanger Kaskade auslösen als nicht-steroidale Xenoestrogene. Von besonderem Interesse ist hier die Liberation intrazellulären Calciums als Reaktion auf die Estrogenrezeptor-Liganden-Interaktion.

**1.25 Harninkontinenz**

Projektleiter: Dr. F. Flock, Projektmitarbeiter: Dr. A. Reich

Stichworte: Harninkontinenz

Die Arbeitsgruppe Urogynäkologie befasst sich mit dem Einsatz sonographischer Methoden in der Diagnostik und Therapie im Bereich der Urogynäkologie. Ferner werden operative Methoden zur Behandlung der Harninkontinenz und des Descensus genitalis evaluiert.

Literaturauswahl:


[1] Bruning A, Kohler T, Quist S, Wang-Gohrke S, Moebus VJ, Kreienberg R, Runnebaum IB. Adenoviral transduction efficiency of ovarian cancer cells can be limited by loss of integrin beta3 subunit expression and increased by reconstitution of integrin alpha5beta3. Hum Gene Ther 2001 Mar 1;12(4):391-9. DFG RU476

[2] Buck AC, Kühn T, Schirmeister H, Glatting G, Reske SN. 18 F-FDG-Positron emission tomography and breast cancer. does FDG-uptake correlate with prognostic markers? Breast Cancer Res Treat 2000; 64 (1): 46

[3] Dahlbender RW, Maithert C, Meder G, Klauss W, Kreienberg R, Kühn T. Surgery strategies, quality of life and conspicious psychosocial constellations in women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2000; 64 (1): 130

[4] Flock F, Reich A, Kühn Th, Grab D, Kreienberg R. Investigations to Perineal Ultrasound in Clinical Practice: Measurement methods and Classification of Descensus of the Urethrovesical Junction, submitted for publication, 2001

[5] Grab, D., F. Flock, I. Stöhr, K. Nüssle, A. Rieber, S. Fenchel, H.-J. Brambs, S.N. Reske, R. Kreienberg: Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Gynecol. Oncol. 77 (2000) 454-459

[6] Grab, D., T. Kühn, F. Flock, R. Terinde: Laparoskopische Sonographie zur intraoperativen Differenzialdiagnostik von Adnextumoren. Ultraschall Med 21 (2000) 265-272

[7] Hanf, V., Behnisch, P., Körner, W., Sonntag, C.-P., Tinneberg, H.-R., Hagenmaier (1995) Concentrations and Congener Profiles of PCB in Human Preovulatory Cervical Mucus and Effects on Sperm Motility in vitro. Organohalogen Compounds 26, 155-159

[8] Hanf, V., Körner, W., Kreienberg, R., Hagenmaier, H (1996) Effekt von estrogenartig wirkenden Umweltchemikalien auf die Proliferation humaner MCF-7-Brustkrebszellen. Arch. Gynecol. Obstet.258, Suppl. 1, S189

[9] Körner, W., Bolz, U., Süßmuth, W., Hiller, G., Hanf, V., Hagenmeier, H. (2000) Input/output balance of estrogenic active compounds in a major municipal sewage plant in Germany. Chemosphere 40, 1131 - 1142

[10] Körner, W., Hanf, V., Schuller, W., Bartsch, H., Zwirner, M., Hagenmaier, H. (1998) Validation and application of a rapid in vitro assay for assessing the estrogenic potency of halogenated phenolic chemicals. Chemosphere 37, 2395 – 2407

[11] Körner, W., Hanf, V., Schuller, W., Kempter, C., Metzger, J., Hagenmaier, H. (1999) Development of a sensitive E-screen-assay for quantitative analysis of estrogenic activity in municipal sewage plant effluents. Sci. Tot. Environ. 225, 33-48

[12] Kühn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Maiterth C, Dahlbender R, Wendt I, Kreienberg R. Long-term morbidity following axillary dissection in breast cancer patients – clinical assessment, significance for life quality and the impact of demographic, oncologic and therapeutic factors. Breast Cancer Res Treat 2000; 64(3):275-286

[13] Kühn T, Klauss W, Darsow M, Regele S, Flock F, Wendt I, Rebstock A, Kreienberg R. A new score for the assessment of postsurgery morbidity following axillary surgery. Breast Cancer Res Treat 2000; 64 (1): 37

[14] Kühn T, Kotzerke J, Santjohanser C, Schirrmeister H, Grimm S, Koretz K, Rebstock A, Reske SN, Kreienberg R. Variations of success rates for sentinel node mapping in breast cancer: results of a German multicenter study. Breast Cancer Res Treat 2000; 64 (1): 37

[15] Kühn T, Kreienberg R. Sentinel node mapping in gynecological malignancies. Arch Gynecol Obstet 2000; 264:113-115

[16] Kühn T, Kreienberg R. Surgical treatment of breast cancer – current status and new concepts. Onkologie 2000; 23:524-525

[17] Kühn T, Santjohanser C Mangold R, Hock S, Heuser T, Zippel H.-H, Kreienberg R. Complete resection of adnexal masses with endobag extraction. Gynecological Endoscopy, 2000; 9: 59-63

[18] Kühn T, Santjohanser C, Grab D, Klauss W, Koretz K, Kreienberg R. Endoscopic axillary surgery in breast cancer. Brit J Surg, 2001, in Druck
[19] Kühn T, Santjohanser C, Koretz K, Böhm W, Kreienberg R. Die endoskopisch-axilläre Lymphonodektomie- Ergebnisse einer Pilotstudie. Zentralbl Gynakol 1999; 121: 82-87
[20] Kühn T, Santjohanser C, Koretz K, Böhm W, Kreienberg R. Die Sentinel-Node-Biopsie beim Mammakarzinom nach farbstoffinduzierter Lymphographie. Geburtsh Frauenheilk. 1999; 59: 142-149
[21] Kühn T, Santjohanser C, Koretz K, Kreienberg R. Accuracy of endoscopic axillary lymph node dissection in breast cancer patients. Eur J Cancer 1998; 34 Supplement 5: 48
[22] Kühn T, Santjohanser C, Koretz K, Kreienberg R. Axilloscopy and endoscopic sentinel-node-detection in breast cancer patients. Surgical Endoscopy 2000; 14: 573-577
[23] Kühn T, Santjohanser C, Koretz K, Kreienberg R. Sentinel-node-biopsy in breast cancer, Onkologie 2000; 23:121-126
[24] Pflieger-Bruss, Köhn, F.-M., S., Körner, W., Hanf, V., Schill, W.-B. (1998) Effects of Tris(4-chlorophenyl)methanol on hormone secretion and proliferation of rat leydig cell line R2C in vitro. Hum. Reprod. 13, 30 - 31
[25] Pflieger-Bruss, S., Hagemann, S., Heitkamp, S., Köhn, F.-M., Körner, W., Hanf, V., Schill, W.-B. (1999) Effects of chlorinated hydrocarbons on the acrosome reaction of human spermatozoa in vitro. Hum. Reprod. 14, 14
[26] Schirmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kühn T, Kreienberg R, Messer P, Nüssle K, Elsner K, Glatting G, Träger H, Neumaier B, Reske S N. :Early detection and accurate description of extent of metastatic bone disease in breast cancer with (F-18) - fluoride ion and positron emission tomography. J Clin Oncol 1999;17(8): 2381-2389
[27] Schirmeister H, Kühn T, Buck AC, Santjohanser C, Reske SN. FDG-PET in preoperative assessment of newly diagnosed breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2000; 64 (1): 118
[28] Schirmeister H, Kühn T, Guhlmann CA, Santjohanser C, Hörster T, Nüssle K, Koretz K, Glatting G, Rieber A, Kreienberg R, Buck AC, Reske SN. (F-18) 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in preoperative staging of breast cancer – Comparison with standard staging procedures. Eur J Nucl Med 2001; 28 (3): 351-358
[29] Wang-Gohrke S, Rebbeck TR, Besenfelder W, Kreienberg R, Runnebaum IB. p53 germline polymorphisms are associated with an increased risk for breast cancer in German women. Anticancer Res 1998 May-Jun;18(3B):2095-9
[30] Wang-Gohrke S, Vesprini D, Brunet JS, Kreienberg R, Narod S, Runnebaum IB. Intronic polymorphisms of the p53 gene modify the risk for ovarian cancer in unselected patients but not in carriers with BRCA1 or BRCA2 mutations. British Journal for Cancer 1999 (September) 81(1): 179-183.
[31] Wang-Gohrke, S., Jenny Chang-Claude, Heiko Becher, Dirk Kieback, Ingo Runnebaum. Progesterone receptor gene polymorphism is associated with decreased risk for breast cancer by age 50. Cancer Res 2000 May 1;60(9):2348-2350
[32] Wang-Gohrke, S., Sabine Hees, Alexanda Pochun, Wen-Hsiang Wen, Angela Reles, Michael F. Press, Rolf Kreienberg, Ingo B. Runnebaum. Genomic semi-automated cycle sequencing as a sensitive screening technique for p53 mutations in frozen tumor samples. Oncology Reports 1998, 5: 65-68.
[33] Wen WH, Reles A, Runnebaum IB, Sullivan-Halley J, Bernstein L, Jones LA, Felix JC, Kreienberg R, el-Naggar A, Press MF. p53 mutations and expression in ovarian cancers: correlation with overall survival. Int J Gynecol Pathol 1999 Jan;18(1):29-41.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
P.317 (1997 Dr. Runnebaum, Baustein/ Baden-Württemberg/Universität Ulm), P.460 (1998 Dr. Runnebaum, Baustein/ Baden-Württemberg/Universität Ulm), P.589 (1999-2001 Dr. Wang-Gohrke, ZAKF/ Baden-Württemberg/ Universität Ulm), P.460 (1998 to Dr. Runnebaum, Baustein/ Land Baden-Württemberg /Universität Ulm), DFG RU476 (Dr. Runnebaum, DFG); Deutsche Krebshilfe; Bausteinförderung durch den Klinikumsvorstand der Universität Ulm; Forschungszentrum Karlsruhe, Projekt Umwelt und Gesundheit; PUG U 95 004; Bundesamt für Strahlenschutz; Forschungs- und Entwicklungsprojekt StSch 4219; ZAKF;
Firma Zimmer Elektromedizin, Neu-Ulm; Abteilungsmittel.

Kooperationen:
Intern: Prof. H.-J. Brambs, PD A. Rieber, Dr. K. Nüssle, Abt. Röntgendiagnostik; Prof. Brenner und Dr. Stürmer, Abt. Epidemiologie, Canadian Breast Cancer Foundation, Toronto, Ontario, Canada; Dr. R. W. Dahlbender, Abteilung Psychotherapie und Psychosomatische Medizin; Prof. Möller, Dr. K. Koretz, Abt. Pathologie; Prof. Dr. Nienhaus, Abt. Biophysik; Prof. Dr. S N. Reske, Prof. Dr. J. Kotzerke, Dr. H.

Schirmeister, Abt. Nuklearmedizin; Prof. Dr. J. Toran, Abt. theoretische Informatik; Prof. W. Vogel, Abt. Medizinische Genetik; PD Dr. J. Waltenberger, Molekulare Kardiologie
Extern: PD Dr. Ch. Bartsch, Forschungslabor Berghof der Uni Tübingen; Prof. Dr. G. Bastert, Onkologisches Labor der Universitätsfrauenklinik Heidelberg; PD. Dr. Chang-Claude, Abt. für Epidemiologie, DKFZ-Heidelberg; Dr. P. de Cremoux, Dr. H Magdelénat, Laboratoire de Physiopathologie, Institut Curie, Paris
Prof. Dr. U. Drews, Institut für Anatomie der Uni Tübingen; Prof. Dr. H. Hagenmaier, Inst. f. Organische Chemie der Uni Tübingen; Prof. S. M. Hill, Lily and Edmond Safra Endowed Chair in Breast Cancer Research, Tulane Univ. New Orleans, USA; Prof. Dr. M. v. Knebel Döberitz, Sektion für Molekulare Diagnostik und Therapie, Chirurgische Universitätsklinik Heidelberg; Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. W. Körner, Inst. f. Org Chemie der Uni Tübingen; Prof. Dr. S. Leodelter, Universitätsfrauenklinik Wien, Klin. Abt. für Gynäkologie;
Dr. C. Lüftner, Med. Klinik II, Charité Mitte, Humboldt-Universität Berlin; Prof. S. Narod, Chair, Breast Cancer Research, Canadian Breast Cancer Foundation, Toronto, Canada; Prof. N. Olea-Serrano, Univ. Granada.
Prof. Press, Department of Pathology, University of Southern California School of Medicine, Los Angeles USA;
Prof. T. Rebbeck, Abteilung für Biomathematik und Epidemiologie, Universität Philadelphia;
Prof. I. B. Runnebaum, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsfrauenklinik Freiburg;
Prof. Ana Soto, Prof. C. Sonnenschein. Dept. of Anatomy and Cell Biology, Tufts University, Boston, USA;
Prof. Sukuma, Breast Cancer Program, Johns Hopkins Oncology Certer, Baltimore, Maryland, USA;
Dr. med. F.D. Vogl, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France;
Firma Zimmer Elektromedizin, Neu-Ulm;
Prof. H.-H. Zippel, Dr. T. Heuse, Gynäkologisch-Geburtshilfliche Abtlg., Stadtkrankenhaus Hanau.

Dissertationen:
1998 Maier, Sabine: ”Die Integration des humanen Papillomavirus ist nicht assoziiert mit fortgeschrittenem epithelialem Ovarialkarzinom bei deutschen Patientinnen”
1999 Puchon, Alexandra: ”Etablierung einer genomischen semiautomatischen Direkt-Nukleotidsequenzierung des p53- p53-Tumor-suppressorgens und seine Anwendung als Mutationssuchtest bei Ovarialkarzinomen”
1999 Chopurian, Heiko: ”Das Proliferationsverhalten von Ovarial- und Mammakarzinomzelllinien unter dem Einfluss neuartiger Cephalostatinanaloga im Vergleich zu Doxorubicin und Cisplatin”
2000 Herzog, Reimund: ”16 bp Verdopplungspolymorphismus im Intron 3 des P53 gens beim Ovariarkarzinom”
2000 Quist, Sven: ”In vitro Untersuchungen zur kombinierten adenoviralen p53-Gentherapie und Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapie an Zelllinien des Ovarialkarzinoms”

Preise:
1999 Klauss W, Kühn T, Wendt I, Darsow M, Regele S, Kreienberg R. Schulter-Arm-Morbidität nach konventioneller axillärer Lymphonodektomie. 19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 4.-6.11.1999, Ulm (Posterpreis)

Gastprofessoren:
Professor Dr. Xiang Kong, medizinische Fakultät, Universität Yiangzhou, Jiangsui, VR China, ein Jahr
Professor Dr. Qun Hu, Tongji med. Universität Wuhan, Hubei, VR China, ein Jahr.

Symposien/Konferenzen:
1996 Arbeitstreffen des Arbeitskreises Molekularbiologie in der Frauenheilkunde. Reisensburg.
1999 VII. Hanauer Workshop: Das Mammakarzinom. 21. - 22.01.1999, Hanau
1999 19. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Senologie, 5.11.1999, Ulm
2000 Neues aus Gynäkologie und Geburtshilfe für Klinik und Praxis, 24.-25.11.00, Ulm

## 2. Forschungsbereich Geburtsmedizin

### 2.1 Verteilung von Cadherin-5 in Endothelzellen.

Projektleiter: Dr. Tanja Groten
Stichworte: Adhäsionsmoleküle, Cadherin-5, Präeklampsie
Ziel des Projektes ist die Untersuchung der pathophysiologischen Veränderungen an Endothelzellen im Zusammenhang mit der Präeklampsie. Es konnte mit immunzytochemischen Färbungen und mittels Westernblot gezeigt werden, dass das Cadherin-5 nach Inkubation der Zellen mit Serum von Patientinnen mit Präeklampsie in den Vesikeln des Golgi-Apparates akkumuliert. Die vorliegenden Untersuchungen konnten somit eine Beeinflussung des intrazellulären Proteintargetings durch Serum von Patientinnen mit Präeklampsie zeigen.

**2.2 Hämodynamische Auswirkungen der prophylaktischen Behandlung Risikoschwangerer mit "low-dose" Azetylsalizylsäure.**

Projektleiter: Prof. Dr. D. Grab, Projektmitarbeiter: M. Erdmann, I. Herget; Dr. W. Paulus, Prof. Dr. R. Terinde
Stichworte: Azetylsalizylsäure

Es wurde eine Längsschnittuntersuchung der uteroplazentaren und fetalen Hämodynamik unter längerfristiger Anwendung von niedrigdosierter Azetylsalizylsäure in der Schwangerschaft durchgeführt.

**2.3 Fetale Pulsoxymetrie sub partu**.

Projektleiter: Prof. Dr. D. Grab, Projektmitarbeiter: Dr. M. Bäuerle; Dr. A. Handke; S. Kleiber
Stichworte: Fetale Pulsoxymetrie

Die diagnostische Wertigkeit der extraamnialen intrapartalen Pulsoxymetrie wird prospektiv an einem Kollektiv von Einlingsschwangeren untersucht. Die sub partu erhobenen Messwerte werden mit den fetalen und post partum durchgeführten Blutgasanalysen und mit den Apgar-Werten korreliert.

**2.4 Pathophysiologie von Schwangerschaft und Geburt**

Projektleiter: Dr. F. Flock, Projektmitarbeiter: Dr. A. Reich
Stichworte: Beckenendlage

Ziel der Arbeitsgruppe ist es verschiedene Themen im Bereich der Geburtshilfe zu bearbeiten. Hierbei wurden sowohl a) klinische (Einflussfaktoren und Nutzen der äußeren Wendung aus Beckenendlage; Schwangerschaftsverläufe und kindliches Befinden nach frühem vorzeitigen Blasensprung) wie auch b) experimentelle Fragestellungen zur Rolle des Nitritoxidstoffwechsels bei der Gestose bearbeitet.

Literaturauswahl:

[1] Erdmann, M, W.E. Paulus, F. Flock, I. Herget, R. Terinde, D. Grab: Utero- und fetoplazentare hämodynamische Messungen unter low-dose Aspirin. Z. Geburtsh. Neonatol. 203 (1999) 18-23
[2] Flock F, Böhm W, Schwilk B, Kreienberg R. Akute partielle Inversio uteri als Ursache einer lebensbedrohlichen postpartalen Nachblutung. Geburtsh Frauenheilk 57 (1997) 689-691
[3] Flock F., Thimm H, Pohlandt F, Terinde R, Kreienberg R. Der vorzeitige Blasensprung vor 25 vollendeten Schwangerschaftswochen. Perinatal Medizin 9 (1997)136
[4] Flock F, Stoz F, Paulus W, Scheurle B, Kreienberg R. Äußere Wendung aus Beckenendlage in Schädellage: Einflussfaktoren, Nutzen und Risiken. Zentralbl Gynakol 120 (1998) 60-65
[5] Flock F, Stoz F, Paulus W, Scheurle B, Kreienberg R. Äußere Wendung aus Beckenendlage in Schädellage: Einflussfaktoren, Nutzen und Risiken. Zentralbl Gynakol 120 (1998) 60-65
[6] Flock F, Lindner W, Grab D, Polandt F, Kreienberg R. Extrem früher Vorzeitiger Blasensprung vor 20 SSW. Z. Geburth Neonatol 203 (1999) 40
[7] Flock, F., D. Grab, F. Pohlandt, R. Kreienberg, W. Lindner: Schwangerschaftsverlauf und kindliches Befinden nach vorzeitigem Blasensprung vor 25 Schwangerschaftswochen. Geburtsh. Frauenheilk. 60 (2000) 257-263
[8] Grab, D., W.E. Paulus, M. Erdmann, C. Nitsch, R. Terinde, R. Oberhoffer, D. Lang: Interobserver-Reproduzierbarkeit von dopplersonographischen Messungen im fetalen Ductus arteriosus. Z. Geburtsh. Neonatol. 203 (1998) 15-17
[9] Grab, D., W.E. Paulus, A. Bommer, G. Buck, R. Terinde: Six years outcome after treatment of severe fetal erythroblastosis by intrauterine intravascular transfusions. Obstet. Gynecol 93 (1999) 165-168.
[10] Grab, D., W.E. Paulus, M. Erdmann, R. Terinde, R. Oberhoffer, D. Lang, R. Muche, R. Kreienberg: Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: Results of a randomized, placebo-controlled, double blind trial. Ultrasound Obstet. Gynecol., 15 (2000) 19-27
[11] Groten T, Kreienberg R, Fialka I, Huber L, Wedlich D: Altered subcellular distribution of cadherin-5 in endothelial cells caused by the serum of pre-eclamptic patients. Mol Hum Reprod, 6(11):1027-32; 2000.
[12] Oberhoffer, R.,D. Grab, J. Keckstein, J. Högel, R. Terinde, D. Lang: Cardiac changes in fetuses secondary to immune hemolytic anemia and their relation to hemoglobin and catecholamine concentrations in fetal blood. Ultrasound Obstet. Gynecol. 13 (1999) 396-400
[13] Voßbeck S, O. Kraus de Camargo, D. Grab, H. Bode, F. Pohlandt: Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery. Eur. J. Pediatr. 160 (2001) 128-134

Finanzierung der Forschungsprojekte: Bayer AG, Leverkusen. Unterstützt durch die Universität Ulm im Rahmen der Bausteinförderung. Aus laufenden Abteilungsmitteln.

Kooperationen:
Intern: Prof. Dr. R.P. Franke, Dr. R. Fuhrmann, Abt. für Biomaterialien; Prof. Dr. D. Lang, Päd.Kardiologie;
Prof. Dr. F. Pohlandt, Dr. W. Lindner, Dr. S. Voßbeck, Kinderklinik; Frau Prof. D. Wedlich, Abt. Biochemie.
Extern: Dr. A. Hasenburg, Dr. S. Würstlein, Prof. Dr. D.G. Kieback, Universitätsfrauenklinik Freiburg;
PD Dr. Wolfgang Heyl, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universität Göttingen;

Prof. Dr. R. Oberhoffer, Kinderklinik der Technischen Universität München;
Dan Siker, M.D., Director of Clinical Research, OB Scientific German Town, USA

Dissertationen:
1996 Singer, Stefanie: ”Teratogenes und fetotoxisches Potential von Medikamenten in der Schwangerschaft unter besonderer Berücksichtigung von Antihypertensiva, Antikoagulantien, Thyreostatika und Magen-Darm-Therapeutika”
1997 Eißfeldt, Katja: ”Beitrag zur gezielteren Osteoporose-Früherkennungs-Diagnostik und Osteoporose-Prophylaxe”
1997 Erdmann, M.: ”Fetale und maternale hämodynamische Messungen unter low-dose Aspirinprophylaxe. Prospektiv randomisierte Studie an einem Risikokollektiv”
1997 Korn, Christine: ”Erhebung zur Jodmangelprophylaxe in Schwangerschaft und Stillzeit in der Bundesrepublik Deutschland”
1997 Scheurle, Birgit: ”Äußere Wendung aus Beckenendlage in Schädellage”
1998 Sauter, Nicole: ”Der Einfluss von intrapartalem Stress auf die perinatale Gewichtsentwicklung Neugeborener”
1999 Eylert, Stefanie: ”Follow-up von immunologischen und metabolischen Parametern nach Gestationsdiabetes”
1999 Kolb, Anna Maria: ”Bewertung des oralen Glucosebelastungstests in der Diagnostik des Gestationsdiabetes”
1999 Thimm, Heike: ”Der vorzeitige Blasensprung – Outcome und mögliche Einflussfaktoren: Eine retrospektive Analyse von 2141 Schwangerschaften”

Preise:
2000 Lindner W., Flock F., Grab D., Pohlandt F.: Posterpreis (1. Platz) 26. Jahrestagung der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

## 3. Forschungsbereich Pränataldiagnostik und Gynäkologische Sonographie

### 3.1 Bewältigungsprozesse von Schwangeren bei fetalem Fehlbildungsrisiko im Rahmen der pränatalen Ultraschalldiagnostik

Projektleiter: Dr. K.H. Brisch, Prof. Dr. H. Kächele, Projektmitarbeiter: K. Bemmerer-Mayer; B. Küster; Prof. Dr. R. Terinde
Stichworte: Pränataldiagnostik, Psychosomatik
Ziel der Studie ist es, mit einer grundlegenden Kenntnis der in einer solchen Belastungssituation vorhandenen Bewältigungsmechanismen Risikogruppen zu identifizieren.

### 3.2 Der Einfluss von frühpräventiver psychotherapeutischer Intervention auf die Entwicklung von sehr kleinen Frühgeborenen

Projektleiter: Dr. K.H. Brisch, Prof. Dr. H. Kächele, Projektmitarbeiter: A. Buchheim; B. Köhntop; D. Kunzke; G. Schmücker; Prof. Dr. F. Pohlandt; Prof. Dr. H. Bode; Prof. Dr. R. Kreienberg; Prof. Dr. R. Terinde; D. Grab; D. Bechinger; H. Heinemann
Stichworte: Psychotherapie
In einem randomisierten Kontrollgruppen-Design nahmen Eltern mit kleinem Frühgeborenen (< 1.500 g) unmittelbar nach der Geburt an einem psychotherapeutischen Interventionsprogramm aus Einzelgesprächen, Elterngruppen, Hausbesuch und Video-Eltern-Kind-Interaktionstraining teil. Es wurde mittels Längsschnitt-Analyse untersucht, welche Auswirkungen die Intervention auf die Eltern-Kind-Bindung, die Eltern-Kind-Interaktion und auf die somatische, emotionale und kognitive Entwicklung der Frühgeborenen hat.

### 3.3 Intensivpsychotherapie bei Risikoschwangeren mit drohender Frühgeburt

Projektleiter: Dr. K.H. Brisch, Prof. Dr. H. Kächele, Projektmitarbeiter: Prof. R. Kreienberg; Prof. Dr. D. Grab
Mittels einer prospektiven randomisierten Längsschnittstudie wurde der Einfluss einer psychotherapeutischen Intervention auf den Verlauf von Risikoschwangerschaften mit drohender Frühgeburt untersucht.

### 3.4 Entwicklungsneurologische Untersuchungen nach schwerer intrauteriner Anämie bei Rhesus-Erythroblastose und Parvovirus-Infektionen

Projektleiter: Prof. Dr. D. Grab; Prof. Dr. R. Terinde, Projektmitarbeiter: Dr. G. Buck; Dr. F. Flock; Dr. H. Chopurian
Stichworte: Rhesus-Inkompatibilität, Parvovirus-Infektion
Die wegen schwerer Anämie durch intrauterine Nabelschnurtransfusion behandelten Kinder werden langfristig entwicklungsneurologisch nachuntersucht.

### 3.5 Erkennung teratogener Risiken von Medikamenten und Umweltnoxen

Projektleiter: Dr. W. Paulus, Projektmitarbeiter: Dr. S. Schumann; Dr. K. Maidel

Stichworte: Teratogenität, Embryonaltoxikologie
Im Rahmen der an der Beratungsstelle für Medikamente in der Schwangerschaft an der Universitätsfrauenklinik erfassten Daten zur akzidentiellen Anwendung potentiell teratogener Substanzen werden im Hinblick auf die Fehlbildungsrate gegenüber einem nicht exponierten Kontrollkollektiv statistisch ausgewertet.
Literatur:
[1] Grab, D., W.E. Paulus, A. Bommer, G. Buck, R. Terinde: Six years outcome after treatment of severe fetal erythroblastosis by intrauterine intravascular transfusions. Obstet. Gynecol 93 (1999) 165-168.
[2] Mahler, G., U. Barth, D. Grab, H. Kächele, R. Kreienberg, I. Zimmer, K.H. Brisch: Bewältigungsstrategien von Risikoschwangeren mit drohender Frühgeburt. Zentralbl. Gynäkol. 121 (1999) 31-34
[3] Oberhoffer, R.,D. Grab, J. Keckstein, J. Högel, R. Terinde, D. Lang: Cardiac changes in fetuses secondary to immune hemolytic anemia and their relation to hemoglobin and catecholamine concentrations in fetal blood. Ultrasound Obstet. Gynecol. 13 (1999) 396-400
Finanzierung der Forschungsprojekte:
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFGBR 1574/1-2, BR 1574/1-3, BR 1574/2-1, BR 1574/2-3)

Kooperationen:
Intern: Prof. Dr. H. Bode, Prof. Dr. O. Krauß-De Camargo, Sozialpädiatrisches Zentrum und Kinderneurologie
Prof. Dr. H. Kächele, Abt. Psychotherapie, Prof. Dr. F. Pohlandt, Dr. W. Lindner, Dr. S. Voßbeck, Kinderklinik
Extern: Prof. Dr. R. Oberhoffer, Kinderklinik der Technischen Universität München

Dissertationen:
1998 Kaltenecker-Ruhland, Sabine: ”Muttermilch und Stillen – Belastungssituation und Beratungspraxis in Baden-Württemberg”
1998 Kleinert, Christine: ”Laxantien in der Schwangerschaft – Ergebnisse einer Umfrage bei niedergelassenen Frauenärzten in Deutschland”
1998 Pfaff, Oliver: ”Teratogenität von Malariachemoprophylaktika”
2000 Ruckhäberle, Eugen: ”Die Filteramniocentese im Vergleich mit anderen invasiven pränataldiagnostischen Verfahren”

Symposien/Konferenzen: Dreiländertreffen Ultraschall DEGUM SGUM ÖGUM, Ulm, September 2000

## 4. Forschungsbereich Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

### 4.1 Verschiedene Aspekte der Fertilisation, Implantation sowie Ovarial- und Tubenfunktion im Zusammenhang mit Sterilität und hormoneller Dysfunktion werden in grundlagenwissenschaftlichen und klinischen Forschungsprojekten untersucht

Projektleiter: Prof. Dr. C. Brucker; Dr. B. Rosenbusch;Dr. C. Santjohanser; Dr. S. Schumann; Dr. S. Claudi-Böhm
Stichworte: Fertilisationsrelevante Spermatozoenantigene, Akrosomenreaktion, Idiopathische Sterilität
*Fertilisationsrelevante Spermatozoenantigene, Akrosomenreaktion.* Das Spermatozoenantigen SAA-1 spielt eine wesentliche Rolle bei der Regulation der Akrosomenreaktion. Die biochemische, histologische und molekulare Charakterisierung dieses wichtigen Spermatozoenantigens beim Menschen sowie exemplarisch bei anderen Säugern sowie niederen Arten ist Inhalt der Forschungsarbeiten. Natürliche und artifizielle Induktoren der Akrosomenreaktion beim Menschen werden zur Klärung der Abläufe der Akrosomenreaktion eingesetzt. Die Relevanz der induzierten Akrosomenreaktion für die Voraussage des Fertilitätspotentials von Paaren mit fehlgeschlagener Befruchtung bei der in vitro-Fertilisation sowie von Paaren mit idiopathischer Sterilität wird untersucht.
*Implantationsversagen, habituelle Aborte.* Das Ausbleiben einer Schwangerschaft nach drei in vitro-Fertilisationsbehandlungen oder nach kumulativem Transfer von mindestens 10 Embryonen wird als Implantationsversagen bezeichnet. Analysiert wird die Prävalenz von Gerinnungsdefekten bei Implantationsversagen vs. Patientinnen mit habitueller Abortneigung im Vergleich zur aus der Literatur bekannten Prävalenz von Gerinnungsstörungen der Allgemeinbevölkerung. In einer weiteren Studie wird die Bedeutung von immunologischen Faktoren (PCR-Messung pro- und antiinflammatorischer Cytokine im periimplantatorischen Endometrium) bei Implantationsversagen und nach idiopathischen, habituellen Frühaborten vs. gesunden Kontrollpatientinnen untersucht.
*Nichtinvasive Verfahren zur Prüfung der Eileiterdurchgängigkeit.* Vergleich von Doppler- und Farbdoppler-Ultraschall mit konventioneller Ultraschalltechnik bei der Beurteilung der Eileiterfunktion von Patientinnen mit unerfülltem Kinderwunsch.
*Ovarielle Autoantikörper, Ovarreserve.* Die Messung antiovarieller Autoantikörper im Serum und in der Follikelflüssigkeit (IVF-Zyklen) und des Serum-Inhibin B während hormoneller Stimulationsbehandlung im

Rahmen von Fertilitätsbehandlungen sowie bei Patientinnen mit Klimakterium praecox soll das Verständnis über Ursachen weiblicher Sterilität sowie die Beurteilung der ovariellen Reserve verbessern.
*Metformin-Therapie bei Patientinnen mit PCO-Syndrom.* In einer prospektiven placebokontrollierten Pilot-Studie wird der Einfluss des oralen Antidiabetikums Metformin auf fertilitätsrelevante Faktoren (Stimulierbarkeit, Anzahl ovulatorischer Zyklen, Schwangerschaftsrate, Veränderungen der Androgenwerte und des Lipidprofils, des LH/FSH-Quotienten, des Glucose- und Insulinstoffwechsels) bei der Behandlung von PCO-Patientinnen untersucht.
*Zytogenetische Analyse unbefruchtet gebliebener und abnorm befruchteter Eizellen*. Art, Häufigkeit und Entstehungsmechanismen chromosomaler Veränderungen in Keimzellen bzw. Zygoten werden ermittelt, um die Rolle zytogenetischer Anomalien als limitierender Faktor für den Erfolg der assistierten Reproduktion zu beurteilen.

**4.2 Biologische Rhythmen in der Gonadotropinsekretion**

Projektleiter: Prof. Dr. W. Rossmanith, Projektmitarbeiter: S. Wolfahrt, M. Monn, V. Lah, C. Grasshof, S. Schramm, I. Lotsch, Dr. H.-J. Grill
Stichworte. Chronobiologie
Ziel der Untersuchungen ist es, Biorhythmen in der Gonadotropin- und Prolaktinsekretion beim Menschen zu charakterisieren. Dazu wurden hochfrequente Blutabnahmen und die Aufzeichnung des Schlafes durch Polysomnographie verwandt. Außerdem wurde durch die Gabe von hypothalamischen Releasing-Hormonen die hypophysäre Ansprechbarkeit im Tag-Nacht-Wach-Schlaf-Rhythmus untersucht.

**4.3 Regulation der Genexpression, Synthese und Freisetzung von Neuropeptiden aus der menschlichen Plazenta**

Projektleiter: Prof. Dr. W. Rossmanith, Projektmitarbeiter: Dr. A. Ecker, S. Wolfahrt, U. Greb, K. Hiebl, Dr. Shi Jian, Dr. H.-J. Grill
Stichworte: Neuropeptide
Die Untersuchungen beschäftigen sich mit der in vitro Regulation von Genexpression, Produktion und Sekretion plazentaren GnRHs. Insbesondere wurde untersucht, ob Neuropeptide und andere Modulatoren in GnRH-haltigen Zellen koexprimiert und synthetisiert werden und dadurch Bedeutung für die GnRH-Regulation gewinnen.

**4.4 Reproduktionstoxikologische Wirkung anthropogener Umweltfaktoren**

Projektleiter: PD Dr. V. Hanf, Projektmitarbeiter: Dr. Girgert, Dr. W. Schul
Ziel dieses großen, stark auf interdisziplinärer Kooperation beruhenden Projektbereichs ist es, die Bedeutung von anthropogenen Einflüssen auf die Fertilität von Mann und Frau zu erhellen. Hierbei liegt unser Schwerpunkt auf der Erkennung des Einflusses von hormonartiger Chemikalien und von Magnetfeldeinwirkungen.
Literaturauswahl:


[1] Breuckmann, A., Brucker, C., 2001. Sperm acrosome antigen 1 (SAA-1): Specific tissue distribution of immunoreactivity in a teleost fish, the swordtail (Xiphophorus helleri). Cell Tiss Res., subm.
[2] Breuckmann, A., Mayerhofer, A., Brucker, C., 2001. Sperm acrosome antigen 1 (SAA-1): Subcellular distribution during spermiogenesis, phylogenetic aspects and expression on extra-testicular tissues. Biol. Reprod., subm.
[3] Brucker C., 2001. Controlled trial with a monthly combination contraceptive. J. Gynecol. Endocrinol., subm.
[4] Brucker, C., 1999. The sperm acrosomal antigen 1 (SAA-1) in male infertility. Andrologia, 31, 314-316
[5] Brucker, C., Vollberg, H., 2000. Pathogenese der Alzheimer-Demenz. Menop. Praxis, 5, 9-12
[6] Bruss, W., Hanf, V., Zwirner, M., Behnisch, P., Schrenk, D., Oettling, G., Pflieger-Bruss, S. (1997). Influence of non- and mono-ortho PCB on proliferation and hormone production of two different human choriocarcionma cell lines in vitro.. Organohalogen Compounds 34, 268 - 272.
[7] Bulling, A., Brucker, C., Berg, U., Gratzl, M., Mayerhofer, A., 1999. Identification of voltage-activated $Na^+$ and $K^+$ channels in human steroid-secreting ovarian cells. Ann. New York Acad. Sci., 868, 77-79
[8] Fritz, S., Föhr, K.J., Boddien, S., Berg, U., Brucker, C., Mayerhofer, A., 1999. Functional and molecular characterization of a muscarinic receptor type and evidence for expression of choline-acetyltransferase and vesicular acetylcholine transporter in human granulosa-luteal cells. J. Clin. Endo Metabol, 84, 1744-1750
[9] Grosse, J., Bulling, A., Brucker, C., Berg, U., Amsterdam, A., Mayerhofer, A., Gratzl, M., 2000. Synaptosome-associated protein of 25 kilodaltons in oocytes and steroid-producing cells of rat and human ovary: Molecular analysis and transcriptional regulation by gonadotropins. Biol. Reprod., 63, 643-650
[10] Hanf, V., Körner, W., Pudney, J., Anderson, D., Hagenmaier, H. (1998). The testes are a target for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin in C57 mice. Organohalogen Compounds 37, 129-130
[11] Hanf, V., Oettling, G., Körner, W. (1998). Reproduktionstoxikologische Modellsysteme. Fertilität 13, S 64 - S 68
[12] Hanf, V., Tinneberg, H.-R. (1998). Umwelt und weibliche Fertilität. Fertilität 13, S 47 - S 52

[13] Mayerhofer, A., Hemmings Jr., H.C., Snyder, G.L., Greengard, P., Boddien, S., Berg, U., Brucker, C., 1999. Functional dopamine-1 receptors and DARPP32 are expressed in human ovary and granulosa luteal cells *in vitro*. J. Clin. Endo Metabol., 84, 257-264
[14] Pflieger-Bruss, S. Körner, W., Hanf, V. Köhn, F.-M., Hagenmaier, H., Schill, W.-B. (1997). Effects of single non-ortho PCB on human acrosome reaction in vitro. Organohalogen Compounds 34, 264 - 267.
[15] Pflieger-Bruss, S., Hanf, V., Behnisch, Körner, W., Hagenmaier, H., Rune, G. (1996). Morphological effects of non- and mono-ortho PCB on rat tubuli seminiferi in vitro. Organohalogen Compounds 29, 213-216.
[16] Pflieger-Bruss, S., Hanf, V., Behnisch, P., Hagenmaier, H., Rune, G.M. (1995). Effects of PCBs on spermatogenesis . Lancet 346, 1041-1042.
[17] Pflieger-Bruss, S., Hanf, V., Behnisch, P., Hagenmaier, H., Rune, G.M. (1999). Effects of single polychlorinated biphenyls on morphology of cultured rat tubuli seminiferi. Andrologia 31, 77 - 82.
[18] Reeka, N., Berg, F.D., Brucker, C., 1998. Presence of transforming growth factor  and epidermal growth factor in human ovarian tissue and follicular fluid. Hum. Reprod., 13, 2199-2205
[19] Rosenbusch, B., 2000. Zweikernige Rieseneizellen – ein möglicher Ausgangspunkt für die Entstehung triploider Zygoten und Embryonen. Reproduktionsmedizin 16, 261-264
[20] Rosenbusch, B., Schneider, M., 1998. Maturation of a binuclear oocyte from the germinal vesicle stage to metaphase II: formation of two polar bodies and two haploid chromosome sets. Hum. Reprod., 13, 1653-1655
[21] Rosenbusch, B., Schneider, M., 1999. Recurrent failure of pronucleus formation after intracytoplasmic sperm injection. Arch. Gynecol. Obstet., 262, 185-188
[22] Rosenbusch, B., Schneider, M., 2000. Predivision of chromosomes in human oocytes: a reappraisal ofcytogenetic nomenclature. Cytogenet. Cell Genet., 89, 189-191
[23] Rosenbusch, B., Schneider, M., Brucker, C., Kreienberg, R., 2001. Zytogenetische Analyse abnorm befruchteter Eizellen mit drei Vorkernen und einem Polkörper nach intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI). J. Fert. Reprod, subm.
[24] Rosenbusch, B., Schneider, M., Hanf, V., 1998. Tetraploidy and partial endoreduplication in a tripronuclear zygote obtained after intracytoplasmic sperm injection. Fertil. Steril., 69, 344-346
[25] Rosenbusch, B., Schneider, M., Kreienberg, R., Brucker, C., 2001. Cytogenetic analysis of human zygotes displaying three pronuclei and one polar body after intracytoplasmic sperm injection. Hum. Reprod., subm.
[26] Rosenbusch, B., Schneider, M., Sterzik, K., 1997. The chromosomal constitution of multipronuclearzygotes resulting from in-vitro fertilization. Hum. Reprod., 12, 2257-2262
[27] Rosenbusch, B., Schneider, M., Sterzik, K., 1997. Triploidy caused by endoreduplication in a human zygote obtained after in-vitro fertilization. Hum. Reprod., 12, 1059-1061
[28] Rosenbusch, B., Schneider, M., Sterzik, K., 1998. Chromosomal analysis of multipronuclear zygotes obtained after partial zona dissection of the oocytes. Mol. Hum. Reprod., 4, 1065-1070
[29] Rosenbusch, B., Schneider, M., Sterzik, K., Kreienberg, R., 1998. Zytogenetische Analyse von Zygoten mit drei Vorkernen nach partieller Zona Dissection (PZD) der Eizellen. Geburtsh. Frauenheilk., 58, 305-309
[30] Rosenbusch, B., Schneider, M., Strehler, E., Sterzik, K., Kreienberg, R., 1997. Zytogenetische Analyse von Zygoten mit drei Vorkernen nach In-vitro-Fertilisation: ein Modell zur Beurteilung chromosomaler Aberrationen in menschlichen Keimzellen? Geburtsh. Frauenheilk., 57, 400-404
[31] Rosenbusch, B.E., 2000. Frequency and patterns of premature sperm chromosome condensation in oocytes failing to fertilize after intracytoplasmic sperm injection. J. Assist. Reprod. Genet., 17, 253-259
[32] Rosenbusch, B.E., Schneider, M., Hanf, V. (1998). Tetraploidy and partial endoreduplication in a tripronuclear zygote obtained after intracytoplasmatic sperm injection. Fertil. Steril. 69, 344 - 346.

Finanzierung der Forschungsprojekte: Sachbeihilfe der DFG, (Br 1011/4-1); Baustein Universität Ulm
DFG Sachbeihilfe (DFG Ro 657/6-1); Deutsch-Chinesische Gesellschaft für Medizin
Forschungsunterstützung durch die Firma Serono; Forschungsbeihilfe der Otto-Kässbohrer-Stiftung Ulm

Kooperationen:
Intern: Dr. B. Gläser, Abt. Humangenetik, Dr. M. Grünewald, Innere Medizin III
Extern: Prof. Dr. D. Anderson, Prof. Dr. J. Hill, Brigham and Women's Hospital Harvard Medical School, Boston, USA; Prof. H. Brunn, Staatl. Medizinal, Lebensmittel- und Veterinäruntersuchungsamt Mittelhessen und FB 09, JLU Giessen; Prof. Y. Kamiguchi, Asahikawa Medical College, Department of Biological Sciences, Hokkaido, Japan; Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. W. Körner, Bayerische Landesamt für Umweltschutz;
Judy Luborsky, PhD, Associate Professor, Director, Reproductive Immunology Laboratory, Dept Obstetrics and Gynecology. Rush Medical College, Chicago; Prof. N. Olea-Serrano, Univ. Granada; Dr. S. Pflieger Bruss, Prof. Dr. Dr.med. habil. W.-B. Schill Univ.-Hautklinik, Giessen; Dr. M. Schneider, Gregor Mendel Laborato-

rien, Neu-Ulm; Prof. Ana Soto, Prof. C. Sonnenschein. Dept. of Anatomy and Cell Biology Tufts University, Boston, USA; Prof. Dr. Th. Steck, Universitäts-Frauenklinik Würzburg, Würzburg.

Dissertationen:

1996 Schönfeldt, Ingrid: ”Serotoninerge Beeinflussung der Gonadotropin- und Prolaktin-Sekretion”

1999 Hoffmeister, Ulrike: ”Molekulare, immunzytochemische und funktionelle Charakterisierung der endothelialen Stickstoff-Monoxid Synthase (eNOS) in der menschlichen Plazenta”

1999 Dr. med. Natalie Reeka: Der Transformierende Wachstumsfaktor alpha (TGF-$\alpha$) und der Epidermale Wachstumsfaktor (EGF) im menschlichen Ovar: Lokalisation in spezifischen Zellsystemen und Nachweis in Follikelflüssigkeiten

2000 Lück, Anne: ”Der Einfluss des Raucherstatus des Mannes auf die Befruchtung: Eine Untersuchung im Rahmen eines in-vitro-Fertilisations-Programms”

2000 cand. med. Gerhard Kuhn: Das fertilitätsrelevante Spermatozoen-Antigen SAA-1: Untersuchung der Gewebsspezifität von Antikörpern gegen SAA-1 sowie der Wirkung von Antikörpern gegen SAA-1 auf den Progesteron-induzierten Calcium-Einstrom in menschliche Spermatozoen

2000 cand. med. Martina Schüttle: Vorkommen von Antikörpern gegen ein fertilitätsrelevantes Spermatozoen-Antigen - SAA-1 - im Cervicalmucus von Sterilitätspatientinnen

2000 Dipl. Biol. Andreas Breuckmann: Spermatozoen-Antigen SAA-1: Subzelluläre Lokalisation während der Spermiogenese, phylogenetische Aspekte und Expression auf extra-testikulären Geweben

2000 cand. med. Martina Allgeyer: Die Akrosomenreaktion nach Behandlung mit Progesteron und Prostaglandin E2: Etablierung möglicher Zusammenhänge mit Spermatozoen-Antigen SAA-1 und Untersuchung der Auslösbarkeit der Akrosomenreaktion bei Sterilitätspatienten

2000 cand. med. Katrin Imhoff: Verlauf von Serum-HCG und ultrasonographischer Fruchtblasennachweis bei Schwangerschaften mit eindeutigem Gestationsalter nach Maßnahmen der assistierten Reproduktion

2000 cand. med. Beate Kuckuck: Haben Androgene eine zunehmende Bedeutung bei der Entstehung der primären Sterilität und der Entwicklung eines Hirsutismus oder einer Alopezie? Eine retrospektive Analyse von 790 Patientinnen

2000 cand. med. Ziad Al-Atassi: Einsatz von Metformin bei der Sterilitätsbehandlung von Patientinnen mit PCO-Syndrom

2000 cand. med. Christoph Zorn: Etablierung neuer Methoden zur Optimierung der Kryokonservierung menschlicher Spermien

2000 cand. med. Eveline Clocuh: Ist eine pathologische Gerinnungsneigung relevant bei Implantationsversagern nach in-vitro Fertilisation?

2000 cand. med. Sabine Probst: Ovarielle Autoimmunität und Reproduktionsendokrinologie während sequentieller Ovarstimulation bei Sterilitätspatientinnen

Preise:

1996 Prof. Rossmanith W.: Walter-Hohlweg-Preis der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe für besondere Leistungen auf dem Gebiet der gynäkologischen Endokrinologie und Onkologie

2000 Prof. Rossmanith W.: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe beim Kongress der DGGG in München. Telomeraseexpression und Aktivität in der menschlichen Plazenta.

Gastprofessoren:

Prof. Dr. Lin Jin-Fang, Director of Reproductive Endocrinology and Infertility, Dept. Obstetrics and Gynecology
Hospital of Fu Dan University, 19 Fanxie Road, Shanghai, P.R. China, 04.03.-01.04.2001

Symposien/Konferenzen:

1998 Symposium für Reproduktionsmedizin. Ulm, 17.10.1998

1999 Herbst-Symposium für Reproduktionsmedizin, Ulm, 30.10.1999

2000 Workshop Gynäkologische Endokrinologie im Rahmen der 1. Süddeutschen Fortbildungstage, Ulm 24.11.2000

# Abteilung Kinderheilkunde

## Prof. Dr. K.-M. Debatin

## Prof. Dr. E. Kohne

### Prof. Dr. M. Leichsenring

**Prof. Dr. W. Friedrich, Prof. Dr. E. Heinze, Prof. Dr. J. Homoki, Prof. Dr. W. Sorgo, PD Dr. M. Wabitsch, PD Dr. S. Wudy, Dr. W. Behnisch, Dr. A. Schulz, Dr. S. Voßbeck, Dr. A. Wolf, PD Dr. Ch. Beltinger, PD Dr. T. Böhler, Dr. Th. Buck, Dr. H. Cario, Dr. C.F. Classen, Dr. M. Ege, Dr. T. Eisenhut, Dr. C. Friesen, Dr. H.W. Fuchs, PD Dr. S. Fulda, Dr. S. Henrich, PD Dr. H. Hug, Dr. S. Gatz, Dr. R. Gaissmaier, Dr. K. Jünger, Dr. S. Linckersdorf, Dr. S. Liptay, Dr. M. Sigl-Krätzig, Dr. O. Sommerburg, Dr. K. Stahnke, Dr. G. Strauß**

Stichworte: Mechanismen und Modulation der durch Chemotherapie, Strahlentherapie, Gentherapie und Hypoxämie/Ischämie induzierten Apoptose und Apoptoseresistenz; Defekte und Modulation der Apoptose bei onkologischen, hämatologischen immunologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen sowie der Knochenmarktransplantation. NF-κB, Notch/RBP, Knockout Mäuse, Rekonstitution der lymphatischen Funktionen nach Stammzellentransplantation angeborener Immundefekte. Diagnostik, Therapie, Epidemiologie und Prävention der Hämoglobinopathien.

*Mechanismen und Modulation der durch chemotherapie- und strahlentherapieinduzierten Apoptose und Apoptoseresistenz bei Tumoren, vor allem bei Leukämie, pädiatrischen soliden Tumoren und Hirntumoren* (C. Friesen, S. Fulda, M. Küfer, L. Mayer, A. Mohr, K. Stahnke). Die Aktivierung von Apoptosewegen ist Voraussetzung für die Induktion des Zelltodes durch antineoplastische Therapie. Defekte Apoptosewege verursachen Therapieresistenz und Apoptose normaler Zellen führt zu Nebenwirkungen. Wir definierten die Schlüsselrolle der apoptogenen Funktion der Mitochondrien für Chemosensitivität und -resistenz. Ziel unserer Untersuchungen ist es, neue molekulare Ziele für diagnostische, prognostische und vor allem therapeutische Maßnahmen zu finden.

*Entwicklung von Therapien mit tumorspezifischer Apoptoseinduktion durch neue Chemotherapeutica, Todesliganden und Transfer von apoptoseauslösenden oder gegen Apoptose sensitivierenden Genen* (C. Beltinger, S. Fulda, I. Herr, A. Ushmorov). Wir haben mit Betulinsäure ein neues Zytostatikum identifiziert, das insbesondere bei neuroektodermalen Tumorzellen wirksam ist. Wirkungsmechanismen von Betulinsäure wurden identifiziert und präklinische Studien mit Betulinsäurederivaten initiiert. Wir zeigten, dass Todesliganden wie TRAIL sowie retroviraler und adenoviraler Transfer von apoptosesensitivierenden Genen wie c-Myc und c-jun Kinase für konventionelle Therapie sensitiviert. Ziel ist die Entwicklung neuer, auch antiangiogenetischer Therapien für Tumoren mit schlechter Prognose, wie für das Neuroblastoma und vor allem für Hirntumoren.

*Defekte und Modulation der Apoptose bei onkologischen, hämatologischen, immunologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen sowie der Knochenmarktransplantation* (C. Beltinger, C. Classen, M. Ege, W. Friedrich, H. Fuchs, H. Hug, C. Posovszky, A. Schulz, G. Strauß). Mutationen von CD95L und CD95 waren die ersten genetischen Defekte, die im Apoptosesystem beschrieben wurden. Wir haben daher Mutationsanalysen von CD95 bei Patienten mit ALL und mit autoimmun-lymphoproliferativem Syndrom (ALPS) durchgeführt. In den meisten dieser Patienten war CD95 nicht mutiert. Bei einigen ALPS Patienten ohne CD95-Mutation zeigte die Analyse des CD95-Rezeptorsignalweges eine gestörte Bildung des CD95-Signaltransduktionskomplexes.

*Modulation der T-Zell-Apoptose bei Immunodefizienz (HIV-Infektion) und Immunosuppression* (T. Böhler, G. Strauß). Aktivierungsinduzierter Zelltod ist wesentlich für die Eliminierung aktivierter T-Zellen bei einer Immunantwort. Unsere Untersuchungen legten nahe, dass der Verlust der T-Zellen während einer HIV-Infektion mit einer konstanten Aktivierung der CD95-vermittelten Apoptose assoziiert ist. Angestrebt wird die Modulation der T-Zell Apoptose zu therapeutischen Zwecken bei Immundefizienz und Immunsuppression.

*Modulation von graft versus host disease und graft versus leukemia effect bei der allogenen Knochenmarktransplantation durch Beeinflussung von Apoptosewegen* (M. Ege, W. Friedrich, E. Jacobsen, S. Müller). Ziel ist es, spezifisch graft versus host reagierende T-Zellen, nicht aber graft versus leukemia reagierende T-Zellen oder virus-spezifische T-Zellen zu entfernen. Erste in vitro Ergebnisse zeigen, dass mit CD95 Ligand transfizierte Empfängerzellen einen Teil der gegen den Empfänger gerichteten T-Zellen eliminieren können.

*Untersuchungen zur Rolle von NF-κB/Rel/IκB bei gastrointestinalen Erkrankungen* (S. Liptay, R. Schmid). Hierzu wurden in den letzten Jahren mehrere NF-κB/Rel/IκB Knockout- Mauslinien generiert, mit deren Hilfe die Rolle von NF-κB bei gastrointestinalen Erkrankungen in vivo untersucht werden kann. Des Weiteren interessiert uns die therapeutische Beeinflussung des NF-κB Signalweges bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und bei Malignomen, insbesondere dem Pankreaskarzinom.

*Untersuchungen zur Differenzierung, Proliferation und Transformation im Pankreas mit Hilfe transgener Mausmodelle* (S. Liptay, R. Schmid).

*Untersuchungen zur molekularen Wirkweise des Notch/RBP Signalwegs und Identifizierung von Notch Zielgenen* (S. Liptay, R.Schmid).

*Klinische und experimentelle Forschung im Bereich der Stammzelltransplantation* (W. Friedrich, A. Schulz). Schwerpunkt ist u.a. die Therapie angeborener Defekte des Immunsystems. Hier steht im Mittelpunkt die Frage nach der Bedeutung verschiedener Stammzellpopulationen und ihre zelluläre Zusammensetzung für die Rekonstitution eines funktionstüchtigen lymphatischen Zellsystems durch Spenderzellen. Die Verwendung unterschiedlicher, an die jeweilige Grunderkrankung angepasster Vorbehandlungen, die sich bezüglich Intensität und Zielzellen unterscheiden und die in enger Zusammenarbeit mit anderen Transplantationsgruppen in vergleichenden Studienprotokollen geprüft werden, dient ebenfalls dem Zweck, Verbesserungen der Ergebnisse zu erreichen.

*Untersuchungen zur molekularen, funktionellen und pathogenetischen Charakterisierung primärer Immundefekterkrankungen* (W. Friedrich, M. Ege). Von besonderer Bedeutung ist hierbei die Erfassung und Abgrenzung sekundärer Phänomene, d.h. von Krankheitsfaktoren, die nicht unmittelbar aus den genetisch fixierten Defekten resultieren. Darüber hinaus bemühen wir uns, molekulare Störungen bei bisher nicht abgeklärten Defekterkrankungen abzuklären.

*Epidemiologie, Diagnostik, Therapie und Prävention der Hämoglobinopathien* (E. Kohne, H. Cario). Durch die deutsche Thalassämiestudie gelang es bei einem hohen Rekrutierungsgrad von 72% aller in Deutschland betreuten Patienten mit Thalassaemia major, einen umfassenden Überblick über die epidemiologische und klinische Situation der hier lebenden und betreuten Patienten zu gewinnen. Zur Diagnostik und Therapie wurde das internationalen Standards entsprechende Studienprotokoll Thal-91 etabliert. Die Auswertung der Therapieergebnisse zu Beginn sowie nach Einführung der Studie ergab eine deutliche Verbesserung der klinischen Situation der Patienten. Auf dieser Basis wurde das Nachfolgeprotokoll Thal-99 entwickelt, das seit Ende 1999 die Grundlage für die weitere Betreuung der Studienpatienten darstellt. Untersuchungen zur Pathogenese des Siderose-bedingten Diabetes mellitus bei Patienten mit sekundärer Hämosiderose zeigten, dass der Manifestation des Diabetes bei diesen Patienten eine längere Phase erhöhter Insulinresistenz vorausgeht. Weitere Projekte betreffen pathogenetische Veränderungen bei Siderose-bedingten Leberfibrose sowie Untersuchungen zu oxidativ geschädigten zellulären Proteinen in peripheren Blutzellen.


[1] Debatin K-M: Sensitivity and Resistance to Apoptosis in the APO-1 (Fas/CD95)System. Onkologie, 19 (S1): 3-5, 1996

[2] Fellenberg J, Mau H, Scheuerpflug C, Ewerbeck V, Debatin K-M: Modulation of resistance to anti-APO-1 induced apoptosis in osteosarcoma cells by cytokines. Int J Cancer 72: 536-542, 1997

[3] Peter ME, Kischkel FC, Scheuerpflug CG, Medema JP, Debatin K-M, Krammer PH: Resistance of cultured peripheral T cells towards activation-induced cell death (AICD) involves a lack of recruitment of FLICE to the death-inducing signaling complex (DISC). Eur J Immunol 27: 1207-1212, 1997

[4] Böhler T, Nedel S, Debatin K-M: CD95-Induced Apoptosis Contributes to Loss of Primed/Memory but not Resting/Naive T Cells in Children Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1. Ped Res 41/6: 878-885, 1997

[5] Debatin K-M, Beltinger C, Böhler T, Fellenberg J, Friesen C, Fulda S, Herr I, Los M, Scheuerpflug C, Sieverts H, Stahnke K: Regulation of apoptosis through CD95 (APO-1/Fas) receptor/ligand interaction. Biochem Soc Trans 25: 405-410, 1997

[6] Böhler T, Bäumler C, Herr I, Groll A, Kurz M, Debatin K-M: Activation of the CD95 system increases with disease progression in human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1)-infected children and adolescents. Ped Inf Dis J 16 (8): 754-759, 1997

[7] Debatin K-M: Cytotoxic Drugs, Programmed Cell Death, and the Immune System: Defining New Roles in an Old Play. J Natl Cancer Inst 89: 750-751, 1997

[8] Melino G, Knight RA, Debatin K-M, Thiele CJ: Biology of Neuroectodermal Tumours. J Neuro-Oncol 31: 1-2, 1997

[9] Durandy A, LeDeist F, Emile J-F, Debatin K-M, Fischer A: Sensitivity of Epstein-Barr virus-induced B cell tumor to apoptosis mediated by anti-CD95/APO-1/Fas antibody. Eur J Immunol 27(2): 538-543, 1997

[10] Fulda S, Sieverts H, Friesen C, Herr I, Debatin K-M: The CD95 (APO-1/Fas) system mediates drug induced apoptosis in neuroblastoma cells. Cancer Res 57: 3823-3829, 1997

[11] Fulda S, Friesen C, Los M, Scaffidi CA,Mier W, Benedict M, Nunez G, Krammer PH, Peter ME,Debatin K-M: Betulinic acid triggers CD95 (APO-1/Fas)- and p53-independent apoptosis via activation of caspases in neuroectodermal tumors. Cancer Res 57: 4956-4964, 1997

[12] Herr I, Böhler T, Wilhelm D, Angel P, Debatin K-M: Activation of CD95 (APO-1/Fas) signaling by ceramide mediates cancer therapy-induced apoptosis. EMBO J 16: 6200-6208, 1997

[13] Friesen C, Fulda S, Debatin K-M: Deficient Activation of the CD95 (APO-1/Fas) System in drug-resistant cells. Leukemia 11: 1833-1841, 1997

[14] Los M, Herr I, Friesen C, Fulda S, Schulze-Osthoff K, Debatin K-M: Crossresistance of CD95- and drug-induced apoptosis as a consequence of deficient activation of caspases (ICE/Ced-3 proteases) Blood 90: 3118-3129, 1997

[15] Beltinger C, Klimek F, Debatin K-M: Whole genome amplification of single cells from clinical cytology specimens. J Clin Mol Pathol 50: 272-275, 1997

[16] Böhler T, Herr I, Geiss M, Haas J, Debatin K-M: Downregulation of increased CD95 (APO-1/Fas) ligand in T-cells from human immunodeficiency virus-type-1-infected children after antiretroviral therapy. Blood 90, 2: 886-887, 1997

[17] Stahnke C, Hecker S, Kohne E, Debatin K-M: CD95 (APO-1/Fas) mediated apoptosis in cytokine-activated hematopoietic cells. Exp Hematol 26: 844-850, 1998

[18] Stricker K, Knipping E, Böhler T, Brenner A, Krammer PH, Debatin K-M: Anti-CD95 (APO-1/Fas) autoantibodies and T cell depletion in human immunodeficiency virus Type 1 (HIV-1)-infected children. Cell Death Diss. 5:222-230, 1998

[19] Jeremias I, Herr I, Böhler T, Debatin K-M: TRAIL/APO-2-ligand-induced apoptosis in human T cells. Eur J Immunol 28: 143-152, 1998

[20] Fulda S, Los M, Friesen C, Debatin K-M: Chemosensitivity of solid tumor cells in vitro is related to activation of the CD95 system. Int J Cancer 76: 105-114, 1998

[21] Beltinger CP, Kurz E, Böhler T, Schrappe M, Ludwig W-D, Debatin K-M: CD95(APO-1/Fas) mutations in childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood 91: 3943-3951, 1998

[22] Jeremias I, Kupatt C, Baumann B, Herr I, Wirth T, Debatin K-M: Inhibition of NFκB activation attenuates apoptosis resistance in lymphoid cells. Blood 91: 4624-4631, 1998

[23] Fulda S, Scaffidi C, Pietsch T, Krammer PH, Peter ME, Debatin K-M: Activation of the CD95 (APO-1/Fas) pathway in drug- and γ-irradiation-induced apoptosis of brain tumor cells. Cell Death Diff 5: 884-893, 1998

[24] Scaffidi C, Fulda S, Srinivasan A, Friesen C, Li F, Tomaselli KJ, Debatin K-M, Krammer PH, Peter ME: Two CD95 (APO-1/Fas) Signaling Pathways. EMBO J 17: 1675-1687, 1998

[25] Lutz W, Fulda S, Jeremias I, Debatin K-M, Schwab M: MycN and IFNγ cooperate in apoptosis of human neuroblastoma cells. Oncogene 17: 339-346, 1998

[26] Beltinger CP, Böhler T, Karawajew L, Ludwig W-D, Schrappe M, Debatin K-M: Mutation analysis of CD95 (APO-1/Fas) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haem 102: 722-728, 1998

[27] Beltinger CP, Debatin K-M: A simple combined microdissection and aspiration device for the rapid procurement of single cells from clinical peripheral blood smears. Mol Pathol 51: 233-236, 1998

[28] Fulda S, Lutz W, Schwab M, Debatin K-M: MycN sensitizes neuroblastoma cells for drug-induced apoptosis. Oncogene 18: 1479-1486, 1998

[29] Böhler T, Debatin K-M: Treatment Decisions in Pediatric Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1)-Infection. Pediatrics & related topics 37: 217-231, 1998

[30] Wahn V, Landwehr-Dobberstein C, Debatin K-M, Ganschow R, Belohradsky BH, Wintergerst U, Grosch-Wörner I: Is the lymphocyte transformation test with mitogens a useful predictor for AIDS-defining events in children born to HIV-infected mothers? Results of the German multicenter study. Pediatrics & related topics 37: 251-260, 1998

[31] Fulda S, Friesen C, Debatin K-M: Molecular determinants of apoptosis induced by cytotoxic drugs. Klin Päd 210: 148-152, 1998

[32] Beltinger C, Böhler T, Schrappe M, Ludwig W-D, Debatin K-M: Die Rolle von CD95 (APO-1/Fas)-Mutationen bei lymphoproliferativen und malignen lymphatischen Erkrankungen. Klin Päd 210: 153-158, 1998

[33] Fulda S, Susin SA, Kroemer G, Debatin K-M: Molecular ordering of apoptosis induced by anticancer drugs in neuroblastoma cells. Cancer Res 58: 4453-4460, 1998

[34] Jeremias I, Debatin K-M: TRAIL induces apoptosis and activation of NFκB. European Cytokine Network 9 (4): 687-688, 1998

[35] Walcher J, Böhler T, Häusle B, Klarmann D, Debatin K-M: Activation-induced apoptosis of $CD4^+$ T-cells is mediated by CD95-recptor/ligand interaction and causes diminished T-cell proliferation in HIV-1-infected children and adolescents. Pediatrics & related topics 37: 261-270, 1998

[36] Böhler T, Debatin K-M, Geiss M, Schnitzler P, Geiss HK, Haas J: Molecular diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection. Pediatrics & related topics 37: 151-163, 1998
[37] Fulda S, Scaffidi C, Susin SA, Krammer PH, Kroemer G, Peter ME, Debatin K-M: Activation of mitochondria and release of mitochondrial apoptogenic factors by betulinic acid. J Biol Chem 273: 33942-33948, 1998
[38] Friesen C, Fulda S, Debatin K-M: Cytotoxic drugs and the CD95 pathway. Leukemia, 13: 1854-1858, 1999
[39] Fulda S, Jeremias I, Steiner H, Pietsch T, Debatin K-M: Betulinic acid: A new cytotoxic agent against malignant brain tumor cells. Int J of Cancer 82: 435-441, 1999
[40] Herr I, Wilhelm D, Böhler T, Angel P, Debatin K-M: JNK/SAPK activity is not sufficient for anticancer therapy-induced apoptosis involving CD95L, TRAIL, and TNF-α. Int J Cancer 80: 417-424, 1999
[41] Martin-Villalba A, Herr I, Jeremias I, Hahne M, Brandt R, Vogel J, Schenkel J, Herdegen T, Debatin K-M: CD95 ligand (Fas Ligand/APO-1L) and TRAIL mediate ischemia-induced apoptosis in neurons. Journal of Neuroscience 19 (10): 3809-3817, 1999
[42] Friesen C, Fulda S, Debatin K-M: Induction of CD95 Ligand and Apoptosis by doxorubicin is modulated by the redox state in chemosensitive- and drug-resistant tumor cells. Cell Death Differentiation 6: 471-480, 1999
[43] Bernassola F, Scheuerpflug C, Herr I, Krammer PH, Debatin K-M, Melino G: Induction of apoptosis by IFNγ in human neuroblastoma cell lines through the CD95/CD95L autocrine circuit. Cell Death Differentiation 6: 652-660, 1999
[44] Classen CF, Fulda S, Friesen C, Debatin K-M: Decreased sensitivity of drug-resistant cells towards T cell cytotoxicity. Leukemia 13: 410-418, 1999
[45] Herr I, Wilhelm D, Meyer E, Jeremias I, Angel P, Debatin K-M: JNK/SAPK activity contributes to TRAIL-induced apoptosis. Cell Death Diff 6: 130-135, 1999
[46] Böhler T, Walcher J, Hölzl-Wenig G, Geiss M, Buchholz B, Linde R, Debatin K-M: Early effects of antiretroviral combination therapy on activation, apoptosis and regeneration of T cells in HIV-1-infected children and adolescents. AIDS 13: 779-789, 1999
[47] Böhler T, Walcher J, Hölzl-Wenig G, Schnitzler P, Geiss M, Buchholz B, Linde R, Rütschle H, Debatin K-M: Expression of CD69 on T-cells from HIV-1-infected children and adolescents increases with increasing viral load. Eur J Ped. 158: 638-644, 1999
[48] Posovszky C, Friesen C, Herr I, Debatin K-M: Chemotherapeutic drugs sensitize pre-B ALL cells for CD95- and cytotoxic T-lymphocyte-mediated apoptosis. Leukemia 13: 400-409, 1999
[49] Herr I, Martin-Villalba A, Kurz E, Roncaioli P, Schenkel J, Cifone MG, Debatin K-M: FK506 prevents stroke-induced generation of ceramide and apoptosis signaling. Brain Research 826: 210-219, 1999
[50] Beltinger C, Fulda S, Uckert W, Kammertöns T, Meyer E, Debatin K-M: Herpes Simplex virus thymidine kinase/ganciclovir-induced apoptosis involves ligand-independent death receptor aggregation and activation of caspases. PNAS 96 (15): 8699-8704, 1999
[51] Fulda S, Jeremias I, Pietsch T, Debatin K-M: Betulinic acid: a new chemotherapeutic agent in the treatment of neuroectodermal tumors. Klinische Pädiatrie 211: 319-322, 1999
[52] Hug H, Los M, Hirt W, Debatin K-M: Rhodonamine 110-linked amino acids and peptides as substrates to measure caspase activity upon apoptosis induction in intact cells. Biochemistry 38 (42): 13906-13911, 1999
[53] Müller SM, Schulz A, Reiss U, Schwarz K, Schreiner T, Wiesneth M, Debatin K-M, Friedrich W: Definition of a critical threshold of T-cells to prevent Graft versus Host Disease after HLA-nonidentical CD34+ peripheral blood progenitor cell transplantation in children. Bone Marrow Transplantation 24: 575-581, 1999
[54] Liptay S, Bonhagen K, Häcker G, Debatin K-M, Adler G, Reimann J, Schmid RM: Inhibition of nuclear factor ( B and induction of apoptosis in T-lymphocytes by sulfasalazine. Br J Pharmacol 128 (7): 1361-1369, 1999
[55] Böhler T, Linde R, Debatin K-M: Sensitivity of CD4+ peripheral blood T cell towards spontaneous and CD95 (APO-1/Fas)-induced apoptosis in pediatric HIV-infection. Blood 94 (5): 1829-1833, 1999
[56] Fulda S, Strauss G, Meyer E, Debatin K-M: Functional CD95 ligand and CD95 DISC in activation-induced cell death and doxorubicin-induced apoptosis in leukemic T cells. Blood 95 (1): 301-308, 2000
[57] Kolbus A, Herr I, Schreiber M, Debatin K-M, Wagner EF, Angel P: c-Jun-dependent CD95-L expression is a rate limiting step in the induction of apoptosis by alkylating agents. Molecular and Cellular Biology, 20 (2): 575-582, 2000
[58] Fellenberg J, Mau H, Nedel S, Ewerbeck V, Debatin K-M: Drug-induced apoptosis in osteosarcoma cell-lines is mediated by caspase-activation independent of the CD95-receptor/ligand system. J. Orthop. Res., 18 (1): 10-17, 2000

[59] Beltinger C, Fulda S, Kammertoens T, Uckert W, Debatin K-M: Mitochondrial amplification of death signals determines thymidine kinase/ganciclovir-triggered activation of apoptosis. Cancer Research 60 (12):3212-3217, 2000
[60] Herr I, Posovszky C, Di Marzio L, , Cifone MG, Böhler T, Debatin K-M: Autoamplification of apoptosis following ligation of CD95L, TRAIL- and TNF-α. Oncogene 19 (37): 4255-4262, 2000
[61] Debatin K-M: Activation of apoptosis pathways by anticancer treatment. Toxicology Letters 112-113: 41-48, 2000
[62] Jeremias I, Reinhardt D, Debatin K-M: Fehlregulation von Apoptose als Grundlage für Krankheit. Monatsschrift für Kinderheilkunde 148:795-804, 2000
[63] Herr I, Posovszky C, Böhler T, Debatin K-M: mAb 33 from transduction laboratories specifically binds to human CD95-L. Cell Death and Differentiation 7: 129-130, 2000
[64] Mueller S, Kohn T, Schulz A, Debatin K-M, Friedrich W: Similar pattern of thymic dependent T-cell reconstitution in infants with severe combined immunodeficiency after HLA-identical and HLA-nonidentical stem cell transplantation, Blood 96: 4344-4349, 2000
[65] Jeremias I, Kupatt C, Martin-Villalba A, Habazettl H, Schenkel J, Boekstegers P, Debatin K-M: Involvement of CD95/Apo-1/Fas in cell death following myocardial ischemia. Circulation 102: 915-920, 2000
[66] Fulda S, Meyer E, Debatin K-M: Metabolic inhibitors sensitize for CD95 (APO-1/Fas)-induced apoptosis by downregulating Fas-associated death domain-like Interleukin 1-converting enzyme inhibitory protein expression. Cancer Research 60: 3947-3956, 2000
[67] Van Valen F, Fulda S, Truckenbrod B, Eckervogt V, Sonnemann J, Hillmann A, Roedl R, Hoffmann C, Winkelmann W, Schaefer L, Dockhorn-Dworniczak B, Wessel T, Boos J, Debatin K-M, Juergens H: Apoptotic responsiveness of Ewing's sarcoma family of tumours to tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) Int. J. Cancer 88: 252-259, 2000
[68] Sergi C, Böhler T, Schönrich G, Sieverts H, Roth S.U, Debatin K-M, Otto H.F.: Occult thyroid pathology in a child with acquired immunodeficiency syndrome. Pathology & Oncology Research, 6 (2): 227-232, 2000
[69] Herr I, Debatin K-M: A sensitive, non-radioactive and fast method for detection of JNK/SAPK activity in leukemic T cells. Leukemia 14 (10): 1859-1860, 2000
[70] Li X, Wang Y, Debatin K-M, H Hug: The serine/threonine kinase HIPK2 interacts with TRADD but not with CD95 or TNF-R1 in 293T cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 277 (2):513-517, 2000
[71] Fulda S, Lutz W, Schwab W, Debatin K-M.: MycN sensitizes neuroblastoma cells for drug-triggered apoptosis. Medical and Pediatric Oncology, 35: 582-584, 2000
[72] Fulda S, Debatin K-M: Betulinic acid induces apoptosis through a direct effect on mitochondria in neuroectodermal tumors. Medical and Pediatric Oncology, 35: 616-618, 2000
[73] Schmid R.M., Weidenbach H., Liptay S., Adler G.: Direct gene transfer into the colon using a double balloon catheter. Endoscopy 29, 39-43, 1996
[74] Schmid R.M., Weidenbach H., Draenert G.F., Liptay S., Lührs H., Adler G.: Liposome mediated gene transfer into the esophagus. Gut 41, 549-556, 1997
[75] Liptay S., Seriu T., Bartram C.R., Schmid R.M.: Germline configuration of nfkb2, c-rel and bcl3 in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). Leukemia 11, 1364-1366, 1997
[76] Liptay S., Weidenbach H., Adler G., Schmid R.M.: Colon epithelium can be transiently transfected with liposomes calcium phosphate precipitation and DEAE dextran in vivo. Digestion 59, 142-147, 1998
[77] Wahl C., Liptay S., Adler G., Schmid R.M.: Sulfasalazine: A potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. J. Clin. Invest. 101, 1163-1174, 1998
[78] Oswald F.*, Liptay S.*, Adler G., Schmid R.M.: NF-κB is a putative target gene of activated Notch-1 via RBP-Jκ(. Mol. Cell. Biol. 18, 2077-2088 *joined first author ship, 1998
[79] Schmid R.M., Weidenbach H., Yamagushi H., Lührs H., Liptay S., Adler G.: Direct gene transfer into the rat pancreas using DNA-liposomes. Eur. J. Clin. Invest. 28, 220-226, 1998
[80] Schwarz S.C., Seufferlein T., Liptay S., Schmid R.M., Kasischke K., Foster O.J.F., Daniel S., Schwarz J.: Microglial activation in multiple system atrophy: a potential role for NF-κB/Rel proteins. Neuro Report 9:3029-3032, 1998
[81] Häcker H., Mischak H., Miethke T., Liptay S., Schmid R., Sparwasser T., Heeg K., Lipford G.B., Wagner H.: CpG-DNA-specific activation of antigen-presenting cells requires stress kinase activity and is preceded by non-specific endocytosis and endosomal maturation. EMBO J. 17, 6230-6240, 1998
[82] Seufferlein T., Lint J.V., Liptay S., Adler G., Schmid R.M.: Transforming growth factor ( activates Ha-Ras in human pancreatic cancer cells with Ki-ras mutations. Gastroenterology 116, 1441-1452, 1999

[83] Paxian S., Liptay S., Adler G., Hameister H., Schmid R.M.: Genomic organization and chromosomal mapping of mouse nuclear factor kappa B2 (NFKB2). Immunogenetics 49, 743-750, 1999

[84] Schwenzer R., Siemienski K., Liptay S., Schubert G., Peters N., Scheurich P., Schmid R.M., Wajant H.: The human TNF receptor associated factor 1 gene (TRAF1) is upregulated by cytokines of the TNF ligand family and modulates TNF-induced activation of NF-?B and JNK. J. Biol. Chem. 274, 19368-19374, 1999

[85] Klein B. S., Liptay S., Schmid R.M., Hameister H.: Assignment of nfkbib to murine chromosome bands 7A3-B3 by in situ hybridization. Cytogenet. Cell Genet. 85, 308-309, 1999

[86] Liptay S., Bachem M., Häcker G., Adler G., Debatin K.M., Schmid R.M.: Inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis in T-lymphocytes by sulfasalazine. Br. J. Pharmacol. 12, 1361-1369, 1999

[87] Klein B.S., Himmelbauer H., Zechner U., Riemann M., Liptay S., Hameister H., Schmid R.M.: Assignment of mouse Rbpsuh gene to chromosome 5 and one processed pseudogene Rbpsuh-rs3 to chromosome 6. Cytogenet. Cell Genet. 88, 218-220, 2000

[88] Weber, C.K., Liptay, S., Wirth, T., Adler, G., Schmid, R.M.: Suppression of NF-κB activity by sulfasalazine is mediated by direct inhibition of IκB kinaes α and β. Gastroenterology 119, 1209-1218, 2000

[89] Janssen J.W.G., Schleithoff L., Bartram C.R., Schulz A.S.: An oncogeneic fusion product of the phosphatidylinositol 3-kinase p85β subunit and HUMORF8, a putative deubiquitating enzyme. Oncogene, 16, 1767-1772 (1998)

[90] Müller S.M., Schulz A., Reiss U., Schwarz K., Schreiner T., Wiesneth M., Debatin K.-M., Friedrich W.: Definition of a critical thhreshold of T-cells in HLA-nonidentical CD34+ peripheral blood progenitor cell transplantation. Bone Marrow Transplantation, 24,575-581 (1999).

[91] Schulz A.S., Urban J., Gessler P., Behnisch W., Kohne E., Kleihauer E.: Anemia, thrombozytopenia and coagulopathy due to occult infantile hemangiomatosis of spleen and oancreas. Eur. J. Paediatr., 158, 379-383 (1999).

[92] Kornak U., Schulz A.S., Friedrich W., Uhlhaas S., Kremens B., Voit T., Hasan C., Bode U., Jentsch T.J., Kubisch C.: Mutations in the a3 subunit of the vacuolar H+-ATPase cause infantile malignant osteopetrosis. Human Molecular Genetics, 9, 2059-2063 (2000).

[93] Müller S.M., Kohn T., Schulz A.S., Debatin K.-M., Friedrich W.: Similar pattern of thymic-dependent T-cell reconstitution in infants with severe combined immunodefiency after human leukocyte antigen (HLA-) identical and HLA-nonidentical stem cell transplantation. Blood, 96, 4344-4349 (2000).

[94] Schwarz C., Vetter B., Kohne E., Kulozik A.E.:β-Thalassämie in Deutschland: Molekulargenetik und klinischer Phänotyp in der zugewanderten und in der heimischen Bevölkerung. Klin Pädiatr 209: 172-177, 1997

[95] Vetter B., Schwarz C., Kohne E., Kulozik A.E.: Beta-thalassaemia in the immigrant and non-immigrant German populations. Br J Haematol 2: 266-272, 1997

[96] Cario H., Holl R.W., Kohne E.: β-Cell-Function in Patients with Thalassemia major: Insulin resistance is associated with hyperproinsulinemia. Eur J Pediatr 1997

[97] Vetter B., Arnold R., Sinha P., Kohne E., Krause M., Gaedicke G., Kulozik A.E.: Dominante β-Thalassämie: Eine neue hyper-instabile β-Globin Variante (Hb Dresden: β 33-35 (B15-B16-C1) Val-Val-Tyr→0-0-Asp). Monatsschr Kinderheilkd Suppl. 1, 145 (8): 119, 1997

[98] Vetter B., Grulich E., Krause M., Kohne E., Kulozik A.E.: Schwere kongenitale Heinzkörper Anämie: Klinische, funktionelle und molekulare Charakterisierung von Hb Mainz (β98 (FG5) Val → Glu). Monatsschr. Kinderheilkd. Suppl. 1, 145 (8): 119, 1997

[99] Cario H., Holl R.W., Kohne E.: Insulinsekretion bei Patienten mit Thalassämia major. Monatsschr. Kinderheilkd. Suppl. 1, 145 (8): 102, 1997

[100]Dickerhoff R., Rücker A.v., Kohne E.: Sichelzellerkankungen in Deutschland: Verlaufsbeobachtungen über 10 Jahre. Dt Ärzteblatt 95 (26): A-1675-A-1679, 1998

[101]Cario H., Holl R.W., Kohne E.: Glucose Intolerance in Patients with Thalassemia Major: Insulin Resistance and Hyperproinsulinemia. J Pediatr Endocrinol Metab 11: 953- 955, 1998

[102]Cario, H., K. Stahnke, E. Kohne: ß-Thalassämie in Deutschland. Ergebnisse der kooperativen ß-Thalassämie-Studie. Klin Pädiatr 211: 431-437, 1999

[103]Cario, H., K. Stahnke, S. Sander, E. Kohne: Epidemiological situation and treatment of patients with thalassemia major in Germany. Ann Hematol 79: 7-12, 2000

[104]Vetter B., Neu-Yilik G., Kohne E., Arnold R., Sinha P., Gaedicke G., Ivancevic V., Kulozik A.E.: Dominant β-thalassaemia: A highly unstable haemoglobin is caused by novel 6 bp deletion of the β-globin gene. Br. J. Haematol. 108 (1): 176-181, 2000

[105]Dickerhoff R., Rücker von A., Kohne E.: Heterozygote Hämoglobin S-Anlage. Klinische und genetische Bedeutung der Trägerschaft. Dtsch Ärzteblatt 97 (41): 2717-2719, 2000

[106]Goldbeck L., Baving A., Kohne E.: Psychosoziale Aspekte der β-Thalassämie: Krankheitserleben, Coping und Therapiemitarbeit. Klin Pädiatr 212: 254-259, 2000

Finanzierung der Forschung: Grundausstattung; DFG-Einzelprojekte, SFB 451, SFB 497, SFB 518, BMBF, IZKF, Jose Carreras Leukämie-Stifung, Deutsche Krebshilfe, Europäische Union, Wilhelm Sander Stiftung.

Habilitationen:

1999 C. Beltinger: Apoptosegene und apoptoseinduzierende Gentherapie pädiatrischer Tumoren.

2000 T. Böhler: Störung der T-Zell-Apoptose als Pathogenesemechanismus bei HIV-1-Infektion und autoimmunlymphoproliferativem Syndrom (Canale-Smith-Syndrom) im Kindesalter.

Preise:

SmithKline Beecham Preis für Klinische Forschung (1997), Wilhelm-Warner-Preis für Krebsforschung (1998) an Prof. Dr. K.-M. Debatin; Franziska-Kolb-Preis für Leukämieforschung (1997) an Dr. C. Friesen und Dr. I. Herr; Adalbert-Czerny-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (1999) an PD Dr. C. Beltinger, Merckle-Forschungspreis (2000) an PD Dr. C. Beltinger; Preis der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (1998), Young Investigator Award der American Society of Hematology (1998, 1999, 2000), Young Investigator Award der American Association for Cancer Research (2000); Frauenförderpreis der Universität Ulm (2000),Young Investigator Award (Advances in Neuroblastoma Research) (2000), Lucille Packard Award des Keystone Symposiums ”Molecular Mechanisms of Apoptosis” (2000) an Dr. S. Fulda

**Forschungsgruppe: Prof. Dr. E. Heinze[1,2], Prof. Dr. J. Homoki[1], Prof. Dr. W. Sorgo[1], PD Dr. M. Wabitsch[1,2,3], PD Dr. S. Wudy[1.2] (Endokrinologie[1], Diabetologie[2], Adipositas[3])**

Stichworte: Bestimmung von Steroiden mittels Isotopenverdünnung / Gaschromatographie- Massenspektrometrie, Qualitätsmanagement der Kinderdiabetologie, Leitlinien zur Adipositas bei Kindern und Jugendlichen, Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen, Untersuchungen an Präadipozyten, IGF-I Rezeptor an Adipozyten

**Endokrinologie**

Klinik: Steroidmetabolismus bei Hirsutismus, ehemaligen “small for date” Kindern, Hautmykosen

Labor: Synthese von Referenzsubstanzen zur Plasmabestimmung von Steroiden mittels Isotopenverdünnung / Gaschromatographie-Massenspektrometrie

**Diabetologie**

Klinik: Qualitätsmanagement durch das DPV-System (in Ulm entwickelt)

Insulitis der NOD- Maus. Mit Hilfe von PET wurde die Insulitis bei der NOD-Maus (= Tiermodell des Diabetes Typ 1) dargestellt.

IGF I und Sulfonylharnstoffe**.** In Tierversuchen und Zellkulturen erhöhten Sulfonylharnstoffe Expression und Freisetzung von IGF I. In einer Placebo-kontrollierten Studie bei Diabetikern hatte Glimeperid keinen Einfluss auf das IGF I.

**Adipositas**

Klinik: Erstellung von Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Adipositas im Kindes- und Jugendalter. Prävalenz des Typ 2 Diabetes bei 600 Kindern und Jugendlichen.

Labor: Charakterisierung einer humanen Präadipozytenzelllinie mit hoher Differenzierungskapazität, die weltweit zur Verfügung gestellt wird.

DFG-Projekt: zum IGF-I-Rezeptor und der IGF-I-Wirkung im humanen Fettgewebe.

Teilprojekt in Molekulargenetische Mechanismen der Körpergewichtsregulation (BMBF 6614)

Finanzierung der Forschungsprojekte:

DFG, BMBF, DAAD, Stiftung “Das zuckerkranke Kind”, Deutsche Adipositas Gesellschaft, Industriemittel: Aventis, Novo Nordisk, universitäre Mittel

Kooperationen:

Prof, Dr. J. Solyom, 2. Kinderklinik der Semmelweis Universität Budapest: *Hirsutismus und Sterilität bei Adolescenten und jungen Frauen*; PD Dr. K. Mohnike, Kinderklinik, Universität Magdeburg: *Steroidmetabolismus ehemaliger “small for date” Kinder;* Prof. Dr. J. Barsch, Universitäts-Hautklinik, Universität Kiel: *Metabolismus von Dehydroepiandrosteron durch Epidermophyton fluccosum*; Prof. Dr. Holl, Dr. Grabert, PD Dr. Högel, Universität Ulm: *Qualitätsmangement in der Kinderdiabetologie*; Prof. Dr. L. Herberg, Deutsches Diabetes Forschungsinstitut, Düsseldorf; Prof. Dr. S. Reske, Nuklearmedizin, Prof. Dr. B. Heymer, Pathologie, Prof. Dr. I. Reisert, Anatomie, alle Universität Ulm: *Insulitis der NOD- Maus*; Prof. Dr. P. Mullis, Inselspital, Kinderklinik, CH 3000 Bern: *IGF I und Sulfonylharnstoffe*; Prof. Dr. D. Kunze, Universitäts-Kinderklinik, LMU, München: *Erstellung von Leitlinien*; Dr. J. Mayer, Kinderklinik Hochried, Murnau: *Typ 2 Diabetes*; Prof.

Dr. U. Tornquist, Kinderklinik der Universität Lund, Schweden: *Präadipozytenzelllnie*; Prof. Dr. H Häring, Innere Medizin IV, Universität Tübingen: *IGF-I-Rezeptor*

Dissertationen:
1997 Solleder, Christa: Zur Analytik mittels Isotopenverdünnung/ Gaschromatographie-Massenspektrometrie von [2,2,4,4,21,21-$^2H_7$] 17α-Hydroxy-pregnenolon und [1,2-$^2H_2$] Desoxycortisol und Entwicklung eines Assays zur Bestimmung von 17α-Hydroxypregnenolon in menschlichemPlasma, Dr. hum. biol.
1998 Jung, Doris: Einflussfaktoren auf die Prävalenz der kardialen autonomen diabetogenen Neuropathie bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen unter Einbeziehung weiterer diabetischer Komplikationen, Dr. med.

Habilitationen.
1996 Wudy, Stefan: Analytik von Steroidhormonen mittels Isotopenverdünnung/ Gaschromatographie-Massenspektrometrie
1997 Wabitsch, Martin: Einfluss von Wachstumshormon auf Proliferation, Differenzierung und Stoffwechsel von humanen Adipozyten
Preise
1997 Wabitsch, Martin: Preis der ESPE (Eur. Soc. Pediatric Endocrinol).
1998 Wabitsch, Martin: Preis der Europäischen Adipositasgesellschaft

Symposien
1996 Wabitsch, Martin: Europ. Päd. Adipositasgesellschaft, 6-10 Juni, Reisensburg
1996 Sorgo, Wolfgang: Arbeitsgemeonschaft Pädiatrische Endokrinologie, 23-25 November, Ulm
1998 Wabitsch, Martin: Arbeitsgemeinschaft Adipositas bei Kindern und Jugendlichen, 16-18 März, Reisensburg

# Sektion Pädiatrische Kardiologie

## Prof. Dr. D. Lang

**Dr. Ch. Galm, Dr. R. Jungwirth**

Stichworte: Fetale Kardiologie, Hypertension, Aortenisthmustenose, Kardiomyopathie, Lange Achse des Herzens

*Die echokardiographische Untersuchung des fetalen Herzens* , die seit einigen Jahren Schwerpunkt unserer wissenschaftlichen Arbeit ist, hat sich mittlerweile auch in der klinischen Praxis als eine hervorragende Methode zur Früherkennung angeborener Fehlbildungen des Herzkreislaufsystems etabliert. Ergänzt durch die Technik der Dopplersonographie mit und ohne Farbkodierung lassen sich wichtige Größen des Herzkreislaufsystems auch quantitativ erfassen. In Zusammenarbeit mit der Sekt. Pränatale Diagnostik der Universitätsfrauenklinik Ulm und der Abt. Kinderkardiologie der TU München wurden mehrere Studien durchgeführt: Untersuchung der kardialen und extrakardialen Komplikationen bei Kindern diabetischer Mütter, Auswirkungen einer immunhämolytischen Anämie des Feten auf sein kardiovaskuläres System, Reproduzierbarkeit dopplersonographischer Messungen im fetalen Ductus arteriosus und Auswirkungen einer Aspirinbehandlung der Mutter auf den fetalen Ductus arteriosus. Im übrigen ergaben sich aus der Beschäftigung mit der fetalen Kardiologie kasuistische Mitteilungen [3, 6, 8, 9, 10,12].
*Hypertension, Aortenisthmustenose.* Auch nach der erfolgreichen Operation einer Aortenisthmusstenose ist die arterielle Hypertonie als Langzeitrisiko eine bekannte Tatsache. Mit der oszillatorischen 24-Stunden-Blutdruckmessung, die bei 35 Kindern durchgeführt wurde, zeigte sich bei normalem circadianen Blutdruckverhalten bei 6 Kindern ein erhöhter systolischer und diastolischer Tagesmittelwert, bei 19 Kindern nur ein überhöhter systolischer und bei 2 Kindern nur ein pathologischer diastolischer Tagesmittelwert. Während der Nacht waren die Blutdruckmittelwerte bei 26% der Kinder über der Norm.
Zwei weitere Arbeiten beschäftigen sich mit Angiotensin I converting enzyme und Angiotensinogen Gen-Polymorphismus in Relation zum Blutdruck bei Patienten mit Typ I Diabetes mellitus.[Diss. 1998, 2,7].
*Kardiomyopathie, Lange Achse des Herzens.* Die echokardiographische Untersuchung der langen Achse des Herzens konnte zum Abschluss gebracht werden, die Ergebnisse liegen in Form einer Dissertation vor. Je nach Alter dominiert eine durch einen elliptischeren linken Ventrikel und durch eine geringere longitudinale

Verkürzung gekennzeichnete Konstellation, oder ein sphärischer linker Ventrikel mit einer höheren longitudinalen Verkürzung. Fallberichte dokumentieren die unterschiedlichen Formen von Kardiomyopathien im Kindesalter, eine Studie bei Patienten nach einer Herzoperation widmet sich dem Problem der entzündlichen Reaktion, die durch den kardiopulmonalen Bypass verursacht wird [1, 4, 5, 11].

[1] Neudorf, U., Bolte, A., Lang, D., Hentrich, F., Schmaltz, A.A.: Diagnostic findings and outcome in children with primary restrictive cardiomyopathy. Cardiol Young 6: 44-47, 1996.

[2] Pavlovic, M., Reile, M., Haeberle, K., Schwarz, K., Heinze, E., Teller, W., Lang, D., Holl, R.W.: Angiotensin I-converting enzyme-gene-polymorphism: Relationship to albumin excretion and blood pressure in pediatric patients with type-I-diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 105: 248-253, 1997.

[3] Oberhoffer, R., Högel, J., Stotz, F., Kohne, E., Lang, D.: Cardiac and extracardiac complications in infants of diabetic mothers and their relation to parameters of carbohydrate metabolism. Eur J Pediatr 156: 262-265, 1997.

[4] Trotter, A., Grill, H-J., Hemmer, W., Hannekum, A., Lang, D.: Sex steroids in cardiopulmonary bypass. Critical Care 2:1 85-87, 1997.

[5] Kästner, M., Höher, M., Vogt, M., Lang, D.: Myokardinfarkt bei einem 7-jährigen Kind mit familiärer Hypercholesterinämie. Monatsschr Kinderheilkd 146: 1176-1180, 1998.

[6] Grab, D., Paulus, W.E., Erdmann, M., Nitsch, C., Terinde, R., Oberhoffer, R., Lang, D.: Interobserver-Reproduzierbarkeit von dopplersonographischen Messungen im fetalen Ductus arteriosus. Z Geburtsh Neonatol 203:1 15-17, 1999.

[7] Pavlovic, M., Holl, R.W., Haeberle, U., Schwarz, K., Heinze, E., Debatin, K-M., Lang, D.: Angiotensin I converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphismus related to 24-h blood pressure in paediatric type I diabetes mellitus. Eur J Pediatr 158: 18-23 1999.

[8] Trotter, A., Kästner, M., Pohlandt, F., Lang, D.: Unusual Electrocardiogram Findings in a Preterm Infant After Fetal Tachycardia with Hydrops Fetalis with Flecainide. Pediatr Cardiol l 21: 259-262, 2000.

[9] Oberhoffer, R., Grab, D., Keckstein, J., Högel, J., Terinde, R., Lang, D.: Cardiac changes in fetuses secondary to immune hemolytic anemia and their relation to hemoglobin and catecholamine concentrations in fetal blood. Ultrasound Obstet Gynecol 13: 396-400, 1999.

[10] Grab, D., Paulus, W.E., Terinde R., Lang, D.: Prenatal diagnosis of an aortico-left ventricular tunnel. Ultrasound Obstet Gynecol 15: 435-438, 2000.

[11] Maier, A., Jungwirth, R.J., Galm, C., Hannekum, A., Lang, D.: Aortendissektion bei einer 14-jährigen Patientin mit bis dato nicht diagnostiziertem Marfan-Snydrom. Monatsschr Kinderheilkd 148: 778-781, 2000.

[12] Grab, D., Paulus, W.E., Erdmann, M., Terinde, R., Oberhoffer, R., Lang, D., Muche, R., Kreienberg, R.: Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Ultrasound Obstet Gynecol 15: 19-27, 2000.

Kooperationen:

Prof. Dr. R. Oberhoffer, Kinderklinik und Poliklinik der Technischen Universität München: Echokardiographische Bestimmung von Funktion und Dimension des kardiovaskulären Systems beim Feten.

Prof. Dr. J. Hess, Deutsche Herzzentrum München: Coil embolisation congenitaler arteriovenöser Fisteln.

Prof. Dr. R. Terinde, Prof. Dr. D. Grab: Sektion Pränatale Diagnostik und Gynäkologische Sonographie der Universitätsfrauenklinik Ulm: Auswirkungen mütterlicher Erkrankungen und mütterlicher Medikamenteneinnahme auf das fetale Herzkreislaufsystem.

Dissertationen:

1996 Killguss, Hansjörg: Kardiale und extrakardiale Malformationen bei Situsanomalien

1997 Hörmann Ulf: Herzfehler im Fetalalter – Spektrum, Diagnostik und Verlauf

1998 Skwara-Guzikowska, Katarzyna: Untersuchungsergebnisse und Verlauf bei Kindern nach Resektion einer Aortenisthmustenose unter besonderer Berücksichtigung des Blutdruckverhaltens

1999 Stirner Marion: Normalbefunde der Atrioventrikularklappenring-Bewegung im M-mode Echokardiogramm bei Kindern und Jugendlichen: Die Funktion der langen Achse.

# Sektion Sozialpädiatrisches Zentrum und Kinderneurologie

## Prof. Dr. H. Bode

**Dr. M. Storck, Dr. O. Kraus de Camargo, Dr. Gabriele Brandstetter,**
**Dipl.- Psych. J. Braun, J. Steinmacher**

.

Stichworte: Diagnostik von Teilleistungsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom, Kognitives Training, Zentral-auditive Wahrnehmungs- und Verarbeitungsstörungen, Evaluation von Therapiemethoden (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie), Komplementär – alternative Therapieverfahren, Lebensqualität behinderter Kinder und Jugendlicher

[1] Bode H, Sproll-Fenner G: Prävalenz von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen bei der schulärztlichen Untersuchung. Pädiatr. Prax. 53, 589 - 595, 1998
[2] Bode H: Diagnostik bei Entwicklungsstörungen. Pädiatr. Prax 54, 41 - 47, 1998
[3] Bode H: Diagnostik bei Entwicklungsstörungen. Päd. - Praktische Pädiatrie 4, 296 - 299, 1998.
[4] Storck M, Webel D, Steinmacher J, Kupferschmid C, Bode H: Diagnostik umschriebener Entwicklungsstörungen im Vorschulalter. Zur Validität elterlicher Angaben. Mschr Kinderheilkd 146, 988-992, 1998.
[5] Storck M, Zieger G, Kraus de Camargo O, Bode H: Was ist therapeutischer Erfolg ? Elterliche Therapiebewertungen in der Sozialpädiatrie. Mschr Kinderheilkd 146, 1160 - 1166, 1998.
[6] Kraus de Camargo O, Storck M, Bode H: Video - based documentation and rating system of the motor behaviour of handicapped children treated with physiotherapy - a new outcome measure. Pediatric Rehabilitation 2, 21-26, 1998.
[7] Kraus de Camargo O, Bode H: Agranulocytosis associated with lamotrigine. BMJ 318, 1179,1999.
[8] Richter D, Bode H, Debatin KM, Mohr W: Juvenile hyaline Fibromatose. Monatsschr Kinderheilkd 147, 473- 476, 1999.
[9] Bode H, Storck M: Therapieevaluation bei kindlichen Entwicklungsstörungen. Nervenheilkunde 18, 287-291 1999
[10] Cario H**,** Bode H, Gustavsson P, Dahl N, Kohne E: A microdeletion syndrome due to a 3 - Mb deletion on 19q13.2 - Diamond - Blackfan anemia associated with macrocephaly, hypotonia, and psychomotor retardation. Clinical Genetics 55, 487 - 492, 1999.
[11] Jäger D, Steinmacher J, Storck M, Kupferschmid Ch, Bode H: Zur Validität einer Elternbefragung als Screening für Teilleistungsstörungen im Vorschulalter. Päd Prax 57, 19 - 26, 1999
[12] Lerche H, Biervert C, Alekov AK, Schleithoff L, Lindner M, Klingler W, Mitrovic N, Jirkat-Rott K, Bode H, Lehmann - Horn F, Steinlein OK: A reduced K+ current due to a novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions. Ann Neurol 46; 305 - 312, 1999.
[13] Braun J, Weyhreter H, Köhnlein O, Storck M, Bode H: Kognitives Training: Ein Programm zur Förderung von Vorschulkindern mit intellektuellen Defiziten. Psychologie in Erziehung und Unterricht 47, 10-17, 2000.
[14] Steinmacher J, Jäger D, Storck M, Kupferschmid C, Bode H: Diagnostik von Teilleistungsstörungen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung U 9. Kinder- und Jugendarzt 31, 2000, 676 - 679
[15] Bode H, Weidner K, Storck M: Quality of life in families of children with disabilities. Dev Med Child Neurol 42, 388, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte: Bausteinförderung Universitätsklinikum Ulm, Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin e.V., Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte Deutschlands

Kooperationen: Viele Niedergelassene Kinderärzte, Therapeuten, Regel- u. Sonderschulen, Gesundheitsämter

Dissertationen:

1997 Kraus de Camargo Olaf: Konstruktion und Validierung eines Instruments zur videogestützten Dokumentation und Beurteilung von Entwicklungsfortschritten motorisch gestörter Säuglinge und Kleinkinder unter krankengymnastischer Behandlung

1997 Kegel Martin Peter: Häufigkeit und Ausmaß von Behinderungen und Entwicklungsstörungen bei Kindern in den Landkreisen Alb-Donau und Ulm

1998 Steinmacher Jochen: Validität eines Screeningverfahrens für Teilleistungsstörungen im Rahmen der kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchung U9

1998 Zieger Gabriele: Untersuchungen zur Therapiezufriedenheit. Rahmenbedingungen und ihre Wirkung auf den Erfolg sozialpädiatrischer Therapien
1998 Jäger Dora: Validität einer Elternbefragung als Screening für Teilleistungsstörungen im Vorschulalter
1999 Werner Monika: Nachsorge gefährdeter und kranker Früh- und Neugeborener. Empfehlungen und Angebote für die ambulant – stationäre Schnittstelle
1999 Müller Olga: Verbreitung und Akzeptanz der alternativen / komplementären medizinischen Methoden bei chronisch kranken, entwicklungsverzögerten und behinderten Kindern
1999 Köhnlein Oliver Christian: Untersuchung zur Effektivität eines modifizierten kognitiven Trainings nach Klauer bei Vorschulkindern mit unterdurchschnittlicher Intelligenz
1999 Gaiser Ulrike: Innerfamiliäre Kommunikation u. Interaktion bei sprachentwicklungsverzögerten Kindern
1999 Schick Karl-Heinz: Vergleich unterschiedlicher Strategien zur Steigerung der Impfmotivation für die Hepatitis – B- Impfung bei Jugendlichen an Haupt- und Realschulen
2000 Weidner Katharina Dorothea: Lebenssituation und Lebensqualität körperlich und / oder geistig behinderter und nichtbehinderter Kinder und Jugendlicher aus Sicht ihrer Eltern
2000 Deg Jutta: Untersuchungen zum Tagesablauf von Familien mit motorisch entwicklungsgestörten Kindern und dessen Einfluss auf den krankengymnastischen Therapieverlauf
2000 Schmidt Markus Andreas: Somatische und psychomotorische Entwicklung Frühgeborener < 30 SSW nach intrauterin diagnostiziertem Null- oder Negativ

Symposien/Konferenzen:
1997 1. Tagung Forschung in der Sozialpädiatrie Ulm, 21.6.1997
1998 2. Tagung Forschung in der Sozialpädiatrie , Ulm 20.6. 1998
2000 2. Jahrestagung der Deutschen Ges. für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin , Stuttgart 14.- 17.9.2000

# Sektion Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin

## Prof. Dr. F. Pohlandt

## Dr. W. Lindner

**Dr. H.D. Hummler, Dr. S. Voßbeck, Dr. A. Franz, Dr. W. Mihatsch, Dr. A. Trotter, Dr. U. Thome**

Stichworte: Flüssigkeitsbeatmung, Perfluorkarbone, Infektionsdiagnostik bei Frühgeborenen, Eisensupplementierung, Bluttransfusion, Morbidität, Nullfluss in der Nabelschnurarterie, Bifidusbakterien, Östradiol, Progesteron, Plazenta, Frühgeborene, Proteinhydrolysat, Ernährung, kontrollierte randomisierte klinische Studien, Kreißsaal, Erstversorgung, Lunge, Blähmanöver.

*Nullflussstudie* (S. Voßbeck, F. Pohlandt). Beschreibung der Mortalität und Morbidität in der Neonatalperiode sowie entwicklungsneurologische Nachuntersuchung von Frühgeborenen mit hochgradig gestörter intrauteriner Durchblutung [1] (Finanzierung: Grundausstattung).
*Bifidusstudie* (S. Voßbeck, F. Pohlandt). In der prospektiven, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie wird geprüft, ob durch die Inokulation von Bifidusbakterien bei frühgeborenen Kindern mit einem Gestationsalter <30 SSW die Anzahl nosokomialer Infektionen in dem Zeitraum vom 4. – 42. Lebenstag verringert werden (Finanzierung: Grundausstattung).
*Infektionsdiagnostik bei Neu- und Frühgeborenen* (A. Franz, F. Pohlandt). Die schnelle und präzise Diagnose bakterieller Infektionen und damit die Entscheidung, ob ein Neugeborenes mit Antibiotika behandelt werden muss oder nicht, ist bei Neugeborenen besonders wichtig. Weltweit werden bis zu 20 Kinder unnötig behandelt, um ein Kind, das tatsächlich an einer Infektion erkrankt ist, rechtzeitig zu heilen. In verschiedenen Beobachtungsstudien wurde an Neu- und Frühgeborenen mit Verdacht auf bakterielle Infektionen die Sensitivität, Spezifität und die positiven und negativen Vorhersagewerte der Proteine Interleukin (IL-8), C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT) untersucht [2,3]. Gegenwärtig wird in einer internationalen randomisierten Interventionsstudie geprüft, ob die Verwendung von IL-8 und CRP bei der Infektionsdiagnostik hilft, die unnötige Anwendung von Antibiotika zu reduzieren (Finanzierung: Grundausstattung, ZAKF).
*Eisensupplementierung extrem kleiner Frühgeborener und Transfusionshäufigkeit* (A. Franz, M. Mihatsch, F. Pohlandt). Die Richtlinien zur Eisensupplementierung sind veraltet und berücksichtigen nicht die besonderen Bedürfnisse der kleinsten Frühgeborenen. In einer prospektiven, randomisierten Studie wurde gezeigt, dass kleine Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1300g von einer sehr frühen Eisensupplementierung

profitieren [4]. Unter früher Eisensupplementierung müssen diese kleinsten Frühgeborenen nach dem 14. Lebenstag weniger transfundiert werden. Optimales supportives Management und restriktive Transfusionsrichtlinien scheinen dabei den Einsatz von Erythropoietin zur Behandlung der Frühgeborenenanämie unnötig zu machen [5] (Finanzierung: Grundausstattung).

*Der Einfluss von Spontanatmung auf die Hämodynamik während partieller Flüssigkeitsbeatmung* (A. Franz, H. Hummler, F. Pohlandt). An lungengesunden Kaninchen und Kaninchen mit Surfactantmangel (ARDS-Modell) wurde in einer randomisierten Cross-over Studie gezeigt, dass die Erhaltung von Spontanatmung unterstützt durch proportional assistierte Beatmung im Vergleich zu kontrollierter Beatmung und Muskelparalyse das Herzminutenvolumen und den Sauerstofftransport während PLV signifikant erhöht [6] (Finanzierung: DFG Hu 793/1-1, Hu 793/1-2).

*Spontanatmung während partieller Flüssigkeitsbeatmung* (H. Hummler, U. Thome, F. Pohlandt)*:* Ziel war die Erforschung des Einflusses von erhaltener Spontanatmung während partieller Flüssigkeitsbeatmung auf den Gasaustausch und die Hämodynamik von Versuchstieren mit und ohne schwere Lungenerkrankung [7] (Finanzierung: DFG Hu 793/1-1, Hu 793/1-2).

*Supplementierung von extrem kleinen Frühgeborenen mit Östradiol und Progesteron* (A. Trotter, F. Pohlandt): Der Mutterkuchen produziert während der Schwangerschaft steigende Mengen an Östradiol und Progesteron, denen auch der Fetus ausgesetzt ist. Ein zu früh geborenes Kind wird im Gegensatz zu einem Reifgeborenen zu einem viel früheren Zeitpunkt von der Versorgung mit diesen beiden Hormonen abgeschnitten. Ziel ist es, die Auswirkungen einer unmittelbar postnatal begonnenen Supplementierung von Östradiol und Progesteron auf Knochenmineralisierung, Lungenfunktion und neurologische Entwicklung bei Frühgeborenen zu untersuchen [8, 9, 10] (Finanzierung: Bausteinförderung Medizinische Fakultät Ulm, P327, DFG Tro 395/2-1).

*Spontanatmung bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter 25-29 Schwangerschaftswochen* (W. Lindner, S. Voßbeck, H. Hummler, F. Pohlandt). Eine retrospektive Studie zeigte bei FG mit Geburtsgewicht < 1000g eine Abnahme der Beatmungshäufigkeit im Kreißsaal von 84% (1994) auf 40% (1996) [11]. In einer kontrollierten randomisierten Studie wird untersucht, ob eine geänderte Erstversorgung für diese Änderung ursächlich ist: 1-3 druckkontrollierte Blähmanöver der Lunge über Rachentubus (Dauer 15 sec) werden gegen hochfrequente Atemzüge mit kurzer Inspirationszeit getestet. Primäres Zielkriterium: Intubationsinzidenz in den ersten 48 Stunden (Finanzierung: ZAKF P.575).

*Enterale Ernährung von sehr kleinen Frühgeborenen* (W. Mihatsch, F. Pohlandt). Ziel war die Verbesserung und Standardisierung der enteralen Ernährung von sehr kleinen Frühgeborenen unter besonderer Berücksichtigung von Protein Hydrolysat Nahrungen in kontrollierten randomisierten klinischen Studien [12, 13] (Finanzierung: Grundausstattung).

*Funktionelle Residualkapazität Frühgeborener* (U. Thome, F. Pohlandt). Die funktionelle Residualkapazität (FRC) bestimmt entscheidend die Gasaustauschfläche der Lunge und damit die Sauerstoffaufnahme. Mit Hilfe einer neuartigen Messapparatur haben wir untersucht, wie verschiedene Beatmungsparameter die FRC von beatmeten Frühgeborenen beeinflussen [14] (Finanzierung: Grundausstattung).

*Einfluss des Atemzeitverhältnisses bei Hochfrequensoszillationsbeatmung auf den intrapulmonalen Druck* (U. Thome, F. Pohlandt). In dieser tierexperimentellen Arbeit beschrieben wir als erste, wie das Verhältnis zwischen Inspirations- und Respirationszeit den mittleren Atemwegsdruck beeinflusst [15]. Ferner halfen die Ergebnisse dieser Untersuchungen bei der Auswahl eines geeigneten Oszillationsbeatmungsgerätes für die Multizenterstudie [16] (Finanzierung: DFG Th 746/1-1).

*Einfluss des mittleren Atemwegsdruckes auf das Lungenvolumen bei Hochfrequenzbeatmung* (U. Thome, F. Pohlandt). Als erste Arbeitsgruppe konnten wir das Lungenvolumen Frühgeborener unter Hochfrequenzbeatmung messen und seine Abhängigkeit vom mittleren Atemwegsdruck untersuchen [17]. Diese Studie half außerdem bei der Entwicklung einer geeigneten Beatmungsstrategie für die Multizenterstudie [16]. (Finanzierung: DFG Th 746/1-1).

*Randomisierte Studie Multizenterstudie zum Vergleich der Hochfrequenzbeatmung mit konventioneller Beatmung als primäres Beatmungsverfahren für Frühgeborene* (U. Thome, F. Pohlandt)*:* In einer Kooperation mit 5 anderen Kliniken wurden Frühgeborene mit respiratorischer Insuffizienz randomisiert mit Hochfrequenzbeatmung oder konventioneller Beatmung behandelt. Wir konnten zeigen, dass bei optimaler Anwendung beide Verfahren gleichwertig sind [16] (Finanzierung: DFG Th 746/1-1).

*Vergleich von pulmonalen Entzündungsmarkern bei Frühgeborenen mit Hochfrequenzoszillationsbeatmung oder konventioneller Beatmung* (U. Thome, F. Pohlandt)*:* In Übereinstimmung mit den klinischen Ergebnissen fanden wir auch keine biochemischen Unterschiede zwischen Frühgeborenen unter Behandlung mit Hochfrequenzbeatmung oder konventioneller Beatmung [18] (Finanzierung: DFG Th 746/1-1).

*Vergleich des Wasserhaushaltes und der Nierenfunktion in einer randomisierten Vergleichsstudie von Hochfrequenzoszillationsbeatmung mit konventioneller Beatmung* (U. Thome). In Zusammenarbeit mit dem Benjamin Franklin Klinikum in Berlin konnten wir zeigen, dass Frühgeborene bei beiden Beatmungsverfahren einen vergleichbaren Wasserhaushalt haben [19].

*Vergleich der Lungenvolumenschätzung nach Röntgenbildern mit direkter Messung* (U. Thome, F. Pohlandt). Wir fanden, dass Röntgenbilder keine verlässliche Abschätzung des Lungenvolumens zulassen [20] (Finanzierung: Grundausstattung, Geräteleihgabe der Sektion Päd. Kardiologie).
Eine *arterielle Hypotonie* (C. Gaissmaier, M. Heckmann, F. Pohlandt) ist bei Frühgeborenen vermutlich z.T. auch durch eine Nebennierenrinden-Unterfunktion bedingt [21], [22]. In einer prospektiven und randomisierten Studie erwies sich eine Dosis von 0,25 mg Dexamethason/kg als wirksam zur Behandlung einer Hypotonie [22].


[1] Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin 8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. *Pediatrics* 1999;104:447-453

[2] Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of neonatal bacterial infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:666-671

[3] Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000;106:700-706

[4] Hummler HD, A. Schulze, F. Pohlandt, U. Thome: Dynamics of breathing during partial liquid ventilation in spontaneously breathing rabbits supported by elastic and resistive unloading. *Pediatr. Res.* 47, 3:392, 2000

[5] Trotter A, Pohlandt F. The replacement of oestradiol and progesterone in very premature infants. *Ann Med* 2000;32:608-14.

[6] Trotter A, Maier L, Grill HJ, Wudy SA, Pohlandt F. 17ß-estradiol and progesterone supplementation in extremely low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 1999;45:489-93

[7] Trotter A, Maier L, Grill HJ, Kohn T, Heckmann M, Pohlandt F. Effects of postnatal estradiol and progesterone replacement in extremely preterm infants. J Clin Endocrinol Metabol 1999;84:4531-5

[8] Lindner W, Voßbeck S, Hummler H, Pohlandt F: Delivery Room Management or Extremely Low Birth Weight Infants: Spontaneous Breathing or Intubation? *Pediatrics* 1999; 103:961-967

[9] Mihatsch WA, Muche R, Pohlandt F. The renal phosphate threshold decreases with increasing postmenstrual age in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 1996;40:300-303

[10] Mihatsch WA, Pohlandt F. Protein hydrolysate formula maintains homeostasis of plasma amino acids in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29:406-410

[11] Thome U, Topfer A, Schaller P, Pohlandt F: The effect of positive endexpiratory pressure, peak inspiratory pressure, and inspiratory time on functional residual capacity in mechanically ventilated preterm infants. *Eur J Pediatr* 1998; 157:831-837

[12] Thome U, Pohlandt F: Effect of the TI/TE ratio on mean intratracheal pressure in high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 1998; 84:1520-1527

[13] Thome U, Kössel H, Lipowsky G et al: Randomized comparison of high-frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory failure [see comments]. *J Pediatr* 1999; 135:39-46

[14] Thome U, Töpfer A, Schaller P, Pohlandt F: Effects of mean airway pressure on lung volume during high-frequency oscillatory ventilation of preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1213-1218

[15] Thome U, Gotze-Speer B, Speer CP, Pohlandt F: Comparison of pulmonary inflammatory mediators in preterm infants treated with intermittent positive pressure ventilation or high frequency oscillatory ventilation. *Pediatr Res* 1998; 44:330-337

[16] Bauer K, Buschkamp S, Marcinkowski M et al: Postnatal changes of extracellular volume, atrial natriuretic factor, and diuresis in a randomized controlled trial of high-frequency oscillatory ventilation versus intermittent positive-pressure ventilation in premature infants <30 weeks gestation. *Crit Care Med* 2000; 28:2064-2068

[17] Thome U, Töpfer A, Schaller P, Pohlandt F: Comparison of lung volume measurements by antero-posterior chest X-ray and the SF6 washout technique in mechanically ventilated infants. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26:265-272

[18] Heckmann M, Wudy SA, Haack D, Pohlandt F: Reference range for serum cortisol in well preterm infants. *FETAL & NEONATAL* 1999; 81:F171-F174

[19] Heckmann M, Wudy SA, Haack D, Pohlandt F: Serum cortisol concentrations in ill preterm infants less than 30 weeks gestational age. *Acta Paediatr* 2000; 89:1098-1103

[20] Gaissmaier R., F. Pohlandt: Single-dose dexamethasone in severe arterial hypotension of preterm infants: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Pediatr* 1999; 134: 701-5

Kooperationen:
Universitäts-Frauenklinik Ulm ( Nullflussstudie/Bifidusstudie); Abteilung Klinische Chemie (Infektionsdiagnostik bei Neu- und Frühgeborenen); Dr. rer.nat. L. Maier, Apotheke des Klinikums, Prof. Dr. G. Lipowski ,Neonatologie Universitäts-Kinderpoliklinik, München (Supplementierung von extrem kleinen Frühgeborenen mit Östradiol und Progesteron); Prof. Dr. A. Schulze, Klinikum Großhadern, Abtl. Neonatologie, München (Spontanatmung während Partieller Flüssigkeitsbeatmung); Prof. Dr. B. Eickmanns, Abteilung für Mikrobiologie und Biotechnologie, Universität Ulm (Bifidusstudie)

Dissertationen:
1996 Berner, Michael Martin: Kardiopulmonale Langzeitfolgen bei ehemaligen Frühgeborenen im Vorschulalter nach Gabe eines bovinen Surfactant zur Prophylaxe des neonatalen Atemnotsyndroms
1997 Lautenbach, Michael: Haben verschiedene Definitionen der Abgrenzung zwischen stabkernigen und segmentkernigen Granulozyten einen Einfluss auf die Sensitivität des I/T-Quotienten bei der Erkennung von Neugeboreneninfektionen?
1997 Pfisterer, Anneli: Erstellung von Referenzwerten für den IT-Quotienten bei gesunden Neugeborenen nach zwei verschiedenen Definitionen für segmentkernige neutrophile Granulozyten
1998 Hanser, Thomas Christian: Der Einfluss der Gravitation auf die menschliche Kopfform
1998 Walgenbach, J.Claudius: Schmelzstrukturveränderungen und Kariesprävalenz bei ehemals zu früh geborenen Kindern
1998 Bernecker, Martin: Einfluss des Entlassgewichtes und anderer Faktoren auf die Morbidität von Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht während des 1. Jahres nach der Entlassung und Ergebnisse einer Elternumfrage
1999 Knorpp, Dagmar: Querschnittsuntersuchung zur somatischen, kognitiven und sozialen Entwicklung von extrem kleinen Frühgeborenen
1999 Schmidt, Jana: Interaktionelle Störungen bei Reifgeborenen und Vergleich zu Hochrisiko-Frühgeborenen unter 1000g Geburtsgewicht bis zum Alter von vier Jahren - eine retrospektive Studie
2000 Larsch, Franz-Josef: Untersuchung zur mittel- und langfristigen Entwicklung skoliotischer Veränderungen nach operativem Ductus Botalli-Verschluss bei Frühgeborenen

Preise:
1998 Thome, Ulrich: Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
1999 Lindner, Wolfgang: Posterpreis der Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivtherapie Spontanatmung bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter 25-29 Schwangerschaftswochen, Jahrestagung Berlin 2000

# Abteilung Augenheilkunde

## Prof. Dr. G. K. Lang

**Dr. P. Wagner**

## Sektion Konservative Retinologie

## Prof. Dr. G. E. Lang

**PD Dr. C.W. Spraul, PD Dr. J. Kampmeier**

Stichworte: Glaukom, Sklerostomie, Trabekulostomie, Er:YAG Laser, Altersbezogene Makulopathie, Retinales Pigmentepithel, Choriocapillaris, Zellkultur, Wachstumsfaktoren, Proliferative Retinopathie

*Altersbezogene Makulopathie.* Ziel dieses Projektes war es, das biochemische Zusammenspiel von retinalem Pigmentepithel und Choriocapillaris besser zu verstehen und somit Ansatzpunkte für dessen Beeinflussung zu entwickeln. Dies soll zunächst an einem Zellkulturmodell untersucht werden, wobei die verschiedenen Zellen im Sinne einer Kokultur eingebunden sind. Hierbei wird die Situation der altersbezogenen Makuladegeneration durch eine unterschiedlich geartete metabolische Belastung der Zellen des retinalen Pigmentepithels simuliert.

*Proliferative Retinopathie.* Zellproliferation und Zellmigration sind entscheidende Schritte in der Pathogenese der proliferativen Retinopathie. Die Mitogenität wird hierbei von verschiedenen extrazellulären Stimuli bestimmt wie z.B. Hormonen, Wachstumsfaktoren und Zytokinen. Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Einflusses von antiproliferativen Substanzen wie Octreotid und Steroide auf Wachstumsfaktor induzierte Proliferation und Migration von bovinen endothelialen Zellen.
*Ab externo Sklerostomie mit Stent-Implantation in der Glaukomchirurgie.* Als alternative Operationsmethode in der Glaukomtherapie ermöglicht die ab externo Sklerostomie den dosierten Kammerwasserabfluss über einen Korneoskleralkanal in den Subkonjunktivalraum. Durch Einsetzen von Platzhaltern, die Gegenstand der Untersuchung sind, sollen die vorgeformten Kanäle zu frei wählbaren Zeitpunkten freigelegt werden und zeitlich entfernt vom Lasertrauma eine narbenfreie Drainage ermöglichen.
*Intrakanaläre Trabekulostomie in der Glaukomchirurgie.* Entwicklung einer neuartigen Operationstechnik in der Therapie des Grünen Stars (Glaukom). Der erhöhte Abflusswiderstand beim primär chronischen Offenwinkelglaukom (PCOG) wird im Trabekelwerk angenommen. Die Schaffung künstlicher Kanäle im Trabekelwerk soll gezielt den Abfluss des Kammerwassers in den Schlemm´Kanal verbessern und damit den Augeninnendruck senken. Die Kanäle werden durch ein in den Schlemm´Kanal eingeführtes Laser-Trabekulostom angelegt. Der Abtrag des Trabekelwerkgewebes erfolgt durch die Strahlung eines im Infrarot-Bereich emittierenden Er:YAG-Lasers. Das Forschungsvorhaben dient der technischen Entwicklung dieser Laserstrahlapplikation, den histologischen und rasterelektronenmikroskopischen in-vitro Untersuchungen und der chirurgischen Umsetzung am Patienten.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Bausteinförderung Universität Ulm: Bedeutung von Wachstumsfaktoren für die Entwicklung der diabetischen Retinopathie (1996); Die intrakanaläre Trabekulostomie als neuer Therapieansatz in der Glaukomchirurgie (1999-2001); ZAKF Projekt: Die intrakanaläre Trabekulostomie als neuer Therapieansatz in der Glaukomchirurgie (1999-2000); Startförderung für junge Wissenschaftler (1997, 1998)
Rudolf und Clothilde Eberhardt Stiftung: Okuläre Hämodynamik der altersbezogenen Makuladegeneration (1996); Pathogenese der diabetischen Retinopathie (1997); Untersuchungen der Pathogenese der diabetischen Retinopathie im Zellkulturmodell (1999)
Basotherm-Förderkreis e.V.: Morphologische Untersuchungen zum Erbium-Yag-Laser (1996); Diabetische Retinopathie (1997)
Pharmacia und Upjohn: Okuläre Mikrozirkulation (1998); Die Rolle der Hypoxie bei altersabhängiger Makuladegeneration im Hinblick auf Sekretion von Wachstumsfaktoren (1999)
Gertrud Kusen Stiftung 1999-2000: Erforschung des retinalen Pigmentepithels bei der altersbezogenen Makuladegeneration
DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): Manipulation der Interaktion zwischen RPE und Choriocapillaris anhand eines Zellkultur-Modells zur Behandlung der AMD(1999-2001)
Bausch & Lomb: Diagnostische und therapeutische Verfahren zur Wiederherstellung der Sehkraft (1998-2000)
Herbert Funke Stiftung: Etablierung eines Zellkultur-Modells der altersbezogenen Makuladegeneration (2000-2001)

Kooperationen:
Landesforschungsschwerpunkt Baden-Württemberg (1995 - 1997): Ursache, Folgen und neue Therapieformen des Insulinmangels; Okuläre Endothelzellveränderungen bei Diabetes mellitus.
ZAKF-Projekt III Abt. InnMed I: Einfluss eines lang-wirksamen Somatostatin-Analogons (Sandostatin LAR) auf den klinischen Verlauf und die Notwendigkeit der Intervention (Laserbehandlung) bei proliferativer diabetischer Retinopathie im frühen Stadium.
Fa. Schwind: Ab externo Ablation des Trabekelwerkes mit dem Er:YAG-Laser.
Fa. Wavelight, Fa. Carl Zeiss: Korneale Ablation mit dem Er:YAG-Laser.
Fa. WEFIS-Vision: Ab externo Sklerostomie mit Stent-Implantation.
Institut für Lasertechnologien in der Medizin und Messtechnik: Glaukom-Projekte und Studien zum kornealen Abtrag mit dem Er:YAG-Laser.
Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, Ophthalmopathologisches Labor, Leitung: Prof. Dr. Hans E. Grossniklaus.
University of Southern California, Los Angeles, USA, Dept. of Ophthalmology, Doheny Eye Institute, Director: Prof. Dr. P. J. McDonnell; Gene Therapy Laboratories, Director: Prof. Dr. W. F. Anderson.

Dissertationen:
2000 Caven, Corinna (Dr. hum. biol.): Entwicklung und Progredienz der proliferativen Vitreoretinopathie unter besonderer Berücksichtigung des retinalen Pigmentepithels.

2000 Schäfer, Sabine: Experimentelle Untersuchungen zur photorefraktiven Keratektomie mit dem Erbium:YAG- und Erbium:YSGG-Laser.
1999 Ahr, WM: Charakterisierung von periokulären Primärbasaliomen und ihre Rezidivhäufigkeit nach chirurgischer Exzision.
1997 Hengstler, PO: Kohlendioxidinduzierte Veränderungen bei visuell evozierten Potentialen.
2000 Knittel, Arno J: Entwicklung eines in vitro Modells zur Charakterisierung der Kanülen-Gewebe Interaktion sowie Qualitätsbeurteilung von Kanülen in Bezug auf Gewebefragmentationen mit Korrelation zu in vivo gefundenen Ergebnissen.

Habilitationen:
1997 Spraul Christoph W.: Histologische, morphometrische, ultrastrukturelle und therapeutische Aspekte der altersbedingten Makuladegeneration, 06.1997
2000 Kampmeier Jürgen: Entwicklung der ab externo Sklerostomie und intrakanalären Trabekulostomie unter Einsatz des Excimer- und Er:YAG-Lasers als minimal invasive Operationsverfahren in der trabekulären Glaukomchirurgie, 18.07.2000

Preise:
1998 Lang G.E., Vilser W., Tobis M., Riemer T.H., Knittel A., Lang G.K.: Filmpreis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG)
1998 Spraul C.W.: MSD-Chibret International Award
1999 Amann J.: Castroview Fellow Award
1999 Lang G.K.: Achievement Award of the American Academy of Ophthalmology
2000 Spraul C.W.: Posterpreis der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft

Gastprofessoren:
1996 Vilser, Walthard, Weimar
1997 Harris, Alan, Indianapolis, USA; Schweitzer, Dietrich, Jena; Vilser, Walthart, Weimar
1998 Hiscott, Paul, Liverpool, Großbritannien
1999 Zagorski, Zbigninw Lublin, Polen; Apple, D. J. Charleston, USA

Symposien/Konferenzen:
1997 81. Württembergische Augenärztliche Tagung, Ulm, 12./13. April

# Abteilung für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

## Prof. Dr. G. Rettinger

## PD Dr. H. Riechelmann

**Prof. Dr. W. Pirsig, Prof. Dr. H.-S. Johannsen,**
**Dr. Keck, Dr. Bachor, Dr. Scheithauer**

Stichworte: Rhinologie, plastische Chirurgie, Nasenphysiologie, Konditionierung der Atemluft, Lebensqualität, Riechsinn, Transplantate, Implantate, Rhinomanometrie, akustische Rhinometrie, mukoziliarer Transport, Onkologie, Kopf-Hals-Tumoren, Tumorimmunologie, Tumorgenetik, Detoxifikationsenzyme, Genpolymorphismus, Tumortherapie, Tumorchirurgie, dendritische Zellen, Chorioallantoismembran, Elispot-Assay, FACS, MACS, Allergie, Heuschnupfen, Umweltmedizin, Nasenzytologie, Nasensekret, Umweltstaub, Genotoxizität, Comet Assay, RFLP, RT-PCR, in situ Hybridisierung, Otologie, Cochlearimplantat, Mittelohrchirurgie, Laserchirurgie, Lösemittel, Ototoxizität, Neurootologie, auditive Wahrnehmungsstörung, evozierte Potentiale

**Ästhetisch-rekonstruktive Nasenchirurgie**. Im Rahmen klinischer Studien werden unterschiedliche Transplantat- und Implantatmaterialien zur Rekonstruktion der äußeren und inneren Nase evaluiert. Erfasst werden unter anderem Material-Resorption, lokale Verträglichkeit, funktionelle Ergebnisse sowie die Patientenzufriedenheit. In einem weiteren Teilprojekt wird der histologische Aufbau der Nase anhand histologischer Schnitte 3-dimensional rekonstruiert. Rettinger G. Rekonstruktion ausgeprägter Sattelnasen. Laryngo Rhino Otol 1997;76:672-675.

[1] Mann WJ, Riechelmann H, Hinni ML. Acoustic rhinometry--predictive value in septal and turbinate surgery. Adv Otorhinolaryngol 1997;51:61-7.

Dissertationen:
Frey-Brzoska, S: Autogener Rippenknorpel bei der Septorhinoplastik
Geiger, A: 3 dimensionale Darstellung des histologischen Aufbaus der Nase

**Entwicklung und Evaluation nasaler Pharmaka**. Nasale Pharmaka gehören zu den meistverkauften Medikamenten des OTC- Marktes. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften werden systematisch erfasst. Die Beeinflussung der Ziliarfunktion wird mittels vitalzytologischer Untersuchungen erfasst; das mukoziliare Transportsystem wird mit einem modifizierten Saccharin- Dye Test evaluiert, proinflammatorische Effekte anhand immunzytologischer Untersuchungen und von Zytokinbestimmungen im Nasensekret, Veränderungen der Genexpression mittels in situ Hybridisierung und RT-PCR sowie genotoxische Wirkungen mit dem Comet-Assay.

[1] Riechelmann H, Brommer C, Hinni M, Martin C. Response of human ciliated respiratory cells to a mixture of menthol, eucalyptus oil and pine needle oil. Drug Research 1997;47(9):1035-9.
[2] Wendeler H.M., Müller J, Dieter R, Helms J.: Nasenspülung mit isotoner Emser-Salz-Lösung bei chronischer Rhinosinusitis. Oto-Rhino-Laryngologia, NOVA 7: 254 - 258, 1997.
[3] Riechelmann H: Zytologische Diagnostik. In: Klimek L, Riechelmann H, Saloga J, Mann W, Knop J: Allergologie und Umweltmedizin – Einführung in Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, S. 91-102, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1997
[4] Riechelmann H: Anatomie, Physiologie und Immunologie der Nasenschleimhaut, spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen. In: Klimek L, Riechelmann H, Saloga J, Mann W, Knop J: Allergologie und Umweltmedizin – Einführung in Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, S. 1-14, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1997

Finanzierung der Forschungsprojekte und Kooperationen:
Siemens GmbH, Bad Ems. Klinische Evaluation Nasenspülung mit Emser Sole
Pohl Boskamp KG, Hohenlockstedt: A multi-centre, randomised, placebo-controlled, double-blind, repeated dose, parallel group study to assess the efficacy and tolerability of myrtol standardized (Gelomyrtol forte – GF) in patients with chronic sinusitis, Leiter Klinische Prüfung und Studienkoordination PD Dr. Riechelmann
Febena GmbH, Köln: In vitro Testung der Ziliarverträglichkeit nasaler Formulierungen, Projektleiter: PD Dr. H. Riechelmann
Dissertationen:
Starnecker, D: Visuelle und computergestützte Auswertung immuncytochemisch markierter nasaler Zytologien – ein Methodenvergleich.
Richter, S: In vitro Ziliotoxizitätsprüfung eines Präparates zur nasalen Anwendung.

**Klinische Physiologie der Nase**: Temperaturprofil, Feuchtigkeit und Partikelfiltration in der Nase werden mittels miniaturisierter Messinstrumente an variablen Stellen der Nasenhöhle während der Atmung bestimmt. Die Messgeräte sind zum Einsatz bei Probanden und Patienten geeignet. Mit ihnen können Klimaparameter der Nase unter physiologischen Bedingungen sowie vor und nach Applikation unterschiedlicher Pharmaka gemessen werden. Auch lassen sich Messungen bei Vorliegen von Pathologien in und an der Nase durchführen. Die Ergebnisse tragen dazu bei, operative Verfahren und Pharmakotherapie der Nase zu optimieren.

[1] Keck T, Leiacker R, Heinrich A, Kühnemann S, Rettinger G. Humidity and temperature profile in the nasal cavity. Rhinology 2000;38(4):167-71.
[2] Keck T, Leiacker R, Schick M, Rettinger G, Kühnemann S. Temperatur- und Feuchteprofil der Nasenwege vor und nach Schleimhautabschwellung durch Xylometazolin. Laryngorhinootologie 2000;79(12):749-52.
[3] Keck T, Leiacker R, Meixner D, Kühnemann S, Rettinger G. Erwärmung der Atemluft in der Nase. Hno 2001;49(1):36-40.
[4] Keck T, Leiacker R, Kühnemann S, Rettinger G. Heating of air in the nasal airways in patients with chronic sinus disease before and after sinus surgery. Clin Otolaryngol 2001;26(1):53-8.
[5] Keck T, Leiacker R, Klotz M, Lindemann J, Riechelmann H, Rettinger G. Detection of particles within the nasal airways during respiration. Eur Arch Otorhinolaryngol 2000;257(9):493-7.
[6] Keck T, Leiacker R, Riechelmann H, Rettinger G. Temperature profile in the nasal cavity. Laryngoscope 2000;110(4):651-4.

Finanzierung der Forschungsprojekte: Richard und Annemarie Wolff-Stiftung, Knittlingen: Endoskopische digitale Fotodokumentation der Nasenklappenregion
Dissertationen:
Schick, M: Experimentelle Feuchtemessungen in der Nase
Meixner D: Experimentelle Temperaturmessungen in der Nase
Jaworek, J: Etablierung eines Messplatzes zur Partikelmessung in der Nase
Preise:

Keck, T et al. First Price of Clinical Reserach, European Rhinologic Society, Barcelona, 2000

**Lebensqualität und Patientenzufriedenheit nach Nasenoperationen**. In einer prospektiven Studie werden Lebensqualität und Patientenzufriedenheit vor und nach funktionell-ästhetischen Nasenoperationen untersucht. Hierbei wird auch die Verbindung zwischen persönlichem Empfinden, somatischen Beschwerden und Erwartungshaltung an die Operation evaluiert.
Kooperationen: Die Studie erfolgt in Kooperation mit der Abteilung Psychotherapie und Psychosomatische Medizin des Universitätsklinikums Ulm.

**Detoxifikationskapazität und Karzinomentstehung bei Patienten mit Kopf- Hals- Tumoren**. Tabakrauch und alkoholassoziierte Schadstoffe tragen wesentlich zur Entstehung von Kopf- Hals Karzinomen bei. Es wird untersucht, wie sich die individuelle Detoxifikationskapazität für tabakrauch- und alkoholassoziierte Schadstoffe auf das Risiko für Kopf- Hals- Karzinome auswirkt. Dabei werden die Gesamtaktivität der einzelnen Detoxifikationsenzyme mit Kinetik-Assays, die Enzymkonzentrationen im Blut mit ELISA und in Tumorgeweben mittels bildanalyse-gestützter Auswertung immunhistochemischer Schnittpräparate, die Genexpression mit RT-PCR sowie Polymorphismen mittels RFLP bestimmt. Untersucht werden derzeit unterschiedliche Detoxifikationsenzyme aus der Gruppe der Cytochrom P 450 Oxidasen, der Glutathion –S – Transferasen und 11ß-Hydroxysteroid-Dehydrongenase.

[1] Gronau S, Konig-Greger D, Rettinger G, Riechelmann H: GSTM1-Genpolymorphismus bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren. Laryngorhinootologie 79:341-4, 2000
[2] Gronau S, Koenig-Greger, Riechelmann H: Genepolymorphisms of detoxification enzymes influence susceptibility for head and neck cancer. Laryngo-Rhino-Otologie Suppl. 1:93, 2000
[3] Koenig-Greger D, Rampf J, Gronau S, Riechelmann H: Correlation of the genoty pe and the concentrations of Glutathion-S-transferase µ in peripheral blood in patients with head and neck cancer. Laryngo-Rhino-Otologie Suppl. 1:152, 2000
[4] S. Gronau, D. Koenig-Greger, J. Rampf, H. Riechelmann: Genepolymorphisms of glutathion s-Transferaseµ1 gen in patients with head and neck cancer. J. of Cancer Research and Clinical Oncology 125, Suppl. 2, 108 (1999).

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Zentrum für angewandte klinische Forschung des Universitätsklinikums Ulm: Bedeutung zellulärer Detoxifikationssysteme für Prognose und Therapie von Mundhöhlen- und Oropharynxkarzinomen.
Dissertationen:
Rampf, J: Genpolymorphismen der Glutathion- S- Transferase µ bei Patienten mit Kopf- Hals- Tumoren

**Antitumorale Wirkung autologer zytotoxischer T-Zellen nach Aktivierung mit gepulsten dendritischen Zellen - Untersuchungen an humanen Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtraktes**. Tumorgewebe des oberen Aerodigestivtrakts dienen als Modell zur Untersuchung tumorimmunologischer Phänomene. Im Rahmen dieses Projektes werden Tumorgewebe kultiviert. Aus peripherem Blut werden dendritische Zellen (DC) generiert sowie naive CD8+ Zellen isoliert. Den DCs werden apoptotische Zellen des Tumors zugegeben. Es folgt eine Kokultivierung der so gepulsten DCs mit den naiven zytotoxischen T-Zellen. Diese Zellsuspension wird dem kultivierten Tumorgewebe zugegeben und die Relation lebender zu apoptotischer Zellen im FACS ermittelt. Die Beeinflussung der Tumorzellapoptose durch unterschiedliche Substanzen kann evaluiert werden.
Finanzierung des Forschungsprojektes: Fresenius HemoCare Immune Therapy GmbH, Gräfeling
Kooperationen:
Institut für Transfusionsmedizin des Universitätsklinikum Ulm, Herr Dr. Wiesneth
Abteilung Innere Medizin III des Universitätsklinikum Ulm, Herr Dr. Schmitt
Dissertationen:
Gioroglu, C: Einfluss dendritischer Zellen auf Wachstum und Apoptose von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts ex vivo.
Gioroglu, M: Das Verhalten von Plattenepithelkarzinomen des oberen Aerodigestivtrakts auf der Chorioallantoismembran nach UVA/UVB Bestrahlung.

**Qualitätsanalyse der onkologischen Versorgung von Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich**. Im Rahmen dieses Forschungsprogramms werden zahlreiche klinische Parameter in einem Tumordokumentationssystems erfasst und Daten zur Struktur- Prozess- und Ergebnisqualität einschließlich des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ H&N 35 evaluiert. Mittels multivariater Analysen können Aussagen zur Therapieoptimierung getroffen werden.

[1] Scheithauer MO, Bohn JC, Riechelmann H: Mediansagittale Mandibulotomie bei Kopf-Hals-Tumoren. Laryngorhinootologie 79:490-7, 2000
[2] S. Gronau, H. Riechelmann, G. Rettinger: Qualitätsanalyse der onkologischen Versorgung von Patienten mit Tumoren im Kopf-Hals-Bereich. Oto Rhino Laryngologia Nova 72, 76 (1997).
[3] S. Gronau, G. Rettinger, H. Riechelmann: Qualitätsverbesserung der onkologischen Versorgung im Kopf-Hals-Bereich. HNO 46, 488 (1998).

Dissertationen:
Netzer, U: Einfluss unterschiedlicher Therapiemodalitäten auf die Lebensqualität von Patienten mit Mundhöhlen- und Mundrachenkarzinomen.
Fleiß, E: Therapieergebnisse nach strahlentherapeutischer, chirurgischer oder kombinationstherapeutischer Behandlung des Larynx- Karzinoms am Patientengut der Universitäts- HNO- Klinik Ulm.

**Pathogenese und Therapie der eosinophilen, chronisch hyperplastischen Sinusitis**. Die eosinophile, chronisch hyperplastische Sinusitis betrifft ca. 1 % der Bevölkerung moderner Industrienationen. Die Ursachen mukosa-assoziierter chronisch eosinophiler Entzündungen wie der chronisch hyperplastischen Sinusitis oder dem nicht-allergischen Asthma bronchiale sind unklar. Eine T- Zell vermittelte Entzündungsinduktion durch Glykoproteine unterschiedlicher Pilzformen wird diskutiert. Die Expression des $T_{H1}$ und $T_{H2}$ – Zytokinmusters nach Stimulation mit hydrophilen Glykoproteinen unterschiedlicher Pilzspezies wird an unterschiedlichen Zellpopulationen untersucht. Die mRNA-Expression wird nach mRNA-Isolierung mittels quantitativer RT-PCR (Light-Cycler) ermittelt. Die Zytokinbestimmung erfolgt mittels ELISA. Parallel zu diesen Untersuchungen werden Wirksamkeit und Verträglichkeit einer topischen fungostatischen Therapie bei eosinophiler, chronisch hyperplastischer Sinusitis im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie evaluiert.

[1] Hafner B, Davris S, Riechelmann H, Mann WJ, Amedee RG. Endonasal sinus surgery improves mucociliary transport in severe chronic sinusitis. Am J Rhinol 1997;11(4):271-4.
[2] Mewes T, Riechelmann H, Klimek L. Increased in vitro cysteinyl leukotriene release from blood leukocytes in patients with asthma, nasal polyps, and aspirin intolerance. Allergy 1996;51(7):506-10.
[3] Verse T, Pirsig W, Kroker BA: Obstruktive Schlafapnoe und Polyposis nasi. Laryno-Rhino-Otol, 77: 150-152, 1998.

Kooperationen: Institut für Klinische Chemie des Universitätsklinikums Ulm; Institut für Mikrobiologie der Universität Rostock, Herr Prof. Podbielski.

Dissertationen:
Habrom, M: Immunhistochemischer Nachweis dendritischer Zellen bei der chronisch hyperplastischen Sinusitis.

**Wirkung von Umweltschadstoffen auf das Zell- und Zytokinmuster der humanen Nasenschleimhaut**. Urbane Stäube sind komplexe Gemische luftgetragener organischer und anorganischer Substanzen. In epidemiologischen Untersuchungen waren entzündliche Erkrankungen der oberen Atemwege und hohe Konzentrationen urbaner Stäube assoziiert. Die proinflammatorische Wirkung einer standardisierten nasalen Exposition mit gut charakterisierten Stäuben wird in unterschiedlichen Modellen untersucht. Unter anderem werden immunzytochemische Färbungen nasaler Zytologien sowie Zytokinsekretionsmuster im Nasensekret im Rahmen von Humanexpositionsversuchen erfasst. Die Ergebnisse geben Aufschluss über mögliche akute proinflammatorische Effekte urbaner Stäube in umweltrelevanten Konzentrationen.

[1] Riechelmann H: Wirkung von Ozon und partikelförmigen Luftverunreinigungen auf die Nasenschleimhaut, Allergo Journal Suppl. 1:SA23, 1997
[2] Kienast K, Riechelmann H, Knorst M, Haffner B, Muller-Quernheim J, Schellenberg J, et al. Combined exposures of human ciliated cells to different concentrations of sulfur dioxide and nitrogen dioxide. Eur J Med Res 1996;1(11):533-6.
[3] Schafer D, Brommer C, Riechelmann H, Mann JW. In vivo and in vitro effect of ozone and formaldehyde on human nasal mucociliary transport system. Rhinology 1999;37(2):56-60.
[4] Riechelmann H. The nose versus the environment: 1982 and today. Am J Rhinol 2000;14(5):291-7.
[5] Riechelmann H. Bedeutung von Umwelt und Beruf für die Nasenschleimhaut. Laryngorhinootologie 2000;79(11):653-4.
[6] Riechelmann H, Knop J: Umweltschadstoffe. In: Klimek L, Riechelmann H, Saloga J, Mann W, Knop J: Allergologie und Umweltmedizin – Einführung in Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, S. 57-67, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1997
[7] Riechelmann H: Erkrankungen der oberen Atemwege durch Umweltschadstoffe. In: Klimek L, Riechelmann H, Saloga J, Mann W, Knop J: Allergologie und Umweltmedizin – Einführung in Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, S. 119-133, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1997

[8] Deutschle T, Schopohl N, Thess B, Riechelmannn H: Wirkung von Inertstäuben auf das Zytokinmuster im Nasensekret. Allergologie 22:588, 1999

Finanzierung der Forschungsprojekte:
BW-PLUS Programm Lebensgrundlage Umwelt und ihre Sicherung: ”Wirkung experimentell hergestellter Stäube auf das Zell- und Zytokinmuster der humanen Nasenschleimhaut”. ”Wirkung urbaner Stäube auf das Zell- und Zytokinmuster der humanen Nasenschleimhaut”, Projektleiter: PD Dr. Riechelmann

Dissertationen:
Thess, B: Einfluss von Inertstäuben auf das Zellmuster der humanen Nasenschleimhaut
Schopohl, N: Einfluss von Inertstäuben auf das Zytokin der humanen Nasenschleimhaut
Friemel, E: Proinflammatorischer Effekt der Gewinnung von Nasensekret
Lauterbach S:, Wirkung urbaner Stäube auf das Zytokinmuster der Nasenschleimhäute
Schmittinger, S: Immunzytochemischer Nachweis von zellulären Veränderungen in der nasalen Zytologie nach Exposition gegenüber urbanen Stäuben.

Preise:
Preis der Arbeitsgemeinschaft Klinische Immunologie, Allergologie und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie für die Arbeit: Friemel E, Deutschle T, Riechelmann H: Proinflammatorischer Effekt der Gewinnung von Nasensekret.

**Diagnostik der allergischen Rhinitis**. Die allergische Rhinitis ist die häufigste atopische Erkrankung in Europa. Die Diagnostik der perennialen allergischen Rhinitis stellt hohe differentialdiagnostische Anforderungen. Das relevante Allergenspektrum ist durch die hohe Mobilität moderner Industriegesellschaften einem ständigen Wechsel unterworfen. Deswegen wird die Sensibilisierungsprävalenz gegenüber unterschiedlichen perennialen Allergenen evaluiert. Untersucht werden unter anderem Allergene von Acariden, Glycyphagiden, Pyroglyphiden und Blattaria- Arten. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Qualitätskontrolle der allergologischen Diagnostik. Im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft klinische Immunologie Allergologie und Umweltmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals- Chirurgie wird eine überarbeitete Version des Positionspapiers zur Durchführung des nasalen Provokationstests bei Erkrankungen der oberen Atemwege erstellt. Der Optimierung der allergologischen Diagnostik unter wirtschaftlichen Gesichtspunkten dient ein Teilprojekt, das sich mit Konkordanzuntersuchungen unterschiedlicher allergologischer Testverfahren befasst.

[1] Klimek L, Dormann D, Jarman ER, Cromwell O, Riechelmann H, Reske-Kunz AB. Short-term preseasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 1999;29(10):1326-35.
[2] Klimek L, Riechelmann H, Amadee R. Eosiophil cationic protein in nasal secretions and blood serum in grass-pollen allergic rhinitis. Am J Rhinol 1996;10:319-323.
[3] Riechelmann H. Etagenwechsel und Folgeerkrankungen der allergischen Rhinitis. Laryngo-Rhino-Otol 1998;77:646-649.
[4] Riechelmann H, Klimek L: Pathophysiologie und klinische Diagnostik entzündlicher Erkrankungen der oberen Atemwege. In: Loew D, Rietbrock N: Phytopharmaka III - Forschung und klinische Anwendung, Steinkopff Verlag, Darmstadt, S. 111-134, 1997
[5] Riechelmann H, Klimek L: Nasale Provokationstestung. In: Klimek L, Riechelmann H, Saloga J, Mann W, Knop J: Allergologie und Umweltmedizin – Einführung in Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, S. 83-90, Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, 1997
[6] Riechelmann H, Klimek L, Mann W, Mohr I, Wendeler H: Nasale Allergenprovokation bei allergischer Rhinitis. Allergo J 8 (Suppl 1):35, 1999
[7] Wendeler H, Riechelmann H: Sensibilisierungsmuster von Hausstaub- und Vorratsmilben-allergikern. Allergo J 8 (Suppl 1):33, 1999

Dissertationen:
Epple, B: Konkordanz von nasalem und konjunktivalem Provokationstest.

**Laseranwendung in Mittelohrchirurgie**. Der Laser ermöglicht berührungsfreies Arbeiten an unterschiedlichen Strukturen des Ohres. Zumindest theoretisch kann durch den Laser die Präzision erhöht und das mit dem chirurgischen Eingriff am Ohr untrennbar verbundene mechanische Trauma reduziert werden. Darüber hinaus wird Laserenergie von verschiedenen Geweben unterschiedlich absorbiert, so dass in Grenzen gewebeselektives Arbeiten möglich ist. Die Sicherheit der Erbium:YAG Laseranwendung in der Mittelohrchirurgie wird im Rahmen einer Langzeitbeobachtung evaluiert und die operativen Verfahren optimiert.

[1] Orth K, Russ D, Dürr J, Hibst R, Steiner R, Beger H.G.: Thermo-controlled device for inducing deep coagulation in the liver with the Nd:YAG laser. Lasers in Surgery and Medicine 20: 149 - 156, 1997.
[2] Riechelmann H, Tholen M, Keck T, Rettinger G. Perioperative glucocorticoid treatment does not influence early post-laser stapedotomy hearing thresholds. Am J Otol 2000;21(6):809-12.
[3] Riechelmann H, Hibst R: Laserchirurgie in der Otologie. In Grevers G, Baumgartner R, Leunig A: Laser im Kopf-Hals-Bereich, Springer-Verlag, S. 65-101, 2001

Dissertationen:
Tholen, M: Einfluss perioperativer Glukocorticoidgabe auf die Hörschwelle für Knochenleitung bei der Stapesplastik

**Humane Felsenbeinhistopathologie**. Die Untersuchung histologischer Serienschnitte von humanen Felsenbeinen und Korrelation der klinischen mit den histopathologischen Befunden hat zum Ziel, die Häufigkeit von kongenitalen und erworbenen Veränderungen am menschlichen Innenohr zu erfassen. Hierdurch sollen Pathomechanismen verschiedener Innenohrerkrankungen am Menschen aufgeklärt werden. Dadurch könnten langfristig neue Therapiestrategien entwickelt werden. Aktuelle Projekte umfassen die 3D-Rekonstruktion der Gleichgewichtsorgane sowie Untersuchung zur Bedeutung der Crista utricularis inferior.

[1] Bachor E, Karmody CS. Retraktion der endolymphatischen Membranen in Felsenbeinen der Wittmaack-Sammlung und der Tufts Collection. Laryngorhinootologie 2001;80(3):132-40.
[2] Bachor E, Selig YK, Jahnke K, Rettinger G, Karmody CS. Vascular variations of the inner ear. Acta Otolaryngol 2001;121(1):35-41.
[3] Bachor E, Karmody CS. Neural hearing loss in a child with poliomyelitis: a histopathological study. J Laryngol Otol 2001;115(3):243-6.
[4] Bachor E, Sudhoff H, Litschel R, Karmody CS. The pathology of the temporal bones of a child with acquired cytomegalovirus infection: studies by light microscopy, immunohistochemistry and polymerase-chain reaction. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000;55(3):215-24.
[5] Bachor E, ten Cate WJ, Gloddek B, Ehsani N. Immunhistochemischer Nachweis von humoralen Auto-Antikörpern bei Patienten mit einer Hörminderung auf dem letzthörenden Ohr. Laryngorhinootologie 2000;79(3):131-4.
[6] Bachor E, Byahatti S, Karmody CS. New aspects in the histopathology of the cochlear aqueduct in children. Am J Otol 1999;20(5):612-20.
[7] Bachor E, Knop E, Karmody CS, Northrop C, Carranza A, Schuknecht HF. Temporal bone histopathology of Niemann-Pick disease type A. Am J Otolaryngol 1997;18(5):349-62.
[8] Bachor E, Byahatti S, Karmody CS. The cochlear aqueduct in pediatric temporal bones. Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl 1997;1:S34-8.

**Zentral auditive Wahrnehmung und Verarbeitung in Abhängigkeit vom Nahrungs- und Genussmittelverhalten sowie beruflicher Schadstoffexposition**. Chemische Noxen beeinträchtigen meist nicht gleichmäßig das gesamte auditorische System, sondern schädigen je nach Noxe bevorzugt Teilbereiche dieses Systems. Bei beruflich lösemittelexponierten Personen werden in besonderem Maße Veränderungen der ereigniskorrelierten Potentiale und der auditiven Verarbeitung und Wahrnehmung gefunden. Es zeigt sich demnach funktionell ein Schädigungsprofil, das bevorzugt die Großhirnrinden-Areale des auditorischen Systems und mit diesen verschaltete Areale betrifft. In diesem Projekt werden als psychophysische Testverfahren zur zentral auditiven Wahrnehmung und Verarbeitung unter anderem die Hörgedächtnisspanne mit Zahlen, die binaurale Summation sowie ein Hörtest mit zeit-komprimierter Sprache eingesetzt. Als objektive Parameter werden frühe akustisch evozierte Potentiale, späte akustisch evozierte Potentiale sowie ereigniskorrelierte Potentiale (Mismatch negativity , $P_{300}$) bei Personengruppen mit unterschiedlicher beruflicher Schadstoffexposition und Nahrungs-.und Genussmittelverhalten erfasst.

Dissertationen:
Smith, E: Zentral auditive Wahrnehmung und Verarbeitung in Abhängigkeit vom Nahrungs- und Genussmittelverhalten

# Sektion Rhinologie und Rhonchopathien

## Prof. Dr. W. Pirsig

**Dr. T. Verse**

Stichworte: Schlafmedizin, Schlafbezogene Atmungsstörungen, Schlafapnoe, Polygraphie, CPAP, Uvulopalatopharyngoplastik, obere Luftwege, Genioglossus-EMG, Pharynxdruckmesssonden, virtuelle Endoskopie, Schlaf-Screening, Schnarchen, Knorpelneogenese

Ziel ist die klinische Forschung auf dem Gebiet der Schlafmedizin, welche hals-nasen-ohrenärztliche Aspekte der Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen betrifft. Dabei stehen besonders Fragen im Mittelpunkt, die aus rhinologischer Sicht Bedeutung für die Schlafmedizin haben. Therapeutisch werden speziell Probleme der nasalen CPAP-Therapie und chirurgische Optionen untersucht, die die oberen Luftwege erweitern und/oder versteifen.

Rhinologisch gelang erstmals die körpereigene Umwandlung von demineralisierter boviner Knochenmatrix in Knorpel, der erfolgreich für den Verschluss einer Nasenseptumperforation bei einem neunjährigen Kind transplantiert wurde, nachdem entsprechende Vorstudien am wachsenden Kaninchen im Knorpelforschungszentrum in Rotterdam durchgeführt worden waren. Der neugebildete Knorpel ist auch nach 9jähriger Kontrolle (2000) normal integriert. In Zusammenarbeit mit der Radiologie Ulm wurden die Möglichkeiten der virtuellen Endoskopie im Vergleich zur flexiblen Endoskopie der Nasenhaupt- und -nebenhöhlen ausgelotet.

Für die Diagnostik der schlafbezogenen Atmungsstörungen wurde erstmals das von MAP/München entwickelte 7-Kanal-Polygraphiegerät ”POLY-MESAM” validiert und die Einsatzmöglichkeiten für das ambulante kardiovaskuläre Screening im Schlaf untersucht. Auf der Suche nach einem einfachen, minimal invasiven Diagnosegerät zur Erkennung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, das zeitlich und apparativ einen geringen Untersuchungsaufwand erfordert und am Tage einsetzbar ist, wurden Oberflächenelektroden der Zunge zur Messung des Genioglossus-EMG in Zusammenarbeit mit dem Institut für Angewandte Physik der Universität Innsbruck entwickelt. Ruhemuskeltonus und Frequenzspektrum des Genioglossus-EMG scheinen brauchbare Parameter für eine einfache Messapparatur zu sein, wie Dr. Verse in noch nicht publizierten Studien an 200 Personen herausfand.

Bei der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe wurde die eher geringe Bedeutung von Nasenoperationen durch klinische Studien belegt, wobei allerdings auch gezeigt werden konnte, dass eine erfolgreiche funktionelle Nasenoperation eine wichtige Voraussetzung für eine bessere Akzeptanz der nasalen CPAP-Therapie ist. Die zum Teil erheblichen Nebenwirkungen dieser CPAP-Therapie für die Nase konnten an einer größeren Patientengruppe nachgewiesen werden. Erstmals wurde auch der günstige Einfluss der alleinigen Tonsillektomie bei der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen in einer prospektiven Studie nachgewiesen. Erfolge und Nebenwirkungen der laser-assistierten Uvulopalatoplastik wurden im Rahmen der ersten Metaanalyse im Schrifttum zusammengefasst. Durch eine prospektive Studie konnte ferner gezeigt werden, dass nur eine muskelschonende Uvulopalatopharyngoplastik mit Erhalt der Uvulamuskeln, einer vor 15 Jahren in Ulm entwickelten Operationsmodifikation, keine Auswirkungen auf den Sprechklang hat.

Literatur:

[1] Pirsig W, JK Bean, H Lenders, CDA Verwoerd, HL Verwoerd-Verhoef: Cartilage transformation in a composite graft of demineralized bovine bone matrix and ear perichondrium used in a child for the reconstruction of the nasal septum. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 32, 171-181, 1995

[2] Verse T, Pirsig W: Pharynxdruckmesssonden in der Topodiagnostik der obstruktiven Schlafapnoe. HNO 45, 898-904, 1997

[3] Verse T, Junge-Hülsing B, Kroker B. Pirsig W, Zimmermann E: First results of a prospective study validating the method of ambulatory polysomnography using the Poly-Mesam unit. Sleep & Breathing 2, 56-64, 1997

[4] Verse T, Pirsig W, Kroker B: Obstruktive Schlafapnoe und verlegende Polyposis nasi. Laryngo-Rhino-Otol 77, 150-152, 1998

[5] Verse T, Pirsig W: Zur Indikation und Durchführung der Uvulopalatopharyngoplastik und der Laser-assistierten Uvulopalatopharyngoplastik. HNO 46, 553-561,1998

[6] Verse T, Lindenthaler W, Breithaupt N, Pirsig W, Kroker B: Das Genioglossus-EMG als Parameter der Früh- und Vordiagnostik der obstruktiven Schlafapnoe. Somnologie 3, 14-20, 1999

[7] Verse T, Pirsig W: Age-related changes in the epiglottis causing failure of nasal continuous positive airway pressure therapy. J Laryngol Otol 113, 1022-1025, 1999

[8] Verse T, Lehnhardt E, Pirsig, W, Junge-Hülsing B, Kroker B: Welche Nebenwirkungen hat die nächtliche kontinuierliche Überdruckbeatmung (nCPAP) bei Schlafapnoikern im Kopf-Hals-Bereich? Laryngo-Rhino-Otol 78, 491-496, 1999
[9] Verse T, Pirsig W, Junge-Hülsing B, Kroker B: Validation of the POLY-MESAM seven-channel ambulatory unit. Chest 117, 1613-1618, 2000
[10] Verse T, Pirsig W, Zimmermann E: Obstruktive Schlafapnoe beim älteren Patienten nach Tracheostomaverschluss. Dtsch med Wschr 125, 137-141, 2000
[11] Verse T, Pirsig W: Metaanalyse zur laserassistierten Uvulopalatopharyngoplastik. Laryngo-Rhino-Otol 79, 273-284, 2000
[12] Verse T, Kroker B, Pirsig W, Brosch S: Tonsillectomy as a treatment of obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. Laryngoscope 110, 1556- 1559, 2000
[13] Han P, Pirsig W, Ilgen F, Görich J, Sokiranski R: Virtual endoscopy of the nasal cavity in comparison with fiberoptic endoscopy. Eur Arch Otorhinolarngol 257, 578-583, 2000
[14] Brosch S, Matthes C, Pirsig W, Verse T: Uvulopalatopharyngoplasty changes fundamental frequency of the voice - a prospective study. J Laryngol Otol 114, 113-118, 2000
[15] Pirsig W, Verse T: Long-term results in the treatment of obstructive sleep apnea. Eur Arch Otorhinolaryngol 257, 570-577, 2000
[16] Konermann M, Lück G, Rawert B, Pirsig W: Einfluss des inhalativen, langwirksamen Beta-2-Agonisten Formoterol auf die Schlafqualität von Patienten mit Asthma bronchiale. Pneumologie 54, 104-109, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Universitäre Mittel, Industriemittel

Kooperationen:
Cartilage Research Center, ENT-University Hospital Dijkzigt, Rotterdam
Institut für Angewandte Physik der Leopold-Franzens-Universität Innsbruck
Abteilung Röntgendiagnostik, Radiologische Universitätsklinik Ulm
Schlaflabor der Medizinischen Klinik, Marienkrankenhaus Kassel

Dissertationen:
2000 Gudrun Lück: Einfluss des wirksamen beta2-Agonisten Formoterol auf die Schlafqualität von Asthma-Patienten
2000 Christiane Matthes: Der Einfluss der Uvulopalatopharyngoplastik auf den Sprechklang: eine akustische Analyse

Preise:
2000 Wolfgang Pirsig: The Life Achievement Award in Rhinology (International Rhinological Society)

# Sektion Phoniatrie und Pädaudiologie

## Prof. Dr. H.- S. Johannsen

**Dr. med. S. Brosch, Dipl.- Psych. A. Häge, Dipl.- Psych. D. Rommel**

Stichworte: Stottern, Kinder, Längsschnitt, Stimmstörungen, auditive Wahrnehmung

**Längsschnittstudie zur Entstehung und zum Verlauf kindlichen Stotterns**. Stottern im eigentlichen Sinne, und dieses stellt zahlenmäßig das Hauptproblem unter den Redeflussstörungen in der Phoniatrie und Logopädie und selbstverständlich auch in anderen sprachtherapeutischen Berufen dar, beginnt charakteristischerweise vor dem sechsten Lebensjahr und weist eine hohe spontane Remissionsquote auf. Bis zum Jugendlichenalter remittieren 60 - 70%, bis zum Erwachsenenalter etwa 80% der Betroffenen. In der Anfangsphase muss dieses Stottern von bei fast jedem Kind auftretenden Entwicklungsunflüssigkeiten abgegrenzt werden. Synonym verwandt werden Begriffe wie Entwicklungsstottern und physiologisches Stottern. Aus dieser in aller Kürze dargestellten Situation ergeben sich zwei bedeutsame Fragen, 1. die nach sicheren Unterscheidungskriterien zwischen einem beginnend chronischen Stottern und Entwicklungsunflüssigkeit, 2. die nach der prognostisch so wichtigen Aussage, welches Kind mit den klinischen Zeichen für einen chronischen Stotterverlauf in den Folgejahren remittieren wir, welches nicht.

Die Antworten auf beide aufgezeigten Fragen sind herausragend bedeutsam für die Entscheidung über die Indikation zur möglichst frühen Behandlung oder Nichtbehandlung eines unflüssig sprechenden Kindes, denn aus bisherigen Veröffentlichungen zur Therapie bei jungen stotternden Kindern ist der Trend erkennbar, dass eine Stottertherapie umso langwieriger sein wird, je größer die Zeitspanne zwischen Stotterbeginn und Therapiebeginn ist. Beiden Fragen wurde in einer Längsschnittstudie von 1992 bis 2000 nachgegangen, an der anfänglich 82, bis zum Ende dann 62 stotternde Kinder teilnahmen, die 4 ½ Jahre lang oder bis zu ihrem früheren Ausscheiden wegen Erreichen überdauernd flüssigen Sprechens durch Untersuchungen in halbjährlichen Abständen begleitet wurden. In diesen Untersuchungen wurden linguistische, kognitive, akustisch/ audiologische und stotterspezifische Aspekte wiederholt klinisch und testmäßig erfasst. Es war erwartet worden, dass das trennende Merkmal zwischen den Kindern, die innerhalb des Beobachtungszeitraumes flüssig wurden, und denen, die weiterhin stotterten, nicht gefunden werden konnte. Es konnten aber eine Reihe gefährlicher Zeichen/ Merkmale herausgearbeitet werden, die für einen chronischen Stotterverlauf sprechen. Aus mehr als 20 Arbeiten und ebenso vielen Vorträgen zu den Ergebnissen dieser Längsschnittstudie seien wenige (s.u.) repräsentativ vorgestellt.

**Stimmstörungen:** Obwohl die wissenschaftlichen Arbeitsmöglichkeiten in den vergangenen Jahren von der Längsschnittstudie absorbiert wurden, wurde das Arbeitsgebiet Stimmstörungen, besonders nach Intubation, fortgesetzt.

**Auditive Wahrnehmungsstörungen**: Ein neues Arbeitsgebiet hat sich mit auditive Wahrnehmungsstörungen/ zentrale Fehlhörigkeiten aus den klinischen Anforderungen ergeben, da bei immer mehr Kindern mit Schulversagen trotz normaler Intelligenz die Frage aufgeworfen wird, ob deren zentrale Hörverarbeitung Ursache oder Teilursache des Versagens sein könnte. Hierzu werden vorhandene Untersuchungs- und Testverfahren auf ihre Aussagefähigkeit sowohl für die Diagnose wie auch die Therapie der betroffenen Kinder überprüft, eventuell auch neue erarbeitet.

Literatur:

[1] Häge A., Rommel D., Johannsen H.S., Schulze H.: Cognitive and linguistic abilities of stuttering children. In: Hulstijn W., Peters H.F.M & Van Lieshout P.H.H.M. (Eds.). Speech Production: Motor control, brain research and fluency disorders. Elsevier, Amsterdam 1997, pp. 595-602.

[2] Rommel D., Häge A., Johannsen H.S., Schulze H.: Linguistic aspects of stuttering in childhood. In: Hulstijn W., Peters H.F.M & Van Lieshout P.H.H.M. (Eds.). Speech Production: Motor control, brain research and fluency disorders. Elsevier, Amsterdam 1997, pp. 603-610.

[3] Johannsen H.S.: Design of the longitudinal study and influence of symptomatology, heredity, sex ratio, and lateral dominance on the further development of stuttering. Proceedings 3rd World Congress on Fluency Disorders, Nyborg, 7.-11.8.2000, International Fluency Association, 2001.

[4] Rommel D.: Psycholinguisitc variables and the development of stuttering in childhood. Proceedings 3rd World Congress on Fluency Disorders, Nyborg, 7.-11.8.2000, International Fluency Association, 2001.

[5] Häge A.: Is there a link between the development of cognitive and linguistic abilities in children and the course of stuttering? Proceedings 3rd World Congress on Fluency Disorders, Nyborg, 7.-11.8.2000, International Fluency Association, 2001.

[6] Brosch S.: Stuttering in preschool children - can its length be predicted using acoustics of temporal characteristics of speech? Proceedings 3rd World Congress on Fluency Disorders, Nyborg, 7.-11.8.2000, International Fluency Association, 2001.

[7] Brosch S., Ripberger R., Johannsen H.S.: Arytenoid cartilage necrosis - a rare complication of endotracheal intubation. Anesth Analg (1996) 83:1112-1114.

[8] Brosch S., Johannsen H.S.: Clinical course of acute laryngeal trauma and associated effects on phonation. J Laryngol Otol (1999) 113:58-61.

# Abteilung Röntgendiagnostik

## Prof. Dr. H.–J. Brambs

## Prof. Dr. J. Görich

**PD Dr. E. M. Merkle, PD Dr. Andrea Rieber**
**Dr. A. J. Aschoff, Dr. Th. R. Fleiter,**
**Dr. A. Gabelmann, Dr. S. C. Krämer, Dr. Karin Nüssle**

Stichworte: Gefäßdiagnostik und -intervention, Simulation von Strömungsprofilen in Blutgefäßen, Bildgebung bei Erkrankungen des biliären Systems und der Bauchspeicheldrüse, Bildgebung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Kernspintomographie bei Erkrankungen der weiblichen Brust, funktionelle Bildgebung des Gehirns, virtuelle Endoskopie in: Nasennebenhöhlen, Rachen und Kehlkopf, Luftröhre, Dünn- und Dickdarm, Blutgefäßen, und Harnblase, Radiofrequenzthermoablation, Kontrastmittel.

*Gefäßdiagnostik und -intervention*: Unter Radiologischen Gefäßinterventionen werden Eingriffe am Gefäßsystem verstanden, die mittels Katheter von der Leiste aus, in örtlicher Betäubung durchgeführt werden können. Die geläufigste dieser Behandlungen ist die Dehnung von Engstellen mittels eines Ballons, die sogenannte Dilatation. An der Universität Ulm werden seit 1995 in Kooperation mit der Abteilung für Thorax- und Gefäßchirurgie ebenfalls Kathetertechniken für die Implantation von Prothesen der großen Brust- und Bauchschlagader eingesetzt. Für dieses Verfahren ist jedoch noch eine allgemeine Narkose erforderlich, da in der Leiste beide Beckenarterien operativ freigelegt werden müssen. Obwohl die Nachbeobachtungen für eine definitive Beurteilung der Methode noch nicht ausreichen, zeigt sich, dass das neue Verfahren insbesondere im Akutfall der Ruptur, des Einrisses einer Schlagader, ein großes Potential aufweist. Darüber hinaus lassen sich solche Gefäßprothesen, sog. Stents, nach längerer Erfahrung zur Behandlung von Einengungen in peripheren und organversorgenden Gefäßen einsetzen. Hierbei zeigen sich gute Ergebnisse und Offenheitsraten sowohl für die Beckenstrombahn, als auch für Nierenarterien. Ein weiterer klinischer Schwerpunkt ist die Behandlung von Blutungen, die anderen Verfahren, wie der Chirurgie oder der Endoskopie, nicht zugänglich sind. Die Erfolgsraten über einen kleinen Katheter durch Gewebekleber, Partikel oder Metallspiralen einen Blutungsstillstand zu erzielen betragen ca. 80% bei geringer Komplikationsrate.
Die Abteilung Röntgendiagnostik hat sich in dem Zusammenhang der Gefäßinterventionen ebenfalls ausgiebig mit der Diagnostik von Gefäßerkrankungen beschäftigt. Als sog. nicht invasive Verfahren stehen die Computer- und Kernspintomographie zur Verfügung. Durch spezielle Rechenprogramme könne auch mittels dieser Schnittbildverfahren Bilder erstellt werden, die den Gefäßverlauf insgesamt darstellen. Der Vorteil der Kernspintomographie liegt in der fehlenden Strahlenbelastung. Außerdem existieren mit der sog. Phasenkontrasttechnik und ”time of flight” Angiographie zwei Verfahren, die ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt werden. Dennoch gilt für die Magnetresonanzangiographie (MRA), dass die besten Ergebnisse nach intravenöser Kontrastmittelgabe erzielt werden können. Die hierzu verwendeten Gadoliniumpräparate sind gut verträglich und nebenwirkungsarm. Neue Forschungen beziehen sich auf die Untersuchung von mit Prothesen versorgten Patienten. Hierzu wurden sowohl klinische als auch Phantomstudien durchgeführt, die ermutigende Primärergebnisse lieferten. Die Computertomographie als Röntgenverfahren ist zwar mit einer Strahlenbelastung für den Patienten verbunden, kann jedoch alternativ in Fällen eingesetzt werden, in denen sich eine MR-Tomographie verbietet (z.B. Herzschrittmacherträger) oder eine ausgeprägte Platzangst vorliegt.
Beide Verfahren stellen bereits heute eine Alternative in der Gefäßdiagnostik dar und werden zukünftig zunehmend die invasive Katheterangiographie von der Leiste mit anschließender Bettruhe und Druckverband ablösen.
*Simulation von Strömungsprofilen in Blutgefäßen:* Durch die ständig steigende zeitliche und örtliche Auflösung der bildgebenden Verfahren sind dynamische Untersuchungen großer Körperabschnitte möglich geworden. Insbesondere die Gefäßdiagnostik mit Schnittbildverfahren hat hiervon profitiert. Gleichzeitig sind die Möglichkeiten minimal invasiver Therapien auch im Bereich der Gefäße weiterentwickelt worden. Die Ausschaltung von Aortenaneurysmen mit interventionell implantierten Prothesen ist mittlerweile ein Routineverfahren. Dennoch ist über die elastomechanischen Eigenschaften der Gefäße in Wechselwirkung mit den Prothesen wenig bekannt. Seit 1998 untersucht eine Arbeitsgruppe diese Zusammenhänge mit Hilfe von Schnittbilddatensätzen und aus technischen Anwendungen konvertierten Strömungssimulationen. Zusammenhänge zwischen Wandscherkräften und Strömungsprofilen, die mit keinem anderen Verfahren visualisierbar sind, konnten nachgewiesen werden.
*Bildgebung bei Erkrankungen des biliären Systems und der Bauchspeicheldrüse*: Eine Magnetresonanzcholangiopankreatikographie ( MRCP) ist eine nicht-invasive Darstellung des Bauchspeicheldrüsenganges und der

Gallenwege in der Magnetresonanztomographie. Krankhafte Veränderungen der Gallenwege und des Bauchspeicheldrüsenganges können unterschiedliche Ursachen haben. Diese können nur durch eine Darstellung der Gangsysteme festgestellt werden. Prinzip der MRCP-Untersuchung ist, dass bestimmte Untersuchungssequenzen ohne die zusätzliche Gabe von Kontrastmittel die mit Flüssigkeit gefüllten Gallen- und Bauchspeicheldrüsengänge abbilden. Bis vor wenigen Jahren war eine Untersuchung nur mittels einer Dünndarmspiegelung (Endoskopie) möglich. Neben einer Röntgenstrahlenbelastung hat diese Untersuchung eine Komplikationsrate von 1 - 4 % (z.B. Bauchspeicheldrüsenentzündung oder Verletzung des Gallengangsystems). Die MRCP dagegen ist eine komplikationslose Untersuchung. Es besteht keine Strahlenbelastung und es werden keine Kontrastmittel gespritzt. Einzige Einschränkung dieser Methode ist die fehlende Möglichkeit Eingriffe vorzunehmen. Dies ist weiterhin der Endoskopie vorbehalten. Während das Verfahren bei Gallensteinerkrankungen bereits etabliert ist, wird der Stellenwert der MRCP bei entzündlichen und tumorösen Erkrankungen von Gallenwegen und Bauchspeicheldrüse als Gegenstand der Forschung derzeit ermittelt.

*Kernspintomographie bei Erkrankungen der weiblichen Brust*: Bereits 1994 wurde die Kernspintomographie der weiblichen Brust (Mamma-MRT, MRM) als neues diagnostisches Verfahren in der Abt. Radiologie I eingeführt. Seitdem wurden in Zusammenarbeit mit der Frauenklinik der Universität Ulm im Wesentlichen folgende Fragestellungen wissenschaftlich bearbeitet: präoperatives Staging von Mammakarzinomen (unter neoadjuvanter Chemotherapie von Mammakarzinomen), Differentialdiagnostik gutartiger - bösartiger Mammatumoren, Differentialdiagnostik entzündlicher - tumoröser Mammaveränderungen, bei der pathologischen Sekretion, bei der Abklärung hormonell – zyklisch bedingter Kontrastmittelaufnahme von normalem Mammagewebe, beim unklaren mammographischen Befund zum Ausschluss eines Mammakarzinoms, Ausschluss eines Mammakarzinoms bei familiärer Belastung nach positivem Gentest, und Rezidivausschluss nach Mammakarzinom.

Ferner wurde experimentell zur Erforschung des Kontrastmittelverhaltens von gutartigen und bösartigen Tumoren OP-Präparate nach intraoperativer Gadoliniuminjektion MR-tomographisch untersucht. Diese Gebiete führten zu zahlreichen Publikationen und Vorträgen auf internationalen Kongressen. Ein neuer Forschungsschwerpunkt ist der Einsatz der MRM zum Rezidivausschluss nach brusterhaltender Operation unter Verwendung autologer Rekonstruktionstechniken (Latissimus-dorsi- oder TRAM-Flap).

*Bildgebung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen*: Die Kernspintomographie (MRT) ist ein hochauflösendes Schnittbildverfahren, das zudem ohne Strahlenbelastung auskommt. Dies hat in der Vergangenheit dazu geführt, dass die MRT zunehmend zur Diagnostik von komplexen perianalen Fistelsystemem eingesetzt wurde. In den Jahren 1996/1997 wurde hierzu eine klinische Studie in Zusammenarbeit mit den Abteilungen für Gastroenterologie sowie Viszeralchirurgie durchgeführt. Aufgrund der Ergebnisse gilt mittlerweile die MRT als Goldstandard, wenn eine subtile Bildgebung den Fistelverlauf insbesondere bei schwerwiegenden Fällen darstellen soll. Auch die Diagnostik von entzündlichen Dünndarmerkrankungen (M. Crohn) mittels MRT wurde intensiv bearbeitet. Die klinischen Studien in Zusammenarbeit mit der Abt. für Gastroenterologie konnten zeigen, dass die MRT bei der Diagnostik der entzündlichen Dünndarmerkrankungen den konventionellen Röntgenverfahren (Enteroklysma nach Sellink) gleichwertig ist. Zudem zeigte sich, dass die MRT bei der Diagnostik extraluminaler Veränderungen wie Fisteln zwischen den Dünndarmschlingen bzw. Abszessen im Bauchraum eindeutig den konventionellen Röntgenverfahren überlegen ist. Mittlerweile wird das konventionelle Enteroklysma nach Sellink bei Patienten mit M. Crohn in Ulm nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt. Stattdessen wird die MRT, die für die Patienten weitaus weniger belastend ist, bevorzugt.

*Funktionelle Bildgebung des Gehirns*: Mittels der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) gelingt es, nichtinvasiv und ohne ionisierende Strahlung Hirnfunktionen mit hoher räumlicher Auflösung zu lokalisieren. Dabei nutzt man die Tatsache, dass das MR-Signal des Hirngewebes vom Oxygenierungsgrad des Kapillarbluts abhängt, also den sog. Blood-oxygen-level-dependent- kurz BOLD-Effekt. In Zusammenarbeit mit der Neurochirurgie in Günzburg erfolgt die präoperative Diagnose von Hirntumorpatienten. Mittels der fMRI gelingt die Darstellung wichtiger funktioneller Hirnregionen und ihrer Relation zum Tumor, sodass unter Einbeziehung dieser Information postoperative Ausfälle weitestgehend vermieden werden können. Die Forschungsarbeit bezieht sich hierbei auf Einbeziehung weiterer, höherer kognitiver Funktionen, wie Sprache, Arbeitsgedächtnis und Orientierungsvermögen.

Mit der Abteilung Psychiatrie werden neben Patienten- und krankheitsbildbezogenen Studien auch Projekte zur Darstellung der Funktion des gesunden Gehirns verfolgt. Gegenstand der Projekte sind u.a. Informationsverarbeitung sowie Beeinflussung derselben, Fehlerverarbeitung und episodisches Gedächtnis. Mit den Abteilungen Neurologie und Psychiatrie zusammen werden Projekte bezüglich visuellem Gedächtnis und Orientierungsfähigkeit am gesunden Gehirn sowie bei verschiedenen Krankheitsbildern verfolgt.

*Virtuelle Endoskopie:* Seit 1994 wird das Verfahren der sogenannten Virtuellen Endoskopie in Ulm entwickelt. Hierbei handelt es sich um eine rechnergestützte dreidimensionale Rekonstruktion aus Schnittbilddatensätzen (CT und MRT), die dem Betrachter eine einem fiberoptischen Endoskop ähnliche perspektivische Betrachtung innerer Strukturen ermöglicht. Besonders gut lassen sich hiermit alle Hohlorgane untersuchen. Obwohl die

ersten Untersuchungen im Bereich der Luftröhre und des Tracheobronchialbaumes durchgeführt wurden, hat das Verfahren seine klinische Bedeutung im Bereich der Dickdarmdiagnostik gefunden. Hier wird es derzeit intensiv im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen eingesetzt.
*Radiofrequenzthermoablation*: Seit 1997 wurden die Möglichkeiten der Radiofrequenzablation intensiv bearbeitet. Mit diesem thermischen Verfahren können perkutan umschriebene Lebertumoren minimal invasiv behandelt werden. Vorteile des Verfahrens gegenüber anderen Therapieoptionen wie der Strahlentherapie, der Chemotherapie und der offenen Operation sind der Verzicht auf eine Vollnarkose, die kurze Verweildauer im Krankenhaus von nur 1 bis 2 Tagen, sowie die beliebige Wiederholbarkeit. Das Verfahren gilt bei palliativem Ansatz in der Leber mittlerweile als akzeptierte Alternative zu den gängigen Therapieoptionen. Die Potenz des Thermoverfahrens in anderen Organprovinzen wie etwa Gehirn, Niere, Pankreas und Knochen wird derzeit tierexperimentell sowie in Pilotstudien erforscht.
*Kontrastmittel*: In den Jahren 1996-2000 war die Abt. Radiologie I in zahlreiche Multicenterstudien und Anwendungsbeobachtungen zur Erprobung neuer Kontrastmittel für die Kernspintomographie eingebunden. Hierbei handelte es sich um Studien mit leberspezifischen Kontrastmitteln (SHU 555A (Resovist), Gadolinium-BOPTA), sowie den Einsatz von Gd-DPDP zur Diagnostik von Mammatumoren bzw. Mn-DPDP zur Diagnostik von Pankreastumoren. Ferner wurde Gd-BOPTA für die MR-Angiographie erprobt und orale Eisenpartikel für die Dünndarmdiagnostik bzw. im Rahmen von Gallengangs- und Pankreasgangdarstellungen (MRCP).

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Universitäre Mittel: Radiofrequenzthermoablation des Pankreas bei karzinomtragenden transgenen Mäusen;
Experimentelle Untersuchung zur Bioverträglichkeit von perkutan implantierten Kunststoff-Stents an Merinoschafen
DFG : Kernspintomographisch gesteuerte und überwachte Thermoablation fokaler Läsionen im Kopf-Hals-Bereich sowie der Leber im Tiermodell: Laserinduzierte versus radiofrequenzinduzierte Radiotherapie;
MRT-überwachte Radiofrequenzablation von Knochenmetastasen im Kaninchenmodell
Industriemittel folgender Firmen: Bracco Byk Gulden, Schering, Nycomed-Amersham, Pfizer, Guerbet, Goldham, Tyco – Radionics

Kooperationen:
Jonathan S. Lewin, Professor of Radiology, University Hospitals of Cleveland/Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA: Grundlagen und klinische Möglichkeiten der Radiofrequenzthermoablation
Michael M.Resch, Head of HLRS, High Performance Computing Center Stuttgart (HLRS): Grundlagen und klinische Möglichkeiten der virtuellen Realität

Dissertationen:
1996 Birk, Claudia: Infiltration und Ausdehnung von Beckentumoren in umliegende Organe und Lymphknoten
1997 Orthmann, Ralph: Multicenter open-label study of SHU 555A with a single i.v. injection in patients wit known focal liver lesions
1997 Maier, Franz: Postoperative Kontrolle von vorderen Kreuzbandplastiken mittels MRT
1997 Matusczcyk, Heinz: Einflussfaktoren auf Sensitivität und Spezifität der Mamma-MRT
1998 Eberlein, Susanne: Kernspintomographische Veränderungen an der Lendenwirbelsäule bei Patienten mit chronischer Diskopathie
1998 Wang, Yang: Die präoperative funktionelle Magnetresonanztomographie von Motorkortex und Sprachregion bei Patienten mit zerebralen Tumoren
1998 Staneczek, Oliver: In-vivo-Temperaturmessung bei Routine-Kerspinuntersuchungen.
1999 Pauls, Sandra: Präoperative Diagnostik von Pankreastumoren: Vergleich etablierter, radiologischer, nuklearmedizinischer und gastroenterologischer Untersuchungsverfahren mit intraoperativen und histologischen Befunden
1999 Grau-Wöhrle, Sandra: Wertigkeit der oralen Kontrastierung des Darmes bei der Kernspintomographie bei Patienten mit pelvinen Lymphknotenmetastasen.
1999 Saalabian, Said: Arterielle Angio-CT in der Diagnostik von Leberherden
1999 Berling, Guido: Spiral-CT-Cholangiographie in Mehrdetektortechnik vor laparoskopischer Cholecystektomie
1999 Dieudonne, geb. Bausch, Gabriele: Wertigkeit der Mamma-MRT in der Abklärung suspekter Herdbefunde in der Mamma
1999 Ullmann, geb. Fiala, Susanne: Diagnostik von Hypophysentumoren mittels MRT
2000 Wruk, Daniela: Möglichkeiten und Grenzen der Kernspintomographie als diagnostisches Verfahren bei chronisch-entzündlichen Dünndarmerkrankungen im Vergleich zur Enteroklyse

2000 Schmid, Michael: Management von Leckagen nach endovaskulärer Aoerteneaneurysmarekonstruktion
2000 Doss, Mirko: Anwendung aortaler endoluminaler Stentprothesen in Notfällen - eine retrospektive Studie

Habilitationen:
1997 Rilinger, Norbert: Dynamische Rotationsarterektomie mit einem axialen Extraktionskatheter zur Behandlung der Verschlusskrankheit der Beinarterien, 22.10.1996
1998 Rieber, Andrea: Funktionelle MRT der weiblichen Brust: Sinnvolle Anwendungsgebiete und methodische Grenzen,13.1.1998
1998 Sokiranski, Roman: Wertigkeit moderner computertomographischer Diagnoseverfahren bei Gelenkimplantaten, 10.02.1998
1999 Tomczak, Reinhard: Physiologische und Pathophysiolog. Vorgänge in der Magnetresonanztomographie: Temperatur, Diffusion und Blutoxygenierung, 26.10.1999
2000 Merkle, Elmar M.: Interventionelle Magnetresonanztomographie – Radiofrequenzthermoablation an Leber, Niere und Pankreas, 27.06.2000

Preise:
Arbeitsgruppe Radiologische Visualisierung und Simulation: @Roentgenpreis, 2000

Symposien/Konferenzen:
1996 4. Radiologisches Kolloquium: Neue Entwicklungen in der Magnetresonanztomographie, Ulm 19. April
1996 Radiologisches-Internistisches Kolloquium: Abdominaldiagnostik, Ulm 06.November
1997 Radiologisches-Internistisches Kolloquium: Thoraxdiagnostik I , Ulm 12.März
1997 Interventionelle Radiologie - Endovaskuläre Chirurgie: "State of the Art" – Symposium,Ulm, 20. - 21. Juni
1997 Radiologisches Symposium: Diagnostik und Therapie von degenerativen, entzündlichen und traumatischen Gelenkerkrankungen, Überlingen 27.-29.Juni
1997 Radiologisches-Internistisches Kolloquium: Thoraxdiagnostik II, Ulm, 23.Oktober
1998 1. Radiologie update, Florenz, 01.-05.April
1998 Neue Aspekte in der neuroradiologischen Diagnostik, Überlingen, 26. – 28. Juni
1999 2. Radiologie update, Bardolino, 24.-28.März
1999 Radiologisches Symposium: Moderne Gefäßdiagnostik und Interventionen, Neustadt, 25.-27.Juni
2000 3. Radiologie update, Bozen, 05.-09.April
2000 Radiologisches Symposium: Bildgebende Diagnostik in der Hals – Nasen – Ohrenheilkunde Überlingen, 30.Juni – 02 Juli

# Abteilung Strahlentherapie

## Prof. Dr. E. M. Röttinger

## Dr. Dr. P. Suhr

## Prof. Dr. W. Nothdurft

**Dr. D. Bartkowiak, Dr. P. Blank, Dr. D. Dohr, Dr. F. Heinze,**
**Dipl.-Phys. U. Machold, Dr. P. Messer, Dipl.-Phys. J. E. Salk, Dr. E. Schneider**

Stichworte: Apoptosis, Experimentelle Radioonkologie, Ganzkörperbestrahlung, Glioblastoma, Klinische Radioonkologie, Rektumkarzinom, Repair at low doses, Skin reaction, Virtuelle Simulation, Vulvar cancer

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeiten:
[1] Bartkowiak D, Röttinger EM: Prognostische Signifikanz der proliferierenden und der apoptotischen Zellfraktion bei follikularen Non-Hodgkin-Lymphomen niederer Malignität. Strahlenther. Onkol. 1996 Sep; 172(9): 519-21.
[2] Warszawski N, Warszawski A, Bartkowiak D: Die Wirkung unterschiedlicher strahlentherapeutischer Einzeldosen aus parallele und serielle Organe. 2. Deutscher Kongress für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik. Baden-Baden, 16.-19.11.1996. Abstract: Strahlenther.Onkol. 172, Suppl. 1, 1996, 113

[3] Bartkowiak D, Röttinger EM: Stable radiobiological features in a genetically unstable glioblastoma cell line. Int. J.Radiat. Biol. 72, 1997, 313-318
[4] Röttinger EM, Salk JE, Blank P, Rau, E, Machold, U, Schneider, E: Adjustment of Dose Distribution to Likelihood of Regional Nodal Involvement in Breast Cancer - Improved Reproducibility of Set Up by a Single Isocenter for Portals treating Breast, Parasternal, Supraclavicular an Axillary Nodes. VARIAN Users Meeting, April 1997, Vilamoura, Portugal
[5] Warszawski A, Röttinger EM, Vogel R, Warszawski N: 20 MHz ultrasonic imaging for quantitative assessment and documentation of early and late postradiation skin reactions in breast cancer patients. Radiother-Oncol. 1998 Jun; 47(3): 241-7.
[6] Salk J, Blank P, Machold U, Rau E, Schneider E, Röttinger EM: Verification of Lung and Kidney Shielding in Total Body Irradiation using an EPID with Extended Image Detection Unit. 5th Intern. Workshop on Electronic Portal Imaging, Phoenix, Arizona 1998
[7] Baust H, Bartkowiak D, Moll J, Nothdurft W, Röttinger EM: Synergistic effects of topoisomerase I inhibitor topotecan with radiation in HL-60 cells. Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen und der Österreichischen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. Jena, 03.-06.10.1999. Abstract: Onkologie 22, Suppl. 1, 1999, 219
[8] Bartkowiak D, Högner S, Baust H, Nothduft W, Röttinger EM: Comparative analysis of apoptosis in HL-60 detected by annexin-V als fluorescein-diacetat. Cytometrie 37, 1999, 191-196
[9] Bartkowiak D, Nothduft W, Röttinger EM: Differential proliferation dependence of $\alpha$ and $\beta$ damage in X-irradiated Chinese Hamster cells. Strahlenther. Onkol. 175, 1999, 239-244
[10] Bartkowiak D, Högner S, Baust H, Nothduft W, Röttinger EM: Comparative analysis of apoptosis in HL60 detected by annexin-V and fluorescin-diacetate. Cytometry 37, 1999, 191-196
[11] Salk J: Calculation for effective Enhanced Dynamic Wedge Factors from segmented treatment tables for symmetric and asymmetric Photon beams: Strahlenther Onkol 176, 2000, Sondernr, 1: 129
[12] Salk J: Virtuelle Simulation der kraniospinalen Bestrahlung: verbesserte Bestrahlungsgenauigkeit und Patientenkomfort. Strahlenther Onkol 176, 2000, Sondernr, 1: 137 Online Planning of Prostatic Seed Implantation. Publikation in Vorbereitung
[13] Warszawski A, Suhr P, Warszawski N & Röttinger EM.: Radiation treatment related factors influencing outcome in vulvar cancer patients. Int.J.Gynecol.Cancer 2000, 10, 7-12
[14] Bartkowiak D, Högner S, Baust H, Nothduft W, Röttinger EM: Cell cycle and growth response of CHO cells to x-irradiation: threshhold-free repair at low doses, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 50, 2001, 221-227
[15] Röttinger EM, Salk J, Blank P, Dohr D: Ganzkörperbestrahlung im vertikalen Strahlengang mit maximaler Dosishomogenität. Radioonkologisches Seminar des Universitätsklinikums Graz, Glanz/Österreich, 18.-19.5.2001

Kooperationen:
Abteilung Innere Medizin I, Universität Ulm: Verstärkung der Strahlenwirkung in Tumorzelllinien durch chemische Modulatoren und Zytostatika (Topotecan, Gliotoxin, NF-kB- und Proteinkinase C-Inhibitoren);
Radioonkologie, Insel-Spital Bern/Schweiz: Postoperative Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom;
Department of Radiation Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston/USA: Strahlenbiologie von Glioblastomzellen

Dissertationen:
2000 Nusser, Nadine Nicole: Quantifizierung strahlendinduzierter DNA-Schäden, ihrer Reparatur und Modifikation durch den Sensitizer 5-Brom-2‘-desoxyuridin in Chinesischen Hamster- und menschlichen Glioblastomzellen in vitro

# Abteilung Nuklearmedizin

## Prof. Dr. S. N. Reske

## Sektion Kardiovaskuläre Nuklearmedizin

## Prof. Dr. J. Kotzerke

Stichworte: Zentrum für Positronen-Emissions-Tomographie mit Zyklotron, Radiochemie und zwei modernen Vollring-PET-Systemen, Messtechnik und medizinische Physik, Radioimmuntherapie, endovaskuläre Brachytherapie, Triplex-bildende Oligonukleotide

Die Forschungsaktivitäten der Abteilung haben fünf Zielrichtungen: Radiopharmazie (einschließlich PET-Radiotracer), Medizinische Physik/EDV, Neurologie, Onkologie und Kardiologie. Neben der Radioimmuntherapie wird ein weiteres neues diagnostisches und therapeutisches Konzept mit radiomarkierten Nukleotid-Sonden verfolgt: Ausbildung einer Triplexstruktur der DNA durch Oligonukleotide (welche auch mit Auger-Emittern markiert sein können) zur Vermeidung einer weiteren Replikation. Ein Forschungsverbund "Selektives Tumortargeting durch Radioimmun-, Radio-Gen- und metabolische Radiotherapie und Signalwege der Apoptoseinduktion zur internen Radiotherapie" wurde initiiert und stellt die konsequente Fortentwicklung der therapeutisch orientierten Aktivitäten im multimodalen Konzept dar. Nachfolgend einige Projekte (mit Finanzierung) aus den genannten Schwerpunkten.

Radiochemie
Antisense-Sonden zur in vivo Diagnostik (DFG);
Diagnostik und Therapiekontrolle mit PET. Teilprojekt 1: Tumorale Pharmakokinetik beim Ovarialkarzinom (BMBF, IZKF C2)
Funktionelle und metabolische Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie [$^{18}$F]Fluor-Thymidin-Analoga zur Diagnostik und Therapie-Evaluation des Pankreaskarzinoms mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) (DFG; SFB 518-B5)

[1] Hildebrandt M, Reske SN: Voraussetzungen für den Einsatz von Antisense-Diagnostika in der Nuklearmedizin. Nuklearmedizin 1996; 35: 126-131.
[2] Fenchel S, Kotzerke J, Stöhr I, Grab D, Nüssle K, Rieber A, Kreienberg R, Brambs HJ, Reske SN: Präoperative Dignitätsbeurteilung asymptomatischer Adnextumoren mittels Positronen-Emissions-Tomographie und F-18-Fluorodeoxyglukose. Nuklearmedizin 1999; 38: 101-107
[3] Shen C, Buck A, Mehrke G, Polat B, Gross H, Bachem M, Reske S: Triplex forming oligonucleotides targeted to 3'-UTR down regulates the expression of bcl-2 proto-oncogene in HeLa cells. Nucleic Acids Research 2001; 29: 622-628
[4] Seitz U, Wagner M, Vogg AT, Glatting G, Neumaier B, Greten FR, Schmid RM, Reske SN: In vivo evaluation of 5-[$^{18}$F]Fluoro-2'-deoxyuridine as tracer for positron emission tomography in a murine pancreatic cancer model. Cancer Res 2001; 61: 3853-3857

Medizinische Physik/EDV
Sensitivitätssteigerung der Detektion kleiner Tumormanifestationen durch metabolische Bildgebung mittels PET und iterativen 3D-Rekonstruktions-Verfahren (DFG; Re 741/6-1)
Iterative Bildrekonstruktion für die Positronen-Emissions-Tomographie unter korrekter Berücksichtigung von Emissions-, Transmissions- und Blankmessung (DFG; Gl 236/3-1)
Positronen-Emissions-Tomographie ohne Transmissionsmessung: Iterative schwächungskorrigierende Bildrekonstruktion (DFG; Gl 236/4-1)

[5] Glatting G., Reske SN: Treatment of Radioactive Decay in Pharmacokinetic Modeling: Influence on Parameter Estimation in Cardiac $^{13}$N-PET. Med Phys 1999, 26: 616-621.
[6] Glatting G, Wuchenauer M, Reske SN: Iterative reconstruction for attenuation correction in positron emission tomography: Maximum likelihood for transmission and blank scan. Med Phys 1999, 26: 1838-1842.
[7] Glatting G., Wuchenauer M, Reske SN: Simultaneous iterative reconstruction for emission and attenuation images in positron emission tomography. Med Phys 2000, 27: 2065-2071.

Onkologie
Auger-Elektronen-konjugierte Triplex-bildende Oligonukleotide zur Gen-Radiotherapie am Modell BCL-2-überexpremierender follikulärer Lymphome (BMBF; IZKF, C10)
Einsatz von Radioimmunkonjugaten zur Intensivierung der Konditionierung vor Stammzelltransplantation bei Patienten mit fortgeschrittenen akuten und chronischen Leukämien (Krebshilfe; 70-2388-Bu I)
Allogene Stammzelltransplantation bei Patienten mit fortgeschrittenen hämatologischen Systemerkrankungen im Alter von > 55 Jahren: Konditionierung unter Einsatz von Radioimmunkonjugaten anstelle der Ganzkörperbestrahlung (Dt. José Carreras-Stiftung)
The use of radioimmunoconjugates in the context of stem cell transplantation in paediatric patients with advanced leukemias. (Dt. José Carreras-Stiftung)
Multicenterstudie "FDG-PET zum Primärstaging des M. Hodgkin" (Sander-Stiftung 97.030.1)

[8] Stollfuß J, Glatting G, Friess H, Kocher F, Beger H, Reske SN: 2-(Fluorine-18)-Fluoro-2-Deoxy-D-Glucose-PET in detection of pancreatic cancer: value of quantitative image interpretation. Radiology 1995; 195: 339-344.
[9] Reske SN, Bares R, Büll U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher MF: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei onkologischen Fragestellungen: Ergebnisse einer interdisziplinären Konsensuskonferenz. Nuklearmedizin. 1996; 35: 42-52.
[10] Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Kotzerke J, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN: Lymphoma: Role of Whole-Body FDG-PET in Nodal Staging. Radiology 1997, 203:795-800.
[11] Guhlmann A, Storck M, Kotzerke J, Moog F, Sunder-Plassmann L, Reske SN: Lymph node staging in non-small cell lung cancer: [$^{18}$F]-FDG-PET evaluation. Thorax 1997, 52: 438-441.
[12] Reske SN, Grillenberger KG, Glatting G, Port M, Hildebrandt M, Gansauge F, Beger HG: Overexpression of glucose transporter-1 and increased FDG-uptake in pancreatic carcinoma but not in chronic mass forming pancreatitis. J Nucl Med 1997, 38: 1344-1348.
[13] Moog F, Bangerter M, Diederichs CG, Guhlmann A, Merkle E, Frickhofen N, Reske SN:Extranodal Malignant Lymphoma: Detection with FDG PET versus CT. Radiology 1998, 206: 475-481.
[14] Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Heimpel H , Reske SN: FDG-PET as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. J Clin Oncol 1998, 16: 603-609.
[15] Reske SN: Positronen-Emissions-Tomographie in der Onkologie. Deutsches Ärzteblatt 1998, 95: 1495-1497.
[16] Diederichs CG, Staib L, Glatting G, Beger HG, Reske SN: FDG-PET: Elevated Plasma Glucose Reduces both Uptake and Detection Rate of Pancreatic Malignancies. J Nucl Med 1998, 39: 1030-1033.
[17] Kotzerke J, Guhlmann A, Moog F, Frickhofen N, Reske SN: Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma. Eur J Nucl Med 1999, 26: 31-38.
[18] Schirrmeister H, Guhlmann A, Elsner K, Kotzerke J, Glatting G, Nüssle K, Reske SN: Sensitivity in detecting osseous lesions depends on anatomical localization: Planar bone scintigraphy vs. $^{18}$F-PET J Nucl Med 1999, 40: 1623-1629.
[19] Schirrmeister H, Guhlmann A, Kotzerke J, Santjohanser C, Kühn T, Messer P, Nüssle K, Reske SN: Early detection and accurate description of extend of metastatic bone disease in breast cancer with $^{18}$F-fluoride ion and positron emission tomography. J Clin Oncol 1999, 17:2381-2389.
[20] Buchmann I, Reinhardt M, Elsner K, Bunjes D, Altehoefer C, Finke J, Moser E, Glatting G, Reske SN: 2-(Fluorine-18)fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in the detection and staging of malignant lymphoma. Cancer 2001, 91: 889-899.
[21] Seitz U, Neumaier B, Glatting G, Kotzerke J, Bunjes D, Reske SN: Preparation and evaluation of the rhenium-188-labelled anti-NCA antigen monoclonal antibody BW 250/183 for radioimmunotherapy of leukemia. Eur J Nucl Med 1999, 26: 1265-1273.
[22] Kotzerke J, Glatting G, Seitz U, Neumaier B, Bunjes D, Duncker C, Dohr D, Bergmann L, Reske SN: Radioimmunotherapy for the Intensification of Conditioning Before Stem Cell Transplantation: Differences in Dosimetry and Biokinetics of 188Re- and 99mTc-Labeled Anti-NCA-95 Mabs. J Nucl Med 2000; 41: 531-537
[23] Buck A, Schirrmeister H, Guhlmann A, Diederichs C, Shen C, Buchmann I, Kotzerke J, Birk D, Mattfeld T, Reske SN: KI-67 Immunostaging in Pancreatic Cancer and Chronic Active Pancreatitis: does in vivo FDG-uptake correlate with proliferative activity? J Nucl Med 2001; 42: 721-725
[24] Reske SN, Bunjes D, Buchmann I, Seitz U, Glatting G, Neumaier B, Kotzerke J, Buck A, Martin H, Döhner H, Bergmann L: Targeted bone marrow irradiation in the conditioning of high risk leukemia prior to stem cell transplantation. Eur J Nucl Med 2001; 28(7): 807-815
[25] Bunjes D, Buchmann I, Duncker C, Seitz U, Kotzerke J, Wiesneth M, Dohr D, Stefanic M, Buck A,

von Harsdorf S, Glatting G, Grimminger W, Karakas T, Munzert G, Döhner H, Bergmann L, Reske SNN: Re-188-labeled anti-CD 66 (a,b,c,e) monoclonal antibody to intensify the conditioning regimen prior to stem cell transplantation for patiens with high-risk acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome: results of a phase I-II study. Blood 2001; 98(3): 565-572

Neurologie

Multimodales Neuroimaging höherer geistiger Leistungen und deren Pathologie (Uni Ulm intern, ZAKF, P.599)

Integration multimodaler Datensätze aus fMRT, MEG und ggf. PET in die kraniale Neuronavigation (Uni Ulm intern, ZAKF, P.605)

Synthese von Radioliganden, Modellierung und Validierung der in vivo Darstellung aktivierter Mikroglia mit Radioliganden und PET: ein quantitativer Marker für Verlaufsbeobachtungen degenerativer und entzündlicher Erkrankungen (Uni Ulm intern, ZAKF, P602).

Funktionelle Bildgebung als Prädiktor für Therapieresponse und Rehabilitationserfolg bei chronischen psychiatrischen Erkrankungen (Uni Ulm intern, ZAKF, P.604)

[26] Sperfeld AD, Collatz MB, Baier H, Schwarz J, Tatsch K, Reske SN, Joosse M, Heutink P, Ludolph AC: FTDP-17: an early-onset phenotype with parkinsonism and epileptic seizures caused by a novel mutation. Ann Neurol 1999, 46: 708-15.

[27] Gerhard A, Neumaier, B, Ries V, Tomczak R, Elitok E, Ludolph AC, Reske SN: In vivo imaging of activated microglia using [11C]PK11195 and positron emission tomography in patients after ischemic stroke. Neuroreport 2000, 11, 2957-60.

[28] Braun V, Dempf S, Tomczak R, Wunderlich A, Weller R, Richter HP: Functional cranial neuronavigation. Direct integration of fMRI and PET data. J Neuroradiol 2000, 27:157-163.

Kardiologie

Nichtinvasive Myokarddurchblutungsmessung mit Positronen-Emissions-Tomographie (PET): Ermittlung Patienten-relevanter Extraktionsfraktionen (DFG; Re 741/4-2 )

Intravasale Bestrahlung mit Rhenium-188 als Rezidivprophylaxe nach Dilatation koronarer Stenosen - Dosisfindungsstudien in vivo, Wirkungsweise und klinische Applikation (DFG; SFB 451-B6)

[29] Kotzerke J, Glatting G, van den Hoff J, Höher M, Neumaier B, Wöhrle J, Reske SN: Validation of myocardial blood flow estimation with N-13-ammonia PET by the argon inert gas technique in humans. Eur J Nucl Med 2001, 28:340-345.

[30] Kotzerke J, Rentschler M, Glatting G, Schneider E, Stabin M, Knapp FF, Reske SN:Dosimetrische Grundlagen für die endovaskuläre Therapie mit Re-188 zur Prävention der Restenose nach Angioplastie. Nuklearmedizin 1998, 37: 68-72.

[31] Kotzerke J, Fenchel S, Guhlmann A, Stabin M, Rentschler M, Knapp FF, Reske SN: Pharmacokinetics of Tc-99m-Pertechnetate and Re-188-Perrhenate after Oral Application of Perchlorate – Option of Subsequent Care Using Liquid Re-188 in a Ballooncatheter. Nucl Med Commun 1998, 19: 795-801.

[32] Kotzerke J, Hanke H, Höher M: Endovascular brachytherapy for the prevention of restenosis after angioplasty. Eur J Nucl Med 2000, 27: 223-236.

[33] Höher M, Wöhrle J, Wohlfrom M, Hanke H, Voisard R, Hombach V, Reske SN, Kotzerke J: Intracoronary beta-irradiation with a liquid rhenium-188 filled balloon - six months results from a clinical safety and feasibility study. Circulation 2000; 101: 2355-2360.

[34] Kotzerke J, Gertler R, Buchmann I, Baur R, Hombach V, Reske SN, Voisard R: Different radiosensitivity of smooth muscle cells and entothelial cells in vitro as demonstrated by irradiation from a Re-188 filled balloon catheter. Atherosclerosis 2000, 152: 35-42.

[35] Wohlfrom M, Kotzerke J, Kamenz J, Eble M, Hess B, Hombach V, Hanke H, Reske SN, Höher M: Endo-vascular irradiation with the liquid ß-emitter rhenium-188 to reduce restenosis after experimental wall injury. Cardivasc Res 2001, 49:169-176.

Dissertationen:

1997 Spülbeck, Martin: Überlagerung von MRT- und PET-Daten

1997 Pfeiffer, Elisabeth: Glucose (18FDG)-Positronen-Emissions-Tomographie vor perkutaner transluminaler Koronarangiographie zur Vorhersage der Erholung bei gestörter regionaler linksventrikulärer Funktion

1997 Betz, Angelika: Belastungs-Myokardszintigraphie nach Myokardinfarkt mit Technetium-99m-Methoxy-Isobutyl-Isonitril im Vergleich zur Koronarangiographie

1998 Port, Matthias: Glukosestoffwechsel in der Differentialdiagnostik von Pankreaskarzinom und chronischer Pankreatitis

1998 Langhammer, Christian: Bedeutung der Tc-99m-MIBI-Myokardszintigraphie nach Infarkt für die Prognose – Nachuntersuchung über einen Zeitraum von zwei Jahren

1998 Weisel, Guido: Lymphknoten-Staging bei urogenitalen Tumoren mit FDG-PET

Preise:
1998 Glatting G: Helax-Preis 1998 für den besten Vortrag ”Computer-Anwendungen in der Medizinischen Physik” zum Thema: ”Nichtinvasive Berechnung des zerebralen Blutflusses aus Daten der O-15-Wasser PET”
1999 Seitz U: Graduierten-Stipendium 1999 der Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung
2000 Buchmann, I.: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) mit der Arbeit: ”Radioimmuntherapie zur Myeloablation vor Stammzelltransplantation mit Re-188 anti-CD66a,b,c,e-Antikörper bei Hochrisiko-Leukämiepatienten”

Symposien/Konferenzen:
1997 2. Konsensus-Konferenz ”PET in der Onkologie”, Ulm, 12.09.1997
1998 ”Uniformity and Standardization of PET in Oncology and Cardiology”. A workshop under the auspices of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), Günzburg, 25.-27.06.1998
1999 37. Internationale Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, Ulm, 14.-17.04.1999

# Abteilung Psychiatrie I

## Prof. Dr. W. P. Kaschka

## Prof. Dr. V. Faust

**Prof. Dr. P.-O. Schmidt-Michel, PD Dr. T. Steinert, PD Dr. F. Keller,**
**Dr. F. König, Dr. Ch. v Hippel**

Stichworte: Affektive Erkrankungen, Schizophrenien, Psychophysiologie, Herzratenvariabilität, Psychoimmunologie, Psychopharmakologie (Drug Monitoring, Pharmakogenetik) Sozialpsychiatrie, auto- und fremdaggressives Verhalten

*Autonome Veränderungen bei psychiatrischen Erkrankungen am Beispiel der Herzratenvariabilität (HRV)*
Depressive und schizophrene Patienten unter verschiedenen Therapieregimes sowie gesunde Probanden vor und während einer Hypnosebehandlung wurden auf Veränderungen ihrer autonomen Funktionen hin untersucht. Dieses Verfahren gestattet es, somatische Störungen und psychophysiologische Reaktionen im Rahmen psychischer Erkrankungen zu erfassen und autonome Nebenwirkungen einer Psychopharmakotherapie hochempfindlich zu detektieren.

[1] Rechlin, T., Beck, G., Weis, M., Kaschka W. P.: Correlation between plasma clozapine concentration and heart rate variability in schizophrenic patients. Psychopharmacology 135: 338 – 341, 1998

*Pharmakokinetische Untersuchungen und Effekte von Psychopharmaka auf die Regulation des Körpergewichts*
Psychopharmaka gehen untereinander sowie mit einer Vielzahl anderer Medikamente relevante Interaktionen ein, die durch Erfassung der Pharmakokinetik und Aufklärung des pharmakogenetischen Hintergrundes vorausgesagt werden können (Drug Monitoring, pharmakogenetische Typisierung). Darüber hinaus werden auf verschiedenen Ebenen Effekte auf die Regulation des Körpergewichtes ausgeübt, die in der Regel unerwünscht sind. Das Projekt beschäftigt sich unter anderem mit der Aufklärung der beteiligten Mechanismen und der Entwicklung geeigneter Interventionsmöglichkeiten.

[1] Riedl,U., Barocka, A., Kolem,H., Demling,J., Kaschka, W. P., Schelp,R., Stemmler, M., Ebert, D.: Duration of lithium treatment and brain lithium concentration in patients with unipolar and schizoaffective disorder –a study with magnetic resonance spectroscopy. Biological Psychiatry 41: 844 – 850, 1997
[2] Zimmermann,U., Rechlin,T., Plaskacewicz, G.J., Barocka, A., Wildt, L., Kaschka, W. P.: Effect of naltrexone on weight gain and food craving induced by tricyclic antidepressants and lithium: an open study Biological Psychiatry 41: 747 – 749, 1997
[3] Joos, A.A.B., Frank, U.G., Kaschka, WP.: Pharmacokinetic interaction of clozapine and rifampicin in a forensic patient with an atypical mycobacterial infection. Journal of Clinical Psychopharmacology 18: 83 – 85, 1998

*Latente Schilddrüsenfunktionsstörung, Depression und Suizidalität.* Störungen der Schilddrüsenfunktion können eine kausale Rolle bei depressiven Erkrankungen mit oder ohne Suizidgefährdung spielen. Im Rahmen des Projektes werden über einen Fünfjahreszeitraum differenzierte Untersuchungen der Schilddrüsenfunktion sowie ein Screening auf Schilddrüsen-Autoantikörper am Krankengut unserer Spezialstation für depressiv Erkrankte durchgeführt.

[1] König, F., Hauger, B., von Hippel, C., Wolfersdorf, M., Kaschka, W. P.: Effect of paroxetine on thyroid hormone levels in severely depressed patients. Neuropsychobiology 42, 135 – 138, 2000

[2] König, F., von Hippel, C., Petersdorff, T., Kaschka, W. P.: Schilddrüsen-Autoantikörper bei schwer Depressiven. Acta Medica Austriaca 26: 126 – 128, 1999

*Reduktion von Gewalt und Zwang an psychiatrischen Krankenhäusern als Aspekt der Qualitätssicherung.* Im Rahmen einer Verbundstudie werden in standardisierter Form Daten zu fremdaggressiven Handlungen und Zwangsmaßnahmen in psychiatrischen Kliniken erhoben, um die Grundlage zu schaffen für kontrollierte Studien über definierte therapeutische Interventionen mit dem Ziel der Reduktion derartiger Ereignisse.

[1] Steinert, T., Sippach, T., Gebhardt RP.: How common is violence in schizophrenia despite neuroleptic treatment? Pharmacopsychiatry 33: 98 – 102, 2000

*Nichtmedikamentöse Ansätze zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien.* Auf der Grundlage eines verhaltensmedizinischen Modells werden mittels des Atembiofeedbacks Strategien zur Anfallsprävention im Sinne eines Selbstkontrollprogramms entwickelt.

[1] Kotchoubey, B., Schneider, D., Schleichert, H., Strehl, U., Uhlmann, C., Blankenhorn, V., Fröscher, W., Birbaumer, N.: Self-regulation of slow cortical potentials in epilepsy: a retrial with analysis of influencing factors. Epilepsy Research 25: 296 – 276, 1996

Finanzierung der Forschungsprojekte:
DFG (Atembiofeedback), BMBF (Kompetenznetz Schizophrenie), Universitäre Mittel (Herzratenvariabilität, Psychopharmakologie, Schilddrüsenfunktion), Forschungsmittel des Sozialministeriums (Aggression und Gewalt in der Psychiatrie)

Kooperationen:
Prof. Dr. P. Baumann, Hôspital de Cery, CH – 1008 Prilly-Lausanne: Psychopharmakologie, Drug Monitoring und Pharmakogenetik
Prof. Dr. N. Birbaumer, Institut für Psychologie der Universität Tübingen: Atembiofeedback bei Patienten mit Epilepsie
Prof. Dr. W. Gaebel, Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf: Kompetenznetz Schizophrenie
PD Dr. M. Mück-Weymann, Klinik für Psychotherapie und Psychosomatik der Universität Dresden: Autonome Funktionen bei psychiatrischen Erkrankungen.
Dr. U. Zimmermann, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße 10, 80804 München: Regulation des Körpergewichts unter Therapie mit Psychopharmaka

Dissertationen:
1996 Krüger, Matthias: Die psychiatrische Familienpflege – Charakteristika und Selektionsprozesse bei den beteiligten Familien
1997 Weithmann, Gerd: Messung von Behinderungsgraden und Suche nach Prädiktoren für häufige stationäre Krankenhausbehandlungen bei Alkoholkranken
1998 Kössinger, Ingeborg: Lebensqualität bei chronisch psychisch Kranken. Ein Vergleich zwischen Bewohnern in psychiatrischer Familienpflege und Heimbetreuung
1998 Gebhardt, Ralf-Peter: Auswirkungen von innerer Sektorisierung, teilweiser Öffnung und geschlechtlicher Mischung auf die Stationsatmosphäre in der Akutpsychiatrie
1999 Uhlmann, Carmen: Vergleich zweier Biofeedback-Verfahren zur Behandlung pharmakoresistenter Epilepsien
1999 Leherr, Herbert: Geschichte der psychiatrischen Krankenpflege 1900 bis 1933
2000 Wiebe, Christian: Fremd- und selbstgerichtete Aggressivität bei einer retrospektiv untersuchten Erstaufnahmestichprobe von 138 Patienten mit schizophrenen und schizoaffektiven Psychosen

Habilitationen:
1997 Keller, Ferdinand: Der Einfluss von Lebensereignissen auf den Verlauf depressiver Erkrankungen
1997 Steinert, Tilman: Aggressives Verhalten bei Schizophrenen – Häufigkeit und Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf

Preise:
1998 Steinert, Tilman; Onnen, Veronika; Wölfle, Manfred: Lilly Schizophrenia Reintegration Award

1999 Schmidt-Michel, Paul-Otto: Lilly Schizophrenia Reintegration Award

Symposien/Konferenzen:
1996 Weissenauer Psychiatrie-Tage ”Depressionsbehandlung heute – 20 Jahre Weissenauer Depressionsstation”

# Abteilung Psychiatrie III

## Prof. Dr. Dr. M. Spitzer

## Dr. Dr. H. Walter

**PD. Dr. J. Unger**

Stichworte. Kognitive Neurowissenschaft, Psychiatrie, Neuropsychologie, bildgebende Methoden, Elektroenzephalographie, funktionelle und strukturelle Magnetresonanztomographie, funktionelle und statische Positronen-Emissions-Tomographie, Neuronale Netze, Inferenzstatistik, Bildverarbeitung, multimodales Imaging, computergestützte Psychopathometrie, Verlaufsforschung, Therapieforschung, Fahrsimulationen, auditive und visuelle Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen, Sprache, Emotionen, Depression, Schizophrenie, Zwang, Persönlichkeitsstörungen, Essstörungen, Demenz.

Generelle Forschungsstrategie der Abteilung für Psychiatrie ist mittels kognitiv neurowissenschaftlicher Untersuchungsverfahren psychopathologische Symptome und Syndrome aufzuklären, ihre Bedingungskonstellationen zu erforschen und schließlich therapeutische Vorgehensweisen abzuleiten. Dies geschieht im Kontext des derzeitigen Erkenntnisfortschritts und im Hinblick auf die Früherkennung und das Monitoring therapeutischer Fortschritte psychiatrischer Erkrankungen. Untersucht werden mit zeitlich (EEG, TMS) und räumlich hochauflösenden (fMRT, PET) Verfahren, um nach Möglichkeit multimodal, geistige Leistungen entsprechend abzubilden. Forschungsgegenstände sind grundlegende psychische Prozesse wie Wahrnehmung, Sprachverarbeitung, Denken, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Entscheiden, Affektverarbeitung und Kontrollprozesse. Dysfunktionen der genannten Prozesse spielen bei der Auslösung und Aufrechterhaltung psychiatrischer Erkrankungen eine wesentliche Rolle.

*Strukturelle und funktionelle Bildgebung*. Die Kenntnis des zentralnervösen Substrats verschiedener psychischer Funktionen, wie z.B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis, und höhere geistige Leistungen ist zentrales Element der oben beschriebenen generellen Forschungsstrategie. Als Methode verwenden wir hierfür im wesentlichen die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT), die als nicht-invasives Verfahren die magnet-physikalischen Eigenschaften sauerstoffhaltigen Blutes ausnutzt, um funktionelle anatomische Hirnregionen während der Bearbeitung einer mentalen Aufgabe zu beobachten. Unter einem strukturellen Gesichtspunkt kann die hohe Ortsauflösung der MRT verwendet werden, um hirnvolumetrische Unterschiede zwischen gesunden und erkrankten Personen zu erforschen und mit bestimmten neuropsychologischen Leistungsparametern in Verbindung zu bringen. Die *Arbeitsgruppe Funktionelle Magnetresonanztomographie* erarbeitete eine Reihe relevanter Untersuchungsszenarien für die Funktionsbereiche Arbeitsgedächtnis, episodisches und semantisches Gedächtnis, Navigation, Entscheidungsfindung und emotionale Modulation kognitiver Leistungen. Die grundlagenorientierte Vorgehensweise wird ergänzt durch vergleichende Untersuchungen zwischen gesunden Kontrollpersonen und psychiatrischen Patienten aus den Diagnosegruppen Depression, Schizophrenie und dementielle Erkrankungen. Die *Arbeitsgruppe Positronen-Emissions-Tomographie* verwendet diese bildgebende Methode unter einem funktionellen Aspekt zur Aufklärung des neuronalen Substrates für die funktionelle Architektur des Arbeitsgedächtnis. Unter einem mehr statischen Aspekt dient diese Methode auch der Aufklärung eines lokalen Hypo- oder Hypermetabolismus bei Patienten mit depressiven Erkrankungen.

[1] Spitzer M, Brix G, Kischka U, Gückel F, Bellemann, ME, Kammer T, Gass A, Seyyedi S, Weisbrod M, Loose R, Schawartz A.: Functional magnetic resonance imaging of category-specific cortical activation: Evidence for semantic maps. Cognitive Brain Research,6, 309-319, 1998
[2] Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW. : Brain activation during human navigation: Gender different neural networks as substrate of performance. Nat Neurosciene 3, 404-408, 2000.
[3] Spitzer M, Franke B, Walter H, Büchler J, Wunderlich AP, Schwab M., Kovar K.-A., Hermle L., Grön G.:Enantio-Selective Cognitive and Brain Activation Effects of N-Ethyl-3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDE) in Humans. Neuropharmacology, 41, 263-271, 2001.

[4] Walter H, Vetter SC, Grothe J. Wunderlich AP, Hahn S, Spitzer M: The neural correlates of driving. NeuroReport, 12, 1763-1767 , 2001

*EEG.* Die räumlich hochauflösenden Methoden werden durch zeitlich hochauflösende Methoden flankiert. Hierbei werden im wesentlichen verschiedene Komponenten aus ereigniskorrelierten Potentialen als Indikatoren definierter kognitiver Prozessstadien verwendet. Die Methode wurde in letzter Zeit mit Methoden zur Quellenlokalisation der Potential erzeugenden Dipole ergänzt. Das Labor ist mit einem 64-Kanal-EEG-Verstärker ausgestattet, der eine hochauflösende Aufzeichnung der elektrischen Hirnaktivität erlaubt. Mit Hilfe eines 3D-Digitalisierungsgerätes ist es möglich, die genaue Elektrodenposition auf dem Kopf eines Probanden festzuhalten und mit dem anatomischen Bild des individuellen Gehirns aus der Magnetresonanztomographie in Zusammenhang zu bringen. Die Arbeitsgruppe *EEG und semantische Verarbeitung* erforscht die Zusammenhänge zwischen verschiedenen zeitlichen Komponenten des EEG in Hinblick auf die funktionelle Architektur des semantischen Gedächtnisses. Hierzu zählen auch Arbeiten im Bereich der semantischen und syntaktischen Satzanalyse. Die Arbeitsgruppe *EEG und Psychopathologie* baut auf den gewonnenen grundlegenden Erkenntnissen auf und untersucht entsprechend pathologische Veränderungen der generellen funktionellen Bauweise bei verschiedenen psychiatrischen Patientengruppen für die in der klinischen Verhaltensbeobachtung Veränderung der semantischen und syntaktischen Verarbeitung bekannt sind. Die Arbeitsgruppe *Exekutivfunktionen* erforscht die zerebralen Strukturen, die in die Fehlerverarbeitung und in die Reaktionsinhibition als Teilaspekte exekutiver Funktionen involviert sind. Ereigniskorrelierte Potentiale wurden hierfür aufgezeichnet. Es zeigte sich, dass beide Aspekte exekutiver Funktionen anatomisch separierbare frontale Areale aktivierten. Darüber hinaus fand sich bei schizophrenen Patienten ein Verhaltensdefizit bei der Reaktionsinhibition, das mit einem dysfunktionalen frontalen Aktivierungsmuster einher ging.

[1] Kiefer M, Weisbrod M, Kern I, Maier S, Spitzer M.: Right hemisphere activation during indirect semantic priming: Evidence from event-related potentials. Brain and Language 64, 377-408, 1998.
[2] Kiefer M, Marzinik F, Weisbrod M, Scherg M, Spitzer M.: The time course of brain activations during response inhibition: evidence from event-related potentials in a Go/Nogo task. NeuroReport, 9, 765-770, 1998
[3] Kiefer M, Spitzer M.: Time course of conscious and unconscious semantic brain activation. NeuroReport 11, 2401-2407, 2000.
[4] Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., & Spitzer, M.: Executive control is disturbed in schizophrenia: Evidence from event-related potentials in a Go/Nogo task. Biological Psychiatry, 47, 51-60, 2000

*Transkranielle Magnetstimulation.* Bei der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) werden kurzfristig und wiederholt Magnetfelder über dem Schädel erzeugt, die als elektrische Impulse den Neocortex erreichen und bei Verwendung eines hochauflösenden Neuronavigationsgeräts sehr zielgenau appliziert werden können. Die Arbeitsgruppe *TMS und Psychopathologie* setzt die repetitive TMS als Behandlungsmethode bei therapieresistenten psychiatrischen Erkrankungen ein, vor allem bei depressiven Störungen, chronisch-akustischen Halluzinationen und Konversionssyndromen. Die Arbeitsgruppe *TMS und Neuronavigation* erforscht in einer mehr grundlagenorientierten Strategie die generelle Funktionsweise der TMS, vor allem in Hinblick auf die lokalisatorische Genauigkeit der applizierten elektromagnetischen Impulse sowie deren aktivatorisches und inhibitorisches Wirkpotential in Abhängigkeit von Ausmaß, Frequenz und Dauer der Anwendung.

[1] Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C.: Die Untersuchung zentralnervöser Informationsverarbeitung mit transkranieller Magnetstimulation. Fortschr Neurol Psychiat, 68, 289-300, 2000
[2] Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt Lecuona C.: Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: low reliability of ”standard” coil positioning. Biological Psychiatry 50, 58-61, 2001.

*Neuropsychologie.* Die Erarbeitung neuropsychologischer Untersuchungsparadigmen und ihre Prüfung in klassischen Verhaltensexperimenten ist ein grundlegender und zentraler Bestandteil aller genannten räumlich und zeitlich hoch auflösenden Methoden. Komplett eigenständige Projekte zielen auf die Abbildung kognitiver Veränderungen beim Einsatz von bestimmten medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlungsverfahren sowie nach Gabe psychotroper Substanzen.

[1] Grön, G.: Auditory and visual working memory performance in patients with frontal lobe damage and in schizophrenic patients with low scores on the Wisconsin Card Sorting Test. Psychiatry Res 80, 83-96, 1998.
[2] Kubesch S, Spitzer M.: Sich laufend wohlfühlen: Aerobes Ausdauertraining bei psychisch Kranken. Nervenheilkunde, 18, 363-370, 1999
[3] Moritz S, Andersen B, Domin F, Martin T, Probsthein E, Kretschmer G, Krausz M, Naber D, Spitzer M.:

Increased automatic spreading activation in healthy subjects with elevated scores in a scale assessing schizophrenic language disturbances. Psychological Medicine 29, 161-170, 1999
[4] Spitzer M, Franke B, Walter H, Büchler J, Wunderlich AP, Schwab M., Kovar K.-A., Hermle L., Grön G.:Enantio-Selective Cognitive and Brain Activation Effects of N-Ethyl-3,4-Methylenedioxyamphetamine (MDE) in Humans. Neuropharmacology, 41, 263-271, 2001.

*Computergestützte Psychopathometrie.* In dieser Arbeitsgruppe wurde in der Vergangenheit ein Computersystem entwickelt, das in weitgehend automatisierter Form psychopathometrische Daten von Patienten erfassen kann. Damit wird es möglich, eine sehr ökonomische und engmaschige Verlaufsbeobachtung verschiedener Diagnosegruppen abzubilden und gezielt die Veränderungen einzelner Patienten in den täglichen therapeutisch-klinischen Prozess zu integrieren. Testtheoretische Güteparameter wurden etabliert. Das Projekt wurde mittlerweile auf verschiedene psychiatrische Kliniken im deutschsprachigen Raum ausgeweitet. In diesem Zusammenhang geht es auch um die Definition und Implementation eines Protokolls, das Internet gestützten Datenaustausch medizinischer und biologischer Daten zwischen kooperierenden Institutionen erlaubt und mit nationalem und europäischem Recht vereinbar ist..

[1] Freudenmann R, Viviani R, Spitzer M.: CARE: Computergestütztes Monitoring psychiatrischer Erlebnisqualität. Nervenheilkunde, 18, 504-512, 1999
[2] Freudenmann R, Spitzer M.: Computergestützte Patientenbefragungen als Grundlage für eine moderne Qualitätssicherung in der Psychiatrie. Ergebnisse einer Pilotstudie. Nervenarzt 72, 40-51, 2000.

*Neuronale Netze.* In dieser Arbeitsgruppe werden Neuronale Netzwerkmodelle definierter kognitiver Funktionen erarbeitet. Die dadurch berechenbaren Simulationen kognitiver Funktionen haben den methodischen Vorteil, dass gezielt und hypothesenorientiert bestimmte Zielparameter in diesen Netzen geändert werden können, um bestimmte Varianten psychischer Funktionen vorherzusagen. In diesem Sinne dienen sie einem allgemeinen Verständnis der funktionellen Zusammenhänge und bieten einen reichhaltigen Wissensvorrat für die Ableitung und Eingrenzung spezifischer Hypothesen, die dann mit den beschriebenen Methoden empirisch geprüft werden können.

[1] Spitzer M, Neumann M.: Noise in models of neurological and psychiatric disorders. International Journal of Neural Systems, 7, 355-361, 1996.
[2] Spitzer M.: Mind Within the Net. MIT Press, Cambridge, MA, 1999
[3] Spitzer M.: Noise-driven neuroplasticity in self-organizing feature maps: A neurocomputational model of phantom limbs. Medical Computing 14(3): 192-199, 1997
[4] Spitzer M.: Fundamentals of network modeling: neuropsychology and cognitive neuroscience. American Journal of Psychiatry, 157, 1037-8, 2000.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
**Universitäre Mittel**: Einflüsse von Satzkontexten auf das Sprachverstehen bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden (P504); Automatische und kontrollierte semantische Verarbeitungsprozesse bei schizophrenen Patienten und gesunden Probanden (P506), Multimodales Neuroimaging höherer geistiger Leistungen und deren Pathologie (P 599); Funktionelle Bildgebung als Prädiktor für Therapieresponse und Rehabilitationserfolg bei chronischen psychiatrischen Erkrankungen (P604); Ereigniskorrelierte Hirnpotentiale bei semantischen Informationsverarbeitungsprozessen: Zur psychopathologischen Differenzierung von schizophrenen Erkrankungen (P638); Die antidepressive transkranielle Magnetstimulation bezogen auf den zerebralen Stoffwechsel und funktionelle Bildgebung des Gedächtnis (P 678)
**Landesmittel vom Land Baden-Württemberg:** Adaptive Clusteranalyse und Modellierung funktioneller Aktivierung im Gehirn und ihre Anwendung bei der Untersuchung des Arbeitsgedächtnisses
**Industriemittel:**
DaimlerChrysler: verschiedene Projekte zum Thema ”Verkehrsrelevante Informationsverarbeitung”
Pharmacia & Upjohn: Bildgebung mittels PET bei Depressionen
Janssen-Cilag: CARE: Computergestütztes Monitoring psychischer Erlebnisqualitäten
Lundbeck:Emotionen, Angst, Zwang: Von der Neurobiologie zur therapeutischen Anwendung (Symposium)
Synthelabo: Einfluss des atypischen Neuroleptikums Amisulprid auf die kortikale Aktivität während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe in der funktionellen Magnetresonanztomographie

Kooperationen:
**Universität Ulm:**
Abteilung für Neurologie: Bildgebung und dementielle Erkrankungen; Abteilung Röntgendiagnostik: Bildgebung allgemein, Methodenentwicklung für Bildaufnahmen; Abteilung Neuroinformatik: Methodenentwicklung für die Auswertung funktioneller Bilder und Zeitserien; Abteilung Nuklearmedizin: funktionelle PET und Ar-

beitsgedächtnis, Depression und Hypometabolismus des Frontalhirns; Abteilung Neurochirurgie: Präoperatives Monitoring höherer geistiger Leistungen; Abteilung Psychotherapie und Psychosomatik: Einrichtung eines Graduiertenkollegs; Abteilung Medizinische Psychologie: Emotionale Modulation von kognitiven Prozessen; Abteilung Sport- und Rehabilitationsmedizin: Gestuftes Belastungstraining und exekutive Funktionen bei depressiven Patienten; Humboldt-Studienzentrum für Geisteswissenschaften: Emotionale Informationsverarbeitung

**Extern:**

DaimlerChrysler Forschungszentrum Ulm und Berlin: Neuronale Aktivität bei Mensch-Maschine-Interaktionen
Psychiatrische Klinik Christophsbad Göppingen: Neuromodulation und psychotrope Substanzen
Psychiatrische Universitätsklinik Heidelberg: Exekutive Kontrolle bei schizophrenen und depressiven Patienten
Psychiatrische Universitätsklinik Aachen: Neuromodulation und psychotrope Substanzen
Laboratory for Brain, Mind and Behavior, Princeton University, USA: Erforschung exekutiver Prozesse mittels Bildgebung und Neuronalen Netzen
Department of Neurocognition and Psychology, Maastricht, Netherlands: Bildaufnahmen und Bildverarbeitung
Institute of Psychiatry, London, UK, ScanLab (Sheffield Cognition and Neuroimaging Laboratory), UK
Essstörungen und neuronales Korrelat

Dissertationen:

1998 Kiefer, Markus: Die Organisation des semantischen Gedächtnisses
2000 Brunnmaier, Albert: Elektrophysiologie semantischer Bahnungseffekte bei gesunden und schizophrenen Versuchspersonen
2000 Freudenmann, Roland: CARE – ein neues Computersystem zum Monitoring psychiatrischer Erlebnisqualität

Symposien/Konferenzen:

1998 Workshop Funktionelle Magnetresonanztomographie, Ulm, Abt. Psychiatrie III, September
1999 Symposium Aktuelle Themen der Klinischen Psychiatrie, Ulm, Abt. Psychiatrie III, Mai
1999 Workshop Funktionelle Magnetresonanztomographie: Ulm, Abt. Psychiatrie III, September
1999 Symposium Kognitive Klinische Neurowissenschaft der Universitäten Ulm-Heidelberg, Universität Heidelberg, Abt. Psychiatrie, Dezember
2000 Workshop Funktionelle Magnetresonanztomographie: Ulm, Abt. Psychiatrie III, April
2000 Universitätskolloquium zur Schizophrenie, Ulm, Abt. Psychiatrie III, Juli

# Abteilung Psychotherapie und Psychosomatische Medizin

## Prof. Dr. H. Kächele

## Prof. Dr. F. Pfäfflin

**PD Dr. F. Lamott, PD Dr. E. Mergenthaler, Prof. Dr. F. Porzsolt,**
**PD Dr. J. von Wietersheim**

Stichworte: Beziehungsmuster, Essstörungen, Ethik, Konsiliarmedizin, Knochenmarktransplantation, Liaisonmedizin

*Beziehungsmuster und Beziehungsdiagnostik* (Prof. Dr. H. Kächele, Dr. R. W. Dahlbender, Dr. D. Pokorny). Die Erfassung von repetetiven Beziehungsmustern, psychoanalytisch als Übertragung bezeichnet, gilt als ein zentrales Konstrukt für das Verständnis von neurotischen Konflikten und den therapeutischen Umgang mit neurotischen Patienten. Sie wird seit Jahren unter grundlagenwissenschaftlichen, methodologischen und klinischen Aspekten beforscht. Das ZBKT-Verfahren (Zentrales Beziehungskonflikt-Thema nach Luborsky) ist ein erprobtes Instrument zur Erfassung inhaltlicher Übertragungsaspekte und bildet den methodischen Schwerpunkt. Es wurde mittlerweile angewandt auf eine psychodynamische Kurztherapie im Längsschnitt, eine Gruppe depressiver Patienten sowie auf das Spielverhalten einer Gruppe von kleineren Kindern. In einer DFG-geförderten grundlagen-wissenschaftlichen multizentrischen Studie (Leipzig, Ulm, Göttingen) wurde der Schweregrad der Störung der Patienten als Validierungsskriterium für dieses Instruments ermittelt.

[1] Albani C, Benninghofen D, Blaser G, Cierpka M, Dahlbender RW, Geyer M. Körner A, Pokorny D, Staats H, Kächele H: On the connection between affective evaluation of recollected relationship experiences and the severity of psychic impairment. Psychotherapy Research 9: 452-467, 1999
Finanzierung: DFG

*Essstörungen* (Prof. Dr. Kächele, Dipl.-Psych. G. Petersen-Ostroga in Zusammenarbeit mit der Forschungsstelle für Psychotherapie Stuttgart). In einer groß angelegten multizentrischen Studie wurden 1140 Bulimie- und Anorexiepatientinnen in einem zwei einhalbjährigen prospektiven Beobachtungszeitraum untersucht und evaluiert. Die Ergebnisse zeigen Hinweise für den differenten Verlauf von Anorexie und Bulimiepatienten im Hinblick auf die Rückfallprognose.

[1] Kächele H, für die Studiengruppe MZ -ESS: Eine multizentrische Studie zu Aufwand und Erfolg bei psychodynamischer Therapie von Essstörungen. Studiendesign und erste Ergebnisse. PPmP Psychother Psychosom med Psychol 49: 100-108, 1999
Finanzierung: BMBF

*Ethik und psychosozialen Aspekte der Servonen* (Dr. G. Allert Prof. Dr. Kächele). Mit einem neuen Konzept – Servonen - wurde im Rahmen des DFG-Symposiums vielfältige Aspekte von medialen Hilfskonstrukten in der Medizin untersucht. In der Nachbereitung wurde ein Buch veröffentlicht, das eine veränderte Sicht der Hilfskonstrukte in der high tech Medizin nahelegt.

[1] Allert G, Kächele H (Hrsg): Medizinische Servonen. Schattauer, Stuttgart, 2000
Finanzierung: Bosch Stiftung

*Somatische und psychosoziale Rehabilitation bei Leukämie-Erkrankungen nach Knochenmarktransplantation KMT* (Prof. Dr. H. Kächele, Dr. Dr. N. Grulke, Dr. R. Denzinger, PD Dr. V. Tschuschke). Es wurden rund 80 Erwachsene an akuter oder chronisch-myeloischer Leukämie erkrankte Patienten in die Untersuchung einbezogen, die sich zwischen Mai 1990 und Herbst 1995 an der Medizinischen Klinik der Universität Ulm einer allogenen Knochenmarktransplantation unterzogen. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ist *Kämpferische Einstellung* als Coping-Strategie, bereits vor KMT gemessen, der beste Prädiktor für Langzeitüberlebenschancen (neben der hämatologischen Einflussgröße *Stadium der Erkrankung*). Die gemessene Coping-Ressource ist statistisch unabhängig von der Variablen *Stadium der Erkrankung*.

[1] Tschuschke V, Hertenstein B, Arnold R, Denzinger R, Bunjes D, Grulke N, Heimpel H, Kächele H: Beziehungen zwischen Coping-Strategien und Langzeitüberleben bei allogener Knochenmarktransplantation- Ergebnisse einer prospektiven Studie. In: Johann B, Lange R (Hrsg) Psychotherapeutische Interventionen in der Transplantationsmedizin. Pabst Science Publishers, Lengerich, S 80-104, 1999
Finanzierung: DFG

*Frühgeburt und Bindung* (Dr. K. H. Brisch, Dipl.-Psych. A. Buchheim, Dr. G. Schmücker, Prof. Dr. H. Kächele). Der Zusammenhang von extremer Frühgeburtlichkeit und der Entwicklung einer sicheren Bindung als Funktion der mütterlichen Bindungssicherheit wurde in einer longitudinalen Beobachtungsstudie analysiert.

[1] Brisch KH, Buchheim A, Köhntop B, Kunzke D, Kächele H, Pohlandt F: Early preventive psychotherapeutic intervention program for parents after the delivery of a very small premature infant. Infant Behav Dev 19 (special ICIS issue): 356, 1996
Finanzierung: DFG

*Bewältigung der Pränatal-Diagnostik* (Prof. Dr. H. Kächele, Dipl.-Psych. D. Munz, Dr. K. H. Brisch). Diese Studie untersuchte die Auswirkung der pränatalen Diagnostik auf Angst und Coping einer großen Stichprobe von Frauen; sie zeigt, dass ca 10 % rel. hohe Angstwerte über den Verlauf der Schwangerschaft behalten und im Sinne von möglichen Mutter-Kind Komplikationen eine Risikogruppe darstellen.

[1] Brisch KH, Bemmerer-Mayer K, Munz D, Kächele H: Angst vor fetaler Fehlbildung und ihre Bewältigung. Klinische Erfahrungen aus einer empirischen prospektiven Längsschnittstudie. Int J Prenatal and Perinatal Psychology and Medicine 10: 349-363, 1998
Finanzierung: DFG

*Krisenintervention bei vorzeitigen Wehen* (Dr. K. H. Brisch, Dipl.-Psych. G. Mahler, Dipl.-Psych. I. Zimmer). Ungeklärt ist, ob bei vorzeitigen Wehen eine psychologische Intervention im Rahmen einer kontrolliert-randomisierten Studie eine nachweisbare Wirkung auf die Dauer der Schwangerschaft hat. Diese DFG-geförderte Studie versucht, diese Frage zu beantworten.

[1] Mahler G, Barth U, Grab D, Kächele H, Kreienberg R, Zimmer I, Brisch KH: Bewältigungsstrategien von Risikoschwangeren mit drohender Frühgeburt. Zentralblatt für Gynäkologie 121: 31-34, 1999
Finanzierung: DFG

Kooperationen:
Prof. Syrjala. Fred Hutchinson Cancer Center in Seattle, Medical Psychology der University of California Los Angeles (UCLA): Knochenmarktransplantation; Prof. Dr. H. Kächele Forschungsstelle für Psychotherapie, Stuttgart: Essstörungen; Prof. L. Luborsky Penn Medical School, Philadelphia, USA: Beziehungsmuster

Dissertationen:
1996 Adler, Silke: Die Veränderung der Paardynamik nach der Geburt des ersten Kindes.
1996 Gebhard, Ursula: Grenzen der Lebensqualitätsmessung - eine Pilotstudie.
1996 Kratz, Michael: Das Affektive Diktionär - Zur Funktion von Verben in der computerunterstützten Analyse des affektiven Vokabulars
1996 Muthmann, Marion: Die Wahrnehmung und Verarbeitung der postparentalen Phase durch betroffene Elternpaare. Eine retrospektive empirische Untersuchung.
1996 Zobel, Heike: Abbildung internalisierter Beziehungsmuster mit der quantitativen Einschätzung interpersoneller Themen (QUAINT-Methode).
1997 Fink, Klaus: Verfolgung und Wiedergutmachung. Psychische Dauerfolgen bei Opfern der nationalsozialistischen Verfolgung.
1997 Grünwald, Christoph Richard: Evaluation eines chirurgisch-psychotherapeutischen Modellprojekts.
1997 Kupper, Sirko : Partizipationsstrukturen im psychotherapeutischen Prozess.
1998 Allmendinger, Harald: Lebensqualität bei Patienten mit koloreaktalen Lebermetastasen unter intraarterieller Chemotherapie. Eine prospektive klinische Studie.
1998 Appel, Christian: Klientelstruktur einer universitären psychotherapeutischen Ambulanz.
1998 Barback, Claire: IIP und ZBKT - Dimensionalität und Struktur interpersonalen Verhaltens.
1998 Jung, Michael: Computergestützte Psychodiagnostik in einer psychotherapeutischen Ambulanz.
1998 Kurth, Regina: Die Selbsteinschätzung von Beziehungsmustern mit Hilfe des zwischenmenschlichen Beziehungsmuster-Fragebogens (ZMBM).
1998 Oehlschlägel-Akiyoshi, Jens: Begriffe, Methoden und Anwendung am Beispiel der Stationären Psychotherapie von Anorexia Nervosa.
1998 Specht, Björn: Abwehr und Bewältigung unmittelbar vor allogener Knochenmarktransplantation unter Differenzierung zwischen Patienten mit akuter Leukämie und chronischer myeloischer Leukämie.
1998 Zollner, Marie: Beziehungsmuster junger gesunder Frauen.
1999 Blaser, Gerd: Ein Beitrag zur Konstruktvalidierung der Methode zur Klassifikation verbalisierter Emotionen nach Dahl.
1999 Braun-Messer, Gabriele: Das zentrale Beziehungskonfliktthema im Erstinterview.
1999 Bucher, Reinhard: Das unbestimmte Subjekt "man" im Rahmen psychoanalytischer Abwehrmechanismen bei Leukämiepatienten unmittelbar vor Knochenmarktransplantation.
1999 Delft von, Nina: Compliance bei Typ1- und Typ-2-Diabetikern. Selbstbehandlungsbereiche, HbA1c-Indikator und persönlichkeitsstrukturelle Kovariaten.
1999 Sanchez Garcia, Margarita: Misteltherapie als Symbolische Heilung: Semiotische Analyse am Beispiel der Krebstherapie in der anthroposophischen Medizin.
2000 Bauer, Susanne: Musikalische Wahrnehmung, Repräsentation und Interaktion bei paranoid-schizophrenen Patienten.
2000 Buchheim, Anna: Der Zusammenhang zwischen Bindungsrepräsentation, Emotions-Abstraktionsmustern und Referentieller Aktivität.
2000 Burger, Max: Evaluation der Effektivität der Ulmer Anamnesegruppen im Studienjahr 1997/98.
2000 Fritzsche, Monica: Fokussierung in der Interpersonellen Psychotherapie (IPT).
2000 Kammerer, Ellen: Psychosomatik auf einer internistischen Station - Ergebnisse einer Halbjahreskatamnese.
2000 Kleiß, Mathias: Reliabilität des ZBKT-Ratings in Abhängigkeit von der Art des Materials: Tagtraumschilderungen vs. Beziehungsschilderungen.
2000 Krämer, Beatrice: Konzeptualisierung und Analyse von Verlaufsveränderungen bei Anorexia Nervosa und Bulimia Nervosa.
2000 Montau, Brigitte: Fallidentifikation neurotisch und psychosomatisch gestörter Patienten in acht Allgemeinpraxen einer süddeutschen Großstadt.
2000 Munz, Doro: Frühe Mutter-Kind-Interaktion nach Schwangerschaften mit erhöhtem Fehlbildungsrisiko.
2000 Schmidt, Jana: Interaktionelle Störungen bei Reifgeborenen und Vergleich zu Hochrisiko-Frühgeborenen unter 1000g Geburtsgewicht bis zum Alter von vier Jahren - eine retrospektive Studie.
2000 Schrauth, Norbert: Körperpsychotherapie und Psychoanalyse - Ein Vergleich am Beispiel Reich, Boyesen, Lowen einerseits und Ferenczi, Balint, Winnicott andererseits sowie ein Überblick über die Evaluationsforschung.

Habilitationen:
1997 Hölzer, Michael: Das Affektive Diktionär Ulm- eine Methode zur computer-unterstützten Erfassung psychotherapeutischer Emotionsverarbeitung, Mai 1997

Gastprofessoren:
Prof. Wilma Bucci, Ph.D., USA, Nov. 1996; Prof. Dr. Michael Reshetnikov, Russland, Okt. 1997
Prof. Kenneth I. Howard, Ph.D., USA, April 1997; Prof. Hariot Oster, PhD, USA, Feb. 1998
Prof. Martin Eisemann, Schweden, Juli 1999, Juni 2000; Prof. Tatjana Pushkareva, Ukraine, Mai 2000
Prof. Angela Vartanjan, Armenien, Juli 2000; Prof. Leonhard Horowitz, USA, Okt. 2000

Symposien/Konferenzen:
1997 Psychoanalytic Process Research Strategies II. 20th Ulm Workshop, Ulm, 19-21 Juni
1999 International Conference on Psychological Factors in Inflammatory Bowel Disease, Ulm, 4-5 Juni
2000 Methodology of Follow-up Studies 23th Ulm Workshop, Ulm, 19-20 Mai

# Sektion Forensische Psychotherapie

## Prof. Dr. F. Pfäfflin

**PD Dr. Franziska Lamott, Dr. T. Ross**

Stichworte: Forensische Psychotherapie- und Prognoseforschung, Trauma- und Bindungsforschung, Transsexualität

*Die prädiktive Validität bindungstheoretischer Konstrukte für die Gewaltbereitschaft bei Straftätern* (1996-2000). Zentrale Fragestellung der Untersuchung war die Verteilung von Bindungsstilen bei gewaltbereiten Straftätern. Mittels videoprotokollierter halbstandardisierter Interviews (Adult Attachment Interview, Main & Goldwyn 1985 und Interpersonal Relations Assessment, Pilkonis 1988; Strauss & Lobo 1997) wurden mit verschiedenen Auswertungsverfahren Bindungsmuster identifiziert. Förderung durch Köhler-Stiftung, Darmstadt.
[1] Ross T: Bindungsstile von gefährlichen Straftätern. Centaurus, Herbolzheim, 2001
[2] Ross T, Pfäfflin F: Bindungsstile von gefährlichen Straftätern. Persönlichkeitsstörungen, Theorie und Therapie 5 (2): 101-112, 2001

*Wirkfaktoren forensischer Psychotherapie und Schlüsselmomente im psychotherapeutischen Prozess* (1997-2000). Es wurden Psychotherapietranskripte aus Therapien in Maßregelvollzugskrankenhäusern untersucht. Förderung durch Sächsisches Staatsministerium der Justiz über Sächsischer Landesverband für soziale Rechtspflege e. V. sowie Landschaftsverband Westfalen-Lippe.
[1] Böhmer M: Forensische Psychotherapieforschung. Eine Einzelfallstudie. Centaurus, Herbolzheim, 2001
[2] Cornehl S: Gefährliche Straftäter: Identifikation von Wirkfaktoren in der Psychotherapie.Eine Pilotstudie. Diss. Biol. hum., Medizinische Fakultät, Universität Ulm, 2000

*Trauma, Beziehung und Tat. Bindungstheoretische Rekonstruktion interpersonaler Beziehungserfahrungen von Frauen, die getötet haben* (1998-2000). Die Zusammenhänge zwischen tödlichen Beziehungstaten von Frauen, früher Traumatisierung und spezifischen Bindungsrepräsentationen wurden untersucht. Die meisten Frauen wiesen frühkindliche Traumatisierungen auf, die sich in unsicheren Bindungsmustern niederschlugen. Förderung durch DFG.
[1] Lamott F, Pfäfflin F, Ross T, Sammet N, Weber M, Frevert G: Trauma, Beziehung und Tat. Bindungstheoretische Rekonstruktion interpersonaler Beziehungserfahrungen von Frauen, die getötet haben. MschrKrim 81 (4): 235-245, 1998
[2] Lamott F: Traumatische Reinszenierungen - Über den Zusammenhang von Gewalterfahrung und Gewalttätigkeit von Frauen. Recht & Psychiatrie 18 (2): 56-62, 2000
[3] Lamott F: Die Liebe ist stark wie der Tod. Über einige Aspekte weiblicher Aggressivität. In: Cierpka m, Buchheim P. Psychodynamische Konzepte. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 285-297, 2001
[4] Lamott F, Pfäfflin F: Bindungsrepräsentation von Frauen, die getötet haben. Ergebnisse der Untersuchung ”Trauma, Beziehung und Tat”. Mschkrim 84 (1): 10-24, 2001
[5] Lamott F, Fremmer-Bombik E, Pfäfflin F: Fragmentierte Bindungsrepräsentationen bei schwer traumati-

sierten Frauen. Persönlichkeitsstörungen, Theorie und Therapie 5 (2): 90-100, 2001

*Kriegserfahrung, Traumatisierung, Identität und Geschlecht* (2000-2002), in Zusammenarbeit mit der Universität Salzburg und der Fachhochschule Regensburg. Ziele des Projekts sind, die Beschädigung von Identität und Subjektivität weiblicher und männlicher Kriegsflüchtlinge aus dem ehemaligen Jugoslawien zu untersuchen und die Prozesse der Rekonstruktion von Identitäten insbesondere im Rahmen traumatherapeutischer Maßnahmen zu analysieren. Förderung durch Österreichisches Bundesministerium für Wissenschaft und Verkehr.

*Soziale Risikofaktoren bei gefährlichen forensisch-psychiatrischen Patienten* (2000-2001). Ziel ist die Einführung und Überprüfung eines computergestützten Instrumentes zur Erfassung von sozialen Risikofaktoren. Mehrere Messzeitpunkte ermöglichen eine Prozessanalyse der Entwicklung individueller Täterprofile im Rahmen klinischer Verlaufsforschung und erlauben Rückschlüsse auf die Anwendung und Modifikation spezifischer therapeutischer Interventionsstrategien. Förderung durch Ministerium für Frauen, Jugend, Familie und Gesundheit des Landes Nordrhein-Westfalen.

Dissertationen:
2000 Böhmer, Mechthild: Forensische Psychotherapieforschung: Eine Einzelfallstudie.
2000 Cornehl, Stephanie: Gefährliche Straftäter: Identifikation von Wirkfaktoren in der Psychotherapie. Eine Pilotstudie.
2000 Frädrich, Stefan: SKID-II bei Strafgefangenen. Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen im offenen Strafvollzug.
2000 Mahler, John: Entweichungen aus dem Maßregelvollzug - Gefährdung der öffentlichen Sicherheit?
2000 Roß, Thomas: Bindungsstile von gefährlichen Straftätern: Eine empirische Bestandsaufnahme.
2000 Sammet, Natalie: Frauen mit Gewalterfahrungen: Bindungsmuster und Lösungsversuche.
2000 Struben, Ulrich: Vergleichende Untersuchung autobiographischer Lebensläufe transsexueller Patienten.

Symposien/Konferenzen:
1996 Freedom and Coercion. Forensic Psychotherapy under Scrutiny. 5. Annual Meeting of the International Association for Forensic Psychotherapy, Ulm, 26. - 28. April
1997 Intoxication, Crime and the Forensic Patient. 6. International Conference of the International Association for Forensic Psychotherapy (in Koop. mit lok. Org.), London, Vereinigtes Königreich, 25. - 26. April
1997 The State of Our Art and the State of Our Science. XV Harry Benjamin International Gender Dysphoria Association Symposium (in Koop. mit lok. Org.), Vancouver, Kanada, 10. - 13. September
1998 Forensic Psychotherapy - Boundaries and Relations. 7. Annual Meeting of the International Association for Forensic Psychotherapy (in Koop. mit lok. Org.), Kopenhagen, Dänemark, 15. - 17. Mai
1999 Forensic Psychotherapy and the Public Sphere. 8. Annual Meeting of the International Association for Forensic Psychotherapy (in Koop. mit lok. Org.), Sheffield, Vereinigtes Königreich, 7. - 9. Mai
2000 Learning from Violence. 9. Annual Meeting of the International Association for Forensic Psychotherapy (in Koop. mit lok. Org.), Cambridge, Mass., USA., 27. - 30. April
2000 Looking Back/Looking Ahead: Assessment, Treatment and Research Issues for the New Millennium. 6. International Conference on the Treatment of Sexual Offenders (ICTSO) (in Koop. mit lok. Org.) Toronto, Ontario, Kanada, 28. - 31. Mai
2000 Psychotherapie und Recht. Tagung für ärztliche und psychologische Therapeuten aus Praxis und Krankenhaus. In Koop. mit der Psychotherapeutischen Klinik Stuttgart-Sonnenberg und der KHWP. Stuttgart, 26. Februar
2000 Gewalt, Sexualität und Delinquenz. Interdisziplinäre Perspektiven. In Koop. mit der Gesellschaft für Interdisziplinäre Wissenschaftliche Kriminologie (GIWK), Ulm, 31. März - 2. April

# Sektion Informatik in der Psychotherapie

## PD Dr. E. Mergenthaler

**Dipl.-Inf. K. P. Gores, Dipl.-Ing. S. Heim, Dipl.-Ing. A. Ivankovic**

Stichworte: Psychotherapie, Therapieprozess, Zyklusmodell, Textanalyse, Emotion, Abstraktion, Narrativ, Arzneimittel, halbautomatischer Wissenserwerb, Benutzerschnittstellen

*Klinische Dokumentation*. Die Dokumentation des Patientengutes sowie der erbrachten therapeutischen Leistungen sind eine wichtige Voraussetzung für die Sicherung der Struktur-, Verfahrens- und Ergebnisqualität in der ambulanten psychotherapeutischen Versorgung. Die Abteilung Psychotherapie und Psychosomatische Medizin stützt sich hierbei auf PADOS, ein modernes Datenbanksystem auf Macintosh-Computern, das im lokalen Netz der Abteilung entwickelt und betrieben wird. Mit den bisher realisierten Modulen kann die Basisdokumentation einschließlich einer standardisierten Testdiagnostik des Therapieverlaufs arbeitsplatzspezifisch für das Ambulanzsekretariat, die behandelnden Therapeutinnen und Therapeuten und die Medizinische Dokumentarin durchgeführt werden.

*Methoden der Informatik in der Prozessforschung*. Die Analyse von therapeutischen Gesprächen, Berichten über Behandlungen und von anderen Texten aus dem psychotherapeutischen Umfeld ist ein wichtiger Zweig in der empirischen Erforschung psychotherapeutischen Denkens und Handelns. Die laufenden Arbeiten befassen sich mit der empirischen und theoretischen Fundierung des Zyklusmodells psychotherapeutischer Prozesse. So wurden unter anderem die einzelnen Komponenten des Modells mit Bindungsstilen verglichen und das interaktionelle Geschehen wurde in Bezug zu den Phasen des Zyklus gestellt. Ausgehend von den Emotions-Abstraktions-Mustern wurde eine Differenzierung nach der Wertigkeit der Emotion eingeführt und der Wechsel von negativer zu positiver Dominanz als ”Shift-Event” definiert. Als typische Shift-Events gelten das Narrativ oder das in eine Therapiestunde eingebettete Rollenspiel. Das Modell wurde empirisch an Verbatimprotokollen unterschiedlicher Populationen und therapeutischer Schulen mit computergestützten Textanalysen bestätigt. In gemeinsamen Projekten wurde das Modell und die Auswertungsmethode außerdem für die italienische und spanische Sprache adaptiert.

*Entwicklung eines wissensbasierten Arzneimittel-Informationssystems für Kliniken am Beispiel der Intensivtherapie (gemeinsam mit B. Dirks - Sektion Notfallmedizin).* Es wurde ein Werkzeug erarbeitet, das vom klinisch tätigen Arzt zur Konsultation, zur sachlichen als auch ökonomischen Therapiekritik und zur Qualitätssicherung in der Pharmakotherapie eingesetzt werden kann. Wesentliche Ziele waren, den Aufbau einer Wissensbasis für die in der Intensivmedizin verwendeten Arzneimittel vorzubereiten und Konzepte zu ihrer Fortschreibung zu erarbeiten. Es wurde ein Verfahren zum halbautomatischen Wissenserwerb entwickelt, das als wesentliches Element die Festlegung eines Standards, der Pharmacology Markup Language (PML), zur formalisierten Beschreibung pharmakologischer Information vorsieht. Ein weiterer Schwerpunkt des Projektes lag auf der Gestaltung der Benutzerschnittstellen mit einem graphischen, einem natürlichsprachlichen und einem an Kommandosprachen orientierten Zugang. Die darunter liegende Datenbank ist vom Benutzer frei konfigurierbar.


[1] Mergenthaler, E. (1996). ”Emotion-Abstraction Patterns in verbatim protocols: A new way of describing psychotherapeutic processes.” J Consult Clin Psychol 64(6): 1306-1318.

[2] Mergenthaler, E. (1997). Emotions/Abstraktions-Muster in Verbatimprotokollen. Frankfurt, VAS-Verlag für Akademische Schriften.

[3] Mergenthaler, E. (1998). ”Cycles of Emotion-Abstraction Patterns: A Way of Practice Oriented Process Research?” The British Psychological Society - Psychotherapy Section Newsletter **24**: 16-29.

[4] Mergenthaler, E. (1999). Das Wort als Mittler zwischen Körper und Psyche: Sind psychotherapeutische Prozesse messbar? Psychosomatische Gynäkologie und Geburtshilfe. S. Hawighorst-Knapstein, G. Schönefuß, P. G. Knapstein and H. Kentenich. Gießen, Psychosozial-Verlag**:** 57-63.

[5] Mergenthaler, E. (1999). Das Zyklus Modell: Über das Zusammenspiel von Narrativen, Emotionaler Tönung und Abstraktion im psychotherapeutischen Prozess. GABEK: Verarbeitung und Darstellung von Wissen. J. Zelger and M. Maier. Innsbruck, Studien Verlag**:** 228-237.

[6] Mergenthaler, E. (1999). ”Regole Standardizzate delle Sedute di Psicoterapia.” Psicoterapia **4(14,15)**: 21-29.

[7] Mergenthaler, E. und W. Bucci (1999). ”Linking verbal and non-verbal representations: Computer analysis of referential activity.” British Journal of Medical Psychology **72**: 339-354.

[8] Mergenthaler, E. und S. Gril (1996). ”Descripción de las reglas para la transcripción de sesiones de psicoterapia.” Revista Argentina de Clinica Psicológica **5(2)**: 163-176.

[9] Mergenthaler, E. und H. Kächele (1996). ”Applying multiple computerized text analytic measures to single psychotherapy cases.” The Journal of Psychotherapy Practice and Research **5(4)**: 307-317.

[10] Mergenthaler, E. und M. Stigler (1997). ”Règles de transcription pour la recherche en psychothérapie (adaptation francaise).” Psychothérapies **17(2)**: 97-103.


Finanzierung der Forschungsprojekte: Das Arzneimittelprojekt wird vom BMBF gefördert.

Kooperationen:
Prof. W. Bucci, Ph.D., Adelphi University, Garden City, New York, USA - Computer Referential Activity
Prof. Dr. A. Semerari & Dr. G. Nicoló, Terzocentro, Rom, Italien - Das Zyklusmodell und Kognitive Verhaltenstherapie

Dissertationen:
1998 Jung, Michael: Computergestützte Psychodiagnostik in einer psychotherapeutischen Ambulanz
2000 Buchheim, Anna: Der Zusammenhang zwischen Bindungsrepräsentation, Emotions-Abstraktionsmustern und Referentieller Aktivität
2000 Böhmer, Mechthild: Forensische Psychotherapieforschung: Eine Einzelfallstudie

Preise:
2000 Buchheim, Anna: DPV-Nachwuchspreis (Deutsche Psychoanalytische Vereinigung) gefördert von der Köhler-Stiftung, Darmstadt.

Gastprofessoren:
Prof. Wilma Bucci, Ph.D., USA 2 Wochen; Prof. Dr. Marco Casonato, Italien, 2 Wochen

Symposien/Konferenzen (Auswahl):
1996 27th International annual meeting of the Society for Psychotherapy Research, Como, 16-20 Juni
XXVI International Congress of Psychology, Montréal, 16-21 August
1997 European Congress of the World Psychiatric Association, Genf, 23-26 April
28th International annual meeting of the Society for Psychotherapy Research, Geilo, 25-29 Juni
1998 XXVII. Jahrestagung der Deut. Ges. für Psychosom. Geburtshilfe und Gynäkologie, Mainz, 24-28 Februar
47. Arbeitstagung Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V., Leipzig, 5-7 März
29th International annual meeting of the Society for Psychotherapy Research, Snowbird Utah, 24-28 Juni
4. Encuentro Capítulo Sudamericano, Society for Psychotherapy Research, Montevideo, 25-27 September
1999 30th International annual meeting of the Society for Psychotherapy Research, Braga, 16-20 Juni
III. Psychotherapiekongress, Tübingen, 13-16 Oktober
2000 The 17th Annual meeting of the Society for Psychotherapy Research (UK), Ravenscar, 26-29 März
31st International annual meeting of the Society for Psychotherapy Research, Chicago, 21-25 Juni
Psychoanalyse als empirische, interdisziplinäre Wissenschaft, Wien, 8-10 Dezember

# Sektion Psychosomatische Medizin

## PD Dr. J. von Wietersheim (kommissarisch)

**Dr. E. Kammerer, G. Meder, Dr. B. Krämer**

Schlüsselworte: Psychosomatische Medizin, stationäre Psychotherapie, Essstörungen, Lebensqualität bei urologischen Erkrankungen.

Die gemeinsamen von der Sektion Psychosomatische Medizin und der Inneren Klinik I betriebene internistisch-psychosomatische Station, besonders die Effekte der zusätzlichen psychosomatischen Behandlung, waren intensiver Gegenstand der Beforschung in Form von Katamneseinterviews und Fragebögen. Es zeigten sich sehr deutliche positive Effekte dieser Behandlungsform.
Ein weiterer wissenschaftlicher Schwerpunkt war die Analyse der Datensätze einer großen multizentrischen Essstörungsstudie, an der mehrere Mitarbeiter der Sektion teilgenommen hatten. Insbesondere ging es dabei um die Analyse der Krankheitsverläufe von essgestörten Patientinnen während einer stationären Therapie und in dem sich anschließenden 2 ½-Jahres-Katamnesezeitraum. Hierbei wurden die Verläufe anhand von Latent-Class-Analysen untersucht (G. Meder), zum anderen wurde in einem Projekt die optimale Definition von Erfolgsoperationalisierungen und Rückfalloperationalisierungen untersucht (B. Krämer).
Mehrere Projekte in Zusammenarbeit mit der Klinik für Urologie der Medizinischen Universität zu Lübeck (Prof. Dr. A. Böhle) galten der Lebensqualität und der Lebenszufriedenheit von Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Auswertung der multizentrischen Essstörungsstudie: Universitäre Mittel, BMBF.
Lebensqualität bei Patienten mit oberflächlichem Harnblasenkarzinom: Industriemittel.

Kooperationen:
Lebensqualität bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom: Prof. Dr. A. Böhle, Klinik für Urologie der Medizinischen Universität zu Lübeck.

Dissertationen:
2000 Kammerer, Ellen: Psychosomatik auf einer internistischen Station – Ergebnisse einer Halbjahreskatamnese.
2000 Krämer, Beatrice: Konzeptualisierung und Analyse von Verlaufsveränderungen bei Anorexia Nervosa und Bulimia Nervosa.

Symposien/Konferenzen:
1999 International Conference on Psychological Factors in Inflammatory Bowel Disease. State of the Art and Prospectives for Future Research, Ulm, 4.-5. Juni.

# Abteilung Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde

## Prof. Dr. B. Haller

## Dr. A. Spahr

Stichworte: Restaurative Therapie, adhäsive Verbundsysteme, Schmelzbonding, Dentinbonding, Komposit, Kompomer, Glasionomerzement, Keramik, Haftfestigkeit, Füllungsrandschluss, Biokompatibilität, Monomerfreisetzung, mechanische Festigkeit, ästhetische Zahnheilkunde, Endodontologie, antimikrobielle Aktivität, Parodontologie, Orale Mikrobiologie, Regeneration oraler Weich- und Hartgewebe, parodontale Regeneration, In-situ-Hybridisierung, klinische Studien

*Verbundfestigkeit adhäsiver Verbundsysteme.* Adhäsive Verbundsysteme dienen zur Befestigung zahnfarbener Füllungsmaterialien wie Komposit und Keramik an Dentin und Schmelz. Ziel dieses Forschungsprojektes ist die In-vitro-Prüfung der Haftfestigkeit von Bondingsystemen unter verschiedenen Bedingungen .

[1] Moll, K., Haller, B., Hofmann, N.: Initiale Schmelzhaftung bei aktuellen Adhäsivtechniken in vitro. Acta Med Dent Helv 2: 233, 1997
[2] Haller, B., Moll, K., Hofmann, N., Klaiber, B.: Initiale Scherhaftfestigkeit von Glasionomer-Komposit-Hybridmaterialien an konditioniertem und unkonditioniertem Schmelz. Dtsch Zahnärztl Z 52: 680, 1997
[3] Haller, B., Jakob, M.: Beständigkeit der Dentinhaftung von Komposit und Kompomer. Eine In-vitro-Studie über sechs Monate. Acta Med Dent Helv 3: 15, 1998
[4] Haller, B., Fritzenschaft, A.: Dentinhaftung von Ein- und Mehrkomponenten-Haftvermittlern bei Dry- und Moist Bonding. Dtsch Zahnärztl Z 54: 225, 1999
[5] Moll, K., Haller, B.: Effect of intrinsic and extrinsic moisture on bond strength to dentine. J Oral Rehabil 27: 149, 2000

*Füllungsrandschluss mit adhäsiven Verbundsystemen.* Randspalten zwischen Füllungsmaterial und Zahnsubstanz ermöglichen das Eindringen von Bakterien. Ziel dieses Forschungsprojektes ist die quantitative Bestimmung der Randschlussqualität zwischen Füllungsmaterial und Zahnhartsubstanz nach Applikation verschiedener Haftvermittler.

[6] Haller, B., Herzog, R.: Randschluss von Aufbaufüllungen aus chemisch härtenden Kompositen in vitro. Dtsch Zahnärztl Z 53: 251, 1998
[7] Haller, B., Günther, J.: Randqualität von Klasse II-Kompomerfüllungen. Dtsch Zahnärztl Z 53: 330, 1998
[8] Haller, B., Trojanski, A.: Effect of multi-step dentin bonding systems and resin-modified glass ionomer cement liner on marginal quality of dentin bonded composite Class II restorations. Clin Oral Invest 2: 130, 1998
[9] Haller, B., Schuster, P.: Randqualität eines Ormocers (Admira) und eines Feinhybridkomposits (Arabesk Top) in Klasse-II-Kavitäten. Dtsch Zahnärztl Z 55: 331, 2000

[10] Spahr, A., Schön, F., Haller, B.: Effect of gingival fluid on marginal adaptation of Class II resin-based composite restorations. Am J Dent 13: 261, 2000
[11] Moll, K., Wörle, P., Haller, B.: Microleakage of Class V composite restorations: Effect of dye. J Dent Res 79 (Spec Iss): 147 (Abstr No 25), 2000

*Stabilisierung der Zahnhartsubstanz durch adhäsive Restaurationen.* Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, zu untersuchen, inwieweit verschiedene adhäsive Füllungsmaterialien in der Lage sind, die geschädigte Zahnhartsubstanz während mechanischer Belastung zu stabilisieren.

[12] Haller, B., Posorski, A., Klaiber, B.: Höckerstabilisierung mit zahnfarbenen Adhäsivinlays in vitro. Einfluß von Inlaymaterial und Total Bonding. Dtsch Zahnärztl Z 52: 515, 1997
[13] Hofmann, N., Just, N., Haller, B., Hugo, B., Klaiber, B.: The effect of glass ionomer cement or composite resin bases on restoration of cuspal stiffness of endodontically treated premolars in vitro. Clin Oral Invest 2: 77, 1998

*Biologische Verträglichkeit verschiedener Füllungsmaterialien.* Aufgabe dieses Forschungsprojektes ist es, die biologische Verträglichkeit verschiedener zahnärztlicher Füllungsmaterialien zu überprüfen. Von besonderem Interesse ist hierbei die Freisetzung von Monomeren aus modernen Kompositen. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass manche dieser Monomere zellschädigende Eigenschaften besitzen.

[14] Hirsch, M., Jöchle, W., Spahr, A.: Quecksilbervergiftung durch Merbromin. Münch Med Wschr 139, 46: 683, 1997.
[15] Spahr, A., Mayer, R., Reinhardt, G.: Gesamtquecksilberbelastung von beruflich nicht exponierten Personen gemessen im Kopfhaar. Dtsch Zahnärztl Z 54: 451, 1999
[16] Spahr, A., Jöchle, W., Hartschuh, S., Haller, B.: Monomer release from three resin-based restoratives into different fluid media. J Dent Res 79 (Spec Iss): 63 (Abstr No 154), 2000

*Identifikation und Charakterisierung von oralen Mikroorganismen in Kontakt mit zahnärztlichen Füllungsmaterialien.* Aufgabe dieses Forschungsprojektes ist es, die Auswirkungen verschiedener Füllungsmaterialien bzw. verschiedener aus Füllungsmaterialien freigesetzter Substanzen auf das Wachstum von bedeutenden oralen Mikroorganismen zu untersuchen. Praktisch kein Füllungsmaterial, weder zur Wurzelfüllung noch zur Versorgung von Kavitäten, ist in der Lage, in allen Fällen und mit absoluter Sicherheit die Entstehung von Randspalten zwischen Füllungsmaterial und Zahnhartsubstanz zu verhindern. Diese Undichtigkeiten ermöglichen eine Penetration von oralen Pathogenen in den Zahn bzw. in den Knochen, was zu Sekundärkaries, Pulpitis sowie einer Infektion des Alveolarknochens führen kann. Es ist deshalb von großem Interesse, Füllungsmaterialien mit antimikrobieller Aktivität zu entwickeln.

[17] Podbielski, A., Boeckh, C., Haller, B.: Growth inhibitory activity of guttapercha points containing root canal medicaments on common endodontic bacterial pathogens as determined by an optimized *in vitro* assay. J Endodont 26: 398, 2000

*Helicobacter pylori in Mundhöhle und Magen.* Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, das Vorkommen von *H. pylori* in der Mundhöhle und im Magen zu erforschen. Weiterhin soll die Rolle von *H. pylori* bei parodontalen Erkrankungen untersucht werden.

[18] Song, Q., Haller, B., Schmid, R.M., Adler, G., Bode, G.: *Helicobacter pylori* in dental plaque: a comparison of different PCR primer sets. Dig Dis Sci 44: 479, 1999
[19] Q. Song, A. Spahr, R.M. Schmid, G. Adler, G. Bode: *Helicobacter pylori* in the Oral Cavity: high prevalence and great DNA diversity. Digest Dis Sci 11: 2162, 2000
[20] Q. Song, T. Lange, A. Spahr, G. Adler, G. Bode: Characteristic distribution pattern of *Helicobacter pylori* in dental plaque and saliva detected with nested PCR. J Med Microbiol 49: 349, 2000
[21] Song, Q., Haller, B., Ulrich, D., Wichelhaus, A., Adler, G., Bode, G.: Quantitation of *Helicobacter pylori* in dental plaque samples by competitive polymerase chain reaction. J Clin Pathol 53: 218, 2000

*Parododontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen.* Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, die Rolle einer chronischen Infektion mit parodontalpathogenen Erregern als Risikofaktor bei kardiovaskulären Erkrankungen zu evaluieren**.**

*Einsatz von Schmelzmatrixproteinen zur Regeneration parodontaler Gewebe*. Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, sowohl die Fähigkeit von Schmelzmatrixproteinen zur Regeneration der verschiedenen parodontalen Gewebe als auch ihre Wirkungsweise zu untersuchen.

[22] Spahr A, Hammarström L. Expression of collagen RNAs in dental follicular cells exposed to denuded enamel matrix of rat molars. Eur J Oral Sci 107: 360, 1999

*Mikrobiologische Aspekte in der Parodontologie.* Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, die Quantität und Qualität oraler Biofilme bei Patienten mit chronischer und aggressiver Parodontitis unter Verwendung mikrobiologischer und molekularbiologischer Verfahren zu untersuchen. Auf diese Weise sollen neue diagnostische Verfahren entwickelt werden, die es ermöglichen, Risikopatienten frühzeitig zu erkennen. Weiterhin sollen, basierend auf den hier gewonnenen Erkenntnissen, neue Therapiemöglichkeiten zur Modulation des oralen Biofilms und zum Ersatz systemischer Antibiotika entwickelt werden.

*Die Auswirkungen von Schmelzmatrixproteinen auf das Wachstum parodontalpathogener Keime*. Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, den Einfluss von Schmelzmatrixproteinen in Form von Emdogain, das zur Regeneration parodontaler Gewebe eingesetzt wird, auf das Wachstum parodontalpathogener Keime bzw. auf die Zusammensetzung der subgingivalen Flora zu untersuchen.

[23] Spahr A, Lyngstadaas SP, Boeckh C, Andersson C, Podbielski A, Haller B. Effect of enamel matrix derivative Emdogain on the growth of periodontal pathogens *in vitro*. J Clin Periodontol (accepted for publication in issue 1, 2002)

[24] Lyngstadaas S P, Spahr A, Andersson C. Growth of gram negative periodontal pathogenic bacteria is inhibited by Emdogain. J Dent Res 80 (Spec Iss): 723 (Abstr No 1571), 2001.

*Die Rolle von Amelin bei der Bildung von reparativem Dentin.* Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, die Expression des Schmelzmatrixproteins Amelin bei Trauma-induzierten reparativen Prozessen bzw. bei reparativer Dentinbildung in der Pulpa zu untersuchen. Basierend auf diesen Erkenntnissen soll evaluiert werden, ob Amelin als potentielles Ziel zur Entwicklung eines Therapeutikums, das eine reparative Dentinbildung induziert, in Frage kommt.

[25] Spahr A, Slaby I, Hammarström L, Lyngstadaas S P. Amelin expression during reparative dentin formation. J Dent Res 80 (Spec Iss), 652 (Abstr No 1004), 2001.

*Die Auswirkungen moderner Schall- und Ultraschall-Verfahren auf die subgingivale Mikroflora.* Ziel dieses Forschungsprojektes ist es, die Auswirkungen moderner Schall- und Ultraschallverfahren - zur Reinigung subgingivaler Wurzeloberflächen - auf die Quantität und Qualität der subgingivalen Mikroflora zu untersuchen.

Finanzierung der Forschungsprojekte:

*In-vitro-Evaluation von experimentellen und handelsüblichen Haftvermittlersystemen I: Verbundfestigkeit* :

In-vitro-Evaluation des Einkomponenten-Haftvermittlers Compoglass SCA (Vivadent, 1996); In-vitro-Evaluation der Dentinhaftung des Haftvermittlersystems Conditioner SB-G2/DE Bond 2 SB-B5 im Ausstoßversuch (Coltène, 1996); In-vitro-Evaluation der Dentinhaftung des Dentaladhäsives Coltène One Coat Bond im Ausstoßversuch (Coltène, 1997); In-vitro-Evaluation eines selbstätzenden Primers bezüglich Haftfestigkeit und Randschlussqualität im Ausstoßversuch (Degussa, 1997); In-vitro-Evaluation des experimentellen selbstprimenden Adhäsives C75 in Kombination mit dem experimentellen Komposit DEA 103 bezüglich Haftfestigkeit am Dentin im Scherversuch (Degussa, 1997); In-vitro-Evaluation der Schmelz- und Dentinhaftung eines neuen Dentaladhäsives (KP2-172-1, BEH3-18-1) in Kombination mit Kompomer (Dyract AP) und Komposit (Spectrum TPH) im Scherversuch (Dentsply DeTrey, 1997); In-vitro-Evaluation der Dentinhaftung eines neuen Dentaladhäsives (Prime&Bond NT modifiziert) in Kombination mit einem chemisch härtenden Kompomer (K 111) (Dentsply DeTrey, 1998);

Bestimmung der Dentinhaftung des Bonding-Systems Excite im Vergleich zu fünf handelsüblichen Bonding-Systemen im Microtensile-Verfahren (Vivadent, 1999)

*In-vitro-Evaluation von experimentellen und handelsüblichen Haftvermittlersystemen II: Füllungsrandschluss:*

In-vitro-Evaluation des Restaurationssystemes LIGL/Solid bond bezüglich Randschlussqualität in Klasse II-Kavitäten (Kulzer, 1996); In-vitro-Evaluation von Solid Bond P auf Ethanolbasis (Kulzer, 1997); In-vitro-Evaluation des Restaurationssystemes Solitaire/Gluma One bezüglich Randqualität in Klasse II-Kavitäten (Kulzer, 1997); In-vitro-Evaluation von zwei Modifikationen des Polyglas-Materials SOLITAIRE in dentinbegrenzten Klasse-II-Kavitäten (Kulzer, 1999); In-vitro-Evaluation des Randschlusses von Arabesk Top/Solobond M (Mono) in Klasse-II-Kavitäten (Voco, 1998); In-vitro-Evaluation der Randschlussqualität des Restaurationssystems ADMIRA/ADMIRA BOND in Klasse-II-Kavitäten (Voco, 1999); In-vitro-Untersuchungen zum Einfluss der Dentinkontamination mit Wurzelkanalsealern auf den Randschluss von Komposit- und Glasionomerzement-Füllungen (Roeko, 1999); In-vitro-Evaluation der Randqualität des Dentaladhäsivs Prompt 3 an dentinbegrenzten Klasse-II-Kompositfüllungen (Espe, 2000)

*Klinische Testung von Bondingsystemen.* Klinische Untersuchung des experimentellen Dentaladhäsives K-0107 an Klasse-V-Füllungen in Verbindung mit Kompomer (Dyract AP) und Komposit (Spectrum TPH) (Dentsply DeTrey 1997)

Antibakterielle Aktivität von wirkstoffimprägnierten Guttaperchastiften (Roeko, 1998)
*Identifikation und Charakterisierung von mit neuartigen Zahnfüllungsmaterialien assoziierten Mikroorganismen*: Förderung im Rahmen des Forschungsschwerpunktprogramms Baden-Württemberg
*Mikroflora bei marginaler Parodontitis.* Klinische Evaluation des microDent-Tests (Fa. Hain) im Vergleich zum Meridol-Test (Fa. Wybert) (Hain Diagnostika, 1998)
*Die Rolle von Amelin bei der Bildung von reparativem Dentin, Auswirkungen von Schmelzmatrixproteinen auf das Wachstum parodontalpathogener Keime:* BIORA AB, Medeon/Malmö, Malmö, Schweden.
*Auswirkungen moderner Schall- und Ultraschall-Verfahren auf die subgingivale Mikroflora*: Dürr Dental GmbH& Co. KG, Bietigheim-Bissingen.
*Parododontitis und kardiovaskuläre Erkrankungen:* SmithKline Beecham GmbH & Co. KG, Bühl.

Kooperationen:
*Kooperationen mit universitären Einrichtungen*
Intern:
Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Hygiene: Mikroflora bei marginaler Parodontitis, Identifikation und Charakterisierung von mit neuartigen Zahnfüllungsmaterialien assoziierten Mikroorganismen; Abteilung Innere Medizin I: Prävalenz von Helicobacter pylori in der dentalen Plaque; Abteilung Mikrobiologie und Biotechnologie: Identifikation und Charakterisierung von mit neuartigen Zahnfüllungsmaterialien assoziierten Mikroorganismen; Institut für Klinische Chemie: Mikroanalytischer Nachweis von aus Komposit und Kompomer freigesetzten Monomeren; Abteilung Rechtsmedizin: Gesamtquecksilberbelastung von beruflich nicht exponierten Personen gemessen im Kopfhaar.
Extern:
Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universitätsklinikum Rostock, Rostock: Antibakterielle Aktivität von wirkstoffimprägnierten Guttaperchastiften; Center for Oral Biology, Karolinska Insitutet, Huddinge, Sweden: Einsatz von Schmelzmatrixproteinen zur Regeneration parodontaler Gewebe; Department of Oral Pathology, Faculty of Dentistry, University of Oslo, Norway: Die Rolle von Amelin bei der Bildung von reparativem Dentin; Charité-Zentrum für Zahnmedizin, Abteilung für Parodontologie und synoptische Zahnmedizin, Berlin: Einsatz von Schmelzmatrixproteinen zur Regeneration parodontaler Gewebe

*Kooperationen mit Industriepartnern (Aufstellung der Projekte siehe oben)*
Coltène Whaledent, Altstätten/Schweiz; Degussa AG, Geschäftsbereich Dental, Hanau-Wolfgang;
Dentsply DeTrey GmbH, Konstanz; Espe Dental AG, Seefeld; Hain Diagnostika GmbH, Nehren;
Heraeus Kulzer GmbH & Co.KG, Dormagen; Roeko GmbH, Langenau; Vivadent Dental GmbH, Ellwangen/Jagst; Voco GmbH, Cuxhaven; BIORA AB, Medeon/Malmö, Malmö, Sweden;
Dürr Dental GmbH & Co. KG, Bietigheim-Bissingen; SmithKline Beecham GmbH & Co. KG, Bühl.

Dissertationen:
1996 Davidson, Georg: Veränderungen von Blutfluss und interstitiellem Gewebedruck in der Zahnpulpa unter den Bedingungen der experimentell induzierten neurogenen Entzündung
1997 Lönquist, Björn: Die psychophysiologische Belastung von Patienten während zahnerhaltender Maßnahmen – eine Vergleichsstudie Audioanalgesie/Videoanalgesie mit Biosignalen gemessen
1997 Spahr, Axel: Gesamtquecksilberbelastung von beruflich nicht exponierten Personen, gemessen im Kopfhaar
1998 Haas, Christian: Einsatz des Er:YAG-Lasers im Rahmen endodontischer Maßnahmen
1998 Hill-Flechtenmacher, Jennifer Rosanna: Vergleich von manuellem und elektrischem Zähneputzen bei Patienten mit lähmungsbedingt eingeschränkter Handfunktion – Eine randomisierte prospektive Studie
1999 Fritzenschaft, Andreas: Dentinhaftung von Ein- und Mehrkomponenten-Haftvermittlern bei Dry- und Moist Bonding *in vitro*
1999 Park, Hyun-Jung: *In-vitro*-Vergleich der Wirksamkeit von Dentinhaftvermittlern mit unterschiedlichem Haftmechanismus
2000 Schuster, Klaus-Peter: Randqualität eines experimentellen Komposites im Vergleich zu Feinhybridkompositen
2000 Herzog, Reinhard: In-vitro-Untersuchungen zum Randschluss von Aufbaufüllungen aus chemisch härtenden Kompositen

Preise:
1998 Herzog, R., Haller, B. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Zahnerhaltung
1998 Haller, B., Posorski, A., Klaiber, B.: Publikationspreis der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde

Symposien/Konferenzen:
1996 74th General Session International Association for Dental Research (IADR), San Francisco, 13-16 März
1997 11. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung, Freiburg, 12-14 Juni
1997 33rd Annual Meeting Continental European Division of the IADR, Madrid, 18-20 September
1997 121. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Magdeburg, 2-5 Oktober
1998 30. Jahrestagung Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK, Mainz, 8-9 Januar
1998 76th General Session International Association for Dental Research (IADR), Nizza, 24-27 Juni
1998 12. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung, Bremen, 15-17 Oktober
1999 13. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Zahnerhaltung, Saarbrücken, 3-5 Juni
1999 35th Annual Meeting Continental European Division of the IADR, Montpellier, 23-25 September
2000 78th General Session International Association for Dental Research (IADR), Washington, 5-8 April
2000 32. Jahrestagung Arbeitsgemeinschaft für Grundlagenforschung in der DGZMK, Mainz, 13-14 Januar

# Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik

## Prof. Dr. P. Ludwig

**Dr. G. Würth, Dr. W. Widmaier**

Stichworte: Dynamische Okklusion, Kieferrelation, Artikulatorjustierung, Totalprothese, Prothesenkinematik.

1. Dynamische Okklusion und Artikulatorjustierung. In einer experimentellen Untersuchung wurden die statischen und dynamischen Führungsparameter der Zähne und der Kiefergelenke mittels unterschiedlicher Registriertechniken untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass herkömmliche extraorale und intraorale Registriermethoden grundsätzlich unterschiedliche Werte für den sagittalen Kondylenbahnwinkel ergaben wobei stets große positive Gleitbahnwinkel zu beobachten waren. Gemessen an den individuellen klinischen Exkursionsbewegungen des Unterkiefers war es allen Probanden möglich, davon abweichende Artikulationsbewegungen auszuführen, die nur über negative Kondylenbahnwinkel im Artikulator simulierbar sind.
2. Kinematik der Totalprothese. In einer experimentellen Untersuchung wurde die transversale Position der Kippachse und die Größe der dislozierenden Kräfte in Abhängigkeit von der räumlichen Position der Seitenzähne zum Kieferkamm, dem Neigungswinkel der Kauflächen und der Kieferschließkraft qualitativ und quantitativ ermittelt.
Bedingt durch die Resilienz der Schleimhaut entstanden bei Belastung der Prothese unterschiedliche Drehachsen, deren transversale Lage von der räumlichen Position der Zähne, dem Neigungswinkel der Kauflächen und der Resilienz der Schleimhaut abhängig waren. Ungünstige statische Bedingungen provozierten dislozierende Kräfte in der Größenordnung der wirkenden Kieferschließkräfte. Regelrechte statische Bedingungen reduzierten diese Kräfte auf Werte von maximal 20%-30% die in der Regel durch die physikalischen Haftmechanismen kompensierbar sind.

Finanzierung der Forschungsprojekte: Abteilungsmittel

Kooperationen:
Universitätszahnklinik Lodz, Polen: Austausch von Studenten und Ärzten; Universitätszahnkliniken Düsseldorf, Köln, Frankfurt, Erlangen, Fa. KaVo: Multizentrische Studie zur Bedeutung instrumentell ermittelter Funktionsparameter

Dissertationen:
1996 Widmaier, W.: Zur Geometrie von Okklusionsparametern im natürlich entwickelten Kauorgan
1998 Yassin, A.: Zur Statik der Zahnaufstellung bei Totalprothesen

# Sektion für Tumorbiologie

## Prof. Dr. J. Hemmer

**Dr. S. Schneckenbühl, Dipl.-Biol. J. Polackova, E. Nagel, C. Hauser**

Stichworte: Mundhöhlenkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Kopf-Hals-Tumoren, Warthin-Tumoren, Verruköse Karzinome, Metastasierung, Rezidivierung, Invasion, Zytogenetik, Aneuploidie, Chromosomen, Karyotypanomalien, Durchflusszytophotometrie, DNA-Gehalt, Mutationen, Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, Interphasenzytogenetik.

*Bedeutung der Aneuploidie bei Tumorerkrankungen.* Es wird allgemein angenommen, dass spezifische Mutationen die Ursache für die Entstehung und Progression von Tumorerkrankungen sind. Diese Genmutationshypothese stellt seit Jahrzehnten die theoretische Grundlage der onkologischen Forschung dar. Unsere Untersuchungen stellen diese Hypothese in Frage und stehen eher im Einklang mit der erstmals von Hansemann (1890) und Bovery (1914) formulierten Aneuploidiehypothese. Mit Hilfe hochauflösender DNA-Durchflusszytophotometrie konnten wir bei Plattenepithelkarzinomen des Kopf-Hals-Bereiches zeigen, dass die Entstehung von aneuploiden Zellen aus diploiden Vorläuferzellen die Ursache für die Expression invasiver und metastasierender Wachstumseigenschaften ist. Die Entstehung von Lymphknotenmetastasen und lokalen Rezidiven ist nahezu ausschließlich auf Patienten mit aneuploiden Primärtumoren beschränkt. Dieses Risiko ist vollkommen unabhängig vom Grad der DNA-Gehaltsabweichung vom normalen diploiden Wert und damit unabhängig von der Komplexität der zugrundeliegenden Karyotypanomalien. Mit Hilfe der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung mit Chromosomen- und Lokalisations-spezifischen DNA-Proben konnten wir zeigen, dass die maligne Progression von Kopf-Hals-Tumoren tatsächlich nicht mit dem Auftreten spezifischer numerischer oder struktureller Chromosomenaberrationen verknüpft zu sein scheint. Mit Mehrparameter-Durchflusszytophotometrie konnte eine gleichzeitige Messung des zellulären DNA-, Zytokeratin- und p53-Protein-Gehaltes durchgeführt werden. Diese Untersuchungen zeigten, dass p53 Genmutationen regelmäßig bereits bei diploiden Tumorzellen vorkommen. Diese diploiden und p53-positiven Vorläuferzellen sind auch nach Entstehung aneuploider Zellpopulationen regelmäßiger Bestandteil der Gewebearchitektur primärer Plattenepithelkarzinome. Diese diploiden Tumorzellen sind aber nicht an der Bildung von Metastasen beteiligt. Diese bestehen fast immer aus den gleichen aneuploiden Zellen, die bereits im Primärtumor nachweisbar sind. Die seltenen Verrukösen Karzinome werden häufig als eine eigenständige Tumorentität mit geringem Metastasierungspotential bezeichnet. Unsere Untersuchungen bestätigen aber auch hier die Beteiligung aneuploider Zellen an der lokalen Rezidivierung dieser Tumoren. Anders bei sogenannten Warthin-Tumoren, eine häufige aber lokale Erkrankung der Speicheldrüsen. Diese sind grundsätzlich diploid und zeigen keine chromosomalen Anomalien. Die einseitige Ausrichtung der onkologischen Forschung auf Genmutationen hat bislang keinen überzeugenden Fortschritt der Verbesserung der Prognose von Tumorerkrankungen gebracht. Einer Vielzahl von Forschern ist nicht einmal der theoretische Charakter der Genmutations-Hypothese bewusst. Man sollte sich mit dem Gedanken vertraut machen, dass Genmutationen möglicherweise eine untergeordnete Rolle in der Entwicklung und Progression von Tumorerkrankungen spielen.

[1] Hemmer J, Van Heerden WFP, Raubenheimer EJ, Kreidler J, Schön E: Flow cytometric DNA ploidy and recurrence development in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Oncol* 8: 113-116, 1996.
[2] Hemmer J, Nagel E: Impacts of tumor cell kinetics on the outcome of induction chemotherapy in oral carcinoma patients. *Int J Oncol* 9: 679-683, 1996.
[3] Hemmer J, Thein T, Van Heerden WFP: The value of DNA flow cytometry in predicting the development of lymph node metastasis and patient survival in local recurrent oral carcinomas. *Cancer* 79: 2309-2313, 1997.
[4] Hemmer J, Prinz W: Comparison of DNA flow cytometry and fluorescence in situ hybridization with a set of 10 chromosome-specific DNA probes in four head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Genet Cytogenet* 97: 35-38, 1997.
[5] Hemmer J: Bromodeoxyuridin-Methode. *Clin Lab* 43: 1033-1045, 1997.
[6] Hemmer J, Kraft K, Polackova J: Representativity of excisional biopsies for the assessment of flow cytometric DNA content in head and neck squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 194: 105-109, 1998.
[7] VanHeerden WFP, VanRensburg EJ, Hemmer J, Raubenheimer EJ, Engelbrecht S: Correlation between p53 gene mutation, p53 protein labeling and PCNA expression in oral squamous cell carcinomas. *Anticancer Res* 18: 237-240, 1998.
[8] Hemmer J, Van Heerden WFP, Polackova J, Kraft K: High-resolution DNA flow cytometry in papillary cystadenoma lymphomatosum. *J Oral Pathol Med* 27: 405-406, 1998.

[9] Hemmer J, Kraft K, Kreidler J: The significance of DNA flow cytometry in predicting survival and delayed clinical manifestation of occult lymph node metastasis to the untreated neck of patients with oral squamous cell carcinoma. *J Cranio-Maxfac Surg* 26: 405-410, 1998.
[10] Hemmer J, Nagel E, Kraft K: DNA aneuploidy by flow cytometry is an independent prognostic factor in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Anticancer Res* 19: 1419-1422, 1999.
[11] Polackova J, Hemmer J: Progression of diploid tumor cells in aneuploid head and neck squamous cell carcinomas. *Int J Oncol* 15: 315-320, 1999.
[12] Van Heerden WFP, Kraft K, Hemmer J, Swart TJP, van Heerden MB, van Rensburg EJ: Warthin´s tumour is not an Epstein-Barr virus related disease. *Anticancer Res* 19: 2881-2884, 1999.
[13] Hemmer J, Kraft K: High-resolution DNA flow cytometry in oral verrucous carcinoma. *Oncol Rep* 7: 433-435, 2000.
[14] Hemmer J, Polackova J: Multiparameter flow cytometry for the assessment of p53 protein overexpression in oral squamous cell carcinomas: evidence for the development of aneuploid clones from p53-deficient diplopid progenitor cells. *Int J Oncol* 17: 933-937, 2000.
[15] Sudbø J, Bankfalvi A, Bryne M, Marcelpoil R, Boysen M, Piffko J, Hemmer J, Kraft K, Reith A: Prognostic value of graph theory-based analysis in carcinomas of the tongue. *Lab Invest* 80: 1881-1889, 2000.
[16] Hemmer J, Hauser C: Chromosomal composition of aneuploid clones with different DNA contents in head and neck squamous cell carcinomas as determined by combined flow cytometry and fluorescence in situ hybridization. *Anal Cell Pathol* 20: 197-203, 2000.

Finanzierung der Forschungsprojekte: Universitäre Mittel, Industriemittel

Kooperationen:
Abteilung Pathologie, Bundeswehrkrankenhaus Ulm; Abteilung Strahlenbiologie, Universität Münster; Department of Oral Pathology, University of Pretoria, Südafrika; Department of Digital Pathology, The Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norwegen; Department of Toxicology, ENEA, Casaccia, Italien

Dissertationen:
1996 Axel Schouba: Die Bedeutung klinischer, bildgebender und durchflusszytophotometrischer Verfahren für die Indikation einer Therapie von Halslymphknoten beim primären Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle.
1997 Tim Schmitz: Untersuchung der Heterogenität der Tumorzellproliferation und DNA-Ploidie an Karzinomen des Nierenparenchyms mit Hilfe der 5´-Bromodeoxyuridin-Methode und der DNA-Durchflusszytophotometrie.
1997 Holger Hass: Untersuchungen zur proliferativen Aktivität und DNA-Ploidie von Karzinomen des Kopf-Hals-Bereiches mittels 5´-Bromodeoxyuridin-Methode und der DNA-Durchflusszytophotometrie.
1997 Willem F. P. Van Heerden: Evaluation of p53 mutation and overexpression in oral squamous cell carcinomas of a South African black population sample.

# Abteilung Poliklinik für Kieferorthopädie

## Prof. Dr. F. G. Sander

Stichworte: Kieferorthopädische Diagnostik, Therapie, Biomechanik, Finite-Elemente-Methode, superelastische Legierungen, Nickel-Titan, Behandlungselemente, Photogrammetrie, Biokompatibilität, Zellverträglichkeit, Immunfluoreszenzfärbung

Ziel war es, neue Behandlungselemente mit Unterstützung modernster Computermethoden patientenspezifisch zu entwickeln und zu testen. Um dieses effizient und reproduzierbar zu gestalten, wurden verschiedene experimentelle und numerische Untersuchungen durchgeführt. Durch eine individuelle Anpassung von Behandlungselementen wurde eine verkürzte und effektivere Patientenbehandlung erreicht. Die moderne Kieferorthopädie muss heute nicht nur die biomechanische Wirkung, sondern auch die Biokompatibilität der Behandlungselemente kennen.

*Entwicklung orthodontischer Behandungselemente*. Dies erfolgt nach der Aufnahme und Bewertung von ausreichend vielen experimentellen Patientendaten zur Zahnbewegung. Moderne Behandlungselemente führen den Zahn bevorzugt bogenfrei. Dies bedeutet, dass alle auf den Zahn wirkenden Kräfte und Momente ihren Ursprung in der dort eingesetzten Feder haben. Der Zahn wird ohne weitere Zwangskräfte, welche z.B durch Reibung entstehen, bewegt. Im Zuge dieses Forschungsvorhabens wurde eine Hybridretraktionsfeder entwickelt,

welche diese Anforderungen sehr gut erfüllt. Sie appliziert nahezu konstante physiologische Kräfte und Momente über einen großen Aktivierungsbereich auf den Zahn. Bei einem idealen Moment/Kraft Verhältnis erfährt der Zahn eine rein körperliche Bewegung. Die exakten Werte sind dabei jedoch von der Zahngeometrie und seiner Einbettung im Kiefer abhängig und individuell verschieden.

*Klinische Studien und experimentelle Untersuchungen.* Die ”in vivo” mittels Photogrammetrie bestimmte Langzeit-Zahnbewegung wird in biomechanischen Messapparaturen nachvollzogen. Währenddessen konnte das wirkende Kraftsystem durch 6-Komponenten Kraft/Moment-Sensoren bestimmt werden. Weiter erfolgten umfangreiche Nachtschlafuntersuchungen zur Beurteilung der Funktionalität von den hier entwickelten Behandlungsgeräten Vorschub- und Rückschubdoppelplatte. In Experimenten an menschlichen und tierischen Präparaten, sowie Messungen an Patienten werden Kenntnisse über das Materialverhalten der Parodontalgewebe gewonnen, die in der Entwicklung von Behandlungselementen und numerischen Berechnungen genutzt werden.

*Finite-Elemente-Simulationen orthodontischer Problemstellungen.* Dies ist Teil eines von der DFG geförderten Forschungsprojekts zur Simulation des Kraft- und Moment-induzierten Rehabilitationsvorganges von Zahnfehlstellungen im menschlichen Kieferknochen. Es wird ein durchgängiges Konzept aus mehreren Komponenten zur Simulation der kieferorthopädischen Zahnbewegung und deren Abgleich mit experimentellen Ergebnissen verwirklicht. Bisher erfolgte die Entwicklung geeigneter Algorithmen zum Knochenumbau und deren numerische Umsetzung, sowie experimentelle Studien zur Zahnbewegung. Die Geometrie der Zähne und des umgebenden Alveolarknochens haben einen Einfluss auf die orthodontische Zahnbewegung. Aus diesem Grund wird für aussagekräftige Simulationen der Zahnbewegung ein genaues Zahnmodell benötigt, welches aus Computertomographie (CT)-Daten erstellt werden konnte. Die Simulation der Zahnbewegung kann dann mit ”in vivo” Messungen zur orthodontischen Zahnbewegung verglichen werden. Das gemessene Kraftsystem, die ”in vivo” Messungen der Zahnbewegung und das CT-Modell stehen nun erstmals für die numerische Simulation zur Verfügung.

*Biokompatibilität.* Im Bereich der dentalen Werkstoffe wurden Untersuchungen zum Korrosionsverhalten verwirklicht. Einer der Auslöser für diese Studien war das Auftreten von Nickelsensibilisierungen in der kieferorthopädischen Praxis. Mit diesen Ergebnissen können dem Praktiker nun Empfehlungen für eine Wahl der Legierungsmaterialien der einzusetzenden kieferorthopädischen Behandlungselemente ausgesprochen werden. Den hier durchgeführten Materialanalysen werden inzwischen im eigenen Zelllabor standardisierte Tests zur Feststellung der Zellverträglichkeit von klinisch einzusetzenden Werkstoffen gegenübergestellt. Das Zelllabor wurde in ein Mikrobiologielabor der Sicherheitsstufe 1 klassifiziert und erlaubt u.a. das Durchführen der Immunofluoreszenzfärbung von Vinculin zur Visualisierung der fokalen Kontaktpunkte kultivierter Zellen (MC-3T3)erfolgreich.

Publikationen:

Originalarbeiten:

[1] Sander, F. G.: Wichelhaus, A., Schiemann, C.: Intrusionsmechanik nach Burstone mit der NiTi-SE-Stahl-Aufrichtefeder. Fortschr. Kieferorthop. 57: 210-223 1996

[2] Sander, F. G.: Die Genauigkeit von biomechanischen Messungen mit Sechs-Komponenten-Sensoren Autorreferat

[3] Wichelhaus, A., Culum, T., Sander, F. G.: Untersuchungen zur Oberflächenzusammensetzung kieferorthopädischer Materialien, unter besonderer Berücksichtigung des Nickelanteils. Inf. Orthod. Kieferorthop. 1: 51-69 1997

[4] Wichelhaus, A., Sander, F. G.: Die Anwendung des Compound-Retraktionsbogens. Inf. Orthod. Kieferorthop. 3: 407-424 1996

[5] Wichelhaus, A., Sander, F. G.: Uso dell´arco di distalizzazione composto. Ortognatodonzia Italiana Vol. 6, 2: 255-272 1997

[6] Wichelhaus, A., Culum, T., Sander, F. G.: Analisi della composizione della superficie delle leghe ortodontiche, con considerazioni particolari riguardanti la componente in Nickel. Ortognatodonzia Italiana Vol. 6, 2: 273-292 1997

[7] Wichelhaus, A., Culum, T., Sander, F. G.: Investigaciones relacionadas con la composición de la superficie de las aleaciones que se utilizan en ortodoncia, con una consideración especial para el porcentaje que contienen de níquel. Rev. Esp. Ortod. 27: 45-60 1997

[8] Wichelhaus, A., Sander F. G.: La aplicación del arco de retracción compuesto. Rev. Esp. Ortod. 27: 61-73 1997

[9] Wichelhaus, A., Culum, T., Sander, F. G.: Composition de surface des alliages orthodontiques: Investigations particulières sur le taux de nickel. Rev. Orthop. Dento Faciale 31: 99-118 1997

[10] Wichelhaus, A., Sander, F. G.: Utilisation de l´arc de rétraction composite. Rev. Orthop. Dento Faciale 31: 329-346 1997

[11] Sander, F. G.: Entwicklung und Erprobung einer völlig neuen Zahnpasta mit besonderen Reinigungseigenschaften. Zahnärztl. Mitt. 22: 56-60 1997

[12] Wichelhaus, A., Sander, F. G., Hempowitz, H.: The transformational behaviour of wires in the elastic and plastic range in depencence upon temperature-treatment. In: Pelton AR, Hodgson D, Duerig T (Hrsg) SMST-97: Proc. of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies, p. 449-454 1997

[13] Hempowitz, H., Sander, F. G., Wichelhaus, A., Franke, R. P., Edrich, J.: Nonlinear finite element calculation of orthodontic archwires made of superelastic NiTi-alloys. In: Pelton AR, Hodgson D, Duerig T (Hrsg) SMST-97: Proc. of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies, p. 491-496 1997

[14] Hempowitz, H., Sander, F. G., Wichelhaus, A., Franke, R. P., Edrich, J.: Heat-treatment of NiTi-archwires, simulated with nonlinear coupled finite element analysis. In: Pelton AR, Hodgson D, Duerig T (Hrsg) SMST-97: Proc. of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies, p. 497-501 1997

[15] Sander, F. G., Wichelhaus, A., Hempowitz, H.: The NiTi-SE-stainless steel uprighting spring. In: Pelton AR, Hodgson D, Duerig T (Hrsg) SMST-97: Proc. of the International Conference on Shape Memory and Superelastic Technologies, p. 521-526 1997

[16] Hempowitz, H., Sander, F. G., Wichelhaus, H., Heigele, C., Edrich, J., Franke, R. P.: Nonlinear finite element calculations of orthodontic appliances made of superelastic NiTi-alloys. In: Ashton-Miller JA (Hrsg) Proc. of the International Conference on Mechanics in Medicine and Biology, p. 147-150 1998

[17] Höll, Ch., Hempowitz, H., Sander, F. G., Wichelhaus, A., Edrich, J., Franke, R. P.: Bone remodelling in orthodontics - nonlinear finite element calculations. In: Ashton-Miller JA (Hrsg) Proc. of the International Conference on Mechanics in Medicine and Biology, p. 151-154 1998

[18] Wichelhaus, A., Sander, F. G., Sigala, O., Hempowitz, H.: The use of the memory screw for the expansion of the upper jaw. In: Ashton-Miller JA (Hrsg) Proc. of the International Conference on Mechanics in Medicine and Biology, p. 155-158 1998

[19] Sander, F. G., Wichelhaus, A., Hempowitz, H.: The application of constant moments with the NiTi-SE-alloy for movement of the teeth. In: Ashton-Miller JA (Hrsg) Proc. of the International Conference on Mechanics in Medicine and Biology, p. 159-161 1998

[20] Faltin, R. M., Arana-Chavez, V. E., Faltin, K., Sander, F. G., Wichelhaus, A.: Root resorptions in upper first premolars after application of continuous intrusive forces. Intra.individual study, J Orofac Orthop, 59(4) p. 208-219 1998

[21] Wichelhaus, A., Haas, R., Sander, F. G., Kreidler, J.-F.: Der Einfluß des Federaktivators auf die Unterkiefermobilität traumatisch geschädigter Patienten Fortschr. Kieferorthop. 59: 340-351 1998

[22] Geiger M., Hempowitz H., Sander F. G., Wichelhaus A.: Integration of finite element calculated remodelling in a 6-component force/moment measurement system. In Davidovitch Z, Mah J (Hrsg) Biological Mechanisms of Tooth Eruption, Resorption and Replacement by Implants, p. 573-578 (1998), ISBN 0-9632047-3-4

[23] Sander, F. G.: Biomechanical Investigation of the Hybrid Retraction Spring. J Orofac Orthop, 61(5) p. 341-351 2000

[24] Schneider J., Geiger M., Sander F. G.: Effects of bone remodeling during tooth movement. Russian J. of Biomechanics. 2000; Vol. 4, No. 3, p. 57 73

[25] Geiger M., Schneider J., Sander F. G.: Photogrammetrische Vermessung der kieferorthopädisch induzierten Zahnbewegung: Eine Methode zur Gewinnung von Lageparametern für die FE-Rechnung. Die Methode der Finiten Elemente in der Biomechanik, Biomedizin und angrenzenden Gebieten, Universität Ulm 2000, ISBN 3-9806183-3-1

Buchkapitel:

[1] Sander F. G.: Modellanalyse, Praxis der Zahnheilkunde 11/1, Kieferorthopädie 1, Diedrich P. (Hrsg.), Urban und Fischer, München, Jena, 4. Auflage, 2000

[2] Sander F. G.: Biomechanik, Praxis der Zahnheilkunde 11/2, Kieferorthopädie 2, Diedrich P. (Hrsg.), Urban und Fischer, München, Jena, 4. Auflage, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte:
DFG 272/1-1 ”Finite Elemente Simulation des kraft- und momenteninduzierten Rehabilitationsvorganges von Zahnfehlstellungen im menschlichen Kieferknochen”
EU: INTAS 97 – 32158 ”Development of the Biomechanical Fundamentals of the Human Orthodontic Treatment”

Kooperationen:
Professor Evgenia Udovna Simanovskaya, Perm State Medicine Academy, Children's Dentistry Department, Kuibisheva street 39, RU-614000 Perm

Professor Yuriy Ivanovitch Nyashin, Perm State Technical University, Department of Theoretical Mechanics, Komsomolsky prospect 29a, RU-614000 Perm
Prof. Dr. Franz G. Rammerstorfer, Technische Universitaet Wien, Institute of Lightweight Structures and Aerospace Engineering, Gusshausstrasse 27 – 29, A-1040 Wien
INTAS ”Development of the Biomechanical Fundamentals of the Human Orthodontic Treatment”
Prof. Dr. Kurt Faltin Júnior, Universita Paulista, Department of Orthodontics, São Paulo, Brazil
”Wurzelresorptionen durch das kieferorthopädische Kraftsystem”
Prof. Dr. V. Hombach, Universitätsklinikum Ulm, Innere Medizin II, Oberer Eselsberg, D-89081 Ulm
”Klinische Forschung zur Problematik der Schlafapnoe und deren neuen Therapiekonzepten”

Dissertationen:
2000 Deissler, Markus: Friktionsmessungen zwischen verschiedenen Bracket-Bogen-Kombinationen bei unterschiedlichen Drehmomenten und Einspannungsverhältnissen.
2000 Kijbumrungsilp, Kanchana: Computergestützte 3D-Rekonstruktion der anatomischen Strukturen des menschlichen Unterkiefers.
1998 Ritterbusch, Ellen-Astrid: Einfluss der oralen Expositionsdauer auf die Oberflächenstruktur und Metallzusammensetzung von kieferorthopädischen Multibandapparaturen.
1998 Hempowitz, Heinz: Analyse kieferorthopädischer Problemstellungen mit Hilfe der Methode der Finiten Elemente.
1998 Sigala, Ourania (Griechenland): Experimentelle und klinische Untersuchung der Memory-Dehnschraube für die transversale Erweiterung des Oberkiefers.
1998 Faltin, Rolf Marcon (Brasilien): Torsionsverhalten und Beeinflussung von NiTi- und NiTi-Stahl-Materialien in der Kieferorthopädie.

Habilitationen:
1996 Wichelhaus, Andrea: Die Entwicklung und klinische Anwendung superelastischer Bögen und Teilbögen in der Kieferorthopädie.

Gastprofessoren:
Prof. Dr. Faltin, Kurt Júnior, Universita Paulista, Department of Orthodontics, São Paulo, Brazil, 4 Wochen

Symposien/Konferenzen:
22.-26.9.1999 72. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie e.V. (DGKFO).
24./25.7.2000 7. Finite Elemente Workshop "Die Methode der Finiten Elemente in der Biomedizin, Biomechanik und angrenzenden Gebieten" des Universitätsklinikums / Universitätsrechenzentrums Ulm
19./20.7.1999 6. Finite Elemente Workshop "Die Methode der Finiten Elemente in der Biomedizin, Biomechanik und angrenzenden Gebieten" des Universitätsklinikums / Universitätsrechenzentrums Ulm
20./21.6.1998 5. Finite Elemente Workshop "Die Methode der Finiten Elemente in der Biomedizin, Biomechanik und angrenzenden Gebieten" des Universitätsklinikums / Universitätsrechenzentrums Ulm
21./22.7.1997 4. Finite Elemente Workshop "Die Methode der Finiten Elemente in der Biomedizin, Biomechanik und angrenzenden Gebieten" des Universitätsklinikums / Universitätsrechenzentrums Ulm
22./23.7.1996 3. Finite Elemente Workshop "Die Methode der Finiten Elemente in der Biomedizin, Biomechanik und angrenzenden Gebieten" des Universitätsklinikums / Universitätsrechenzentrums Ulm
Jeweils ergänzt durch jährliche Herausgabe eines Tagungsbandes (ISBN 3-9806183).

# Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und Röntgenologie

## Prof. Dr. F. Sitzmann

## Prof. Dr. U. Keller

### Dr. Margrit-Ann Geibel

Stichworte: Laseranwendung, Implantation, Molekularbiologie

Laseranwendung an Hart- und Weichgeweben, zum Beispiel bei parodontalen Erkrankungen zur Cürettage und Kongrementabtragung. Entwicklung verschiedener Faserapplikatoren zu den entspr. Anwendungsbereichen.
Laseranwendung im Bereich der oralen, enossalen Implantologie zur Freilegung schleimhautgedeckter Implantate sowie zur Periimplantits-Therapie.
Interaktionen oraler Entzündungen und Allgemeinerkrankungen. Analysen von chronischen und akuten Entzündungen mit Hilfe molekularbiologischer Untersuchungsmethoden.
Lasertherapie von Mundschleimhauterkrankungen und Präkanzerosen.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Universitäre Mittel, geringfügig Industriemittel und Bereitstellung entsprechender Geräte durch die Industrie, (Firma Kaltenbach & Voigt, Zeiss).

Kooperationen:
Laserinstitut an der Universität Ulm – ILM, Firma Kaltenbach & Voigt, Biberach

Preise:
Prof. Dr. U. Keller und Prof. Dr. R. Hibst (ILM): ”Kooperationspreis Wissenschaft und Wirtschaft, Universität Ulm” – Laseranwendung in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.

# Abteilung Dermatologie

## Prof. Dr. R. U. Peter

## Prof. Dr. L. Weber

**Forschungsgruppe Prof. Dr. Weber:**
Stichworte: Malignes Melanom, Metastasen, ultraschallgeführte Feinnadelaspirationszytologie (FNAC), RT-Polymerasekettenreaktion (PCR), Tyrosinase.

*Frühdiagnostik von Melanommetastasen durch Feinnadelaspirationszytologie (FNAC), ultraschallgeführte FNAC und Tyrosinase RT-Polymerasekettenreaktion RT-PCR).* Der möglichst frühe Nachweis von Melanommetastasen zu einem prognostisch günstigen Zeitpunkt erfordert eine diagnostische Technik von hoher Sensitivität und Spezifität. Die Auswertung von über 1000 Untersuchungsbefunden verdeutlicht, dass die sonographisch geführte FNAC diesen Voraussetzungen in optimaler Weise entspricht. Zudem wird der Stellenwert der Tyrosinase RT-PCR zur Diagnostik initialer, sehr kleiner metastasenverdächtiger Substrate ermittelt.

[1] Voit, C. Schoengen, A. Weber, L. Proebstle, T.: Identification of melanoma metastases by tyrosinase-reverse transcription-polymerase chain reaction of fine needle aspirates. J Am Acad Dermatol 39:1030-32, 1998
[2] Voit, C. Schoengen, A. Schwürzer, M. Weber, L. Mayer, T. Proebstle, T.. Detection of regional melanoma metastases by ultrasound B-Scan, cytology or tyrosinase RT-PCR of fine-needle aspirates. Br J Cancer 80:1672-1677, 1999
[3] Voit, C. Mayer, T. Proebstle, T. Weber, L. Kron, M. Krupienski, M. Zeelen, U. Sterry, W. Schoengen, A. Ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology in the early detection of melanoma metastases. Cancer (Cancer Cytopathol) 90:186-193, 2000
[4] Voit, C. Mayer, T. Proebstle, T. Schwürzer-Voit, M. Kron, M. Weber, L. Sterry, W. Schoengen, A. Ultraschallunterstützte Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) unklarer Raumforderungen bei Melanompatienten. Ultraschall in Med 21:218-222, 2000

Kooperationen:
Dr. Christiane Voit, Dermatologische Klinik, Humboldt Universität, Charité, Berlin
Dr. Alfred Schoengen, Medizinische Klinik, Bundeswehrkrankenhaus Ulm
Dr. Thomas Proebstle, Dermatologische Klinik, Universität Mainz

Dissertationen:
1996 Jiang, Wen: Stadiumabhängiger Nachweis der Tyrosinase im Blut von Melanompatienten der Universitätsklinik Ulm unter Verwendung einer geschachtelten Polymerasekettenreaktion.
1997 Plott, Andreas: Ist die Tyrosinase-PCR eine geeignete Methode zum Frühnachweis der Mikrometastasierung bei malignem Melanom?

1997 Schoch, Luitgard: Evaluation eines Panels monoklonaler Antikörper gegen eine Serie neuer epithelialer Tumormarker bei proliferativen Prozessen humaner Epidermis.
1998 Dempf, Sibylle: Wirkung von Chloridkanalblockern auf die Kollagen Typ I-induzierte Zellmigration der Melanomzelllinie mv3 in modifizierten Boydenkammern.

Bis Redaktionsschluss lag kein Bericht des Forschungsbereichs Prof. Dr. Peter vor.

# Abteilung für Neurologie

## Prof. Dr. A. C. Ludolph

**Prof. Dr. Aschoff, Prof. Dr. Becker, Prof. Dr. Landwehrmeyer,**
**PD Dr. Bengel, PD Dr. Hanemann, PD Dr. Lerche, PD Dr. Meyer, PD Dr. Mitrovic,**
**PD Dr. Riepe, Dr. Storch, Dr. Tumani, PD Dr. Meyer**

Stichwortverzeichnis: Neurodegeneration, klinische Neuroprotektionsstudien, Neurokognition, Neuroimaging, transgene Tiermodelle

Im Mittelpunkt der Aktivitäten der Abteilung für Neurologie steht die klinische sowie experimentelle in vitro- und in vivo-Forschung zur Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen. Das Spektrum klinischer Studien reicht von der symptomatischen und neuroprotektiven Behandlung des Mild Cognitive-Impairment sowie des Morbus Alzheimer (Leitung: PD Dr. Riepe) über den Morbus Huntington (Leitung: Prof. Dr. Landwehrmeyer) und dem Morbus Parkinson (Leitung: PD Dr. Schwarz, Dr. Storch), die Multisystematrophie und die progressive Blickparese (Leitung: Prof. Dr. Landwehrmeyer, Dr. Storch, Prof. Dr. Ludolph) bis hin zur Amyotrophen Lateralsklerose (Leitung: Prof. Dr. Ludolph, PD Dr. Meyer). Im Rahmen des neu errichteten klinischen Studienzentrums wurden teils nationale, teils internationale Studien geleitet, von denen die wichtigsten die Vitamin E-Studie bei der ALS (Dr. Graf, Prof. Dr. Ludolph), die Riluzol- und Ropinirol-Studie zum Morbus Parkinson, die European Huntington Disease Initiative zur Neuroprotektion und zum natürlichen Verlauf des Morbus Huntington (Leitung: Prof. Dr. Landwehrmeyer, Prof. Dr. Ludolph), die NNIPPS-Studie bei der Multisystematrophie und der progressiven Blickparese (Prof. Dr. Landwehrmeyer, Dr. Storch, Prof. Dr. Ludolph) sind. Die NNIPPS-Studie und die EHDI sind die ersten europäischen Initiativen auf den jeweiligen Krankheitssektoren; beim Morbus Huntington werden 550 Patienten über 3 Jahre longitudinal beobachtet, bei der Multisystematrophie und progressiven Blickparese wurden in mehr als 60 Zentren in Europa über 800 Patienten eingeschlossen. Diese Studien werden flankiert von der Etablierung biologischer Marker; dies beginnt bei biochemischen Markern (Tau, S100, Transkripte Glutamattransporter) über die Etablierung genetischer Marker (z. B. Tau-Polymorphysmen) bis hin zu Bildgebungstechniken (volumetrische Untersuchungen bei MSA und PSP sowie Huntington, Racloprid-PET bei Huntington). Weitere genetische, Transkript- und Proteinmarker für degenerative Erkrankungen werden bei der Amyotrophen Lateralsklerose, beim Morbus Alzheimer sowie beim Morbus Parkinson etabliert; dies insbesondere in Zusammenarbeit mit der Industrie (Roche, Novartis). Eine wichtige Rolle bei der Etablierung von Markern spielt die Bildgebung; hier sind im Berichtszeitraum hervorzuheben die Etablierung von funktionellen MRT-Techniken zur Darstellung des Gedächtnisses (PD Dr. Riepe), die Etablierung der funktionellen Bildgebung der Basalganglien (Dr. Kraft) sowie in Zusammenarbeit mit der Sektion für experimentelle Kernspintomographie in Tübingen (Prof. Dr. Grodd) die Etablierung der Spektroskopie als Mittel zur Verlaufsbeschreibung motorischer Systemdegenerationen (Dr. Karitzky). Eine besonders erfolgreiche Zusammenarbeit wurde mit der Abteilung für Nuklearmedizin etabliert; hier wurden Längsschnittmarker für den Morbus Parkinson (Fluor-Dopa-PET), den Morbus Huntington, die MSA und PSP (Racloprid sowie Fluordesoxyglucose) sowie den Morbus Alzheimer (Fluor-Oxyglukose) etabliert und ihre Validität gegen klinische Skalen getestet.
Diese klinisch wissenschaftlichen Aktivitäten wurden von experimentellen Untersuchungen flankiert. Es sind dabei herauszuheben die Untersuchungen zur Genetik und Pathogenese der ALS: Herr Dr. Völkel beschäftigte sich mit der Aktivität der mutierten Cu-Zn-SOD, dem Calcineurinstoffwechsel und war in die Arbeit an transgenen Tiermodellen für Vorderhorndegenerationen involviert. In diesem Modellen (CuZn-SOD, AMPA-Editierungsdefekt) wurden in Zusammenarbeit mit der Industrie experimentelle Tieransätze, die in der Zukunft als Neuroprotektiva beim Menschen eingesetzt werden, systematisch erprobt. Die Gruppe von Herrn PD Dr. Riepe befasste sich mit der Hypoxie-Forschung, speziell mit dem von ihr generierten Prinzip der chemischen Präkonditionierung. Da die Endstrecke fast aller neurodegenerativer Erkrankungen von chemischer Hypoxie geprägt ist, hat diese Gruppe einen großen Einfluss auch auf die anderen experimentell arbeitenden Gruppen

gehabt. Dies schließt Arbeiten zur Funktion des Proteasoms beim Morbus Huntington sowie zum Glutamattransporter auf Transkript- und Proteinebene bei der Amyotrophen Lateralsklerose und beim Morbus Alzheimer mit ein (PD Dr. Meyer, PD Dr. Engele). Ein neues Arbeitsgebiet von Herrn PD Dr. Meyer, das an seine Arbeit mit Spleißvarianten des wichtigsten Glutamattransporters, des gliären Transporters EAAT2, anschloss, ist die Auseinandersetzung mit ähnlichen pathogenetisch bedeutsamen Phänomenen der Tauexpression. PD Dr. Hanemann rundet das Bild ab, in dem er sich mit der Ätiologie und Pathogenese motorischer Neuropathien befasst; ein zweiter Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe liegt auf der Bedeutung der Schwannzellfunktion für axonale Degeneration. Es wurde weiterhin eine Spezialsprechstunde für Neurofibromatosen errichtet, die im Berichtszeitraum zur größten Süddeutschlands wuchs. Insbesondere profitierte diese Spezialsprechstunde von der Interaktion mit der Dermatologie und der Neurochirurgie sowie von den experimentellen Ansätzen, die im Labor von PD Dr. Hanemann etabliert sind.

Im Rahmen des *Epilepsiezentrums* fokussierte die Neurologische Klinik auf die prächirurgische Evaluation von epilepsiechirurgischen Patienten, deren Begleitung auch nach der Operation und der genetischen Grundlagen von Epilepsien (OA Dr. Baier, PD Dr. Lerche).

Im *Muskelzentrum* stand neben der Arbeit zur motorischen Systemdegeneration in Zusammenarbeit mit der Abteilung von Prof. Rüdel (Allgemeine Physiologie) die Arbeit an toxischen Faktoren, die die Pathogenese des Guillain-Barré-Syndroms mitbestimmen und die entsprechenden therapeutischen Verfahren (Liquorphorese) im Mittelpunkt.

Die Neurologische Klinik konnte auch aktiv im *Schmerzzentrum* mitarbeiten; Herr Oberarzt PD Dr. Bengel leitete gemeinsam mit Prof. Landwehrmeyer zwei BMBF-Projekte zur Genetik und zur Bildgebung (Positronen-Emissions-Tomographie mit Serotonin-Rezeptor-Liganden) zu Kopfschmerzsyndromen und neurogenen Schmerzerkrankungen.

Finanzierung der Forschungsprojekte:

**DFG:**

Becker/Biolog.Sensorfusion: ”Biologische Sensorfusion”. Hanemann: ”Untersuchung zur Pathogenese der Neurofibromatose 2”. Riepe: ”Exzitotoxizität und Ionenaustausch im Hippokampusslice nach Inhibition der Sukzinatdehydrogenase in vivo und in vitro”. ”Neuroprotektion durch Chemische Präkonditionierung”. Lerche: ”Über den molekularen Mechanismus der schnellen Inaktivierung des spannungsgesteuerten Natriumkanals”. ”Über den molekularen Mechanismus der schnellen Inaktivierung des spannungsgesteuerten Natriumkanals”. Mitrovic: ”Über die Funktion von Spannungssensoren im Natriumkanal”

**Öffentliche Stiftungen:**

Tumani/Hertie-Stiftung: Rolle der Astroglia bei der Pathogenese der Multiplen Sklerose

Meyer/Verum-Stiftung: Regulation des Glutamat-Transporters EAAT2 in der Demenz vom Alzheimer-Typ

Meyer/Tom-Wahlig-Stiftung: Spastin-Mutationen bei der hereditären spastischen Paraparese

Uttner/Rudolf u. Clothilde Eberhardt-Stiftung: Klinische Hypnose und implizites Gedächtnis bei globaler Amnesie nach Herpes Simplex-Encephalitis

**BMBF:**

Meyer/EAAT2-Glutamattransport: Neuroprotektion durch PACAP bei einem transgenen Modell der ALS.

Bengel/Landwehrmeyer: Prevention and Treatment of Chronic Headache:Functional imaging studies of the central serotonergic system in migraine traits and response to prophylactic treatment

Landwehrmeyer/Bengel: Central serotonergic system in chronic neuropathic pain

Ludolph: Transgene Cu/Zn SOD Tiere als Modell für die ALS

**Andere öffentliche Mittel:**

Ludolph/EU-Vorhaben QLG1-2000-01262: Natural History and Neuroprotection in Parkinson-Plus-Syndromes;

Ludolph/Landesforschungsschwerpunktprogramm: Neurodegeneration

Hanemann/EU-Forschungsvorhaben: Tumorentstehung am Beispiel der Schwannome

Storch/MWK Projekt: Zellmodelle degenerativer Erkrankungen der Basalganglien

Ludolph/DGM: Aufbau einer DNA-Bank für neuromuskuläre Erkrankungen transgener Tiere

**Industriemittel:**

Ludolph/Transgene Tiere: ”Kaliumkanalöffner bei G93A”. LudolphALS Vitamin E:” Eine kontrollierte Doppelblindstudie von 5000 mg Vitamin E bei der ALS”. Ludolph/Sanofi ALS: ”Laliproden”. Ludolph/RHNGF-Studie: ”RHNGF bei diabetischen Neuropathien”. Ludolph/Huntington-Projekt: ”Natural History and Neuroprotection in Huntington’s Disease”. Ludolph/TEVA: ”Rasagilin bei G93A”. Ludolph / Aventis/EU : ”Natural History and Neuorprotection in Parkinson-Plus-Syndromes”. Riepe/Studika GmbH: ”Induktion von neuronaler Hypoxietoleranz durch Clopidogrel (Sanofi)”. ”Untersuchung der Wirkung von Atorvastatin in tierexperimentellen Hypoxiemodellen (Gödecke)”, DON-D-97-001 (Fa. Pfizer), ENA-NAT-01 (Fa. Novartis), GAL-INT6 (Firma: Janssen), GAL-GER1 (Firma: Janssen), Tumani/Roche: ”Liquormarker bei dementiellen Erkrankungen”

Storch/RPR-Parkinson: ”Testung von Riluzole auf das Fortschreiten der Parkinson-Erkrankung”.
Schreiber/Beatmungsstudie –ALS: ”Einfluss der intermittierenden Heimbeatmung auf die Lebensqualität von Pat. mit Amyotropher Lateralsklerose”, Schreiber/Calpainexpression: ”Expression muskelspezifischer Calpaine im normalen humanen Muskel im Vergleich zu dystrophem Muskel sowie korrespondierenden Tiermodellen”.
Baier/Industriemittel/Epilepsie: ”Klinische Studien zu diversen Antikonvulsiva”

Kooperationen:
Hochschulen
**International:**
Prof. Gilbert Bensimon, Institute of Pharmacology, Prof. Yves Agid, Institute of Neurology, Salpetrière, Frankreich; NNIPPS (National History and Neuroprotection in Parkinson plus Syndroms)(Koordination und Leitung Neurologie) (3 Länder, mehr als 50 Institutionen); fALS (familial Amyotrophic Lateralsclerosis Study group ) (europaweite Kooperation auf dem Gebiet der Neurogenetik, 20 Länder/mehr als 50 Institutionen); European ALS group (europaweite Kooperation zur klinischen Forschung im Bereich der ALS, 25 Länder/mehr als 50 Institutionen); EHDI (European Huntington Disease initiative - Studie zur Therapie und natürlichem Verlauf bei 450 Patienten)(Koordination und Leitung Neurologie) (europaweite Kooperation, 12 Länder/mehr als 50 Institutionen); CMT-Konsortium (Charcot-Marie-Tooth) Genotyp/Phänotyp-Korrelation; Europrotektionsstudie bei Morbus Parkinson (mehr als 20 Länder/50 Institutionen); Dr. G. Bates, Guy`s Hospital, London: Transgene Huntington Maus-Modelle; Zyklotron Unit am Hammersmith Hospital in London (Dr. Alexander Gerhard, Prof. D. Brooks); Neuropharmacology Research Laboratories Rush-Presbyterian St. Luke`s Medical Center, Chicago (Dr. Alexander Storch); Prof. Shaw, Prof. Ince (Newcastle, Sheffield, humaner und muriner Glutamattransporter); J. Rothstein, John Hopkins University, Baltimore) humaner und muriner Glutamattransporter; Frau Dr. Gabreels-Festen, Neurologische Klinik Universität Nijmegen, Morphologische Untersuchungen bei heriditären demyelinisierenden Erkrankungen; Dr. Giovannini, Inserm U434, Foundation Jean Dausset-CEPH, Paris, Neurofibromatose II; WW Tourtellotte, University of Los Angeles, Pathogenese der MS; J.L. Mandel, Illkirch/Straßburg, SCA7 Maus-Modelle; Anne B. Young, MGH Boston, Polyglutaminerkrankungen und Excitotoxizität; Prof. P. Spencer, Portland (Oregon), Neurotoxikologie; Prof. Li, Prof. Huang (Beijing) - ALS-Genetik; Prof. Feng Sheng He (Peking) - Klinische Neurotoxikologie
**National:**
Deutsches Konsortium zur Planung und Durchführung von ALS-Studien; Prof. Dr. Kurlemann, Münster, Genetik und Pathophysiologie erblicher Epilepsiesyndrome; Prof. Herr Olaf Riess, Rostock, Proteasom bei SCA 3 und Huntington; Herr Dr. Erich Wanker, Berlin, Proteolyse; Prof. H. W. Müller, Düsseldorf, Sekundäre Axonatrophie bei Erkrankungen des peripheren Neurons; Dr. Jordan/Prof. Rüther, Psychiatrie Uni Göttingen, Biochemie der Schlafregulation; Dr. Wiltfang, Uni Göttingen, Laborchem. Diagnosemarker für Demenzen, BMBF-Demenznetzwerk; Dr. Uhr, MPI Psychiatrie München, Biochemische Marker für ALS; Prof. Stamm, Universität Erlangen, Neuronales Spleißen; Institut für Humangenetik Giessen (Prof. Dr. Müller), ALS-Genetik; Institut für Humangenetik Aachen (Prof. Dr. Zerres), SMA-Genetik; Herr Dr. Armin Heils, Bonn, Frau PD Dr. Ortrud Steinlein, Bonn, Genetik der Epilepsie, Genetik und Pathologie; Abt. für Neurologie der Universität Halle (Prof. Dr. Zierz); Abt. für Neurologie der Universität Hannover (Prof. Dr. Dengler); Abt. für Neurologie der Universität Würzburg (Prof. Dr. Toyka); Abt. für Neurologie der Universität Erlangen (Prof. Dr. Neuendörfer)
**Industrie:**
Internationale Fluordopa-PET-Studie zur Progression des Morbus Parkinson (u. a. London/Ulm); Internationale Racloprid-Studie zur Progression des Morbus Huntington (u. a. Groningen, Leitung - Ulm); Internationale IgIV-C-Studie bei MS; Internationale Mesopram-Studie bei MS; Teilprojektleiter EU Biotech Gentransfer; Gesundheitsbehörden der Republik Jakutsien - Viliusk-Enzephalomyelitis - Neuroakanthozytose
**In Ulm:**
Dr. G. Grön, Psychiatrie: ”Funktionelle Bildgebung bei Demenzen”; Prof. Gierschik, Pharmakologie:” Funktion der Rac-Gtpasen in Schwannomen”; Dr. Kaufmann, Humangenetik:” Genotyp/Phänotyp bei Neurofibromatose Typ 2”; Prof. Steinbach: ”Humangenetik, Genotyp/Phänotyp bei Morbus Huntington und Kennedy-Syndrom”
Prof. Reske, Nuklearmedizin:” Bildgebung bei neurodegenerativen Erkrankungen”; Prof. Lehmann-Horn, Ang. Physiologie:” Untersuchungen von Ionenkanälen bei neurologischen Erkrankungen”; HD J. Engele, Anatomie und Zellbiologie:” Neuroprotektion durch PACAP”; Epilepsiezentrum (u. a. Neurochirurgie, Psychiatrie, Nuklearmedizin, Radiologie, Neurologie); Muskelzentrum (u. a. Physiologie, angewandte Physiologie, Pathologie, Neurologie); Neurofibromatosezentrum (u. a. Dermatologie, Neurochirurgie, Neurologie)

Dissertationen:
1996 Axel Köhler: Verlauf viraler Encephalitiden Erwachsener unter Therapie mit Aciclovir und Interferon-β - Eine retrospektive Studie

1996 Thomas Wiesmann: Qualität, Quantität und zeitliche Dauer postcommotioneller Beschwerden
1996 Elisabeth Simader: Der Verlauf cervikaler Myelopathien nach Vertebrektomie im Halswirbelsäulenbereich
1996 Christian Sebacher: Qualitative und quantitative Analyse von Aminosäuren und deren Metaboliten im Liquor cerebrospinalis und Serum bei Patienten mit Amyotrophischer Lateralsklerose im Vergleich zu einer Kontrollgruppe unter Anwendung der Hochdruckflüssigkeitschromatographie
1996 Stefan Rieg: Prognostische Wertigkeit der cranialen Computertomographie beim Schlaganfall
1996 Andrea Heinz: Der nicht-kompetitive NMDA-Rezeptor-Antagonist Memantine in der Therapie intracerebraler Blutungen - Eine tierexperimentelle Untersuchung
1996 Susanne Heidegger: Hirnantikörper in den Seren von eineiigen Zwillingen mit Diskordanz für eine Schizophrenie
1996 Ellen Geiger: Die sporadische amyotrophe Lateralsklerose als phänomenologische Diagnose: Epidemiologische und serologische Beiträge
1996 Jutta Hampel: Verträglichkeit von kombinierter Retinoid- und Liarozol-Gabe und serologische Parameter bei neurologischen Patienten mit ZNS-eigenen Tumoren
1996 Josef Schraff: Serum-Antikörper gegen spezifische synthetische Peptide in Patienten mit sporadischer amoytropher Lateralsklerose (ALS)
1996 Irene Zirbs-Papapaschalis: Auditorisch evozierte Potentiale bei sprachlichen Stimuli: Effekt des Sinngehaltes auf die Peaks N1, P2 und P3
1996 Regina Busch: Computertomographische- und elektroenzephalographische Befunde bei Schlaganfällen - Eine retrospektive Vergleichsstudie in der Diagnostik von Schlaganfällen
1996 Ute Schnütgen: Mortalität und Behandlungsergebnisse nach ischämischem, cerebralen Infarkt - Einfluss von Risikofaktoren und vorangehender Medikation mit Antihypertensiva - Eine klinische Untersuchung
1997 Markus Wünsche: Wertigkeit der dopplersonographischen Untersuchung der Arteria carotis interna und ihrer Äste in der Differentialdiagnose ischämisch bedingter Augenerkrankungen
1997 Christa Batzenschlager: Erfolg der primären Behandlung und Schulung bezüglich Risikofaktoren bei Schlaganfallpatienten sowie eine Betrachtung nach mehrjährigem Verlauf
1997 Alexandra Kostmann: Ursachen des verspäteten Therapiebeginns beim Schlaganfall - Ein Beitrag zur Einschätzung der Möglichkeiten und Grenzen der Hirninfarktbehandlung
1997 Ulf Lorenzen: Histologische Beurteilung von Hirnblutungen und des Einflusses der Behandlung mit dem Natrium- und Calciumantagonisten R56865 im Tiermodell
1997 Erwin Störmer: Einfluss des Ca-Antagonisten (Flunarizin) und eines Serotonin-Antagonisten (Ketanserin) auf die Entwicklung einer experimentell induzierten Myositis ossificans - Eine tierexperimentelle Vergleichsstudie
1997 Martin Gelpke: Langzeituntersuchung der Antikörper gegen Hirngewebe als Aktivitätsparameter bei Multiple Sklerose-Patienten mit chronisch progredientem Verlauf
1997 Nina Kailer: Physiostigmin in der Behandlung von Kleinhirnataxien
1997 Carmen Paulus: Die innere Struktur sekundär generalisierter tonisch-klonischer Krämpfe. Die Dauer der tonischen und klonischen Komponente in Abhängigkeit von der Lage des Primärfocus
1997 Joachim Bikowski: Die Schmerz-Stimulations-Skala als Beitrag zur Erkennung von Aggravation bei der gutachterlichen Beurteilung von Schmerzen
1997 Natalia Großmann: Menschliche Glioblastomzellkulturen - Wirkung von Retinoiden, Nitrosoharnstoff, Trifluoperazin, Verapamil, Interferon $\alpha$, GCSF und Retinoid-Abbauhemmer bei Einzel- und Kombinationsgabe
1997 Anne-Dorte Sperfeld: Die Spiroergometrie in der Diagnostik mitochondrialer Zytopathie
1997 Stefan Kiess: Über den Einfluss von Antikonvulsiva auf die fokalen Nachentladungen bei einer Penicillin-induzierten Partialepilepsie - Untersuchungen an der wachen Ratte
1997 Thomas Meyerle: Über die Struktur fokaler Nachentladungen bei Penicillin-induzierten Partialanfällen - Untersuchungen an der wachen Ratte
1997 Hartmut Winter: Frequenzanalyse akustisch evozierter Potentiale auf sprachliche Stimuli: Alters- und Stimuluseffekte
1997 Hansjörg Glaser: Suizidalität junger Soldaten - Studie zur Epidemiologie von Suiziden und nichtletalen auto-aggressiven Handlungen in militärischen Populationen
1998 Christoph Münch: Mutationsscreening des Glutamattransports GLT-1 (EAAT2) bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose und hereditärer spastischer Paraparese
1998 Mechthild Münstermann: Der Einfluss der Suppression der endogenen Cortison-Sekretion auf langsame Hirnpotentiale, die Herzfrequenz, Leistungsdaten und das subjektive Erleben und Befinden bei Mustererkennungsaufgaben - Ein Ansatz zur Ursachenanalyse von Leistungsdifferenzen

1998 Martin Patzner: Spektralanalyse des EEG zur Bestimmung des Anfallbeginns bei fokalen epileptischen Anfällen
1998 Karl Kasischke: Neuronale Hypoxietoleranz – exogene Induzierbarkeit durch 3-Nitropropionsäure und Acetylsalicylsäure
1998 Alexandra Wettengel: Einfluss klinischer, apparativer und soziographischer Parameter bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma auf Umfang und Ergebnis der neurologischen Rehabilitation
1998 Magnus Bayat: Die operative Behandlung des Karpaltunnelsyndroms: Ein Vergleich zwischen offener und endoskopischer Karpaltunnelspaltung
1998 Markus Glatzel: Antikörper gegen Hirngewebe in Seren von Alzheimerkranken
1998 Alexander Heinrich: Vorhersage von Aortenplaques durch Sonographie der Arteria carotis
1998 Norbert Wagner: Tierexperimentelle Studie zur Therapie intrazerebraler Blutungen mit dem Natriumantagonisten (±) Kavain
1998 Siegfried Geiger: Kombinationstherapie intrazerebraler Hämatome mit N-Methyl-D-Aspartat- und Kalzium-Antagonisten im Tiermodell
1999 Holger Hedderich: Die Aluminiumkonzentration im Blut und mögliche Auswirkungen auf das subjektive Empfinden. Eine Untersuchung an 214 Probanden.
1999 Janine Schulz: Therapieversuch mit dem Nukleosidanalogon Zidovudin bei an sporadischer Amyotropher Lateralsklerose erkrankten Patienten: Auswirkungen auf den Verlauf ausgewählter biochemischer Messgrößen.
1999 Kathrin Stacheder: Antikörper gegen Hirngewebe im Serum und Liquor von chronisch schizophrenen Patienten.
1999 Martin Krauß: Wirksamkeitskontrolle von ASS durch Bestimmung der Thrombozyten-Reaktivität . Untersuchungen zur Standardisierung einer neuen Methode.
1999 Hans-Joachim Riesner: Effektivität und Verträglichkeit des selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmers Fluvoxamin (Fevarin®) beim chronisch ostearthrotischen Schmerzsyndrom infolge fortgeschrittener Gon- oder Coxarthrose.
1999 Wolfgang Sitte: Heterologe in-vitro-Expression der Glutamattransporter-Gene EAAT1 und EAAT3 und funktionelle Untersuchungen.
1999 Gerhard Wech: Computergestützte automatische Anfallserkennung im Elektroenzephalogramm - Möglichkeiten und Grenzen der computergestützten Detektion von generalisierten Spike-Wave-Komplexen mit dem Monitor®-Programm
2000 Karl Josef Rosenstock: Untersuchung zur Wirkung des Calciumkanalblockers Flunarizin auf den Frequenzinhalt des Elektroencephalogramms vor und während einer Willkürbewegung sowie auf Aufmerksamkeit und Reaktionszeit bei gesunden Normalpersonen
2000 Ute Peschke: Antikörper gegen Fettsäuren und Cholesterin in Seren von Multiple Sklerose-Patienten – Ein Aktivitätsparameter
2000 Hongge Li: Geschlechtsabhängigkeit der Neuroprotektion durch chemische Präkonditionierung
2000 Martina Autenrieth: Suche nach Hirnantikörper bei Narkolepsie – histoimmunlogische Untersuchung mit kontrollierten Serumproben
2000 Karin Büschmann: Pflanzliche Heilmittel in der tibetischen Medizin. Eine mikrobiologische Analyse
2000 Anne Kaftan: Charakterisierung der intrazellulären Wirkungsmechanismen dopaminerger Neurotoxine
2000 Helmut Graunke: Parkinsonsyndrom bei orthopädischen Vor- und Begleiterkrankungen – Wird die Rehabilitation erschwert – Eine retrospektive Untersuchung

Habilitationen:
1997 PD Dr. Riepe, Umhabilitation für Neurologie
1998 PD Dr. Schwarz, Habilitation für Neurologie
1999 PD Dr. Mitrovic, Habilitation (angewandte Physiologie)
2000 PD Dr. Lerche, Habilitation für Neurologie

Preise:
1997 Dr. Storch: Auszeichnung der Dissertation ”Charakterisierung einer neuen kanalaktivierenden Bindungsstelle an nikotinischen Acetylcholinrezeptoren. Eine elektrophysiologische Studie mittels Einzelkanalmessungen”
1998 PD Dr. Meyer: ALS-Forschungspreis (Rhone-Poulenc)
1999 Dr.Storch,Kaftan,Burkhardt,Schwarz:Posterpreis”1-Methyl-6,7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroiso-quinoline toxicity towards dopaminergic neuroblastoma cells: Involvement of cellular energy metabolism” (DGM)
1999 Dr. Collatz, PD Dr. Riepe: Posterpreis ”Tauopathien – Ursache frontotemporaler Demenzen”, Posterpreis ”Geschlechtsspezifität der primären und induzierten Hypoxietoleranz” (DGN)

1999 PD Dr. Meyer: Posterpreis ”The glutamate transporter EAAT2 is alternatively spliced in ALS patients and normal individuals” (DGN)
1999 PD Dr. Lerche: Posterpreis ”A reduced K current due to a novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions” (DGN)
1998 PD Dr. Lerche: ENS-Preis interaction of the inactivat ion gate and a residue in iv/S4-S5 of the human skeletal muscle sodium channel.
2000 PD Dr. Lerche, Y. Weber: Generalized epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+): Evidence for further clinical and genetic heterogeneity in a large familiy
2000 PD Dr. Lerche, Dr. Storch: A novel form of autosomal dominant neuroacanthocytosis with exertion-induced paroxysmal dyskinesias, Posterpreis DGN

Gastprofessoren:
Prof. Dr. Yoshiaki Nishihira, University of Tsukuba, vom 27.3.2000 bis 15.01.2001
Prof. Huang, University of Beijng, Juli 2000

Symposien/Konferenzen:
1997 ”9th European Conference on Eye Movements (ECEM9)”
1997 Kongress der DGM, Mitorganisation Prof. Rüdel und Prof. Lehmann-Horn
1997 1. Internationales Parkinson-Symposium, Titel: Funktionelle Bildgebung bei Basalganglienerkrankungen
1999 2. Internationales Parkinson-Symposium, Titel: ”Neurotoxic Factors in Parkinson`s Disease and Related Disorders”
1997 1. Ulmer Neurologie-Symposium: Aktuelle Standards in der neurologischen Diagnostik und Therapie
1998 2. Ulmer Neurologie-Symposium: Diagnostik und Therapie neurologischer Krankheitsbilder
2000 3.Ulmer Neurologie-Symposium: Aktuelles zur Diagnostik und Therapie neurologischer Krankheitsbilder im Jahr 2000, 29.01.
2000 4.Ulmer Neurologie-Symposium: Neues zu Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen, 11.11.
1999 Epilepsiechirurgisches Symposium
1997 Schlaganfallsymposium, 5.7.
2000 Schlaganfallsymposium, 22.07.
Muskelkolloquien:
11. Muskelkolloquium - 12.08.1997; 12. Muskelkolloquium - 27.01.1998; 13. Muskelkolloquium - 21.07.1998
14. Muskelkolloquium - 20.07.1999; 15. Muskelkolloquium - 22.02.2000; 16. Muskelkolloquium - 16.01.2001
Muskelzentrum: Neues zur Ätiopathogenese neuromuskulärer Erkrankungen

Ausgewählte Publikationen aus über 200 Originalarbeiten
[1] Ameri A, Shi Q, Aschoff JC, Thies P: Electrophysiological effects of aconitine in rat hippocampal slices. Neuropharmacology 35:13-22 (1996)
[2] Lerche H, Klugbauer N, Lehmann-Horn F, Hofmann F, Melzer F: Expression and functional characterization of the cardiac L-type calcium channel carrying a skeletal muscle DHP-receptor mutation causing hypokalaemic periodic paralysis. Pflügers Arch 431:461-463 (1996)
[3] Lerche H, Mitrovic N, Dubowitz V, Lehmann-Horn F: Paramyotonia congenita: The R1448P sodium channel mutation in adult human skeletal muscle. Ann Neurol 39:599-608 (1996)
[4] Kolde G, Bachus R, Ludolph AC: Skin involvement in amyotrophic lateral sclerosis, Lancet 347:1226-1227 (1996)
[5] Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V, for the Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group-II Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Lancet 347:1425-1431 (1996)
[6] Riepe M, Niemi WN, Megow D, Ludolph AC, Carpenter DO: Mitochondrial oxidation in rat hippocampus can be preconditioned by selective chemical inhibition of succinic dehyrogenase. Exp Neurol 138:15-21 (1996)
[7] Schwarz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Bandmann O, Mehrain P, Vogl T, Oertel WH: Signal changes on MRI and increase of reactive micro-, astrogliosis and iron in the putamen ot two patients with multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 60:98-101 (1996)
[8] Meyer T, Speer A, Meyer B, Münch C, Sitte W, Küther G, Ludolph AC: The glial glutamate transporter cDNA in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol 40:456-459 (1996)
[9] Ludolph AC: Animal models for motor neuron disease - research directions. Neurology 47 (suppl 6):228-232 (1996)

[10] Lerche H, Peter W, Fleischhauer R, Pika-Hartlaub U, Malina T, Mitrovic N, Lehmann-Horn F: Role in fast inactivation of the IV/S4-S5 loop of the human muscle $Na^+$channel probed by cysteine mutagenesis. J Physiol 505:345-352 (1997)
[11] Wagner S, Lerche H, Mitrovic N, Heine R, George AL, Lehmann-Horn F: A novel sodium channel mutation causing a hyperkalemic paralytic and paramyotonic syndrome with variable clinical expressivitiy. Neurology 49:1018-1025 (1997)
[12] Harms L, Meierkord H, Timm G, Pfeiffer L, Ludolph AC: Decreased n-acetyl-aspartate and increased lactate in the frontal lobe of patients suffering from Huntington´s disease - a proton magnetic resonance study. J Neurol Neurosurg Psych 62:27-31 (1997)
[13] Bachus R, Bader S, Geßner R, Ludolph AC: Lack of association of apolipoprotein E e4 allele with bulbar-onset motor neuron disease. Ann Neurol 41:417-418 (1997)
[14] Riepe MW, Kasischke K, Raupach A: Acetysalicylic acid increases tolerance against hypoxic and chemical hypoxia. Stroke 28:2006-2011 (1997)
[15] Riepe MW, Esclaire F, Kasischke K, Schreiber S, Nakase H, Kempski O, Ludolph AC, Dirnagl U, Hugon J: Increased hypoxic tolerance by chemical inhibition of oxidative phosphorylation: ”Chemical preconditioning”. J Cerebr Blood Flow Metab 17:257-264 (1997)
[16] Schwarz J, Planck J, Briegel J, Straube A: Single-fiber electromyography, nerve conduction studies and conventional electromyography in patients with critical-illness polyneuropathy: evidence for a lesion of terminal motor axons. Muscle Nerve 20:696-701 (1997)
[17] Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Pogarell O, Leender KL: Long term changes of dopamine D2-receptors in patients with Parkinson´s disease: a study with PET and (11C) raclopride. Mov Disord 12:33-38 (1997)
[18] Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Oertel WH: 1231-IBZM binding predicts dopaminergic responsive-ness in patients with parkinsonism and previous dopaminomimetic therapy. Mov Disord 12:898-902 (1997)
[19] Schwarz J, Kornhuber M, Bischoff C, Straube A: Electromyography of the external anal sphincter in patients with Parkinson´ disease and multiple system atrophy: frequency of abnormal spontaneous activity and polyphasic motor unit potentials. Muscle Nerve 20:1167-1172 (1997)
[20] Kupsch A, Pogarell O, Schwarz Z, Straube A, Oertel WH, Tatsch K, Linke R: Parkinson´s disease and tumor in the SMA, a re-evaluation. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63:811-812 (1997)
[21] Gasser T, Windgassen K, Bereznai B, Kabus C, Ludolph AC: Phenotypic expression of the DYT1 mutation: a family with writer’s cramp of juvenile onset. Ann Neurol 44:126-128 (1998)
[22] Meyer T, Münch C, Völkel H, Booms P, Ludolph AC: The EAAT2 (GLT-1) gene in motor neuron disease: Absence of mutations in amyotrophic lateral sclerosis and a point mutation in patients with hereditary spastic paraplegia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 65:594-596 (1998)
[23] Schwarz J, Tatsch K, Gasser T, Arnold G, Pogarell O, Künig G, Oertel WH: 123I-IBZM binding compared to long term clinical follow up in patients with de novo parkinsonism. Mov Disord 13:16-19 (1998)
[24] Borasio GD, Linke R, Schwarz J, Schlamp V, Abel A, Mozley PD, Tatsch K: Dopaminergic deficit in amyotrophic lateral sclerosis assessed with [I-123] IPT-SPECT. J Neurol Neurosurg Psychiatry 65:263-265 (1998)
[25] Horn E, Föller W: Induction of a gravity-related response by a single receptor cell in an insect. Naturwissenschaften 85:121-123 (1998)
[26] Tumani H, Tourtellotte WW, Peter JB, Felgenhauer K: Acute optic neuritis: Combined immunological markers and magnetic resonance imaging predict subsequent development of multiple sclerosis. J Neurol Sci 155:44-49 (1998)
[27] Tumani H, Nau R, Felgenhauer K: Beta-trace protein in cerebrospinal fluid: a blood-CSF barrier-related evaluation in neurological diseases. Ann Neurol 44:882-889 (1998)
[28] Gerber J, Tumani H, Kolenda H, Nau R: Variation of protein content and leukocyte density in the lumbar and ventricular cerebrospinal fluid in patients with suspected bacterial CNS infections. Neurology 51:1710-1714 (1998)
[29] Block W, Karitzky J, Träber F, Pohl C, Keller E, Mundegar RR, Lamerichs R, Rink H, Ries F, Schild HH, Jerusalem F: Proton magnetic resonance spectroscopy of the primary motor cortex in patients with motor neuron disease. Arch Neurol 55:131-136 (1998)
[30] Mitrovic N, George AL, Rüdel R, Lehmann-Horn F, Lerche H: Mutant channels contribute < 50 % to $Na^+$ current in paramyotonia congenita muscle Brain 122:1085-1092 (1999)

[31] Peter W, Mitrovic N, Schiebe W, Lehmann-Horn F, Lerche H: A human muscle $Na^+$ channel mutation in the voltage sensor IV/S4 affects channel block by the pentapeptide KIFMK Journal of Physiology 518:13-22 (1999)
[32] Lerche H, Biervert C, Alekov AK, Schleithoff L, Lindner M, Klingler W, Bretschneider F, Mitrovic N, Jurkat-Rott K, Bode H, Lehmann-Horn F, Steinlein OK: A reduced $K^+$ current due to a novel mutation in KCNQ2 causes neonatal convulsions Ann Neurol 46:305-312 (1999)
[33] Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel W:The Combination of Hypointense and Hyperintense Signal Changes on T2-Weighted Magnetic Resonance Imaging Sequences. A Specific Marker of Multiple System Atrophy? Arch Neurol 56:225-228 (1999)
[34] Kasischke K, Huber R, Li H, Timmler M, Riepe MW: Primary Hypoxic Tolerance and Chemical Preconditioning During Estrus Cycle in Mice Stroke 30:1256-1262 (1999)
[35] Krüger R, Menezes Vieira-Saecker AM, Kuhn W, Berg D, Müller T, Kühnl N, Fuchs GA, Storch A, Hungs M, Woitalla D, Przuntek H, Epplen JT, Schöls L, Riess O: Increased Susceptibility to Sporadic Parkinson´s Disease by a Certain Combined α-Synuclein/Apolipoprotein E Genotype Annals of Neurology 45:611-617 (1999)
[36] Ludolph AC, Knirsch U: Problems and Pitfalls in the diagnosis of ALS. J Neurol Sci 165:14-20 (1999)
[37] Vielhaber S, Winkler K, Kirches E, Kunz D, Büchner M, Feistner H, Elger CE, Ludolph AC, Riepe MW, Kunz WS: Visualization of defective mitochondrial function in skeletal muscle fibers of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci 169:133-139 (1999)
[38] Meyer T, Fromm A, Münch C, Schwalenstöcker B, Fray AE, Ince PG, Stamm S, Grön G, Ludolph AC, Shaw PJ: The RNA of the glutamate transporter EAAT2 is variably spliced in ALS and normal individuals. J Neurol Sci 170:45-50 (1999)
[39] Sperfeld, A, Collatz M, Baier H, Palmbach M, Storch A, Schwarz J, Tatsch K, Reske S., Joosse M, Heutink P, Ludolph AC: FTDP-17: An early-onset phenotype with parkinsonism and epileptic seizures caused by a novel mutation. Ann Neurol 46:708-715 (1999)
[40] Karitzky J, Block W, Mellies JK, Träber F, Sperfeld A, Schild HH, Haller P, Ludolph AC: Proton magnetic resonance spectroscopy in Kennedy syndrome. Arch Neurol 56:1465-1471 (1999)
[41] Kraft E, Schwarz J, Gasser T, Arnold G, Pfluger T, Oertel WH: The combination of hypointense and hyperintense signal changes in the basal ganglia is specific for multiple system atrophy.Arch Neurol 56:125-128 (1999)
[42] Rosenbohm A, Rüdel R, Fahlke C: Regulation of the human skeletal muscle chloride channel, hCIC-1, by protein kinase C: J Physiol London 514:677-685 (1999)
[43] Tumani H, Shen GQ, Peter JB, Brück W: Glutamine synthetase in cerebrospinal fluid, serum and brain. A diagnostic marker for Alzheimer disease? Arch Neurol 56:1241-1246 (1999)
[44] Wiegand F, Liao W, Busch C, Castell S, Knapp F, Lindauer U, Megow D, Meisel A, Redetzky A, Ruscher K, Trendelenburg G, Victorov I, Riepe MW, Diener HC, Dirnagl U: Respiratory chain inhibition induces tolerance to focal cerebral ischemia. J Cereb Blood Flow Metab 19:1229-1237 (1999)
[45] Greenberg SM, O´Donnell HC, Schaefer PW, Kraft E: MRI detection of new hemorrhages: potential marker of progression in cerebral amyloid angiopathy Neurology 53:135-138 (1999)
[46] Küppenbender KD, Standaert DG, Feuerstein TJ, Penney JB jr, Young AB, Landwehrmeyer B: Expression of NMDA receptor subunit mRNAs in neurochemically identified projection and interneurons in the human striatum. J Comp Neurol (2000) 419:407-4021
[47] Storch A, Kaftan A, Burkhardt K, Schwarz J: 6-Hydroxydopamine toxicity towards human SH-SY5Y dopaminergic neuroblastoma cells: independent of mitochondrial energy metabolism. J Neural Transm (2000) 107:281-293
[48] Storch A, Blessing H, Bareiss M, Jankowski S, Dung Ling Z, Carvey P, Schwarz J: Catechol-O-methyltransferase inhibition attenuates levodopa toxicity in mesencephalic dopamine neurons. Mol Pharmacol (2000) 57:589-594
[49] Huber R, Büchner M., Li H., Schlieter M., Sperfeld AD, Riepe MW: Protein binding of NADH on chemical preconditioning. J Neurochem (2000) 75:329-335
[50] Schwarz J, Linke R, Kerner M, Mozley D, Trenkwalder C, Gasser T, Tatsch K: Striatal dopamine transporter binding assessed by [I-123]IPT and single photon emission computed tomography in patients with early Parkinson´s disease. Arch Neurol (2000) 57:205-208
[51] Grön G, Wunderlich AP, Spitzer M, Tomczak R, Riepe MW: Brain activation during human navigation: gender-different neural networks as substrate of performance. Nat Neurosci (2000) 3:404-408
[52] Hanemann CO, D`Urso D, Gabreeels-Festen AAWM, Müller HW: Mutation-dependent alteration in cellular distribution of peripheral myelin protein 22 in nerve biopsies from Charcot-Marie-Tooth type 1A. Brain (2000) 123:1001-1006

[53] Yvert G, Lindenberg KS, Picaud S, Landwehrmeyer B, Sahel JA, Mandel JL: Expanded polyglutamines induce neurodegeneration and trans-neuronal alterations in cerebellum and retina of SCA7 transgenic mice.Hum Mol Genet (2000) 9:2491-2506
[54] Storch A, Burkhardt K, Ludolph AC, Schwarz J: Protective Effects of Riluzole on Dopamine Neurons: Involvement of Oxidative Stress and Cellular Energy Metabolism. J Neurochem (2000) 75:2259-2269
[55] Yushchenko M, Weber F, Mäder M, Schöll U, Maliszewska M, Tumani H, Felgenhauer K, Beuche W: Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in human cerebrospinal fluid (CSF): elevated levels are primarily related to CSF cell count. J Neuroimmunol (2000) 110:244-251
[56] Tumani H, Smirnov A, Barchfeld S, Olgemöller U, Maier K, Lange P, Brück W, Nau R: Inhibition of Glutamine Synthetase in Rabbit Pneumococcal Meningitis Is Associated With Neuronal Apoptosis in the Dentate Gyrus. Glia (2000) 30:11-18
[57] Rosenbaum C, Kamleiter M, Grafe P, Kluwe L, Mautner VF, Müller HW, Hanemann CO: Enhanced Proliferation and Potassium Conductance of Schwann Cells Isolated from NF2 Schannomas Can Be Reduced by Quinidine. Neurobiol Dis (2000) 7:483-491
[58] Jurkat-Rott K, Mitrovic N, Hang C, Kouzmenkine A, Iaizzo P, Herzog J, Lerche H, Nicole S, Vale-Santos J, Chauveau D, Fontaine B, Lehmann-Horn F: Voltage sensor sodium channel mutations cause hypokalemic periodic paralysis type 2 by enhanced inactivation and reduced current. Proc Natl Acad Sci USA (2000) 97:9549-9554
[59] Alekov AK, Rahman MM, Mitrovic N, Lehmann-Horn F, Lerche H: A sodium channel mutation causing epilepsy in man exhibits subtle defects in fast inactivation and activation in vitro. J.Physiol (2000) 529:533-539
[60] Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S: Magnetic Resonance Imaging in the Clinical Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. Arch Neurol (2000) 57:1751-1757
[61] Zerr I, Schulz-Schaeffer J, Giese A, Bodemer M, Schröter A, Henkel K, Tschampa HJ, Windl O, Pfahlberg A, Steinhoff BJ, Gefeller O, Kretzschmar HA, Poser S: Current Clinical Diagnosis in Creutzfeldt-Jakob Disease: Identification of Uncommon Variants. Ann Neurol (2000) 4: 323-329
[62] Knirsch U, Bachus R, Zschenderlein R, Gosztonyi G, Ludolph AC: Clinicopathological study of atypical motor neuron disease with vertical gaze palsy and ballism. Acta Neuropathol (2000) 100: 342-346
[63] Darstein M, Landwehrmeyer GB, Kling C, Becker CM, Feuerstein TJ: Strychnine-sensitive glycine receptors in rat caudatoputamen are expressed by cholinergic interneurons. Neuroscience (2000) 96: 33-39

# Sektion Neurophysiologie

## Prof. Dr.-Ing. W. Becker

**Dr. V. Diekmann, Dr. R. Jürgens**

Stichwortverzeichnis: Sensorfusion, vestibuläre Psychophysik, Okulomotorik, Magnetencephalographie, fMRI

Das Projekt *Biologische Prinzipien der Sensorfusion zur Orientierung im Raum* untersucht, wie aus der *Überlagerung* sensorischer Afferenzen unterschiedlichen Ursprungs eine einheitliche Wahrnehmung entsteht, die konsistenter und veridischer ist als Wahrnehmungen, die sich auf nur eine einzige sensorische Modalität stützen. Als experimentelles Paradigma hierfür dient die Richtungsorientierung während Drehungen um die eigene Achse. Dazu werden Probanden auf einer Drehplattform unterschiedlichen Kombinationen von vestibulären, optokinetischen und propriozeptiven Reizen ausgesetzt und die dabei entstehende Wahrnehmung im Kontext einer Verhaltensaufgabe (gezielte Navigation) abgefragt. Der gewählte Ansatz unterscheidet sich von den meisten früheren Untersuchungen zur visuell-vestibulären Interaktion durch die besondere Berücksichtigung selbstgenerierter, aktiver Drehungen (propriozeptive Reizung), durch die Konzentration auf verhaltensrelevante Wahrnehmungen (Winkelhub bzw. Pfadintegration statt Winkelgeschwindigkeit) sowie dadurch, dass gezielt auch kognitive Beiträge zugelassen werden. Es wurde zunächst gezeigt, dass die vestibuläre Wahrnehmung von Drehwinkeln beim Stehen auf einer Plattform der beim Sitzen auf einem Drehstuhl (Methode fast aller früheren Arbeiten) sehr ähnlich ist [1]. Dies war Voraussetzung für den nachfolgenden Vergleich zwischen passiven und aktiven Drehungen, welcher ergab, dass die Wahrnehmung aktiver Drehungen (vestibuläre *und* propriozeptive Reizung) veridischer und weniger variabel als die passiver Drehungen (rein vestibuläre Reizung) ist und dies wahrscheinlich mit der *Kombination* von proprioceptiver und vestibulärer Information zu erklären ist [2]. Die Untersuchung der beteiligten propriozeptiven Afferenz ergab, dass diese bei langer Reizdauer (>5min) teilweise adaptiert, wodurch es nach Reizende zu einer sog. podokinetischen Nachdrehung kommt [3]. Im weiteren

Verlauf des Projektes wurde sodann die Wahrnehmung von Drehwinkeln auch bei rein propriozeptiver und rein optokinetischer Reizung sowie bei verschiedenen Kombinationen dieser und der vestibulären Afferenzen quantitativ charakterisiert sowie ein Modell der Sensorfusion auf der Basis eines neuronalen Attraktornetzwerkes entwickelt [Publikationen im Druck und in Vorbereitung].

Die Arbeiten zur *visuell-vestibulären Interaktion bei der Wahrnehmung von Eigen- und Objektbewegungen* haben zu einem Modell geführt , dessen Prinzip auf viele Funktionen anwendbar scheint, bei denen vestibuläre Signale mit anderen Afferenzen interagieren. Diesem Prinzip zufolge werden die propriozeptiven Afferenzen aus dem axialen Bereich des Rumpfes durch ein 'Eigenmodell' des vestibulären Systems zunächst so transformiert, dass sie das Hochpassverhalten des vestibulären Systems annehmen, und dann von der vestibulären Afferenz subtrahiert; daraus resultiert die bestmögliche Schätzung des dynamischen Zustandes der Unterstützungsfläche ('ist der Boden unter meinen Füßen bewegt oder stationär?'). Anschließend wird durch Addition der *nicht*-transformierten breitbandigen Version der axialen Afferenzen eine Schätzung der Eigenbewegung der Rumpfsegmente und des Kopfes bezüglich des umgebenden *Raumes* gewonnen [4]; im Falle nicht-koaxialer Bewegungen sind statt einfacher Subtraktionen und Additionen nichtlineare Matrixoperationen erforderlich [5]. Das Prinzip liefert eine einleuchtende Erklärung dafür, warum die Wahrnehmung im Fall von Kopfbewegungen relativ zum stationären Rumpf immer wirklichkeitsgetreu ist, während in allen anderen Situationen Fehler oder Illusionen entstehen, falls die Drehung für eine Übertragung durch den vestibulären Kanal zu langsam ist.

Im Arbeitsbereich *Okulomotorik* wurde gezeigt, dass die Auswirkungen eines chronischen Vestibularisausfalles auf die Auge-Kopf-Koordination während sakkadischer Blickwendungen weitgehend kompensiert werden. Als Restsymptome beobachtet man eine erhöhte Variabilität der Zielgenauigkeit, eine verminderte Stabilität der postsakkadischen Augenposition – beides interessanterweise auch dann, wenn der Kopf nicht bewegt wird – sowie einen verringerten und verzögerten Beitrag des Kopfes zur Blickwendung, während die übrigen Parameter der Blicksakkaden sich nicht von denen gesunder Personen unterscheiden. Als mögliche Beiträge zur Kompensation der fehlenden vestibulären Kopfbewegungsmeldung wurden halspropriozeptive Afferenzen sowie eine Efferenzkopie der Kopfbewegung und ein vorprogrammiertes postsakkadisches Zurückgleiten der Augen identifiziert [6]. Auch die Auge-Kopf-Koordination von Torticollispatienten wurde im Hinblick auf Kompensationsleistungen untersucht. Es zeigte sich, dass auch in diesem Falle die Charakteristika der Blicksakkaden weitgehend normal sind, trotz deutlich veränderten Verhaltens der Kopfmotorik, und dass das beobachtete Restsymptom – eine verlängerte Reaktionszeit - wiederum auch Sakkaden betrifft, bei denen der Kopf nicht bewegt wird [7]. Begonnen wurde eine Langzeitstudie der Auge-Kopf-Koordination bei Huntington Patienten.

Im Forschungsbereich *Magnetencephalographie* (MEG) und *fMRI* wurde eine Untersuchung zur Lokalisation interiktualer epileptischer Aktivität abgeschlossen. Unseres Wissens handelt es sich dabei um die erste Studie, die bei einem größerem Patientenkollektiv systematisch EEG und MEG-Information kombiniert. Unter Zugrundelegung eines sog. Kugelschalenmodells des Kopfes wurde die 3-D Position des Focus der epileptiformen Aktivität berechnet und mit der Lage kernspintomographisch nachgewiesener Läsionen verglichen, von deren Randbereich die Epilepsie wahrscheinlich ausgeht. Im Mittel ergab die *Kombination* von EEG und MEG die geringsten Abweichungen zwischen der berechneten Focuslage und dem Rand der Läsion im Kernspintomogramm, während die Lokalisation mit *nur* dem EEG oder *nur* dem MEG größere Abweichungen ergab [8]. In künftigen klinischen Anwendungen sollte das MEG deshalb möglichst immer mit dem EEG integriert werden. Begonnen wurden schließlich erste Experimente zum Vergleich und zur Integration von MEG und funktionellem Kernspintomogramm (fMRI) bei der Lokalisation von Hirnarealen, bei denen mit exakt gleicher Reizung (elektr. Reizung von peripheren Nerven) die MEG-Lokalisierung der evozierten Aktivität mit der fMRI-Lokalisation des BOLD-Effektes verglichen wird. Ziel dieser Arbeiten ist es, dem Neurochirurgen möglichst präzise Vorinformationen zur funktionellen Zuordnung cortikaler Strukturen zu liefern.


[1] Becker W, Jürgens R, Boß T (2000): Vestibular perception of self rotation in different postures: a comparison between sitting and standing subjects. Exp Brain Res 131: 468-476

[2] Jürgens R, Boß T, Becker W (1999): Estimation of self-turning in the dark: comparison between active and passive rotation. Exp.Brain Res. 128: 491-504

[3] Jürgens R, Boß T, Becker W (1999): Podokinetic after-rotation does not depend on sensory conflict. Exp.Brain Res. 128: 563-567

[4] Mergner T, Schweigart G, Müller M, Hlavacka F, Becker W (2000): Visual contribution to human self motion perception during horizontal body rotation. Arch Ital. Biol. 138:139-166

[5] Mergner T, Huber W, Becker W (1997): Vestibular-neck interaction and transformation of sensory coordinates. J Vestib Res 7: 347-367

[6] Maurer C, Mergner T, Becker W, Jürgens R (1998): Eye-head coordination in labyrinthine defective humans. Exp Brain Res 122: 260-274

[7] Maurer C, Mergner T, Lücking CH, Becker W (2001): Adaptive change of saccadic eye-head coordination resulting from altered head posture in torticollis spasmodicus. Brain 124: 413-426

[8] Diekmann V, Becker W, Jürgens R, Grözinger B, Kleiser B, Richter HP, Wollinsky KH (1998): Localisation of epileptic foci with electric, magnetic and combined electro-magnetic models. EEG clin Neurophysiol 106: 297-313
[9] Becker W, Deubel H, Mergner T. (Hrsg.) Current Oculomotor Research: Physiological and Pschychological Aspects , Kluwer Academic/Plenum Publishers , New York 1999.

Finanzierung der Forschungsprojekte: DFG, SFB 527, Teilprojekt A1 (1998-2000)

Kooperationen:
Prof. T. Mergner, Universitätsklinik Freiburg, Abteilung Neurologie. Kooperationsthemen: *Wahrnehmung von Eigen-und Objektbewegungen bei visuell-vestibulärer Interaktion, Auge-Kopf-Koordination bei Torticollis-patienten und Patienten mit vestibulärem Defizit.*

Dissertationen:
1998 Münstermann, Mechthild: Der Einfluss der Suppression der endogenen Cortisolsekretion auf langsame Hirnpotentiale, die Herzfrequenz, Leistungsdaten und das subjektive Erleben und Befinden bei Mustererkennungsaufgaben.
1999 Wegmann, Jutta: Der Einfluss unterschiedlicher anforderungsbedingter Cortisolsekretionen bei psychisch beanspruchenden Tätigkeiten – Ein Ansatz zur Ursachenanalyse von Leistungsdifferenzen auf der Basis langsamer, ereigniskorrelierter Hirnpotentiale des Menschen.
2000 Seidl-Gatter, Elisabeth: Über die Auswirkung von Haloperidol und Haloperidol plus Biperiden auf Hirnpotentiale.

Symposien/Konferenzen:
1997 9th European Conference on Eye Movements, Ulm, 23.-26. Sept. (Organisation, Publikation [9])
1998 10th European Conference on Eye Movements, Utrecht, (Wiss. Komitee)

Prof. Alt, Prof. Stemberger, Technische Universität München, ”In-vitro-Modelle in der Arterioskleroseforschung”

# Abteilung Orthopädie und Querschnittlähmung

## Prof. Dr. W. Puhl

## PD Dr. K.-P. Günther

**Dr. E. Allahverdi, Dr. C. Brill*, Dr. M. Barczak, Dr. B. Cakir, Dr. K. Dreinhöfer, Dr. R. Decking, Dr. R. Eckhardt, Dr. J. Fuchs, Dr. S. Fickert*, AiP A. Gezgin, Dr. M. Ganser*, Dr. K. Huch, AiP S. Kinkel, Dr. H. Koepp, Dr. S. Kessler, Dr. W. Käfer, Dr. Y.-B. Kalke, Dr. L. Lagos, Dr. T. Mattes, Dr. M. Nelitz, AiP O. Ostertag, AiP J. Raithel, PD Dr. M. Richter, Dr. A. Schmelz, Dr. J. Stöve, Dr. R. Strohm*, Dr. U. Schütz, AiP B. Ulmar, AiP J. Ziegler**
* Stellen für Forschung Lehre

Stichworte: Arthrose, Epidemiologie, Knorpelzellkulturen-, Fibroblastenkulturen, Osteoblastenkulturen, Arthrosemodelle, Medikamenten-Testung, Wachstumsfaktoren-Testung, gentechnische Veränderung, Knochenersatzstoffe, Einwachsverhalten, Knochendefektmodelle, Wachstumsfaktoren, digitale Röntgenbildverarbeitung, Ganganalyse, Lockerungsanalyse, Endoprothesen, Computernavigation, Wirbelsäulenstabilisierung, Implantattestung, Tissue Engineering, Gentherapie, Stammzellen, dreidimensionale Matrix, Genetik, Polymorphismen, Mutation

Die Orthopädische Klinik hat ihre bisherigen Forschungsschwerpunkte weiter ausbauen und innovative Entwicklungen integrieren können.

***Arthroseforschung***. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Epidemiologie der Universität Ulm sind in einem BMBF-geförderten multizentrischen Forschungsvorhaben zur klinischen Epidemiologie der Cox- und Gonarthrose bei mehr als 800 Patienten Untersuchungen zur Ätiologie degenerativer Erkrankungen durchgeführt worden. Es konnten bei diesen Patienten unterschiedliche Faktoren (Alter, Diabetes mellitus, Gicht, Gelenkvorerkrankungen, Chondrokalzinose u. a.) mit Einfluss auf einen monoartikulären bzw. polyartikulären

Gelenkbefall untersucht werden. In einer Längsschnittstudie werden zur Zeit die Bedeutung der bei den über 800 Patienten untersuchten Faktoren für die Progredienz der Cox- und Gonarthrose analysiert.

In Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Krankenhausmanagement (Universität Münster) wird zur Zeit ein von der Bertelsmann-Stiftung geförderter "Betriebsvergleich degenerativer Gelenkerkrankungen" durchgeführt. Es sollen auf europäischer Ebene Daten zur länderspezifischen Versorgung mit Endoprothesen gesammelt werden. In Kooperation mit dem "Health Services Research Council" der University of Bristol (Prof. Dieppe) wird eine multizentrische Erhebung an Patienten mit Endoprothesen durchgeführt. Es zeigt sich dabei, dass erhebliche Unterschiede in der Versorgung mit Totalendoprothesen im länderspezifischen Vergleich vorliegen. Weitere Erhebungen soll klären, welche Unterschiede in der Indikationsstellung zum Gelenkersatz bestehen.

In der Grundlagenforschung wurden die Methoden einer stabilen Knorpelzellkultivierung weiter ausgebaut und neueste Entwicklungen integriert. Neben der Medikamententestung wurden insbesondere Zytokine und Wachstumsfaktoren mit Wirkung auf den Knorpelzellstoffwechsel untersucht. Es zeigt sich dabei, dass Medikamente mit einer klinischen Wirksamkeit in vitro einen hemmenden Effekt auf den Knorpelzellstoffwechsel haben können. In einer durch die DFG geförderten und international hochrangig publizierten Arbeit wurde der positive Effekt des Wachstumsfaktors OP-1 dargestellt. Preisgekrönte Arbeiten zur Genexpression des Knorpelgewebes in vitro und bei Arthrosepatienten wurden mit universitären Mitteln durchgeführt. Aktuellere Arbeiten, die durch Mittel von Stiftungen gefördert werden, befassen sich mit der Gentherapie der Arthrose. Nachdem in In-vitro-Modellen eine ausreichend lange Expression von Genen nachgewiesen werden konnte, erfolgt nunmehr die Etablierung eines Tiermodells zur Gentherapie.

***Biomaterialienforschung.*** In Fortsetzung der mehrjährigen experimentellen und klinischen Arbeiten wird seit 1998 ein Verbundprojekt "Entwicklung resorbierbarer Knochenersatzstoffe nach Beschichtung mit rekombinanten Wachstumsfaktoren" im Rahmen des Kompetenzzentrums Biomaterialien an der Universität Ulm mit BMBF-Unterstützung durchgeführt. In diesen international hochrangig publizierten Untersuchungen zeigte sich ein beschleunigter turnover der wachstumsfaktorbeladenen Ersatzmaterialien im Knochen, jedoch noch keine vollständige knöcherne Konsolidierung im Defektlager. Zur Zeit erfolgen industriegeförderte Untersuchungen im gleichen Modell mit wichtigen Fragestellungen der klinischen Einsetzbarkeit und Wirksamkeit von Biomaterialien. Das ebenfalls im Kompetenzzentrum bearbeitete Projekt zur Versagensanalyse gelockerter Hüftendoprothesen hat erste Erkenntnisse über die Konzentration von Metallpartikeln im Körper nach Hüftendoprothetik geliefert.

***Endoprothetischer Gelenkersatz.*** Im Rahmen des 1999 mit Unterstützung eines europaweit führenden Implantateherstellers etablierten Forschungszentrum zur radiologischen Qualitätssicherung von Versagensanalyse in der Hüftendoprothetik konnten wesentliche Referenzwerte der unterschiedlichen Messsysteme aufgestellt werden. Durch Förderung der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik werden aktuell mitentwickelte Messsysteme eingesetzt, die eine multizentrische Verlaufsbeurteilung nach Endoprothesenoperationen erlauben.

Auf einem weiteren innovativen Arbeitsgebiet wurde eine prospektive kontrollierte Untersuchung zur computernavigierten Implantation einer Kniegelenkendoprothese begonnen. Auf dem Gebiet der Hüftendoprothetik wird die computernavigierte Implantation einer Hüftpfanne für den klinischen Einsatz entwickelt.

***Wirbelsäulenerkrankungen.*** Ein weiterer wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf experimentellen Untersuchungen zur Implantat-Einbringung und -Stabilität im Bereich der Wirbelsäule. Durch universitäre Mittel geförderte Projekte konnte die Stabilität von neuentwickelten Wirbelsäulenimplantaten dargestellt werden. Aufgrund dieser Ergebnisse konnte ein neues Halswirbelsäulenimplantat gefertigt werden, das sich nun im klinischen Einsatz befindet. Neben der sicheren Fixierung und Stabilität von Implantaten werden Untersuchungen zur computernavigierten sicheren Verankerung von Schrauben in den Wirbelkörpern untersucht.

Ausgewählte Publikationen:

[1] Dreinhöfer, K. E.; S. R. Schwarzkopf, N. P. Haas, H. Tscherne: Femurkopfluxationsfrakturen – Langzeitergebnisse der konservativen und operativen Therapie. Unfallchirurg 99 (1996) 400-409

[2] Flechtenmacher, J.; K. Huch, E. J.-M. A. Thonar, J. A. Mollenhauer, S. R. Davies, T. M. Schmid, W. Puhl; T. K. Sampath, M. B. Aydelotte, K. Kuettner: Recombinant human osteogenic protein 1 is a potent stimulator of the synthesis of cartilage proteoglycans and collagens by human articular chondrocytes. Arthritis & Rheumatism 39 (1996) 1896-1904

[3] Flechtenmacher, J., Y. Koyano, M. Hejna, T. M. Schmid, W. Puhl, J. Mollenhauer: Haben Kalzium- und Zinkionen einen Einfluss auf die Matrixmolekülsynthese von Chondrozyten? Z. Orthop. 134 (1996) 283-289

[4] Günther, K. P., S. Kessler, R. Tomczak, P. Pfeifer, W. Puhl: Femorale Antetorsion: Stellenwert klinischer und bildgebender Untersuchungsverfahren bei Kindern und Jugendlichen. Z. Orthop. 134 (1996) 295-301

[5] Günther, K. P.; H.-P. Scharf, H.-J. Pesch, W. Puhl: Vergleichende Untersuchung zur Osteointegration von Knochenersatzstoffen im Tierexperiment. Unfallchirurg 257 (1996) 307-313

[6] Günther, K. P.; C. Uhl, W. Puhl: Results of serial casting and additional posterior release in congenital talipes equinovarus. Foot and Ankle Surgery 2 (1996) 33-42
[7] Huch, K.; J. Flechtenmacher, S. Chubinskaya, A. Cole, K. Kuettner: Unterschiede des Knorpels von Knie- und Sprunggelenk. Z. Rheumatol. 55 (1996) 9
[8] Wilke, H.-J., P. Kluger, Th. Naumann, Th. Kron, L. Claes, W. Puhl: In Situ Rigidity of a New Sliding Rod for Management of the Growing Spine in Duchenne Muscular Dystrophy. Spine 21 (1996) 1957-1961
[9] Günther, K.-P.; H.-P. Scharf, W. Puhl, W. Willauschus, Y. Kalke, K. Glückert, Y. Sun: Reproduzierbarkeit der radiologischen Diagnostik bei Gonarthrose. Z. Orthop. 135 (1997) 197-202
[10] Günther, K.-P.; H.-P. Scharf, W. Puhl, W. Willauschus, S. Sauerland, K. Glückert; Y. Sun: Reproduzierbarkeit der röntgenologischen Beurteilung von Coxarthrosen. Z. Orthop. 135 (1997) 3-8
[11] Huch, K.; B. Wilbrink, J. Flechtenmacher, H. Koepp, M. B. Aydelotte, T. K. Sampath, K. E. Kuettner, J. Mollenhauer, E. J.-M. A. Thonar: Effects of recombinant human osteogenic protein 1 on the production of proteoglycan, prostaglandin $E_2$, and interleukin-1 receptor antagonist by human articular chondrocytes cultured in the presence of interleukin-1ß. Arthritis & Rheumatism 40 (1997) 2157-2161
[12] Kluger, P.; A. Korge, H.-P. Scharf: Strategy for the treatment of patients with spinal neoplasms. Spinal Cord 35 (1997) 429-436
[13] Richter, M.; L. Dürselen, A. Ignatius, H. Kiefer, F. Missler, L. Claes: Acutely repaired proximal anterior cruciate ligament ruptures in sheep - by augmentation improved stability and reduction of cartilage damage. J. Mater Sci. Mater Med. 8 (1997) 855-859
[14] Günther, K. P.; H.-P. Scharf, H.-J. Pesch, W. Puhl: Einwachsverhalten von Knochenersatzstoffen – Tierexperimentelle Untersuchung. Orthopäde 27 (1998) 105-117
[15] Günther, K. P.; T. Stürmer, S. Sauerland, I. Zeissig, Y. Sun, S. Kessler, H.-P. Scharf, H. Brenner, W. Puhl: Prevalence of generalised osteoarthritis in patients with advanced hip and knee osteoarthritis: The Ulm osteoarthritis study. Ann. Rheum. Dis. 57 (1998) 717-723
[16] Kessler, S.; K. P. Günther, W. Puhl: Scoring Prevalence and Severity in Gonarthritis: The Suitability of the Kelllgren & Lawrence Scale. Clinical Rheumatology 17 (1998) 205-209
[17] Wetzel, R.; M. Neumann, S. Pfandl, W. Puhl: Knochendichte - Referenzwerte deutscher Männer. Eine Untersuchung der LWS mit dem LUNAR-DPX-Densitometer. Z. Orthop. 136 (1998) 260-267
[18] Eger, W.; P. Kluger, L. Claes, H.-J. Wilke: Characteristics of an extended internal fixation system for polysegmental transpedicular reduction and stabilization of the thoracic, lumbar, and lumbosacral spine. Eur. Spine J. 8 (1999) 61-69
[19] Günther, K. P.; T. Stürmer, C. T. Trepte, T. Naumann, L. Kinzl, W. Puhl: Häufigkeit gelenkspezifischer Risikofaktoren bei Patienten mit fortgeschrittenen Cox- und Gonarthrosen in der Ulmer Osteoarthrosestudie. Z. Orthop. 137 (1999) 468-473
[20] Günther, K. P.; Y. Sun: Reliability of radiographic assessment in hip and knee osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartillage 7 (1999) 239-246
[21] Koepp, H.; W. Eger, C. Mühleman, A. Valdellon, J. A. Buckwalter, K. E. Kuettner, A. A. Cole: Prevalence of articular cartilage degeneration in the ankle and knee joints of human organ donors. J. Orthop. Sci. 4 (1999) 407-412
[22] Nelitz, M.; K. P. Günther, S. Gunkel, W. Puhl: Reliability of radiological measurements in the assessment of hip dysplasia in adults. The British Journal of Radiology 72 (1999) 331-334
[23] Richter, M.; P. Kluger, W. Puhl: Diagnostik und Therapie der Spinalstenose beim älteren Menschen. Z. Orthop. 137 (1999) 474-481
[24] Richter, M.; H.-J. Wilke, P. Kluger, L. Claes, W. Puhl: Biomechanical evaluation of a newly developed monocortical expansion screw for use in anterior internal fixation of the cervical spine - In vitro comparison with two established internal fixation systems. Spine 24 (1999) 207-212
[25] Schräder, P. K.; D. Grob, B. A. Rahn, J. Cordey, J. Dvorak: Histology of the ligamentum flavum in patients with degenerative lumbar spinal stenosis. Eur. Spine J. 8 (1999) 323-328
[26] Stöve, J.; W. Puhl: Übersicht über die klinische und experimentelle Anwendung der Hyaluronsäure bei Gonarthrose. Z. Orthop. 137 (1999) 393-399
[27] Puhl, W.; A. Bernau, E. Böhle, K. Brune, P. Gerhardt, B. Greitemann, K. P. Günther, F. Heber, N. Hof, G. Holfelder, W. Noack, H. U. Zeilhofer: Ambulante Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. Z. Orthop. 138 (2000) 85-93
[28] Brenner, R. E.: Molekulare Grundlagen der Osteogenesis imperfecta. Zeitschrift für Rheumatologie 59 (2000) 402-403
[29] Günther, K. P.; M. Nelitz, K. Parsch, W. Puhl: Allergic reactions to Latex in myelodysplasia: A review of the literature. Journal of Pediatric Orthopaedics B 9 (2000) 180-184

[30] Kessler, S.; P. Dieppe, J. Fuchs, T. Stürmer, W. Puhl, K. P. Günther: Assessing the prevalence of hand OA in epidemiological studies: The reliability of a radiological hand scale. Annals of the Rheumatic Diseases 59 (2000) 289-292
[31] Kessler, S.; K. P. Günther, W. Puhl: Current diagnostic techniques in prosttraumatic torsional deformities of the lower extremities in children. Techniques in Orthopaedics 15 (2000) 1-11)
[32] Kessler, S.; S. Kastler, U. Mayr-Wohlfart, K. P. Günther, W. Puhl: Stimulation primärer Osteoblastenkulturen mit b-FGF, TGF-ß, rh-BMP 2 und rx-BMP 4 in einem in-vitro-Modell. Der Orthopäde 29 (2000) 107-111
[33] Richter, M.; L.-P. Amiot, S. Neller, P. Kluger, W. Puhl. Computer assisted surgery in posterior instrumentation of the cervical spine - An in-vitro feasibility study. Eur. Spine J. 9 (2000) 65-70
[34] Richter, M.; H.-J. Wilke, P. Kluger, L. Claes, W. Puhl: Load-displacement properties of the normal and injured lower cervical spine. Eur. Spine J. 9 (2000) 104-108
[35] Richter, M.; H.-J. Wilke, P. Kluger, S. Neller, L. Claes, W. Puhl: Biomechanical evaluation of a new modular rod-screw implant system for the posterior instrumentation of the occipito-cervical spine: In-vitro comparison with 2 established implant systems. Eur. Spine J. 9 (2000) 417-425
[36] Stöve, J.; K. Huch, K.-P. Günther, H.-P. Scharf: Interleukin-1ß induces different gene expression of stromelysin, aggrecan and tumor-necrosis-factor-stimulated gene 6 in human osteoarthritic chondrocytes in vitro. Pathobiology 68 (2000) 144-149

Dissertationen:

1996 Bleher; Johannes Arnold: Digitale Darstellung und Vermessung konventioneller Röntgenbilder in a.p. Technik am Beispiel von PM® Pfannen und Schäften
1996 Bodenburg; Robert: Risikoindikation zur Osteoporose - eine retrospektive Untersuchung mittels DEXA-Methode
1996 Hess, Georg Michael: Welche Parameter beeinflussen das Operationsergebnis des Hallus valgus in der Operation nach Mitchell? Eine retrospektive Analyse von 93 Fällen
1996 Kalchthaler, Tim: Die Wertigkeit der Beinachsendeformität für die mediale Gonarthrose
1996 Kirstein, Richard Oliver: Zementfreie Knieendoprothetik - Nachuntersuchung
1996 Rudolf, Birgid: Das Gangbild bei Gonarthrose - eine kinematische Untersuchung auf dem Laufband
1997 Büttel, Andreas: Hüftendoprothetik und Sport - Ergebnisse der bundesweiten Multicenterstudie der Gesellschaft für Orthopädisch-Traumatologische Sportmedizin
1997 Durst, Alexandra Agathe: Vergleich eines Hybridsystems mit einer zementfreien Totalendoprothese der Hüfte
1997 Eger, Wolfgang: Biomechanische Untersuchungen zu zwei neuen polisegmentalen transpedikulär fixierten Instrumentarien für die Korrektur und Stabilisierung der Rumpfwirbelsäule
1997 Faber, Thimo Christofer: Quantifizierung von Knochendichteabnahmen im periprothetischen Oberschenkelknochen innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre nach zementierter Hüftendoprothetik mittels Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA)
1997 Fröba, Gebhard Georg: Ätiologie, Klinik und Therapie der Spondylolisthesis im Lumbalbereich
1997 Ganser, Monika: Zum Einfluss des basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) auf Proliferation und Morphologie humaner adulter Sehnenzellen in vitro
1997 Kreuzberger, René Rüdiger: Die Veränderungen der neuromuskulären Koordination des Kniegelenkes im Altersgang
1997 Neumann, Michael: Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry der Lendenwirbelsäule im P.A.-Strahlengang: Erstellung eines Referenzkollektivs an knochengesunden deutschen Männern
1997 Pfisterer, Daniel: Die Veränderungen individueller Laufstile im Altersgang - Eine Ganganalyse bei Leistungs- und Breitensportlern
1997 Rätzer, Rolf: Klinische Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit der Bandagenbehandlung retropatellarer Schmerzsyndrome
1997 Schittko, Andreas David: Die Dual Energy X-Ray Absorptiometry, Methode zur Quantifizierung von Knochendichtänderungen des Femurs nach zementfreier Hüftendoprothetik. Evaluation einer Methode
1997 Schmid, Katharina: Coxarthrosetyp und Knochendichte - Einfluss der Endoprothesenimplantation auf die femorale Knochendichte
1998 Hill-Flechtenmacher, Jennifer Rosanna: Vergleich von mechanischem und elektrischem Zähneputzen bei Patienten mit lähmungsbedingt eingeschränkter Handfunktion. Eine randomisierte prospektive Studie
1998 Geromüller, Irmtraud: Strahlendosisreduktion bei gehaltenen Aufnahmen am oberen Sprunggelenk
1998 Grumann, Sandra: Der prädiktive Wert radiologischer Diagnostik für das Behandlungsergebnis nach lumbaler Erstnukleotomie

1998 Sacconi, Tanja Christine: Klinische und radiologische Spätergebnisse nach dorsaler bzw. dorsoventraler Spondylodese an der Rumpfwirbelsäule bei Spondylolisthese und Postdiskotomie-Syndrom
1998 Salat, Bettina Elisabeth: Evaluation radiologischer Lockerungszeichen in der Hüftendoprothetik mittels digitaler Filmradiographie
1999 Elser, Irene: Funktionelle Parameter nach Tibiakopfumstellungsosteotomie bei Gonarthrose
1999 Weinand, Jürgen: Strukturanalyse porös modifizierter Formkörper verschiedener Knochenersatzmaterialien für den Spongiosatransplantatersatz
1999 Blessing, Frithjof: Ultraschallmessungen am Calcaneum - Korrelation zur Knochendichtemessung
1999 Lutz, Christian: Retrospektive Verlaufsstudie der Behandlung idiopathischer Skoliosen mit dem Chêneau Korsett
2000 Katzmeier, Peter: Dynamische Beinachsenbestimmung mittels dreidimensionaler Videoanalyse
2000 Krause, Nicole: Mittelfristige Ergebnisse von 408 Schraubpfannen Typ Mecring und Betrachtung der klinischen Ergebnisse unter Berücksichtigung der Lebensqualität
2000 Kastler, Sabine: Beeinflussung von Proliferation und Stoffwechselleistung primärer Osteoblastenkulturen durch rekombinante Wachstumsfaktoren
2000 Müller, Elke Brigitte: Stellenwert hüftnaher Osteotomien bei der Restdysplasie im Kindesalter

Habilitationen:
1997 Günther, Klaus-Peter: Tierexperimentelle histomorphologische und histomorphometrische Untersuchung zum Einwachsverhalten von Knochentransplantaten und Ersatzstoffen im Kaninchenmodell

Preise:
1996 Stöve, Johannes; Margesie, D; Bartnik, E.: Wilhelm-Roux-Preis Experimentelle Orthopädie
2000 Mayr-Wohlfart, Ursula; Kessler, Stefan; Brenner, Rolf; Günther Klaus-Peter: 1. Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie für die Arbeit ”Migrationsverhalten von primären humanen Osteoblasten unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren”

Symposien/Konferenzen:
1996 24. Ulmer Orthopädie-Colloquium Kindersportschulen in Baden-Württemberg, Ulm, 3. Februar
1996 4. Ulmer Woche Orthopädische Chirurgie der Brust- und Lendenwirbelsäule, Ulm, 17.-22. März
1996 25. Ulmer Orthopädie-Colloquium Rhythmische Sportgymnastik, Ulm, 04. Mai
1996 9. Orthopädisch-Unfallchirurgisches Colloquium Achsabweichungen an der unteren Extremität Ulm, 15. Juni
1997 5. Ulmer Woche Orthopädische Chirurgie der Brust- und Lendenwirbelsäule, Ulm, 16.-21. März
1997 Workshop Arbeitskreis I der DGOT: Zellbiologische Untersuchungstechniken des Knorpelgewebes Ulm, 23.-24. Juni
1997 Aufbaukurs Sonographie der Säuglingshüfte, Ulm, 17.-18. Oktober
1997 26. Ulmer Orthopädie-Colloquium: Das schmerzhafte Schultergelenk, Ulm, 18. Oktober
1997 27. Ulmer Orthopädie-Colloqium: Muskel- Sehnen- Bandverletzungen, Ulm, 25. Oktober
1997 Workshop Klinische und radiologische Diagnostik bei Arthrose, Ulm, 05.-06. Dezember
1998 11. Orthopädisch-Unfallchirurgisches Colloquium, Der alte Mensch in Traumatologie und Orthopädie Ulm, 24. Januar
1998 Aufbaukurs Sonographie der Säuglingshüfte, Ulm, 13.-14. Februar
1998 Arthrose-Colloquium Planung und Durchführung Klinischer Studien bei Arthrosen, Ulm, 27.-28. Februar
1998 6. Ulmer Woche Orthopädische Chirurgie der Brust- und Lendenwirbelsäule, Ulm, 15.-20. März
1998 Abschlusskurs Sonographie der Säuglingshüfte, Ulm, 23.-24. Oktober
1998 Orthopädisch-Neurologisches Colloquium Physiotherapie bei neuromuskulären Erkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter, Ulm, 21. November
1998 28. Orthopädie-Colloquium Kraft und Koordination im Sport, Ulm, 19. Dezember
1999 7. Ulmer Woche Orthopädische Chirurgie der Brust- und Lendenwirbelsäule, Ulm, 14.-19. März
1999 Colloquium Aktuelle Entwicklung in der Endoprothetik - Von der Indikationsstellung zur Computernavigation -, Ulm, 27. März
1999 Kinder-Schmerztag der Rheumaliga Baden-Württemberg, Ulm, 19. Juni
1999 European Knee Osteoarthritis Week, Ulm, 21.-25. September
1999 Aufbaukurs Sonographie der Säuglingshüfte, Ulm, 23.-24. Oktober
2000 13. Orthopädisch-Unfallchirurgisches Colloquium, Ulm, 18. März
2000 9. Ulmer Woche: Orthopädische Chirurgie der Wirbelsäule, Ulm, 20.-24. März
2000 Das diabetische Fußsyndrom, Ulm, 20. September
2000 Biomaterialien im Gelenkbereich, Ulm, 24.-25. November

# Sektion Biochemie der Gelenks- und Bindegewebserkrankungen


## Prof. Dr. R. Brenner*

* Stiftungsprofessur eingerichtet mit Unterstützung der Fa. Merckle-Ratiopharm

**PD Dr. H. Haußer, Dr. J. Fiedler**


Stichworte: Mesenchymale Stammzellen, Genetik skelettaler Erkrankungen, Kollagene, Proteoglykane, Knorpelzelldifferenzierung, Knochenzelldifferenzierung, Skelettdysplasien, Arthrose, Osteoporose, Tissue Engineering, Gentherapie, Osteogenesis imperfecta

Nach Besetzung der mit Unterstützung der Fa. Merckle-Ratiopharm eingerichteten Stiftungsprofessur zum 1.10.1998 wurde die zugehörige Sektion innerhalb der Abteilung Orthopädie offiziell zum Beginn des Jahres 1999 eingerichtet. Ziel der Arbeitsgruppe ist eine klinikorientierte Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Gelenks- und Bindegewebserkrankungen. Es wurden die Schwerpunktthemen *"Genetik skelettaler Erkrankungen*", *"Biologie und Anwendungsmöglichkeiten mesenchymaler Stammzellen*" sowie *"Heparansulfatproteoglykan-Wachstumsfaktor-Interaktionen*" aufgegriffen bzw. weitergeführt. In einem Kooperationsprojekt mit Herrn Prof. Wirth (Abt. Physiologische Chemie) wurde begonnen, die Bedeutung eines neuen Gens, dessen teilweiser Verlust zu verstärktem Skelettwachstum führt, für die Zellteilung und Differenzierung von Bindegewebsvorläuferzellen bzw. Knorpelzellen zu untersuchen. Weitere Informationen zu der Arbeitsgruppe sind über das Internet erhältlich (http://www.uni-ulm.de/klinik/sektion_biochemie/ ).


[1] Gehring B, Mornet E, Plath H, Hansmann M, Bartmann P, Brenner R: Perinatal hypophosphatasia: Diagnosis and detection of heterocygote carriers within the family. Clin Genet 56: 313-315, 1999

[2] Gebken J, Brenner R, Feydt A, Notbohm H, Brinckmann J, Müller PK, Bätge B: Altered cell surface expression and function of receptors for TGF-ß on osteoblasts from patients with osteogenesis imperfecta. Pathobiol 68: 106-112, 2000

[3] Walch E, Schmidt M, Brenner RE, Emons D, Dame C, Pontz B, Wiestler OD, Bartmann P: Yunis-Varon Syndrome: Evidence for a lysosomal storage disease. Am J Med Genet 95: 157-160, 2000



Finanzierung der Forschungsprojekte:
DFG-Schwerpunktprogramm "Zell-Matrix-Interaktionen in Biologie und Medizin", Projekt: "Molekulare Grundlagen menschlicher Skelettdysplasien: Untersuchungen an mineralisierenden Osteoblastenkulturen bei Osteogenesis imperfecta"
IZKF-Projekt B9 zusammen mit Prof. Wirth, Abt. Physiologische Chemie, "Untersuchung der Knorpelzelldifferenzierung an einem transgenen Mausmodell sowie an mesenchymalen Stammzellen" (BMBF)


Kooperationen:
Prof. T. Wirth (Abt. Physiologische Chemie): IZKF-Projekt B9
PD Dr. W. Just (Abt. Humangenetik): Mutationsscreening und Analyse genetischer Modifier bei Osteogenesis imperfecta
Dr. M. Le Merrer (Abt. Genetik und INSERM U-393, Hopital Necker Enfants Malades, Paris): Mutationsscreening bei x-gebundener spondyloepiphysärer Dysplasie.

Preise:
2000 Mayr-Wohlfart U, Kessler S, Brenner R, Günther KP: 1.Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie für die Arbeit "Migrationsverhalten von primären humanen Osteoblasten unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren"

# Abteilung Pathologie

## Prof. Dr. P. Möller

## Prof. Dr. T. Mattfeldt

**Prof. Dr. W. Mohr**
**Dr. Th. F.E. Barth, Dr. Silke Brüderlein, Dr. F. Leithäuser,**
**Dr. I. Melzner, Dr. Stefanie Scheil, Dr. J. Sträter**
seit 1999 pensioniert: **Prof. Dr. B. Heymer**

Stichworte: Apoptose, Druckstress, Ontogenese und Differenzierung von B-Lymphozyten, maligne Lymphome, chronische Pankreatitis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, kolorektales Karzinom, zelluläre Immunologie, klassische und molekulare Tumorzytogenetik.

Ein Teil der Arbeitsgruppe Möller befasst sich mit molekularen Mechanismen der Apoptose [10, 12]. Es werden Grundlagenaspekte der verschiedenen Formen des programmierten Zelltodes bearbeitet (CD95-vermittelte Apoptose [2,19], Anoikis [3, 8]), wobei unter der Federführung von J. Sträter modellhaft in definierten Krankheiten gearbeitet wird (z.B. Colitis ulcerosa [13] und kolorektales Karzinom: rezeptorvermittelte Apoptose[15]).
Ein weiterer Schwerpunkt ist die Biologie normaler [4,9,22,24] und neoplastischer B-Lymphozyten [5,7,20, 21,28]. Ein besonderes B-Zell-Lymphom, das primär mediastinale B-Zell-Lymphom ist dabei immer wieder Thema [1,11,28,35]. Aus dieser Arbeitsgruppe stammt die erste molekulargenetische Charakterisierung dieses Lymphomtyps [1]. In Zusammenarbeit mit P. Lichter, M. Bentz und H. Döhner (s.u.) sind mittlerweile einige wichtige Lymphomtypen wie gastrointestinale B-und T-Zell-Lymphome [16,30,36], das follikuläre Lymphom [6], die Haarzell-Leukämie [31], das Mantelzell-Lymphom [29, 33], die chronisch-lymphatische Leukämie [33] und großzellige B-Zell-Lymphome [14] molekularzytogenetisch charakterisiert worden, wobei diese Ergebnisse bereits in der neuen WHO-Klassifikation der hämatologischen Neoplasien ihren Niederschlag gefunden haben. Die Technik der komparativen genomischen Hybridisierung, die auch in der Abteilung Pathologie unter der Verantwortung von T.F.E. Barth betrieben wird [34], wurde auch in anderen Tumorentitäten, wie das Harnblasenkarzinom [23, 25] und Nervenscheidentumoren [27] erfolgreich angewandt.
Silke Brüderleins Expertise in Zellkultur verdanken wir viele interessante neue Tumorzelllinien, die biologisch und tumorzytogenetisch untersucht und zu einem kleinen Teil schon publiziert wurden [22, 32] oder als Modelle Eingang in kooperative Publikationen fanden [23, 25, 37].
In Kooperation mit der immunologischen Arbeitsgruppe um J. Reimann [17] hat die Abt. Pathologie im Berichtszeitraum die histopathologischen Aspekte eines murinen Colitis-Modells bearbeitetet [18, 26], wobei F. Leithäuser diesen Part hauptsächlich übernommen hat.
Wissenschaftliche Ziele laufender und zukünftiger Aktivitäten dieser Abteilung sind aus Sicht des Abteilungsleiters: 1. Molekulare Analyse der verschiedenen Formen der Apoptose, speziell der rezeptorvermittelten und der Druckstress-indizierten Apoptose (apoptosis by defeat) am Beispiel konkreter Krankheitsbilder (chronische Pankreatitis, Colitis ulcerosa, Kolonkarzinom, Arteriosklerose). 2. Molekulargenetische Analyse des Morbus Hodgkin und molekularbiologische Analyse der aberranten Expression und Aktion von Transkriptionsfaktoren in malignen B-Lymphozyten, speziell in der MedB-1 Zelllinie, einer aus einem mediastinalem B-Zell-Lymphom abgeleitete Tumorzelllinie. 3. Die zytogenetische und tumorbiologische Erforschung von Hirntumoren der Ependymom-Gruppe und von einigen Knochentumoren wie das Chordom und der ossäre Riesenzelltumor.
4. Telomerlängen-Analytik an einzelnen Chromosomen. Damit versucht die Abteilung Pathologie sowohl den autochthonen Fragestellungen nachzugehen als auch ihren kooperativen Beitrag im Rahmen örtlicher SFBs und örtlicher klinisch initiierter Forschungsaktivitäten zu leisten.

[1] Joos S, Otano-Joos MI, Ziegler S, Brüderlein S, du Manoir S, Bentz M, Möller P, Lichter P: Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma is characterized by gains of chromosomal material including 9p and amplification of the *REL* gene. Blood 87: 1571, 1996
[2] Möller P, Sträter J, Koretz K, Walczak H, Krammer PH: Paneth cells express high levels of CD95 ligand transcripts, a unique property among gastrointestinal epithelia. Am J Pathol 149: 9, 1996
[3] Sträter J, Brüderlein S, Günthert AR, Koretz K, Möller P: Disruption of β1-integrin-mediated interactions rapidly induces apoptosis in normal colonic epithelium. Evidence for anoikis.Gastroenterol 110: 1776, 1996
[4] Qiao L, Braunstein J, Golling M, Schürmann G, Autschbach F, Möller P, Meuer : Differential regulation of human T cell responsiveness by mucosal versus blood monocytes. Eur J Immunol 26: 922,1996

[5] Trümper L, Pfreundschuh M, Jacobs G, von Binin F, Loftin U, Möller P, Daus H: N-ras genes are not mutated in Hodgkin and Reed-Sternberg cells : results from single cell polymerase chain reaction examinations. Leukemia 10: 727, 1996

[6] Bentz M, Werner CA, Döhner H, Joos S, Barth TFE, Siebert R, Schröder M, Stilgenbauer S, Fischer K, Möller P, Lichter P: High incidence of chromosomal imbalancies and gene amplifications in the classical follicular variant of follicle center lymphoma. Blood 88: 1437, 1996

[7] BlaseL, MerlingA, EngelmannS, MöllerP, Schwartz-AlbiezR: Characterization of cell surface-expressed proteochondroitin sulfate of pre-B Nalm-6 cells and its possible role in laminin adhesion. Leukemia 10: 1000, 1996

[8] Günthert AR, Sträter J, von Reyher U, Henne C, Joos S, Koretz K, Moldenhauer G, Krammer PH, Möller P: Early detachment of colon carcinoma cells during CD95(APO-1/Fas)-mediated apoptosis.I. De-adhesion from hyaluronate by shedding of CD44. J Cell Biol 134: 1089, 1996

[9] P Albiez R, Altevogt, Eberling O, Ducmal A, Aigner S, Geiger C, Schöllhammer S, Kremshead JT, Möller P, Schwartz-L1 adhesion molecule on human lymphocytes and monocytes: expression and involvement in binding $\alpha v\beta 3$ integrin. Eur J Immunol 26: 2508, 1996

[10] Sträter J, Walczak H, Krammer PH, Möller P: Simultaneous in situ detection of mRNA and apoptotic cells by combined hybridization and TUNEL. J Histochem Cytochem 44: 1497, 1996

[11] Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, Sträter J, Klersy C, Gianelli U, Gargantini L, Rousset MT, Gambacorta M, Morra E, Lavabre-Bertrand T, Magrini U, Manegold C, Bernasconi C, Möller P: Treatment outcome and prognostic factors for primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma: A multicenter study on 106 patients. J Clin Oncol 15: 1646-1653 (1997)

[12] Weiss E, von Reyher U, Kittstein W, Möller P, Krammer PH, Marcks F, Gschwendt M: Suppression of apoptosis in COLO 205 cells by the phorbol ester TPA may be mediated by the PKC isoenzyme $\alpha$. Int J Oncol 10: 1119,1997

[13] SträterJ, WellischI, RiedlS, WalczakH, KoretzK, TandaraA, KrammerPH, MöllerP: CD95 (APO-1/Fas)mediated apoptosis in colon epithelial cells: a possible role in ulcerative colitis. Gastroenterol 113: 160, 1997

[14] WernerCA, DöhnerH, JoosS, TrümperLH, BaudisM, BarthTFE, OttG, MöllerP, LichterP, BentzM: High level DNA amplifications are common genetic aberrations in B-cell neoplasms. AmJPathol 151: 335, 1997

[15] Von Reyher U, Sträter J, Kittstein W, Gschwendt M, Krammer PH, Möller P: Colon carcinoma cells use different mechanisms to escape CD95-mediated apoptosis. Cancer Res 58: 526, 1998

[16] Barth TFE, Döhner H, Werner CA, Stilgenbauer M, Schlotter M, Pawlita M, Lichter P, Möller P, Bentz M: Characteristic pattern of chromosomal gains and losses in primary large B-cell lymphomas of the gastrointestinal tract. Blood 91: 4321, 1998

[17] Böhm W, Thoma S, Leithäuser F, Möller P, Schirmbeck R, Reimann J: T cell-mediated, IFN-$\gamma$-facilitated rejection of murine B16 melanomas. J Immunol 161: 897, 1997

[18] Bonhagen K, Thoma S, Leithäuser F, Möller P, Reimann J: A pancolitis resembling human ulcerative colitis is induced by oligoclonal, extrathymic $CD4^{+}TCR\alpha\beta$ T cells in histocompatible SCID mice. Clin Exp Immunol 112: 443, 1998

[19] Sträter J, Möller P: Pathogenesis of primary biliary cirrhosis: CD95-induced apoptosis at last? Eur J Gastroenterol Hepatol 10: 539, 1998

[20] JoxA, TaquiraE, VockerodtM, DraubeA, PawlitaM, MöllerP, BullerdiekJ, DiehlV, WolffJ: Stable non-tumorigenic phenotype of somatic cell hybrids between malignant Burkitt´s lymphoma cells and autologous EBV-immortailzed B cells despite induction of chromosomal breakage and loss. Cancer Res 58: 4930, 1998

[21] PaulliM, BertiE, BoveriE, KindlS, BonoldiE, GambiniC, RossoR, BorroniG, SraccapansaV, MagriniU, DeCoteauJ, KrammerPH, MöllerP, KadinME: Cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorders: Expression of bcl-2 and proteins of the tumor necrosis factor receptor superfamily. Hum Pathol 29: 1223, 1998

[22] BergmannM, GrossH-J, AbdelattiF, MöllerP, JaeckenJ, Schwartz-AlbiezR: Abnormal surface expression of sialoglycans on B cell lines from patients with carbohydrate deficient glycoprotein syndrome I A (CDGS I A). Glycobiol 8: 963, 1998

[23] Bruch J, Wöhr G, Hautmann R, Mattfeldt T, Brüderlein S, Möller P, Sauter S, Hameister H, Vogel W, Paiss T: Chromosomal changes during progression of transitional cell carcinoma of the bladder and delineation of the amplified interval on chromosome arm 8q. Gene Chromosome Cancer 23: 167, 1998

[24] Sträter J, Mariani SM, Walczak H, Rücker FG, Leithäuser F, Krammer PH, Möller P: CD95 ligand (CD95L) in normal human lymphoid tissues. A subset of plasma cells are prominent producers of CD95L. Am J Pathol 154: 193, 1999

[25] Bruch J, Wöhr G, Brüderlein S, Barbi G, Wolter H, Dixkens C, Mattfeldt T, Möller P, Paiss T, Hautmann R, Vogel R, Hameister H: Detailed marker chromosome analysis in cell line U-BLC1, established from transitional-cell carcinoma of the bladder. Int J Cancer 80: 903, 1999
[26] Claesson MH, Bregenholt S, Bonhagen K, Thoma S, Möller P, Grusby MJ, Leithäuser F, Nissen MH, Reimann J: Colitis-inducing potency of CD4+ T cells in immunodeficient, adoptive hosts depends on their state of activation, IL-12 responsiveness, and CD45RB surface phenotype. J Immunol 162: 3702, 1999
[27] Mechtersheimer G, Otano-Joos M, Ohl S, Benner A, Lehnert T, Willeke F, Möller P, Otto HF, Lichter P, Joos S: Analysis of chromosomal imbalances in sporadic and NFI-associated peripheral nerve sheath tumors by comparative genomic hybridization. Gene Chromosome Cancer 25: 362, 1999
[28] Paulli M, Sträter J, Gianelli U, Rousset M-T, Gambacorta M, Orlandi E, Klersy C, Lavabre-Bertrand T, Morra E, Manegold C, Lazzarino M, Magrini U, Möller P: Mediastinal B-cell lymphoma: a study of its morphologic spectrum based on 109 cases. Hum Pathol 30: 178, 1999
[29] Stilgenbauer S, Winkler D, Ott G, Schaffner C, Leupolt E, Bentz M, Möller P, Müller-Hermelink HK, James MR, Lichter P, Döhner H: Molecular characterization of 11q deletions points to a pathogenic role of the *ATM* gene in mantle cell lymphoma. Blood 94: 3262, 1999
[30] Barth TFE, Döhner H, Möller P, Bentz M: Chromosomal aberrations in lymphomas of the gastrointestinal tract. Leukemia Lymphoma 36: 25, 1999
[31] Nessling M, Solinas-Toldo S, Lichter P, Reifenberger G, Wolter M, Möller P, Döhner H, Bentz M: Genomic imbalances are rare in hairy cell leukemia. Gene Chromosome Cancer 26: 182, 1999
[32] Wabitsch M, Brüderlein S, Melzner I, Braun M, Mechtersheimer G, Möller P: LiSa-2, a novel human liposarcoma cell line with a high capacity for terminal adipose differentiation. Int J Cancer 88: 889, 2000
[33] Bentz M, Plesch A, Bullinger L, Stilgenbauer S, Ott G, Müller-Hermelink HK, Baudis M, Barth TFE, Möller P, Lichter P, DöhnerH: t(11;14)-positive mantle cell lymphomas exhibit complex karyotypes and share similarities with B-cell chronic lymphocytic leukemias. Gene Chromosome Cancer 27: 285, 2000
[34] Barth TFE, Brenner A, Bentz M, Döhner H, Möller P, Lichter P: The risk of false positive results in comparative genomic hybridization. Gene Chromosome Cancer 28: 353, 2000
[35] Joos S, Küpper M, Ohl S, von Bonin F, Mechtersheimer G, Bentz M, Marynen P, Möller P, Freundschuh M, Trümper L, Lichter P: Common recurrent chromosomal imbalances including amplification of the tyrosin kinase gene *JAK2* in Hodgkin-cells and primary mediastinal B-cell lymphoma. Cancer Res 60: 549, 2000
[36] Barth TFE, Leithäuser F, Döhner H, Bentz M, Pawlita M, Schmid U, Möller P: Primary gastric apoptosis-rich T-cell lymphoma co-expressing CD4, CD8, and cytotoxic molecules. Virchows Arch 436: 357, 2000
[37] Bruch J, Schulz WA, HäusslerJ, MelznerI, BrüderleinS, MöllerP, Kemmerling R, Vogel W, Hameister H: Delineation of the 6p22 amplification unit in urinary bladder carcinoma cell lines. Cancer Res 60: 4526, 2000
[38] Wabitsch M, Brenner RE, Melzner I, Braun M, *Möller P*, Heinze E, Debatin K-M, Hauner H: Characterization of a human preadipocyte cell strain with high capacity for adipose differentiation. Int J Obesity 24: 1, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte
Universitäre Mittel: Bausteinprojekte P.677: Scheil (Chordome), und P640: Barth (MedB-1 iZKF: Projektnummer I.A07.22: Leithäuser (murine Colitis);
Mildred Scheel Stiftung: Projekt 70-2310-Ba-1: Barth/Möller (epithelassoziierte extranodale Lymphome);
Krebshilfe: Projekt 10-1644-St 1: Sträter/Möller (CD95/CD95L und TRAIL-Rezeptor/TRAIL am sporadischen kolorektalen Karzinom;
BMBF: Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome: Möller (Referenzpathologie);
DFG: SFB 518, Projekt A13: Möller (CD95 und TRAIL Rezeptoren und deren Liganden in der chron. Pankreatitis).

Kooperationen
Inneruniversitär:
Prof. Dr. J. Reimann und PD. Dr. R. Schirmbeck (Abt. Mikrobiol.und Hygiene): Murines Kolitismodell und Virushepatitis im Mausmodell;
Prof. Dr. T. Wirth (Abt. Physiol. Chemie): NF-kB bei Druckstress und c-Rel/NF-kB Signalweg in MedB-1;
PD. Dr. M. Wabitsch (Univ. Kinderklinik): Biologie und Pathophysiologie des Fettgewebes;
Prof. Dr. H. Hameister (Abt. Humangenetik): Molekulare Zytogenetik des Harnblasenkarzinoms;
PD. Dr. M. Bentz und Prof. Dr. H. Döhner (Abt. Innere Med. III): Molekulargenetische Charakterisierung von B-Zell-Lymphomen,
National:
Prof Dr. P. Krammer und PD Dr. H. Walczak (Abt. Tumorimmunologie, DKFZ, Heidelberg): CD95 und

TRAIL-Rezeptoren;
Prof. Dr. P. Lichter und Dr. S. Joos (Abt. Organisation komplexer Genome, DKFZ, Heidelberg): Molekulare Zytogenetik des Morbus Hodgkin und des mediastinalen B-Zell-Lymphoms;
PD. Dr. G. Mechtersheimer (Path. Inst. Univ. Heidelberg): Biologie und Zytogenetik von Fettgewebstumoren;
Kompetenznetzwerk Maligne Lymphome, speziell Kooperation mit den Leitern der Referenzzentren für Lymphknotenpathologie in Berlin (Prof. H.Stein), Lübeck (Prof. Dr. A.C. Feller), Frankfurt (Prof. Dr. M.-L. Hansmann) und Kiel (Prof. Dr. R. Parwaresch);
International:
Dr. M.J.S. Dyer (Dept. Haematol, Univ. Leicester, U.K): MedB-1 and genes involved in the pathogenesis of mediastinal B cell lymphoma;
Prof. P. Gaullard (Depart. Pathol.; 94010 Creteil, France): MAL gene and MedB-1;
Dott. M. Paulli (Policlinico San Matteo, Pavia, Italia): Histology and immunohistology of mediastinal B cell lymphoma.

Dissertationen:
2000 Tanja Pukrop, Dr. hum. biol.: Expression und Funktion von TRAIL und seinen Rezeptoren im normalen Kolonepithel, in Kolonkarzinom-Zelllinien und kolorektalen Karzinomen
2000 Silke Brüderlein, Dr. hum. biol.: Eine Methode zur quantitativen und chromosomenspezifischen Telomermessung (Verbesserung der Q-FISH Methode von PM Lansdorp)
Preise
1998 Sträter,Jörn: Adolf-Kussmaul-Preis der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie
1998 Sträter, Jörn: Forschungspreis 1998 der Deutschen Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV)

## Prof. Dr. T. Mattfeldt

Stichworte: Komparative genomische Hybridisierung, Künstliche neuronale Netze, Mammakarzinom, Mikrodissektion, Mikroskopie, Molekularbiologie, Pankreaskarzinom, Pathologie, Prostatakarzinom, Stereologie, Stochastische Geometrie.

Ziel ist die Erforschung verschiedener drüsenbildender Karzinome (Mamma, Pankreas, Prostata) mit modernen molekularbiologischen und quantitativen mikroskopischen Methoden (Stereologie).
Bei der stereologischen Arbeit kann man von mikroskopischen Bildern mit Hilfe einer Kamera und eines Bildanalysesystems dreidimensionale Parameter schätzen. Dabei wird das Gewebe aber nicht vollständig beschrieben, da die Parameter wie z.B. Volumenfraktion keine Information über die gewebliche Architektur (Anordnung im Raum) enthalten. Es wurde in verschiedenen Arbeiten gezeigt, dass es möglich ist, die gewebliche Architektur durch mathematische Funktionen zu charakterisieren [1,2,4]. Besonders haben wir uns hierbei mit der Paarkorrelationsfunktion und dem Boole'schen Modell beschäftigt, wobei reale Bilder von Mamma-, Prostata- und Pankreasläsionen und simulierte Bilder verwandt wurden [1,2,4,5].
Die Genese des Pankreaskarzinoms erfolgt wahrscheinlich über mikroskopisch kleine Herde im Gangsystem. Um diese Herde molekular zu charakterisieren, muss man sie aus dem Gewebe durch Mikrodissektion entfernen, um eine reine Fraktion von Gangepithelien zu gewinnen. Diese Untersuchungen sind noch im Gange. Weiter soll aus Frischgewebe RNA aus mikrodisseziertem Tumorgewebe erhalten und auf differentielle Genexpression mittels Array-Technologie untersucht werden. Das Projekt wird von der DFG unterstützt.
Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom liegen viele Daten zu genetischen Aberrationen vor. Weniger ist bekannt über das auf das Organ beschränkte Prostatakarzinom (pT2), und es gibt noch keine Information zur Genetik des inzidentellen Prostatakarzinom (pT1). In diesem vom IZKF Ulm unterstützten Projekt haben wir uns zum Ziel gesetzt, mittels komparativer genomischer Hybridisierung (CGH) und Analysen auf Heterozygotieverluste (LOH) solche Informationen an inzidentellen und frühen manifesten Prostatakarzinomen zu erheben. Die bisherigen Daten belegen die wichtige Rolle von Verlusten am Chromosomenarm 8p auch bei diesen frühen Läsionen und dessen prognostische Wertigkeit.
In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuroinformatik haben wir Untersuchungen zu Prädiktionsproblemen beim Prostatakarzinom mittels künstlicher neuronaler Netzwerke durchgeführt [3,4,6]. Es hat sich gezeigt, dass mit Hilfe bestimmter Netzwerke wie z.B. der lernenden Vektorquantisierung oft eine verbesserte Prädiktion im Vergleich zu anderen Netztypen und zur linearen Diskriminanzanalyse erzielt werden kann.

[1] Mattfeldt, T., Schmidt, V., Reepschläger, D., Rose, C., Frey, H.: Centred contact density functions for the statistical analysis of random sets. A stereological study on benign and malignant glandular tissue using image analysis. Journal of Microscopy 183:158-169 (1996)

[2] Mattfeldt, T.: Nonlinear deterministic analysis of tissue texture. A stereological study on mastopathic and mammary cancer tissue using chaos theory. Journal of Microscopy 185:47-66 (1997)
[3] Mattfeldt, T., Kestler, H.A., Hautmann, R., Gottfried, W.: Prediction of prostatic cancer progression after radical prostatectomy using artificial neural networks: A feasibility study. British Journal of Urology 84:116-123 (1999)
[4] Mattfeldt, T., Gottfried, H.-W., Schmidt, V., Kestler, H.A.: Classification of spatial textures in benign and cancerous glandular tissues by stereology and stochastic geometry using artificial neural networks. Journal of Microscopy 198:143-158, 2000
[5] Mattfeldt, T., Stoyan, D.: Improved estimation of the pair correlation of random sets. Journal of Microscopy 200:158-173, 2000
Finanzierung der Forschungsprojekte: DFG, IZKF Ulm, Bausteinprojekte der Universität Ulm

Kooperationen:
Universität Ulm
PD Dr. H.-W. Gottfried, Abt. Urologie: Klinisch-pathologische Korrelation beim Prostatakarzinom
Prof. Dr. T. Gress, Abt. Inn Med I, PD Dr. Susanne Gansauge, Abt. Chir. I, Universität Ulm: Molekularbiologie mikrodissezierter pankreatischer intraepithelialer Neoplasien
Hans A. Kestler, Abt. Neuroinformatik: Künstliche neuronale Netze zur Prädiktion beim Prostatakarzinom
Prof. Dr. V. Schmidt, Abt. Stochastik: Stereologie und stochastische Geometrie: Neue Methoden für die Tumorpathologie
TU Bergakademie Freiberg
Prof. Dr. Dietrich Stoyan, Inst. für Stochastik: Verbesserte Schätzung der Paarkorrelationsfunktion

Dissertationen:
1999 Kemmerling, Ralf: Genmutationen des Tumorsuppressorgens MTS1/p16 beim Prostatakarzinom
2000 Burger, Maximilian: Prädiktion postoperativer pathologischer Befunde und klinischer Verläufe bei Prostatakarzinom-Patienten mit Hilfe künstlicher neuronaler Netzwerke

Symposien/Konferenzen:
1996 Second International Symposium on Fractals in Biology and Medicine, Ascona, 6-9 März
1997 81. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Berlin, 21-24 Mai
1997 9th International Conference and Workshop on Stochastic Geometry, Stereology and Image Analysis, Comillas, 6-10 August
1998 82. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Kassel, 2-6 Juni
1999 83. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Jena, 26-29 Mai
1999 10th International Conference and Workshop on Stochastic Geometry, Stereology and Image Analysis Calgary, 24-28 August
2000 84. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, Kiel, 7-10 Juni
2000 4th International Conference on Stereology, Spatial Statistics and Stochastic Geometry, Prag, Juni 21-24
2000 6th International Conference on Stereology and Image Analysis in Materials Science Krakau, 20-23 September

# Abteilung Rechtsmedizin

## Prof. Dr. E. Miltner
(ab 1998)
## Prof. Dr. G. Reinhardt
(bis 1998)

**Dr. A. Alt, M. Hirsch, I. Janda, Dr. H.-D. Lippert, Dr. J. Lutze, PD Dr. R. Nowak, F. J. Reuther, PD Dr. S. Seidl, PD Dr. Dr. G. Sponholz, PD Dr. P. Wiegand**

Stichworte: Unfallforschung, Wundaltersbestimmung, SV40, DNA-Mikrosatelliten, Mutationen, Hanflebensmittel, Ethylglucuronid, Alkoholverteilung, Medizinethik, Medizinrecht

Im Bereich Unfallforschung kooperiert die Abteilung mit der DEKRA-Unfallforschung Stuttgart im Rahmen eines europäischen Unfallforschungsprojekts (EACS) bei der Bewertung der passiven Fahrzeugsicherheit moderner Pkw durch die interdisziplinäre Analyse realer Straßenverkehrsunfälle.

Zur Wundaltersbestimmung, für die bislang lediglich im Rahmen immunhistochemischer Methoden fortgeschrittene wissenschaftliche Erkenntnisse bestehen, wurde ein Projekt auf molekulargenetischer Ebene ins Leben gerufen. Erste Ergebnisse, so zur Möglichkeit der Extraktion von mRNA aus Leichengewebe, wurden auf einem Kongress vorgestellt. Außerdem fand eine intensive Zusammenarbeit mit der Abteilung Pathologie im Rahmen eines Projekts zum Nachweis SV40-ähnlicher Sequenzen in Ependymomen statt. Der bisher angenommene Zusammenhang mit bis in die 60er Jahre zur Impfung verwendeten SV40-kontaminierten Poliomyelitis-Vakzinen konnte an unseren Fällen nicht bestätigt werden.

Weitere Projekte wurden auch in Kooperation mit anderen Abteilungen und Einrichtungen, zu Fragen der Alkoholforschung, des Drogenmissbrauchs sowie der Verkehrssicherheit etabliert.

Mit der Installation eines molekularbiologischen Labors ist die DNA-Analytik als weiterer Forschungsschwerpunkt hinzugekommen. Forschungsbezogen flankieren wir den Bereich der forensischen Genetik u. a. durch die Etablierung und Validierung neuer DNA-Polymorphismen, insbesondere von SNPS (single nucleotide polymorphisms), die auch in der klinischen Forschung zunehmend an Bedeutung gewinnen. Im Rahmen eines weiteren Projekts werden Mutationsmechanismen bei DNA-Mikrosatellitensystemen analysiert. In der forensischen Praxis stehen die Erhöhung der Nachweissensitivität für kleinste DNA-Mengen (z. B. Hautepithelzellen auf Tatwerkzeugen) und die Typisierung hochdegradierter DNA (z. B. für Leichen mit langjähriger postmortaler Liegezeit) im Vordergrund.

In den Jahren 1996 – 1998 lag der Forschungsschwerpunkt der forensisch-toxikologischen Abteilung im Nachweis von Tetrahydrocannabinol (THC) in frei verkäuflichen Hanf-Lebensmitteln. Die bezüglichen Veröffentlichungen führten zur Einsetzung eines Arbeitskreises beim Bundesamt für gesundheitlichen Verbraucherschutz in Berlin mit dem Ziel der Einführung von Grenzwerten für THC in Lebensmitteln. Forensische Relevanz erhielt diese Thematik mit der Änderung des § 24 a Straßenverkehrsgesetz.

Die Arbeiten zur Ermittlung individueller Verteilungsfaktoren bei der Berechnung von Blutalkoholkonzentrationen aus Trinkmengenangaben nach Widmark konnten abgeschlossen werden und fanden auch international große Beachtung. Durch Anwendung der individuellen Reduktionsfaktoren $r_{MI}$ und $r_{FI}$ gelingt es unter Einbeziehung anthropometrischer Daten wie Körperlänge und Körpergewicht sehr viel genauer, aus Trinkmengenangaben resultierende Blutalkoholkonzentrationen zu errechnen als unter der bisherigen Annahme starrer Faktoren. Die in der Abteilung entwickelte Formel wird bereits bei Gerichtsverfahren angewendet.

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten galt dem Alkoholkonsummarker Ethylglucuronid (EtG). EtG, ein direkter Metabolit von Ethanol, entsteht in messbaren Konzentrationen ausschließlich nach Aufnahme von Ethylalkohol. Durch den Nachweis von EtG in Körperflüssigkeiten ist es möglich, eine wenige Tage zurückliegende Alkoholaufnahme nachzuweisen. Durch die Entwicklung einer Festphasenextraktionsmethode wurde die Nachweisgrenze optimiert und die Bestimmung von EtG in Urinproben als Routineparameter etabliert. Es gelang weiterhin der Nachweis von EtG in Organproben, wie Leber, Niere und Gehirn sowie in Fettgewebe. Hiervon werden wichtige Erkenntnisse über die Verteilung und vor allem die mögliche Speicherung von Ethylglucuronid im Organismus erwartet. Ein besonderes Augenmerk galt der Bestimmung von EtG in Kopfhaaren. Wir konnten eine Aufarbeitungs- und Extraktionsmethode entwickeln, die es erlaubt EtG auch im Pikogramm-Bereich in den Haaren zu erfassen. Ein zukünftiger Forschungsschwerpunkt wird darin bestehen, zu untersuchen, ob sich Korrelationen zwischen aufgenommener Alkoholmenge und im Haar nachgewiesenen EtG-Konzentrationen herleiten lassen. Zudem werden Einlagerungsmechanismen zu diskutieren sein, da man bislang davon ausgeht, dass polare Substanzen, und hierzu zählt zweifelsohne auch Ethylglucuronid, nicht in messbaren Konzentrationen in die Haarmatrix eingebaut wird.

Die Forschung im Bereich Medizinethik/Medizinrecht befasst sich mit den Schwerpunkten Forschungsethik, ärztliches Standesrecht, Recht des Sachverständigen, Arzneimittel-, Medizinprodukte- und Transfusionsrecht, jeweils mit entsprechenden Buchpublikationen.


[1] Alt, A., Reinhardt, G.: Die Genauigkeit der Blutalkoholbestimmung mit Head-Space GC, ADH und dem REA Ethanol Assay für das AXSYM-System – ein Methodenvergleich. Blutalkohol 33, 209 – 214, 1996

[2] Alt, A., Reinhardt, G.: Speiseöle auf Hanfbasis und ihr Einfluss auf die Ergebnisse von Urin- und Blutanalysen. Blutalkohol 33, 347 – 356, 1996

[3] Nowak, R.: Nicht erkannte Kohlenmonoxidvergiftung. Versicherungsmedizin 48, 6, 1996

[4] Reinhardt, G., Scholz, U.-J.: Radfahrunfälle. Versicherungsmedizin 48, 15 – 17, 1996

[5] Seidl, S., Scheller, M., Reinhardt, G.: Die Selbsteinschätzung der Höhe der BAK bei akuter Alkoholisierung. Blutalkohol, 33, 23 –30, 1996

[6] Seidl, S., Sonnenfroh, R., Lutze, J.: Die Änderung der Herzfrequenz als Ausdruck der Belastung während der Prüfung am Wiener Determinationsgerät. Z f Verkehrssicherheit 42, 62 – 66, 1996

[7] Seidl, S., König, B., Reinhardt, G.: Der Alkoholkurven-Simulationscomputer SIMALC. Blutalkohol, 33, 339 – 346, 1996
[8] Alt, A., Bräutigam, A., Reinhardt, G.: Haarpflegemittel auf Hanfbasis und ihr Einfluss auf die Ergebnisse von Haaranalysen. Z f Verkehrssicherheit 43, 74 – 77, 1997
[9] Alt, A., Reinhardt, G.: Nahrungsmittel auf Hanfbasis und deren forensische Bedeutung. Blutalkohol, 34, 286 – 293, 1997
[10] Alt, A., Wurst, F.-M., Seidl., S.: Bestimmung von Ethylglucuronid in Urinproben mit dem internen Standard $d_5$-Ethylglucuronid. Blutalkohol, 34, 360 – 365, 1997
[11] Hirsch, M., Jöchle, W., Spahr, A.: Quecksilbervergiftung durch Merbromin. Münch Med Wschr 139, 683 – 684, 1997
[12] Lutze, J., Seidl, S.: Beurteilung der Eignung zum Führen von Kfz nach der Haschisch-Entscheidung des BverfG. NZV, 10, 421 – 424, 1997
[13] Nowak, R., Reinhardt, G.: Deadly risk to passengers in a motor car burning. Advances in Legal Med, 3, 424 – 426, 1997
[14] Seidl, S., Alt, A., König, B., Reinhardt, G.: Berechnung eines individuellen Widmark-Faktors durch Messung des Körperwassergehalts und des Blutwassergehalts. Blutalkohol, 34, 396 – 404, 1997
[15] Reinhardt, G., Brunner, R.: Historisches zur Beurteilung des Ertrinkungstodes anhand einer Dissertation aus dem Jahr 1769. Z Rechtsmedizin 7, 197 – 198, 1997
[16] Alt, A., Bräutigam, A., Reinhardt, G.: Zum Nachweis von THC in Kopfhaaren nach Anwendung von Haarpflegemitteln auf Hanfbasis. Z f Verkehrssicherheit 44, 33 – 35, 1998
[17] Alt, A., Jensen, U., Seidl. S.: Berechnung der Blutalkoholkonzentration aus Trinkmengenangaben unter Berücksichtigung individueller Parameter bei Frauen. Blutalkohol 35, 275 – 304, 1998
[18] Alt, A., Reinhardt, G.: Positive Cannabis Results in Urine and Blood Samples after Consumption of Hemp Food Products. Journal of Analytical Toxicology, Vol. 22, 80 – 81, 1998
[19] Lutze, J.: Wiedererteilung der Fahrerlaubnis nach Führerscheinentzug wegen Trunkenheit am Steuer. Blutalkohol 35, 366 – 371, 1998
[20] Schraag, S., Mohl, U., Hirsch, M., Stolberg, E., Georgieff, M.: Recovery from Opioid Anesthesia: The Clinical Implication of Context-Sensitive Half-Times. Anesth Analg 86, 184 – 190, 1998
[21] Seidl, S., Wolf, Ch.: Zur Bedeutung des Alkoholmarkers CDT für die Fahreignungs-Oberbegutachtung. Blutalkohol 35, 48 – 55, 1998
[22] Seidl, S., Wurst, F.M., Alt, A.: Überprüfung einer Abstinenzbehauptung in der Fahreignungs-Oberbegutachtung mit Hilfe des Ethanolmetaboliten Ethylglucuronid (EtG). Blutalkohol 35, 174 – 182, 1998
[23] Flechtner-Mors, M., Ditschuneit, H.H., Jenkinson, C.P., Alt, A., Adler, G.: Metformin inhibits catecholamine-stimulated lipolysis in obese, hyperinsulinemic, hypertensive subjects in subcutaneous adipose tissue: an in situ microdialysis study. Diabetic Medicine, 16, 1000 – 1006, 1999
[24] Flechtner-Mors, M., Ditschuneit, H. H., Yip, I., Alt, A., Torres-Schow, R. M., Membrano, S., Caquin, R., Tam, C., Johnson, T., Heber, D.: Reduced epinephrine-stimulated lipolytic activity in male golden-mantled ground squirrel during hibernation: an in situ microdialysis study. Comp Biochem Phys Part B 123, 281 – 284, 1999
[25] Lippert, H.-D.:Achtes Gesetz zur Änderung des Arzneimittelgesetzes. NJW 12, 837 – 838, 1999
[26] Lippert, H.-D.: Achte Verordnung zur Änderung der Approbationsordnung der Ärzte. NJW 1999, Heft 24, 1774 – 1775, 1999
[27] Lippert, H.-D.: Urheber- und gesellschaftsrechtliche Aspekte der Fälschung von Forschungsdaten. MedR Heft 8, 364 – 366, 1999
[28] Nowak, R., Pfenninger, E.: Animal Experiments on the Effects of Acute Alcohol Intoxication on Hemodynamic Parameters. 6th Indo Pacific Congress on Legal Medicine and Forensic Sciences. Kobe. 634 – 637, 1999
[29] Nowak, R., Pfenninger, E.: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Blutdruckverhalten im kleinen Kreislauf unter Alkohol. Blutalkohol 36, 51 – 59, 1999
[30] Rammelsberg, J.-O., Nowak, R.: Fremdtötung durch Schuss. Archiv für Kriminologie, Band 203, 65 – 72, 1999
[31] Sponholz, G., Baitsch, H.: Ethik in der Medizin - eine Detektivgeschichte. 23. Handbuch Hochschullehre MB A 1 – 20, 1999
[32] Sponholz, G., Baitsch, H., Ahr, W., Harr, H., Hölzer, M., Keller, F., Meier-Allmendinger, D., Straif, K., Allert, G.: Genetic Medicine: A New Copernican Turning Point? The Goals of Medicine Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 162 – 231, 1999
[33] Wurst, F. M., Metzger, J., Seidl, S., Alt, A.: Der Ethanolmetabolit Ethylglucuronid – ein Marker für Alkoholkonsum. Psycho 25:42 – 45, 1999

[34] Wurst, F. M., Kempter, C., Seidl, S., Alt, A.: Ethyl Glucuronide - a marker of alcohol consumption and a relapse marker with clinical and forensic implications. Alcohol & Alcoholism, 34, 71 – 77, 1999
[35] Wurst, F. M., Schüttler, R., Kempter, C., Seidl, S., Gilg, T., Jachau, K., Alt, A.: Can Ethyl Glucuronide be determined in post mortem body fluids and tissues? Alcohol & Alcoholism, 34, 262 – 263, 1999
[36] Alt, A., Janda, I.,Seidl, S., Seidl, F.-M.: Determination of Ethyl Glucuronide in Hair Samples. Alcohol &Alcoholism 35, 313 – 314, 2000
[37] Berg, F. A., Ahlgrimm, J., Kugele, M., Mattern, R., Miltner, E.: Interdisziplinäre Beantwortung von Fragestellungen zur Airbag-Thematik im realen Unfallgeschehen durch Sachverständige und Unfallforscher. In: Fahrzeug-Airbags – Meilensteine der Insassensicherheit mit Restrisiko, 23/24-3-2000, München, 2000
[38] Brinkmann, B., Wiegand, P.: Gendiagnostik in der Rechtsmedizin. (Hrsg.) Raem, A. M., Braun, R. W., Fenger, H., Michaelis, W., Nikol, S., Winter, S. F., Genmedizin: Eine Bestandsaufnahme. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, 209 – 226, 2000
[39] Kerbach-Wigton, G., Reinhardt, G., Saturnus, K.-S., Wille, R.: Beurteilung von Sexulstraftätern Therapie und Prognose (Hrsg) Kerbach-Wigton, G., Reinhardt, G., Saturnus, K.-S., Wille, R., Lübeck Schmidt-Römhild Verlag, 63 – 68, 2000
[40] Lippert, H.-D.: Arbeitsabläufe auf EDV umgestellt. Deuts. Ärzteblatt 97, Heft 12, 759 – 160, 2000
[41] Lippert, H.-D.: Ethik und Monetik – finanzielle Aspekte bei der Durchführung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln und Medizinprodukten. VersR 28Jg. 1206 – 1209, 2000
[42] Lippert, H.-D.: Die problematische Einwerbung von Drittmitteln. VersR 4Jg, 158 – 160, 2000
[43] Lippert, H.-D.: Universitätsklinika - Rechtsformänderung - Privatisierung - Riskmanagement. Recht und Politik im Gesundheitswesen (RGP), 3/4 Heft 5 Jg., 99 – 103, 2000
[44] Lippert, H.-D.: Der deutsche Sonderweg in der Fortpflanzungsmedizin - eine Bestandsaufnahme. (Hrsg) Bernat, E.: Die Reproduktionsmedizin am Prüfstand von Recht und Ethik. Wien, Manzsche Verlags- und Universitätsbuchhandlung, 74 – 83, 2000
[45] Lippert, H.-D.: Vorteilnahme, Bestechlichkeit und die Einwerbung von Drittmitteln bei der Beschaffung von Medizinprodukten. NJW 24Jg., 1772 – 1773, 2000
[46] Miltner, E., Lippert, H.-D.: Rechtsmedizinische Aspekte in der Notfallmedizin. In: Dick, W. (Hrsg.): Aktuelle Notfallmedizin in der Praxis. Handbuch zu Notfällen und Notfallsituationen in der Praxis und Klinik. Loseblatts. PERIMED-spitta. Med.-Verl. Ges., Balingen, 1999
[47] Nowak, R., Alt, A.: Asphyxial death after narcoleptic attack. Prognosis in Forensic Medicine. IX International Meeting of Forensic Medicine. Alpe-Adria-Pannonia. Udine, 81 – 82, 2000
[48] Reinhardt, G.: Medizinisch-psychologische Untersuchung alkoholauffälliger Kraftfahrer im Spannungsfeld medizinischer und psychologischer Diagnostik. (Hrsg) Aderjan R., Stuttgart Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 63 – 68, 2000
[49] Reuther, F. J., Schlottmann, S., Miltner, E.: Methods of molecular biology for wound age determination. Prognosis in Forensic Medicine. IX International Meeting of Forensic Medicine. Alpe-Adria-Pannonia. Udine, 32, 2000
[50] Rösing, F. W., Nowak, R., Fleiter, T., Hausmann, R., Alt, K.W.: Radiographic Identification: Importance and Cases. Forensic Science Communication Nr. 4, 2 Jg., 2000
[51] Seidl,S., Jensen, U., Alt, A.: The calculation of blood ethanol concentrations in males and females. Int J Legal Med 114 Jg., 71 – 77, 2000
[52] Sponholz, G.: Teaching scientific integrity and research ethics. Forensic Science International 113 Jg., 511 – 514, 2000
[53] Sponholz, G., Baitsch, H.: Entwicklung einer praxisnahen Lehre der Medizinethik. Berlin, Zentrale Universitätsdruckerei der FU Berlin, 2000
[54] Wiegand, P., Meyer, E., Brinkmann, B.: Microsatellite structures in the context of human evolution. Electrophoresis 21 Jg., 889 – 895, 2000
[55] Wiegand, P., Trümbner, K., Kleiber, M.: STR typing of biological stains on strangulation tools. Progress in Forensic Genetics 8 Jg., 508 – 510, 2000
[56] Wurst, F. M., Seidl, S., Alt, A.: Äthylglucuronid – der direkte Alkoholmetabolit, seine Bedeutung als Alkoholkonsum- und Rückfallmarker, Nachweismethoden und Perspektiven. 2. Auflage ed. Leipzig, Heidelberg, J. A. Barth, 125 – 129, 2000
[57] Wurst, F. M., Kempter, C., Metzger, J., Seidl, S., Alt, A.: Ethyl glucuronide: A marker of recent alcohol consumption with clinical and forensic implications. Alcohol, 20. Jg., 111 – 116, 2000
[58] Wurst, F. M., Seidl, S., Alt, A., Metzger, J.: Der direkte Ethanolmetabolit Ethylglucuronid. Psychiat Prax 2000, 27:367 – 371, 2000

Dissertationen:
1998 Rammelsberg, Olaf: Auswertung von Todesfällen bei Suizid, Tötungsdelikt und Unfall durch Schuss unter Berücksichtigung der Trefferlokalisation.
1998 König, Bianca: Vergleichender Nachweis von Hepatitis-C- und Hepatitis-G-Virusmarkern im Serum und in Lebergewebe von Drogentoten.
1998 Wiedenbauer, Melanie: Veränderungen der vegetativen Parameter Pulsfrequenz, Atemfrequenz, Hautwiderstand und Hauttemperatur unter Stressbelastung bei alkoholisierten Personen.
1998 Jöchle, Wolfgang: Untersuchungen zum Quecksilber – Analytik und neurologische Auswirkungen.
1998 Schöll, Edeltraud: Analyse von 389 Trunkenheitsfahrten im Alb-Donau-Kreis in den Jahren 1991 – 1994.
1998 Ross, Margret: Analyse von Gerichtsakten des Amtsgerichts Ulm über Trunkenheitsfahrten im Stadtbereich Ulm.
1998 Baier, Bernhard: Alkoholauffällige junge Verkehrsteilnehmer im Alter von 15 – 21 Jahren. Eine Auswertung von Blutentnahmeprotokollen der Jahre 1992/93.
1999 Bertele, Klaus: Befragung männlicher Studenten verschiedener Fachrichtungen zum Schwangerschaftsabbruch, insbesondere zur Reform der §§ 218 und 219.
1999 Jehle, Andrea: Die Einstellung von Ulmer Studentinnen zum Schwangerschaftsabbruch und zu dessen gesetzlicher Regelung, insbesondere in Abhängigkeit von ihrem Studiengang.

Habilitationen:
1996 Nowak, Rainer: Die akute Alkoholintoxikation im Tierexperiment.
1999 Seidl , Stephan: Die Beurteilung der Fahreignung alkoholauffälliger Kraftfahrer unter Berücksichtigung neuer Alkoholmarker.

Symposien/Konferenzen:
1998 7. Frühjahrstagung – Region Süd – der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Lindau, 15. und 16. Mai

# Abteilung Virologie

## Prof. Dr. Th. Mertens

**Prof. Dr. G. Klotz, PD Dr. D. Michel, PD Dr. H.-J. Schlicht**
**Dr. W. Hampl, Dr. Siglinde Kleinschmidt, Dr. Heike Wilts,**
**Dr. M. Winkler, Dr. P. Schaarschmidt, Dr. L. von Müller, Dr. Barbara Reinhardt,**
**Dr. A. Zimmermann, Dr. Rosalba Minisini**

Stichworte: Humanes Zytomegalievirus, Herpes Simplex Virus, Humanes Herpesvirus 8, Hepatitis-B-Virus, Pathogenese, Atherosklerose, Resistenz, Signaltransduktion, Geno- und Phänotypisierung

Im Zentrum der Forschung steht das humane Zytomegalievirus (HCMV). Dabei werden verschiedene Aspekte der Interaktion zwischen Virus und Wirt untersucht. Die Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit der Veränderung der zellulären Physiologie durch das Virus, der Vermehrung des Virus in einem Organkulturmodell, der molekularen Analyse von Therapieresistenz, sowie der Analyse viraler Genfunktionen mit dem Ziel neuer Therapieansätze.
Die Arbeitsgruppe *Michel* (D. Michel, P. Schaarschmidt, K. Wunderlich, S. Gagrica, T. Haller, S. Höhn, S. Kramer, O. Marian, S. Pranghofer, T. Wasner) bearbeitet die Problematik der Therapieresistenz beim humanen Zytomegalievirus (HCMV) und der Charakterisierung verschiedener HCMV-Proteine. Im Mittelpunkt stand die Charakterisierung des UL97-Proteins, das für die Aktivierung der antiviralen Substanz Ganciclovir verantwortlich ist. Mit Hilfe von ”bacterial artificial chromosomes” (BAC) wurden mehrere rekombinante HCMV-Stämme generiert, um die biologischen Funktionen von HCMV-Proteinen zu identifizieren. Untersuchungen im Zusammenhang mit der Aciclovir-Prophylaxe bei Organtransplantierten zeigten, dass dadurch möglicherweise eine Selektion Ganciclovir-kreuzresistenter Zytomegalieviren begünstigt wird. Zur standardisierten Aus- und Bewertung von *in vitro* Pharmakasensitivitätstests wurde das Computerprogramm ”Sensovir” entwickelt. Um den Einfluss von HCMV auf die zelluläre Genexpression zu untersuchen, wurde in der Arbeitsgruppe *Michel/Schaarschmidt* (P. Schaarschmidt, A. Bossert, T. Haber, K. Mayr, D. Michel) eine *”differential display reverse transcriptase PCR”* (ddRT-PCR) durchgeführt. Dabei wurden zelluläre Gene identifiziert, die möglicherweise für die Pathogenese durch HCMV von Bedeutung sind. Die Regulation mehrerer Gene (VEGF,

Follistatin, Kollagen 1, Decorin, Versican) wurde auf RNA- und Protein-Ebene mittels Northern-Blot, Immunozytochemie und Elektronenmikroskopie genauer untersucht. Untersuchungen verschiedener humaner Herpesvirus 8 (HHV-8) Varianten durch RFLP-Analysen erlaubten die Erstellung eines phylogenetischen Stammbaums.

Die Vermehrung des HCMV in Gefäßendothelzellen spielt eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese und ist nach epidemiologischen Studien und Tiermodellen mit verantwortlich an Prozessen der Artherosklerose. Für die Plaquegenese ist wahrscheinlich insbesondere die komplexe Beeinflussung der Wirtszellgenexpression durch HCMV von pathogenetischer Bedeutung. Die Arbeitsgruppe *Reinhardt* (B. Reinhardt, B. Vaida, A. Lüske, T. Mertens) konnte in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von PD Dr. J. Waltenberger (Abt. Innere Medizin II) in glatten Muskelzellen eine HCMV-induzierte gesteigerte Expression von Atherosklerose-relevanten Wachstumsfaktoren (VEGF) bzw. Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR-ß) nachweisen. Weiterhin konnten wir in unserem Labor erstmals humane Nierenarterien *in vitro* infizieren und den Ablauf der HCMV-Infektion charakterisieren (Kooperation Dr. R. Voisard; Abt. Innere Medizin II). Das neu etablierte Organkulturmodell stellt einen entscheidenden Fortschritt für HCMV-Pathogenesestudien dar, da es ermöglicht, die biologische Relevanz von HCMV-vermittelten Wirtszellmodulationen *in situ* zu untersuchen. Ein weiterer Vorteil ist die Möglichkeit, Unterschiede im biologischen Verhalten verschiedener HCMV-Isolate im physiologischen Zellverband zu evaluieren.

Das Genom des HCMV enthält vier offene Leseraster (ORF) (UL33, UL78, US27, US28), deren Produkte Homologien zu G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GCRs), insbesondere zu Chemokinrezeptoren, aufweisen. In der Arbeitsgruppe *Minisini* (R. Minisini, T. Mertens) wurden die Funktionen von pUS28 in HCMV-infizierten Zellen untersucht. Zunächst wurde festgestellt, dass das US28-Gen von verschiedenen klinischen Isolaten an mehreren Positionen Unterschiede zu dem HCMV-Laborstamm AD169 aufweist. Die Auswirkungen dieser Unterschiede auf die Chemokin-Bindung wurde an mit Virusvarianten infizierten Zellen analysiert. Weiterhin wurde ein polyklonales Antiserum gegen den Aminoterminus von pUS28 gewonnen. In Kooperation mit Dr. B. Moepps/Prof. Dr. P. Gierschik (Abt. Pharmakologie und Toxikologie) wurden die Effekte auf die Signaltransduktion mittels Rezeptorradioliganden-Bindung, Inositolphosphatproduktion, Freisetzung von intrazellulären $Ca^{2+}$-Ionen und Membranbindung von [$^{35}$S]GTP[S] untersucht.

Die Arbeitsgruppe *von Müller* (L. von Müller, J. Hinz, A. Klemm, S. Mörk) bearbeitet kliniknahe Probleme der Virus-Wirt-Interaktion von HCMV. Ein Schwerpunkt ist die Untersuchung von Regulationsmechanismen der Apoptose nach HCMV-Infektion *in vitro*. Abhängig vom infizierten Zelltyp und vom gewählten HCMV-Stamm kann HCMV pro- und anti-apoptotische Funktionen induzieren, was z.B. als Immunevasions-Mechanismus von biologisch wichtiger Bedeutung sein könnte. Untersuchungen zur spezifischen T-Zell- und NK-Zell-Immunität gegen HCMV sollen die Verbindung zwischen Grundlagenforschung und diagnostisch-virologischem Labor schaffen. Dabei soll gezeigt werden, in wieweit Veränderungen der Virus spezifischen Immunität bei immunsupprimierten oder auch septischen Patienten erfasst und als prognostisch wichtige Parameter für die Diagnostik etabliert werden können.

Die Arbeitsgruppe *Winkler* (M. Winkler, K. Schierling, A. Lüske) erstellt mit einem genetischen Selektionsverfahren eine Protein-Protein-Interaktionskarte des HCMV. Die dabei gefundenen Interaktionen ermöglichen einen besseren Einblick in Regulation, Replikation und Assembly des Virus. Darüber hinaus sind Interaktionen zwischen viralen Proteinen auch als Angriffspunkte für antivirale Therapie denkbar. Interaktionen, die unter diesen Gesichtspunkten interessant erscheinen, werden biochemisch, zellbiologisch und mit rekombinanten HCMV untersucht. Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit dem variablen Verlauf von Infektionen mit HCMV, der von asymptomatischer Serokonversion bis hin zu tödlich verlaufenden Erkrankungen reicht. Um die Rolle unterschiedlicher Virusstämme bei diesen Erkrankungen zu ermitteln, werden klinische Virusisolate biologisch und genotypisch charakterisiert. Dazu werden insbesondere Methoden etabliert, die eine rasche und breite Genotypisierung ermöglichen.

Die Arbeitsgruppe *Zimmermann/Wilts* (A. Zimmermann, H. Wilts, M. Hahn, M. Lenhardt, M. Sohm) untersuchte verschiedene Proteinkinasinhibitoren (PKI) und konnte zeigen, dass die Indolcarcabazole K252c und Gö6976 (Serin-/Threonin-PKI) eine spezifische antivirale Wirksamkeit gegen HCMV besitzen. Außerdem konnten sie die Spezifität der beobachteten antiviralen Wirkung durch Selektion von PKI-resistenten HCMV-Isolaten belegen. Der genaue Mechanismus der neuen Hemmwirkung ist noch nicht geklärt. Weiterhin wurden HCMV-spezifische Antisense-Oligonukleotide (UL97-Gen) unterschiedlicher Sequenz und Derivatisierung getestet, die zum Teil eine deutliche Hemmung der HCMV-Replikation bewirkten. Die beste antivirale Wirksamkeit wiesen Phosphorothioat-Oligonukleotide auf, bei denen ein Sauerstoffatom im Phosphat durch ein Schwefelatom ersetzt wurde. Weiterführende Experimente zeigten, dass eine direkte Interaktion zwischen Virus und Phosphorothioat-Oligonukleotid während der Adsorptionsphase Voraussetzung für die Hemmwirkung ist (Kooperation mit Dr. M. Hinz, Sektion Polymere, und Dr. B. Schu, Abt. Physiologie).

Die Arbeitsgruppe *Hampl* (W. Hampl, M. Just, I. Schleyer) beschäftigte sich mit der quantitativen Bestimmung resistenter HSV-Subpopulationen in Isolaten von immunsupprimierten Patienten, die unter prophylaktischer und

therapeutischer Langzeitgabe von Nukleosidanaloga stehen. Darüber hinaus wurden Interferenzmechanismen in Aciclovir-sensitiven und -resistenten HSV-Mischpopulationen untersucht.

Die Arbeitsgruppe *Schlicht/Wilts* (H.-J. Schlicht, H. Wilts) untersuchte den Enhancer/Promotorkomplex des HBV der die Transkription der prägenomischen RNA reguliert. Diese RNA kodiert nicht nur für das Core-Protein und die virale Polymerase, sondern dient darüber hinaus auch als Matrize für die Synthese eines neuen Virusgenoms. Die Regulation der Expression des Core-Gens ist folglich entscheidend für die Synthese aller Komponenten des HBV, die zur Bildung der Core-Partikel notwendig sind. Durch Experimente mit HBV-transgenen Mäusen wurde bewiesen, dass in X-defekten Mauslinien die Expression des Core-Gens durch die Bereitstellung eines intakten HBV-X-Gens *in trans* wiederhergestellt werden konnte. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die biologische Funktion des HBV-X-Proteins die eines transkriptionellen Transaktivators des Core-Gens ist und dass das HBV-X-Protein eine erhöhte Aktivität des Enhancer/Promotorkomplexes des Core-Gens bewirkt.

Die Arbeitsgruppe *Kleinschmidt* (S. Kleinschmidt) beschäftigte sich mit dem Nachweis und der Sequenzierung von HSV-1-DNA in persistent infizierten Zellkulturen, in welchen eine Virusproduktion nicht mehr aktiviert werden kann. Weitere Untersuchungen umfassten die Analyse der Kolonisation von Krebspatienten mit Fluoroquinolon-resistenten *Escherichia coli* im Blutstrom und Darm sowie die epidemiologische Analyse von nosokomialen Infektionen mit Pseudomonas aeruginosa mittels RAPD (rapid amplified polymorphic DNA).

Die *Diagnostikgruppe* (W. Hampl, H. Wilts, L. von Müller, M. Just, S. Wörz, C. Ploil, B. Fölling, C. Schulz, G. Eze, P. Gold, S. Oppel, S. Schönberger, C. Holland) führt die virologische Diagnostik für das Universitätsklinikum durch und etabliert neue diagnostische Methoden. Gegenüber den einfacheren Antikörpernachweisen, die als einzige Verfahren mit 4,1% rückläufig sind, haben alle anderen, methodisch aufwendigeren, in der Abteilung etablierten Verfahren zum Nachweis und der Charakterisierung von Viren weiter zugenommen. Die Untersuchungen mit molekularbiologischen Methoden (PCR) sind um 6% angestiegen und ebenso die Antigennachweise um 3,7%. Am stärksten zugenommen haben mit 11,5% die Virusisolierungen, was teilweise auf die Etablierung des Nachweises von Enteroviren und respiratorischen Viren zurückzuführen ist. Die direkten und indirekten Virusnachweisverfahren mit weiterhin steigender Tendenz haben damit einen Anteil von 38% an den Gesamtuntersuchungen erreicht. Außerdem wurde die genotypische HIV-Resistenzbestimmung eingeführt, um eine Resistenzentwicklung unter antiretroviraler Therapie frühzeitig zu erfassen.


[1] Michel, D., Pavic, I., Zimmermann, A., Haupt, E., Wunderlich, K., Heuschmid, M., and Mertens, T.: The UL97 gene product of the *human cytomegalovirus* is an early-late protein with a nuclear localization but is not a nucleoside kinase. J. Virol. 70: 6340-6346, 1996

[2] Orth, T., Herr, W., Spahn, T., Voigtlander, T., Michel, D., Mertens, T., Mayet, W.J., Dippold W., Meyer zum Buschenfelde, K.H.: Human parvovirus B19 infection associated with severe acute perimyocarditis in a 34-year-old man. Eur Heart J., 18:524, 1997.

[3] Pavic, I., Hartmann, A., Zimmermann, A., Michel, D., Hampl, W., Schleyer, I., Mertens, T.: Flow cytometric analysis of herpes simplex virus type 1 susceptibility to acyclovir, ganciclovir, and foscarnet. Antimicrob Agents Chemother., 41:2686, 1997.

[4] Zimmermann, A., Michel, D., Pavic, I., Hampl, W., Lüske, A., Neyts, J., De Clercq, E., Mertens, T.: Phosphorylation of aciclovir, ganciclovir, penciclovir and S2242 by the cytomegalovirus UL97 protein: a quantitative analysis using recombinant vaccinia viruses. Antiviral Res, 36:35, 1997.

[5] Michel, D., Schaarschmidt, P., Wunderlich, K., Heuschmid, M., Simoncini, L., Mühlberger, D., Zimmermann, A., Pavic, I., Mertens, T.: Functional regions of the human cytomegalovirus protein pUL97 involved in nuclear localization and phosphorylation of ganciclovir and pUL97 itself. J Gen Virol.;79:2105, 1998.

[6] Böhm, W., Mertens, T., Schirmbeck, R., Reimann, J.: Routes of plasmid DNA vaccination that prime murine humoral and cellular immune responses. Vaccine, 16:949, 1998.

[7] Ellenrieder, V., Weidenbach, H., Frickhofen, N., Michel, D., Prummer, O., Klatt, S., Bernas O., Mertens, T., Adler, G., Beckh, K.: HCV and HGV in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. J Hepatol., 28:34. 1998.

[8] Neyts, J., Balzarini, J., Andrei, G., Chaoyong, Z., Snoeck, R., Zimmermann, A., Mertens, T., Karlsson, A., De Clercq, E.: Intracellular metabolism of the N7-substituted acyclic nucleoside analog 2-amino-7-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)purine, a potent inhibitor of herpesvirus replication. Mol Pharmacol., 53:157, 1998.

[9] Einsele, H., Herbart, H., Bock, T., Müller, C., Fleckenstein, B., Mach, M., Stamminger, T., Jahn, G., Sinzger, C., Koszinowski, U., Meyer-König, U., Mertens, T., Plachter, B., Reddehase, M.J., Schmidt, C.A.: Recommendations for the diagnosis and therapy of cytomegalovirus infection after stem-cell transplantation. The Research Alliance on the Complications of Organ Transplantation due to Herpes Viruses. Dtsch Med Wochenschr., 124:501, 1999.

[10] Michel, D., Kramer, S., Höhn, S., Schaarschmidt, P., Wunderlich, K., Mertens, T.: Amino acids of conserved kinase motifs of cytomegalovirus protein UL97 are essential for autophosphorylation. J Virol., 73:8898, 1999.
[11] Schaarschmidt, P., Reinhardt, B., Michel, D., Vaida, B., Mayr, K., Lüske, A., Baur, R., Gschwend, J., Kleinschmidt, K., Kountidis, M., Wenderoth, U., Voisard, R., Mertens, T.: Altered expression of extracellular matrix in human-cytomegalovirus-infected cells and a human artery organ culture model to study its biological relevance. Intervirology., 42:357, 1999.
[12] Seidl; S., Köenig, B., Reinhardt, G., Hampl, W., Mertens, T., Michel, D.: Higher detection rate of hepatitis G and C virus RNA in liver tissue than in serum of deceased injection drug users. Int J Legal Med. 112:35, 1999.
[13] Zimmermann, A., Wilts, H., Lenhardt, M., Hahn, M., Mertens, T.: Indolocarbazoles exhibit strong antiviral activity against human cytomegalovirus and are potent inhibitors of the pUL97 protein kinase. Antiviral Res, 48:49, 2000.
[14] Wagner, M., Michel, D., Schaarschmidt, P., Vaida, B., Jonjic, S., Messerle, M., Mertens, T, Koszinowski, U.: Comparison between human cytomegalovirus pUL97 and murine cytomegalovirus (MCMV) pM97 expressed by MCMV and vaccinia virus: pM97 does not confer ganciclovir sensitivity. J Virol, 74:10729, 2000.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
EU-BIOMED PL960471, BMBF 01KI963, DFG 574, SFB 451, KLV

Kooperationen:
Landini, M.-P., Prof. Dr.: Istituto di Microbiologia, Policlinico S. Orsola, Universitá di Bologna, Italien
Nachweis von HCMV-DNA in menschlichen Geweben mit Hilfe der in situ PCR
Neyts, J., Prof. Dr.: Rega Institute, Katholieke Universiteit, Leuven, Belgien
Identifizieren und Testen neuer antiviraler Substanzen

Dissertationen und Diplomarbeiten:
1996 HEINZ, STEPHAN: Etablieren der DDRT-PCR (Diplomarbeit-Biologie)
1996 SCHAARSCHMIDT, PETER: Molekulargenetische und biochemische Charakterisierung des UL97-Proteins des *humanen Zytomegalievirus* (Diplomarbeit-Biologie)
1996 MÜHLBERGER, DITA: Funktionelle Analyse des UL97-Proteins des *humanen Zytomegalievirus* (Diplomarbeit-Biologe)
1997 HEUSCHMID, MARIA: Charakterisierung resistenzvermittelnder UL97-Mutationen des *humanen Zytomegalievirus* mit Hilfe rekombinanter Vakzinia-Viren (Dissertation, Biologie)
1998 BLESSING, KERSTIN: Untersuchung der Thymidinkinase des *humanen Herpesvirus 8* (Med.Dissertation)
1998 HÖHN, SIMONE: Selektion von Ganciclovir-resistenten *humanen Zytomegalieviren* durch Aciclovir (Med. Dissertation)
1998 WILTS, HEIKE: Regulation der Expression des Core-Gens des humanen *Hepatitis-B-Virus* durch das HBV-X-Protein und Interferon-gamma im Modell transgener Mäuse (Vetr.-Med. Dissertation)
1999 HALLER, TOBIAS: Entwicklung und Evaluation einer Software zur standardisierten Auswertung von Tests zur Bestimmung der Sensitivität von Herpesviren gegen antiviralen Substanzen (Med. Dissertation)
2000 KRAMER, SILKE: Die Auswirkungen von Punktmutationen in funktionellen Domänen des UL97 Protein des *humanen Zytomegalievirus* (Med. Dissertation)
2000 SCHAARSCHMIDT, PETER: Modulation der Expression zellulärer Gene infolge einer Zytomegalievirus-Infektion (Dissertation, Biologie)

Habilitationen:
1998 MICHEL, DETLEF: Charakterisierung des UL97-Proteins des humanen Zytomegalievirus und seine Bedeutung für die Ganciclovir-Resistenz, 16.06.1998

Preise:
2000 SCHAARSCHMIDT, PETER: Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung, Graduierten-Stipendium, 01.05.2000

# Abteilung Immunologie

## Prof. Dr. H.-R. Rodewald

## Prof. Dr. H.-J. Fehling

**Nachwuchsgruppe Dr. U. Grawunder**

Stichworte: Hämatopoietische Stammzellen, Thymus, Lymphozyten-Entwicklung, Mastzellen, Allergie, Keimbahnmutationen in Mäusen, DNA-Rekombination im Immunsystem, Immundefekte

Die Abteilung Immunologie wurde nach Übernahme der Leitung durch Prof. Rodewald im Mai 1999 auf ein neues Arbeitsgebiet umstrukturiert. Die Labors wurden für molekularbiologische Arbeiten umgebaut und ausgestattet. Im Laufe des Jahres 2000 (Prof. Rodewald: Mai 2000; Prof. Fehling: Oktober 2000) wurden die neuen Labors bezogen. Die Abteilung befindet sich in einer Aufbauphase, die jedoch, mit der Etablierung unterschiedlichster Methoden und der Einstellung junger begeisterter Mitarbeiter rasche Fortschritte macht.
Ziel der Arbeit der Abteilung Immunologie ist die Erforschung folgender Schwerpunkte:

*Entwicklung des Immunsystems.* Hier interessieren uns vor allem T-Lymphozyten (Immunzellen mit zentraler Steuerfunktion des gesamten Immunsystems), B-Lymphozyten (Antikörper-produzierende Zellen) und Mastzellen (Zellen von kritischer Bedeutung für die Auslösung allergischer Erkrankungen). Mit Hilfe moderner Methoden (Einführung von Mutationen in die Keimbahn von Mäusen mittels embryonalen Stammzellen [1+2]) sollen Entwicklungswege von Lymphozyten und Mastzellen in vivo aufgeschlüsselt werden.

*Entwicklung und Funktion von hämatopoetischen (blutbildenden) Stammzellen.* Stammzellen bauen das System der weißen und roten Blutzellen nicht nur einmal auf, ein Vorgang der weit vor der Geburt einsetzt, sondern müssen die Blutbildung lebenslang aufrecht erhalten. So sind bsp. Granulozyten, ein Zelltyp, der an der Abwehr von bakteriellen Infektionen beteiligt ist, bei einem achtzigjährigen Menschen nur wenige Stunden junge, aus Stammzellen entstandene Zellen. In Gegensatz hierzu können andere weiße Blutzellen, die Lymphozyten, die z. B. für die Abwehr von Virusinfektionen sorgen, Monate- oder Jahre und sogar Jahrzehnte-alte Zellen sein. Diese Langlebigkeit erklärt auch die z.T. lebenslange Immunität nach Impfungen oder überstandenen Infektionen. Blutbildende Stammzellen spielen heute eine sehr große Rolle in der Grundlagenforschung und in der klinischen Medizin. Von grundlegendem Interesse ist dabei die Fähigkeit dieser Zellen, aus einzelnen Stammzellen viele Zelltypen produzieren zu können (Multipotenz) ohne sich dabei selbst zu verbrauchen (Selbst-Erneuerung). Die Abteilung Immunologie untersucht die Rolle von Wachstumsfaktor-Rezeptoren in Stammzellen mit Hilfe von Defekt-Mutanten und Rettungsvarianten [3+4]. In diesen Systemen können wir physiologische und pathologische Zustände der Stammzellfunktionen untersuchen. In der klinischen Medizin sind Stammzellen heute zum einen bei der Rekonstitution des gesamten blutbildenden Systems bei der Knochenmarks-Transplantation von zentraler Bedeutung. Daneben gibt es ein enormes Interesse, aus Stammzellen verschiedene spezifische Zelltypen (z. B. Bindegewebe, Knorpel, rote Blutkörperchen oder Lymphozyten) gezielt herzustellen.

*Organentwicklung des Thymus.* Der Thymus ist das zentrale Organ der T-Lymphozyten-Entwicklung. Das Organ befindet sich in der oberen (Mensch), bzw. vorderen (Tier) Brusthöhle, wo es sich während der embryonalen Entwicklung aus epithelialen Zellen des Endoderms (Darmkeimblatt) und vermutlich auch aus Anteilen des Ektoderms (Hautkeimblatt) bildet. Der Thymus bildet sich im Laufe des Lebens von seiner ursprünglichen Größe zurück, bleibt jedoch lebenslang aktiv [5] . Die besondere Struktur des Thymus ist deshalb von großem Interesse, weil in diesem Organ immun-regulatorische T-Zellen entstehen, die dem eigenen Körper (”Selbst) gegenüber tolerant sein müssen. Gegenüber pathogenen Erregern (”Nicht-Selbst”) müssen die T-Zellen jedoch reaktiv sein. Diese Fähigkeit, zwischen Körper-eigen und Körper-fremd zu unterscheiden, ist das Ergebnis eines strikten Selektionsprozesses, bei dem ca. 98 % aller unreifen T-Zellen eliminiert werden. Störungen dieser Vorgänge können zu Autoimmunität, d.h. dem Angriff von Lymphozyten auf körpereigene Strukturen führen. Ein funktioneller Thymus kann sich nach Transplantation von Thymus-Epithelzell-Reaggregaten in vivo bilden [6]. Neueste Arbeiten in der Abteilung Immunologie zeigen jetzt, dass bestimmte Areale im Thymus, die Thymus-Medulla (Mark), aus insulären Strukturen aufgebaut sind, wobei die einzelnen Inseln aus einem bis drei Vorläuferzellen gebildet werden. Es scheint sich bei diesen Vorläuferzellen auch um eine Art von Stammzellen, hier aber epithelialer Art, zu handeln, da diese Zellen die Eigenschaft zur Inselbildung für eine bisher unbekannte Dauer behalten können. Ob die Heterogenität der Medulla-Inseln eine Rolle bei der Herstellung oder dem Versagen von Toleranz bedeutet, ist noch unbekannt.

*Entwicklung und Funktion von Mastzellen (Allergie-Grundlagen-Forschung).*Obwohl die Mastzelle, eine in Haut und Schleimhäuten lokalisierte Zelle, entscheidend an allergischen Reaktionen beteiligt ist, wissen wir sehr wenig über Entwicklung und Umsatz (”turn over”) dieses Zelltyps. Die früheste bisher identifizierte Mastzelle wurde im fötalen Blut gefunden [7]. Im Knochenmark konnte ein Mastzellvorläufer bis heute nicht identifiziert werden. Mit Hilfe Mastzell-spezifischer Marker Gene wollen wir versuchen, diese seltenen Zellen zu identifizieren. Darüber hinaus können wir heute Mastzellen spezifisch aus embryonalen Stammzellen in vitro herstellen. Mit dieser Methode können Mutationen in Mastzellen eingeführt werden, um anschließend die Rolle der mutierten Gene in allergischen Reaktionen zu untersuchen.

Im Dezember 2000 kam die *Nachwuchsgruppe* von Dr. Grawunder in die Abteilung Immunologie. Diese Gruppe beschäftigt sich mit den molekularen Mechanismen, die für die Entstehung der Antigen-Rezeptor Diversität während der frühen B und T Lymphozyten Differenzierung verantwortlich sind (die somatische Gen-Umlagerung [8] von V, D und J Gensegmenten, oder V(D)J Rekombination). In diesem Zusammenhang werden Zelllinien sowohl von Patienten mit angeborenen Immundefekten [9], als auch mit DNA Reparaturdefekten untersucht, um neue Faktoren zu identifizieren, die an der V(D)J Rekombination beteiligt sind. Darüber hinaus sollen gerichtete Mutationen in die Keimbahn von Mäusen und in das Genom von Zelllinien eingeführt werden, um die Funktionsweise neuer und bekannter Gene für die V(D)J Rekombination aufzuklären.

[1] Fehling HJ, Iritani BM, Krotkova A, Forbush KA, Laplace C, Perlmutter RM, von Boehmer H.: Restoration of thymopoiesis in pT alpha-/- mice by anti-CD3epsilon antibody treatment or with transgenes encoding activated Lck or tailless pT alpha. Immunity 6: 703, 1997.
[2] Krotkova A, von Boehmer H, Fehling HJ.: Allelic exclusion in pTalpha-deficient mice: no evidence for cell surface expression of two T cell receptor (TCR)-beta chains, but less efficient inhibition of endogeneous Vbeta--> (D)Jbeta rearrangements in the presence of a functional TCR-beta transgene. J Exp Med. 186: 767, 1997.
[3] Rodewald, H.-R., Ogawa, M., Haller, C., Waskow, C., DiSanto, J.: Pro-thymocytes expansion by c-kit and the common cytokine receptor γ chain is essential for repertoire formation. Immunity 6: 265, 1997.
[4] Rodewald, H.-R., Brocker,T., Haller,C.: Developmental dissociation of thymic dendritic cell and thymocyte lineages revealed in growth factor receptor mutant mice. Proc.Natl.Acad.Sci. 96: 15068, 1999.
[5] Rodewald, H.-R.: The thymus in the age of retirement. Nature 396: 630 (News and Views article) 1998.
[6] Rodewald, H-R: Thymus epithelial cell reaggregate grafts. Curr.Top.Microbiol.Immunol. 251:101, 2000.
[7] Rodewald, H.-R., Dessing, M., Dvorak, A.M. and Galli, S.J.: Identification of committed precursor for the mast cell lineage. Science 271: 818, 1996.
[8] Grawunder U, Wilm M, Wu X, Kulesza P, Wilson TE, Mann M, Lieber MR.: Activity of DNA ligase IV stimulated by complex formation with XRCC4 protein in mammalian cells.Nature 388:492, 1997.
[9] Harfst E, Cooper S, Neubauer S, Distel L, Grawunder U.: Normal V(D)J recombination in cells from patients with Nijmegen breakage syndrome.Mol Immunol. 37:915, 2000.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Die Forschungsarbeiten der Abteilung für Immunologie werden über Drittmittelprojekte durch die DFG (Sonderforschungsbereich 497-B5), den Landesforschungsschwerpunkt ”Defekte bei Aufbau und Erhalt von Immunfunktionen” und durch Hoffmann La Roche, Basel, gefördert.

Symposien/Konferenzen:

2000 Konferenz Reisensburg 19. Februar, Vortrag von HR Rodewald
Konferenz ThymOz, Australien, 10.-14. Februar, Vortrag von HR Rodewald
Allergie-Konferenz Ulm, 19. Mai, Vortrag von HR Rodewald
Angiogenesis Symposium, DFG Schwerpunkt-Programm, Kloster Seeon, 1.-4. Oktober, Vortrag von HR Rodewald
SFB-Symposium, Würzburg, 12-14. Oktober, Vortrag von HR Rodewald
German-US-Japanese Immunology Meeting, Togata Onsen, 17-19. November, Vortrag von HR Rodewald

# Abteilung für Med. Mikrobiologie und Hygiene

## Prof. Dr. R. Marre

## Prof. Dr. M. Trautmann
## Prof. Dr. Dr. A. Podbielski (vom 16.10.96 bis 30.06.2000)
## Prof. Dr. J. Reimann

**PD Dr. A. Essig**

Stichworte: Pathogenese, Infektionskrankheiten, Immunologie, Vakzinierung, Legionella, Chlamydia, Hepatitis, Schleimhautimmunität, zytotoxische T-Zellen, Vakzine-Design, Multimedia, interaktive Lernprogramm

Kurzbeschreibung der Forschungsaktivitäten:
Die Forschungsarbeiten befassten sich im Wesentlichen mit Erreger-Wirts-Beziehungen am Beispiel von *Chlamydia pneumoniae*/*Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumophila* und *Enterococcus faecalis*. Bei diesen Untersuchungen ging es hauptsächlich um die Frage, welche mikrobiellen Faktoren zur Pathogenität der Erreger beitragen und auf welche Weise der Wirtsorganismus die Infektionen kontrollieren kann. Untersuchungen zu Bedeutungen von *Chlamydia pneumoniae* bei kardovaskulären Erkrankungen ergaben, dass – entgegen einiger publizierter Berichte – in unserem Patientenkollektiv eine verhältnismäßig geringe Prävalenz von *Chlamydia pneumoniae* im Aortengewebe nachzuweisen ist, obwohl hochsensitive Verfahren eingesetzt wurden.
Enterococcus faecalis, ein Erreger, der bei der intestinalen Translokation von Bedeutung ist und in ca. 30 % aller Fälle von bakterieller Endokarditis nachweisbar ist, besitzt eine Aggregationssubstanz, die, wie wir nachweisen konnten, die Adhärenz an Zellkulturzellen und an extrazelluläre Matrixsubstanzen vermittelt. Mutanten mit Deletionen in den entsprechenden Genen waren in ihrem Adhärenzvermögen reduziert.
*Legionella pneumophila*, ein Erreger der Pneumonie und ein Bewohner aquatischer Systeme, ist eine Bakteriumart, die optimal auf das intrazelluläre Habitat angepasst ist und sich in Süßwasseramöben, aber auch in Makrophagen vermehren kann. Wir waren in der Lage, Gene zu identifizieren, die die Überlebensfähigkeit von *Legionella pneumophila* beeinflussen. In Tierversuchen und Zellkulturuntersuchungen konnten wir zeigen, auf welche Weise das Immunsystem auf eine Legionella-Infektion reagiert und welche intrazellulären Prozesse durch eine Aufnahme von Legionellen durch Fibroblasten in Gang gesetzt werden.
Die Frage klinikhygienisch relevanter Infektketten wurde in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Trautmann bearbeitet. Mit Hilfe von molekularen Typisierungen gelang es, Quelle und Ausbreitung von *Pseudomonas aeruginosa*-Stämmen auf Intensivstationen zu identifizieren. In dieser Arbeitsgruppe wurden weiterhin Arbeiten zur Verbesserung der mikrobiologischen Diagnostik und zur Epidemiologie der antimikrobiellen Resistenz vorgenommen.
Originalveröffentlichungen:

[1] Held, T. K., M. E. Mielke, M. Unger, M. Trautmann, and A. S. Cross. 1996. Kinetics and dose dependence of macrophage colony-stimulating factor-induced proliferation and activation of murine mononuclear phagocytes in situ: differences between lungs, liver, and spleen. J Interferon Cytokine Res. 16:159-168.
[2] Heinemann, M., M. Susa, U. Simnacher, R. Marre, and A. Essig. 1996. Growth of Chlamydia pneumoniae induces cytokine production and expression of CD14 in a human monocytic cell line. Infect Immun 64:4872-4875.
[3] Oethinger, M., S. Conrad, K. Kaifel, A. Cometta, J. Bille, G. Klotz, M.P. Glauser, R. Marre, and W.V. Kern. 1996. Molecular epidemiology of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli bloodstream isolates from patients admitted to European cancer centers. Antimicrob Agents Chemother 40:387-392.
[4] Ruhnke, M., W. A. Schmidt, E. Engelmann, and M. Trautmann. 1996. Comparative evaluation of three antifungal susceptibility test methods for Candida albicans isolates and correlation with response to fluconazole therapy. J Clin Microbiol 34:3208-3211.
[5] Trautmann, M., M. Ruhnke, T. Rukavina, T. K. Held, A. S. Cross, R. Marre, and C. Whitfield. 1997. O-antigen seroepidemiology of Klebsiella clinical isolates and implications for immunoprophylaxis of Klebsiella infections. Clin-Diagn-Lab-Immunol. 4:550-555.
[6] Rukavina, T., B. Ticac, M. Susa, N. Jendrike, S. Jonjic, P. Lucin, R. Marre, M. Doric, and M. Trautmann. 1997. Protective effect of antilipopolysaccharide monoclonal antibody in experimental Klebsiella infection. Infect Immun 65:1754-1760.
[7] Susa, M., B. Ticac, T. Rukavina, M. Doric, and R. Marre. 1998. Legionella pneumophila infection in intratracheally inoculated T cell-depleted or -nondepleted A/J mice. J Immunol 160:316-321.

[8] Trautmann, M., T.K. Held, M. Susa, M.A. Karajan, A. Wulf, A.S. Cross, and R. Marre. 1998. Bacterial lipopolysaccharide (LPS)-specific antibodies in commercial human immunoglobulin preparations: superior antibody content of an IgM-enriched product. Clin Exp Immunol 111:81-90.
[9] Trautmann, M., C. Riediger, A. Moricke, K. Vogt, U. Bohr, and B. Glasbrenner. 1999. Combined activity of azithromycin and lansoprazole against Helicobacter pylori. Helicobacter 4:113-120.
[10] Essig, A., U. Simnacher, M. Susa, and R. Marre. 1999. Analysis of the humoral immune response to Chlamydia pneumoniae by immunoblotting and immunoprecipitation. Clin Diagn Lab Immunol 6:819-825.
[11] Susa, M. and R. Marre. 1999. Legionella pneumophila invasion of MRC5 cells induces tyrosine protein phosphorylation. Infect Immun 67:4490-4498.
[12] Gottke, M. U., C. A. Fallone, A. N. Barkun, K. Vogt, V. Loo, M. Trautmann, J. Z. Tong, T. N. Nguyen, T. Fainsilber, H. H. Hahn, J. Korber, A. Lowe, and R. N. Beech. 2000. Genetic variability determinants of Helicobacter pylori: influence of clinical background and geographic origin of isolates. J Infect Dis 181:1674-1681.
[13] Held, T. K., N. R. Jendrike, T. Rukavina, R. Podschun, and M. Trautmann. 2000. Binding to and opsonophagocytic activity of O-antigen-specific monoclonal antibodies against encapsulated and nonencapsulated Klebsiella pneumoniae serotype O1 strains. Infect Immun 68:2402-2409.
[14] Fettes, P. S., M. Susa, J. Hacker, and R. Marre. 2000. Characterization of the *Legionella pneumophila ligA* gene. Int.J.Med.Microbiol. 290:239-250.
[15] Sartingen, S., E. Rozdzinski, A. Muscholl-Silberhorn, and R. Marre. 2000. Aggregation substance increases adherence and internalisation, but not translocation, of *Enterococcus faecalis* through different intestinal epithelial cells in vitro. Infect Immun 68:6044-6047.
[16] Süßmuth, S., A. Muscholl-Silberhorn, R. Wirth, M. Susa, R. Marre, and E. Rozdzinski. 2000. Aggregation substance promotes adherence, phagocytosis, and intracellular survival of Enterococcus faecalis within human macrophags and suppresses respiratory burst. Infect Immun 68:4900-4906.
[17] Trautmann, M., T. Michalsky, H. Wiedeck, V. Radosavljevic, and M. Ruhnke. 2001. Tap water colonization with Pseudomonas aeruginosa in a surgical intensive care unit (ICU) and relation to Pseudomonas infections of ICU patients. Infect Control Hosp.Epidemiol. 22:49-52.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Projektförderung der Medizinischen Fakultät
DFG: ”Bedeutung der Aggregationssubstanz für die Pathogenese der E. faecalis-induzierten Endokarditis”; ”Molekulare und evolutionäre Aspekte”(SPP Ökologie bakterieller Krankheitserreger); ”Zelluläre Interaktionen bei experimenteller Legionella-Infektion”;”Zelluläre Interaktionen bei experimenteller Legionella-Infektion”; ”Läsion und Reparation am kardiovaskulären System”(im SFB 451)
Land Baden-Württemberg: "Die virtuelle Poliklinik – Docs'n Drugs"

Kooperationen:
Byk-Gulden, Konstanz: Genom-Sequenzierung von Chlamydia pneumoniae
Fak. für Informatik der Universität Ulm und der Fachhochschule Ulm: Die virtuelle Poliklinik - Docs'n Drugs

**Prof. Dr. Dr. A. Podbielski**

Die Forschungen der Arbeitsgruppe konzentrierten sich auf zwei Schwerpunkte: a) die Aufdeckung molekularer Pathomechanismen von Gruppe A-Streptokokken (GAS) und b) die Charakterisierung von Virulenzfaktoren sowie die Optimierung der Detektion oraler bakterieller Pathogene.

Zu a) Es wurden sezernierte Faktoren (Cysteinprotease SpeB, Streptolysin S), membranständige Transportsysteme (Oligo-, Dipeptidpermease) und Regulatorsysteme (Fas) sowie intrazelluläre Globalregulatoren (Mga, Nra) funktionell und z.T. auch strukturell charakterisiert. Das Ziel war der Nachweis einer Populationsdichte-abhängigen Regulation eines Virulenzphasenwechsels der GAS zwischen einer weniger aggressiven, sessilen Form und einer invasiven, flotilen Form. Eine Assoziation dieser Regulation zur Fähigkeit der Bakterien Zellen zu invadieren und in diesen zu persistieren konnte aufgezeigt werden. Für die Bearbeitung besonderer Aspekte wurden (inter)nationale Kooperationen mit Partner in Aachen, Braunschweig und Jena sowie in Jerusalem, Houston, Minneapolis, Philadelphia, Seattle und Toledo eingegangen. Ferner war die Gruppe Nukleus einer Zusammenarbeit der HNO-Kliniken und der Pathologie am Ulmer IZKF.

Zu b) Gemeinsam mit der Ulmer Klinik für Konservierende Zahnheilkunde wurde ein Oral-mikrobiologisches Forschungs- und Diagnostiklabor aufgebaut. In diesem wurden realitätsnahe Testverfahren zur bakteriologischen Prüfung von Zahnersatzmaterialien und von antibakteriell wirksamen Behandlungsverfahren etabliert. Für Fragestellungen der Parodontologie wurden Virulenzfaktoren parodontopathogener Bakterien und regenerative Substanzen für eine spezifische Therapie charakterisiert.

Schriftenverzeichnis:

[1] **Podbielski A,** Schnitzler N, Beyhs P, Boyle MDP: M-related protein (Mrp) contributes to group A streptococcal resistance to phagocytosis by human granulocytes. *Mol. Microbiol.* **19**, 429-441 (1996)
[2] Leonard BAB, **Podbielski A,** Hedberg PJ, Dunny GM: *Enterococcus faecalis* pheromone binding protein, PrgZ, recruits a chromosomal oligopeptide permease system (Opp) to import sex pheromone pCF10 for induction of conjugation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 260-264 (1996)
[3] Pack TD, **Podbielski A,** Boyle MDP: Identification of an amino acid signature sequence predictive of form 1 IgG3-binding activity in group A streptococcal IgG-binding proteins. *Gene* **171**, 65-70 (1996)
[4] **Podbielski A,** Pohl B, Woischnik M, Körner C, Schmidt KH, Rozdzinski E, Leonard BAB: Molecular characterization of group A streptococcal (GAS) oligopeptide permease (Opp) and its effect on cysteine protease production. *Mol. Microbiol.* **21**, 1087-1099 (1996)
[5] **Podbielski A,** Zarges I, Flosdorff A, Weber-Heynemann J: Molecular characterization of the major serotype M49 group A streptococcal DNase gene (*sdaD*). *Infect. Immun.* **64**, 5349-5356 (1996)
[6] Lukomski S, Sreevatsan S, Amberg A, Reichardt W, Woischnik M, **Podbielski A,** Musser JM: Inactivation of *Streptococcus pyogenes* extracellular cysteine protease significantly decreases mouse lethality of serotype M3 and M49 strains. *J. Clin. Invest.* **99**, 2574-2580 (1997)
[7] **Podbielski A,** Leonard BAB: The group A streptococcal dipeptide permease (Dpp) is involved in uptake of essential amino acids and affects expression of cysteine protease. *Mol. Microbiol.* **28**, 1323-1334 (1998)
[8] Leonard BAB, Woischnik M, **Podbielski A**: The production of stable virulence factor negative variants by group A streptococci during stationary phase. *Infect. Immun.* **66**, 3841-3847 (1998)
[9] **Podbielski A**, Woischnik M, Leonard BAB, Schmidt KH: Characterization of *nra*, a global negative regulator gene in group A streptococci. *Mol. Microbiol*. **31**, 1051-1064 (1999)
[10] Spellerberg B, Rozdzinski E, Martin S, Weber-Heynemann J, Lütticken R, **Podbielski A**: Lmb, a homologue of the Lra I adhesin family, mediates attachment of *Streptococcus agalactiae* to human laminin. *Infect. Immun*. **67**, 871-878 (1999)
[11] Schnitzler N, Haase G, **Podbielski A,** Lütticken R, Schweizer KG: A co-stimulatory signal through ICAM-$_{\beta 2}$ integrin-binding potentiates neutrophil phagocytosis. *Nature Medicine* **5**, 231-235 (1999)
[12] Li Z, Sledjeski DD, Kreikemeyer B, **Podbielski A**, Boyle MDP: Identification of *pel*, a *Streptococcus pyogenes* locus that affects both surface and secreted proteins. *J. Bacteriol.* **181**, 6019-6027 (1999)
[13] **Podbielski A**, Boeckh C, Haller B: Growth inhibitory activity of guttapercha points containing root canal medicaments on common endodontic bacterial pathogens as determined by an optimized quantitative *in vitro* assay. *J. Endod.* **26**, 398-403 (2000)
[14] Darmstadt GL, Mentele L, **Podbielski A**, Rubens CE: Role of group A streptococcal virulence factors in adherence to keratinocytes. *Infect. Immun.* **68**, 1215-1222 (2000)

Finanzierung:
DFG; Projektförderung der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm; im Rahmen des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung am Universitätsklinikum Ulm; Landesschwerpunktprogramm: "Pathogenese und Prävention oraler bakterieller Infektionen"; Humboldt-Stipendium IV USA 1039266 STP
Forschungsvertrag mit der Fa. ROEKO, Langenau: ”Untersuchung der Antibakteriellen Aktivität von imprägnierten Guttapercha-Stäben auf typische oral-pathogene Keime”

**Prof. Dr. J. Reimann**

Die Forschungsaktivitäten umfassen die Entwicklung von Impfstrategien zur effizienten Stimulation zytotoxischer $CD8^+$ T-Zellen, die Immunisierung mit exogenen Proteinantigenen, die Immunisierung mit Plasmid-DNA, die Entwicklung von Tumormodellen sowie die Untersuchung des zellulären Immunsystems der Schleimhäute. In Tiermodellen wurde die gezielte Induktion protektiver, pathogener und therapeutischer T-Zellantworten gegen Antigene des Hepatitis-B-Virus (HBV) und des Papovavirus SV40 untersucht. Weiterhin wurden neue Prozessierungswege aufgedeckt, über die exogene Antigene für die MHC-Klasse I-restringierte Präsentation ihrer Epitope proteolytisch degradiert werden können. Mit Hilfe der DNA-Immunisierung mittels 'nackter' Plasmid-DNA konnte eine spezifische zytotoxische Immunantwort induziert werden. Dies eröffnete neue Perspektiven der Vakzineentwicklung. Die Immunisierung mit Hilfe Antigen oder DNA-Inokulation zur Erzeugung einer ZTL-Reaktivität wurde ebenfalls auf unterschiedliche Tumormodelle angewendet. Im Rahmen von Untersuchungen zum 'inflammatory bowel disease' (IBD) wurden physiologische und pathologische Immunreaktionen der $CD4^+$ T-Zellen in unterschiedlichen Kompartimenten des intestinalen lymphoiden Gewebes von Mäusen untersucht.

Literatur:

[1] Claesson, M.H., Rudolphi, A., Kofoed, S., Poulsen, S.S. and Reimann, J. $CD4^+$ T lymphocytes injected into SCID mice lead to an inflammatory and lethal bowel disease. *Clin.Exp.Immunopath.* 104:491 (1996).

[2] Böhm, W., Kuhröber, A., Paier, T., Mertens, T. Reimann, J. and Schirmbeck, R. DNA vector constructs that prime hepatitis B surface antigen-specific cytotoxic T lymphocyte and antibody responses in mice after intramuscular injection. *J. Immunol. Meth.* 193:29 (1996).

[3] Schirmbeck, R., Böhm, W. and Reimann, J.. Virus-like particles induce MHC class I-restricted T cell responses. Lessons learned from the hepatis B small surface antigen. *Intervirology* 39: 111 (1996).

[4] Schirmbeck, R., Böhm, W. and Reimann, J. MHC class I-restricted cytotoxic T lymphocytes to SV40 T-antigen that reject syngeneic tumors are primed by DNA vaccination in H-$2^d$ mice. *J.Immunol.* 157: 3550 (1996)

[5] Jondal, M., Schirmbeck, R. And Reimann, J. Distinct processing pathways for CTL priming and target cell recognition. *Immunity* 5: 295-302 (1996)

[6] Böhm, W., Schirmbeck, R. And Reimann, J. Targeting an anti-viral $CD8^+$ T cell response to a growing tumor facilitates its rejection. *Cancer Immunol. Immunother.* 44: 230-238 (1997)

[7] Reimann, J. and Kaufmann,S.H.E. (1997). Alternative antigen processing pathways in anti-infective immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 9: 462-469 (1997*)*

[8] Deml, L., Schirmbeck, R., Reimann, J., Wolf, H. and Wagner, R. Recombinant human immuno-deficiency $Pr55^{gag}$ virus-like particles presenting chimeric envelope glycoproteins induce cytotoxic T cells and neutralizing antibodies. *Virology* 235: 26-39 (1997).

[1] Wild, J., Grüner, B., Metzger, K., Kuhröber, A., Pudollek, H.-P., Hauser, H., Schirmbeck, R. and Reimann, J. Polyvalent vaccination against hepatitis B surface and core antigen using dicistronic expression plasmids. *Vaccine* 16: 353-360 (1998)

[2] Böhm, W., Mertens, T., Schirmbeck, R. and Reimann, J. Routes of plasmid DNA vaccination that prime murine humoral and cellular immune responses. *Vaccine* 16: 949-954 (1998)

[3] Böhm, W., Thoma, S., Schirmbeck, R. and Reimann, J. T cell-mediated rejection of CD95L (FasL)-expressing murine B16 melanomas. *J.Immunol*. 161: 897-908 (1998)

[4] Geissler, M.; Schirmbeck, R.; Reimann, J.; Blum, H.E.; and Wands, J.R. Cytokine and hepatitis B virus DNA co-immunizations enhance cellular and humoral immune responses to the middle but not to the large hepatitis B virus surface antigen in mice. *Hepatology* 28:202-210 (1998)

[5] Bregenholt, S., Brimnes, J., Reimann, J. and Claesson, M.H. Accumulation of immunoglobulin-containing cells in the gut mucosa and presence of faecal immunoglobulin in severe combined immunodeficiency (scid) mice with T cell-induced inflammatory bowel disease (IBD). *Clin. Exp. Immunol.* 114: 19-25 (1998)

[14] Schirmbeck, R., Wild, J. and Reimann, J. Similar as well as distinct MHC-I-binding peptides are generated by exogenous and endogenous processing of hepatitis B surface antigen (HBsAg). *Eur. J. Immunol.* 28:4149-4161 (1998)

[15] Claesson, M.H., Bregenholt, S., Bonhagen' K., Thoma' S., Möller, P., Grusby, M.J., Leithäuser, F. and Reimann, J. Colitis-inducing potency of $CD4^+$ T cells in immunodeficient, adoptive hosts depends on their state of activation, IL-12 responsiveness and CD45RB surface phenotype. *J.Immunol*. 162: 3702 (1999).

[16] Schirmbeck, R. and Reimann, J. Enhancing the immunogenicity of exogenous hepatitis B antigen-based vaccines for MHC-I-restricted T cells. *Biol.Chem.* 380: 285 (1999).

[17] Schirmbeck, R., von Kampen, J., Metzger, K., Wild, J., Grüner, B., Schleef, M:, Kröger, A., Hauser, H. and Reimann, J. DNA-based vaccination with polycistronic expression plasmids. *Meth.Mol.Med.* 29, 313-322 (1999).

[18] Wild, J., Grusby, M.J., Schirmbeck, R. and Reimann, J. Priming MHC-I-restricted, cytotoxic T lymphocyte responses to exogenous hepatitis B surface antigen is $CD4^+$ T cell-dependent. *J.Immunol*. 163: 1880-1991 (1999).

[19] Reimann, J. and Schirmbeck, R. Alternative processing pathways for exogenous and endogenous antigens that can generate peptides for MHC class I-restricted presentation. *Immunol. Rev.* 172: 131-152 (1999).

[20] Kwissa, M., Unsinger, J., Schirmbeck, R., Hauser, H. and Reimann, J. Polyvalent DNA vaccines with bidirectional promoters. *J.Mol.Med.* 78: 495 (2000).

[21] Schirmbeck, R., Wild, J., Stober, D., Blum, H.E., Chisari, F.C., Geissler, M. and Reimann, J. Ongoing murine T1 or T2 immune responses to the hepatitis B surface antigen (HBsAg) are excluded from the liver that expresses transgene-encoded HBsAg. *J.Immunol.* 164: 4335 (2000)

[22] Flesch, I.E., Stober, D., Schirmbeck, R. and Reimann, J. Monocyte inflammatory protein-1$\alpha$ facilitates dendritic cell-dependent priming of $CD8^+$ T cell responses to exogenous viral antigen. *Int.Immunol.* 12: 1365 (2000).

[23] Schirmbeck R., Zheng X., Roggendorf M., Geissler M., Chisari F.V., Reimann J. and Lu M. Targeting murine immune responses to selected T cell- or antibody-defined determinants of the hepatitis B surface antigen (HBsAg) by plasmid DNA vaccines encoding chimeric antigen. *J.Immunol.*166:1405 (2001).

[24] Trobonjaca Z., Leithäuser F., Möller P., Bluethmann H., Koezuka Y., MacDonald H.R. and Reimann J. MHC-II-independent $CD4^+$ T cells induce colitis in immunodeficient $RAG^{-/-}$ hosts. *J.Immunol.* 166:3804 (2001).
[25] Leithäuser F., Trobonjaca Z., Reimann J. and Möller P. *In situ* characterization of genetically targeted (green fluorescent) single cells and their microenvironment in an adoptive host. *Am.J.Pathol. in press* (2001).
[26] Kammerer R., Stober D., Singer D.B., Öbrink, B. and Reimann J. Murine myeloid dendritic cells differentiate in response to ligation of the carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1). *J.Immunol.* 166:6537 (2001).

Finanzierung der Forschungsprojekte:
**EC** BIOMED 2: *Inflammatory bowel disease: pathogenesis and therapeutic intervention.* EC Biotech BIO4-CT98-0002: *Therapeutische Vakzine gegen HBV.*
**DFG**: *Prozessierung von exogenem HBsAg für die MHC Klasse I-restringierte Epitop-Präsentation*; *DNA Vakzinierung*; *Die Rolle von Stressproteinen in der MHC Klasse I-restringierten Präsentation antigener Peptide*; *IBD in der Maus*; DFG-Graduierten Kolleg <Biomolekulare Medizin>
**Sander-Stiftung**: murine Tumormodelle
**BMBF**/DLR GE 9611/9907: Therapeutische Vakzine gegen HBV
**Landesschwerpunktprogramm**
**IZKF**:Die Regulation der intrahepatischen Differenz. anti-viraler Immunantworten in der HBV-Infektion
Bausteinförderung der Uni Ulm: Entwickl. einer Breitbandvakzine mit Hilfe Virus-ähnlicher Lipoproteinpartikel

Kooperationen:
Prof.C.Hollenberg, Dr.K.Melber, Rhein-Biotech und Universität Düsseldorf; Prof.H.Wolf, Dr.R.Wagner, Dr.L.Deml, Universität Regensburg; Prof.M.H.Claesson, Universität von Kopenhagen, Dänemark; Prof.Y.Barenholz, Hebräische Universität von Jerusalem, Israel

Dissertationen:
1996 Böhm, Waltraud: Entwicklung einer Anti-Tumor Vakzine
1996 Lauterwein, Michael: Flechtensekundärmetaboliten: Vulpinsäure, (+) – Usninsäure, (-) – Usninsäure Charakterisierung der antimikrobiellen In-vitro-Wirksamkeit der Flechtensekundärmetaboliten an ausgewählten Mikroorganismen mit standardisierten Methoden
1997 Grüner, Beate: Entwicklung polycistronischer Expressionsplasmide für die DNA-Vakzinierung
1997 Kainer, Dietmar: Sepsis im Universitätsklinikum Ulm – eine prospektive Studie zur computerunterstützten Infektionserfassung
1997 Jendrike, Nina Renate Margarete: Monoklonale Antikörper gegen das Lipopolysaccarid von Klebsiella pneumoniae: Bindung an die intakte Bakterienzelle und phagozytosefördernde Eigenschaften in vitro
1997 Schmidt-Hülsmann, Michael: Ubiquitäre Mykobakterien im Leitungswasser
1997 Schöniger, Sybille: Untersuchungen zur intrazellulären Vermehrungsfähigkeit verschiedener Legionellenspezies und –subtypen in Mono Mac 6-Zellen und Acanthamoeba castellanii
1997 Schreiber, Angela, Karoline: Die Bedeutung des Macrophage Infectivity Potentiator (MIP)- proteins für die Infektion von Legionalla pneumophila
1997 Woischnik, Markus: Charakterisierung der Expression und Funktion der Cysteinprotease SpeB von Streptococcus pyogenes
1997 Zucs, Alexander, Phillip: Kultureller Nachweis von Chlamydia psittaci und Chlamydia pneumoniae aus Sekreten des Respirationstraktes
1998 Einfeld, Carsten: Infektion von Mono Mac 6-Zellen mit Legionella pneumophila: Neusynthese von Proteinen und morphologische Veränderungen der Wirtszelle
1998 Fettes, Petra Sabine: Identifizierung und Charakterisierung eines Legionella pneumoniae spezifischen Gens: pigA
1998 Görn, Michael: Einfluss der Legionella pneumophila Infektion an Expression von Adhäsionsmolekülen und Zytokonproduktion der myeloisch-monozytären Mono Mac 6
1998 Heinemann, Markus Guido: Interaktion zwischen Chlamydia pneumoniae und monozytären Zellen
1998 Pudollek, Hans-Peter: Immunisierung transgener Mäuse
1998 Zauser, Birgit: Bakterielle Kontamination und Endotoxinbelastung von Infusionsflüssigkeiten
2000 Elsner, Andrea: Die Bedeutung des Isp-Lipoproteinoperons von Streptococcus pyogenes für den bakteriellen Membrantransport und die Adhärenz an Matrixproteine und eukaryote Zellen
2000 Karajan, Maral: Anti-Lipopolysaccaridantikörper in kommerziellen Immunoglobulinpräparaten: Standardisierte Konzentrationsbestimmung und Untersuchung funktioneller Effeke

2000 Riediger, Christine: Lansoprazol und Azithromycin: Antibakterielle Aktivität allein und in Kombination gegen Helicobacter pylori in vitro
2000 Sigge, Anja: Pseudomonasbesiedlung eines Krankenhauswassersystems
2000 Wild, Jens: Charakterisierung von HBV-spezifischen Immunantworten in HBV-transgenen Mäusen

Habilitationen:
1996 Schirmbeck, Reinhold: Neue Impfstrategien zur präferentiellen Stimulierung zellulärer Abwehrmechanismen

Preise:
1999 Podbielski, Andreas, Merckle-Preis

Gastprofessoren:
Prof. Dr. Gunna Christiansen, Dänemark, Dauer 27.10.1999 – 30.10.1999
Prof. Dr. Abu Kwaik, Youssef, USA, Dauer 14.11.1998 – 21.11.1998

Symposien/Konferenzen:
1997 Symposium "Krankenhausinfektionen", Ulm 19. – 23. März
1999 Symposium "Krankenhausinfektionen", Ulm 21. – 24. Februar
2000 5th International Conference on Legionella, Ulm, 26. – 29. September

# Abteilung für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

## Prof. Dr. H. - J. Seidel (ab 01.10.97)
## Prof. Dr. Dr. h. c. mult. T. M. Fliedner (bis 01.10.97)

**Prof. Dr. T. M. Fliedner, Emeritus, leitet die der Abteilung angegliederte Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung und WHO Kollaborationszentrum für Strahlenunfallmanagement**

**Dr. T. Schochat, MSPH, Ph.D.,**
**wurde im April 1999 auf die Stelle des stellvertretenden Abteilungsleiters eingestellt. Er wird nach seiner Habilitation (Sozialmedizin und Epidemiologie) diese Position auch formal ausfüllen.**

Stichworte: Strahlenunfall, Blutzellbildung, Abwehrlage, Arbeitshygiene, Ergonomie, Toxikologie, Schimmelpilzprodukte, umweltmedizinische Fälle, Risikokommunikationen in der Umweltmedizin, medizinische Schutzhandschuhe, Ambient und Humanbiomonitoring, medizinische Rehabilitation, Hochschuldidaktik.

In den Berichtszeitraum fällt die Emeritierung des langjährigen Abteilungsleiters Prof. Dr. T. M. Fliedner zum 1. 10.1997. Die Berufung eines Nachfolgers scheiterte, der stellvertretende Abteilungsleiter Prof. Dr. H. J. Seidel wurde zunächst zum kommissarischen, dann zum definitiven Abteilungsleiter und ärztlichen Direktor ernannt. Mit diesem Wechsel verbunden ist eine Änderung der Schwerpunktsetzung in der Forschung, hin zu Fragestellungen der Umwelt- und Arbeits- und der Sozialmedizin. Dabei stehen sowohl zellbiologisch-toxikologische Ansätze wie auch eine rein sozialwissenschaftliche Methodik zur Verfügung.
In dem Berichtszeitraum zum Abschluss kamen alle Arbeiten zur hämatologischen Stammzellforschung und Strahlenhämatologie einschließlich der dazugehörigen Zytogenetik (Forschung und Diagnostik). Zu Herrn Prof. Fliedner´s Aktivitäten gehörte die Beteiligung am sog. Wismut-Projekt (Personen mit langjähriger beruflicher Radonexposition) und Forschungsvorhaben in Zusammenarbeit mit russischen Strahlenmedizinern. Letztere wird im Rahmen seiner Arbeitsgruppe (Emeritus-Bereich) weitergeführt. – In die ersten beiden Jahre des Berichtszeitraums fällt auch die Zusammenarbeit mit der Abteilung Epidemiologie bei der Bearbeitung von Fragestellungen der Arbeitsmedizin in der Bauwirtschaft.
Die umweltmedizinische Forschung gilt der Schadstoffbelastung der Humanmilch und dem Stillen und der Toxikologie der sogenannten MVOC, der flüchtigen Metaboliten der Schimmelpilze. Mit einer breiten methodischen Palette der Toxikologie konnte gezeigt werden, dass sie keine gentoxische oder mutagene Aktivität besitzen. – In einer Publikationsserie wurden umweltmedizinische Katastrophen analysiert, im Hinblick auf toxikologische und epidemiologische Erkenntnisse zu den Folgen bei den Betroffenen und im Hinblick auf administrative Abläufe und Konsequenzen. Die Analyse umweltmedizinischer Veranstaltungen und zahlreicher Einzelfälle schließen sich an, ebenso die Untersuchung zur Bedeutung der Schadstoffemission, der Unfälle und

des Lärms auf die Mortalität durch den Straßenverkehr in Baden-Württemberg. – Die umfangreiche Monographie des Abteilungsleiters ”Praxis der Umweltmedizin”, 1998 in zweiter Auflage erschienen, ist ein Standardwerk der Umweltmedizin im deutschsprachigen Raum.
Der Arbeitshygiene zuzurechnen sind Studien zur toxikologischen Bedeutung von Laserpyrolyse-Produkten und Studien über die Sicherheit medizinischer Schutzhandschuhe. Zur Arbeits- und Betriebsmedizin ist eine Monographie (Checkliste) von Seidel und Bittighofer erschienen.
Die sozialmedizinisch-epidemiologische Forschung hat durch Herrn Dr. Schochat neue Impulse bekommen. Er hat das Projekt ”Prädiktive Validierung von Therapiezielen am Frühberentungsrisiko 3 – 5 Jahre nach der Rehabilitation” mit in die Abteilung gebracht.
Finanzierung der Forschungsprojekte:
siehe Bericht Prof. T. M. Fliedner (Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung)
Prof. Seidel: BWPLUS BWBG 99009, Förderung durch das Land Baden-Württemberg (MVOC-Projekt).
Dr. T. Schochat: ”Validierung von Therapiezielen ...”, Förderung im Rahmen der Rehabilitationsforschung durch VDR/BMBF
Dr. L. Weber: Eureka-Projekt ”Safety Technologies in Laser Medicine”; Industriemittel

Kooperationen:
Das Wismut-Projekt stellte eine Kooperation mit den Universitäten Essen und Gießen dar.
Die strahlenmedizinische Forschung mit Russland erfolgt im Rahmen vertraglicher Kooperationsvereinbarungen mit russischen Institutionen- siehe Bericht Prof. T. M. Fliedner (Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung)
In der hämatologisch-zellbiologischen Forschung besteht bzw. bestand ein Austausch mit der Universität Prag sowie mit der GSF München-Neuherberg.
Das Laser-Projekt wurde zusammen mit dem Institut für Laser Medizin (ILM) der Universität Ulm durchgeführt.
Prof. Baranov - siehe Bericht Prof. T. M. Fliedner (Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung)
Prof. Necas Emanuel, Karlsuniversität Prag, Katedra Patologicke Fyziologie Fakulty Vseobecneho Lekarstvi,
U nemocnice 5, 128 53 Praha 2
Frau Dr. Greulich, früher GSF München-Neuherberg

Dissertationen:
1996 Rühl Andreas: Kommunikation über Umwelt und menschliche Gesundheit – eine Analyse von Einstellungshaltungen bei Diskussionsveranstaltungen über aktuelle Themen. (Dr. med.)
1996 Kolpin Werner: Rehabilitationsmaßnahmen – ihre Effektivität aus arbeitsmedizinischer Sicht. (Dr. med.)
1996 Arphorn Sara: Die Schwermetallbelastung im besonderen mit Gallium und Indium bei Beschäftigten in Reinräumen bei Reparatur- und Servicearbeiten. (Dr. biol. hum.)
1996 Lamping Christa Paula: Funktionelle Charakterisierung und Genexpressionsanalyse einzelner hämopoetischer Stamm- /Progenitorzellen zu diskreten Stadien ihrer Differenzierung entlang definierter hämopoetischer Reihen. (Dr. biol. hum.)
1996 Sandor Peter S.: Effekte rekombinanter humaner Zytokine auf das in vitro Überleben $CD34^+$ hämatopoetischer Stamm- /Progenitorzellen aus menschlichem Nabelschnurblut nach Exposition gegenüber ionisierender Strahlung. (Dr. med.)
1997 Spleiß Martin: Laserpyrolyseprodukte aus biologischen Matrizes, zahnmedizinischen Füllstoffen und polymeren Werkstoffen. (Dr. biol. hum.)
1998 Krefeldt Torsten: Medizinische und toxikologische Erkenntnisse aus der Analyse von 4 Umweltkatastrophen. (Dr. med.)
1998 Kaltenecker Sabine: Muttermilch und Stillen. Belastungssituation und Beratungspraxis in Baden-Württemberg. (Dr. med.)
1998 Reischl Uwe: Physiologische Längenveränderungen der menschlichen Wirbelsäule durch Einfluss von Belastungen am Arbeitsplatz. (Dr. med.)
1998 Dahouk Sascha: Systemisch genotoxischer Effekt durch das Ischämie-/Reperfusions-/Operationstrauma der unteren Extremität. Nachweis v. DNA-Strangbrüchen in Leukozyten mittels Comet-Assay. (Dr. med.)
2000 Barton Dietmar: Untersuchungen zur Dichtigkeit von medizinischen Schutzhandschuhen in verschiedenen mechanisch/materiell) und ihre Genese durch Instrumentengebrauch. (Dr. med. dent.)
2000 Boesen Nicolaus: Der Einsatz des Umweltmobils der KV-Nord-Württemberg (Dr. med.)
2000 Klevinghaus Kai: Umweltmedizinische Fälle in der ambulanten ärztlichen Versorgung (Dr. med.)
2000 Riedl Gisela: Prädiktoren für die Durchführung berufsfördernder Maßnahmen nach stationärer Rehabilitationsbehandlung (Dr. med.)
2000 Seiler Patricia: Gibt es Hinweise für einen äthiologischen Zusammenhang zwischen einer Exposition mit chemischen Lösungsmitteln und der Entwicklung von Bauchaortenaneurysmen? (Dr. med.)

Gastprofessoren:
Prof. Baranov, Russland - siehe Bericht Prof. T. M. Fliedner (Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung)

Symposien/Konferenzen:
siehe Bericht Prof. T. M. Fliedner (Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung)

Publikationen


[1] Arndt, V., Rothenbacher, D., Brenner, H., Fraisse, E., Zschenderlein, B., Daniel, U., Schuberth, S., Fliedner T.M.; Older workers in the construction industry: results of a routine health examination and a five year follow up; OCCUP ENVIRON MED, 53: 686-691, 1996

[2] Fliedner, T.M., Tibken, B., Hofer, E.P., Paul W.; Stem Cell Responses after Radiation Exposure: A Key to the Evaluation and Prediction of its Effects; HEALTH PHYS, 70, 787-797, 1996

[3] Frickhofen, N., Körbling, M., Fliedner, T.M.; Is blood a better source of allogenic hematopoietic stem cells for use after radiation accidents?; BONE MARROW TRANSPL 17, 131-135, 1996

[4] Körbling, M., Fliedner, T.M.; Historical Perspective: The evolution of clinical peripheral blood stem cell transplantation; BONE MARROW TRANSPL 17, 675-678, 1996

[5] Rothenbacher, D., Brenner, H., Arndt, V., Fraisse, E., Zschenderlein, B., Fliedner T.M.; Smoking patterns and mortality attributable to smoking in a cohort of 3528 construction workers; EUR J EPIDEMIOL 12, 335-340, 1996

[6] Weiss, M., Klier, F., Fischer, B., Fliedner, T.M., Pieper, B., Wedel, R., Grossmann, H.P., Akleyev, A.V.; Telemedicine project RATEMA – radiation accident telecommunication medical assistance system; Journal of Telemedicine and Telecare 2, (Suppl. 1), 9-12, 1996

[7] Ziegler, B.L., Thoma S.J., Lamping, C.P., Valtieri, M., Müller, R., Samoggia, P., Bühring, H.J., Peschle, C., Fliedner, T.M.; Surface Antigen Expression an $CD34^+$ Cord Blood Cells: Comparative Analysis by Flow Cytometry and Limiting Dilution (LD) RT-PCR of Chymopapain-Treated or Untreated Cells; CYTOMETRY 25, 46-57, 1996

[8] Seidel, H.J., Rühl, A.; Publikumsveranstaltungen zu ”Umwelt und menschliche Gesundheit” – Teilnehmer, Themen, Einstellungen; Gesundh. Wes. 58, 243-248, 1996

[9] Kaltenecker, S., Seidel, H.J.; Stillen und Schadstoffbelastung. Informationsstand und Einstellungen junger Mütter; Umwelt Forsch Prax 1, 2-5, 1996

[10] Brenner, H., Arndt, V., Rothenbacher, D., Schuberth, S., Fraisse, E., Fliedner, T.M.; The Association between Alcohol Consumption and All-Cause Morality in a Cohort of Male Employees in the German Construction Industry; INT J EPIDEMIOL 26, 85-91, 1997

[11] Heinze, B., Bink, K., Griesshammer, M., Fliedner, T.M., Hehlmann, R.; Cytogenetic response to therapy and the clonal evolution of additional chromosome aberrations in Ph-positive CML: results of cytogenetic analyses for the German multicenter study; Journ of Molecular Med, 75, B151, 1997

[12] Rothenbacher, D., Arndt, V., Fraisse, E., Daniel, U., Fliedner, T.M., Brenner, H.; Chronic respiratory disease morbidity in construction workers: patterns and prognostic significance for permanent disability and overall mortality; EUR RESPIR J 10, 1093-1099, 1997

[13] Sayers, B. McA., Bailey, N.T.J., Fliedner, T.M., Jablensky, A., Karczewski, W., Manciaux M.; Letter to the Editor: The disability adjusted life year concept: a comment; EUR J PUBLIC HEALTH 7, 113, 1997

[14] Maier H., Tisch M., Enderle G., Dietz A., Weidauer H. Berufliche Exposition gegenüber Farben, Lacken und Lösungsmitteln und Krebsrisiko im Bereich des oberen Aerodigestivtraktes. HNO 45, 905-908, 1997

[15] E. Necas, L. Šefc, K. Šulc,E. Barthel, H.J. Seidel; Estimation of Extent of Cell Death in Different. Stages of Normal Murine Hematopoiesis; STEM CELLS 16: 107-111, 1998

[16] H.J. Seidel, T. Krefeldt; Umweltmedizinische Katastrophen. Teil I: Die Minamata-Krankheit; Umweltmed Forsch Prax 3, 176-184, 1998

[17] H.J. Seidel, T. Krefeldt; Umweltmedizinische Katastrophen. Teil II: Itai-Itai-Byo (Schmerzkrankheit); Umweltmed Forsch Prax 3, 313-318, 1998

[18] H. J. Seidel, S. Kaltenecker, W. Waizenegger; Der Rückgang der Belastung der Humanmilch mit ausgewählten chlororganischen Verbindungen. Analyse der Untersuchungsanforderungen und –ergebnisse in Baden-Württemberg; Umweltmed Forsch Prax 3, 83-89, 1998

[19] B. Stocker, T. Meier, T.M.Fliedner, U. Plappert; Laser pyrolysis products: sampling procedures, cytotoxic and genotoxic effects; MUTAT RES 412, 145-154, 1998

[20] B.L.Ziegler, P.S.Sandor, U. Plappert, S. Thoma, R. Müller, Th. Bock, C.A. Thomas, W. Nothdurft, T.M. Fliedner; Short-term effects of early-acting and multilineage hematopoietic growth factors on the repair and proliferation of irradiated pure cord blood (CB) CD34+ hematopoietic progenitor cells; INT J RADIAT ONCOL 40, 1193-1203, 1998

[21] P.J.Quesenberry, L. Kreja; Definition of the Leukemic Stem Cell: An Achievable Goal In: Characteristics and Potentials of Blood Stem Cells; STEM CELLS 16 (Suppl 1), 89, 1998
[22] W. Nothdurft, L. Kreja; Hemopoietic Progenitor Cells in the Blood as Indicators of the Functional Status of the Bone Marrow after Total-Body and Partial-Body, Irradiation: Experiences from Studies in Dogs. In: Characteristics and Potentials of Blood Stem Cells; STEM CELLS 16 (Suppl 1), 97 - 111, 1998
[23] Ziegler B.L., Thomas C.A., Meier T., Fliedner T.M., Müller R., Weber L.; Generation of infectious retrovirus aerosol through medical laser irradiation; LASER SURG MED 22: 37-41, 1998
[24] Weber L. W. Nässe- und Wärmeschutz für die Hand bei Arbeiten im Kaltwasseraquarium. Wet and Heat Protection for hands working in a cold water aquarium. Zentralblatt Arbeitsmedizin 49, 54-57, 1999
[25] C. Herr, P.M. Bittighofer, J. Bünger, Th. Eikmann, A. B. Fischer, Ch. Grüner, H. Idel, A. zur Nieden, U. Palmgren, H. J. Seidel, H. G. Velcovsky. Wirkung von mikrobiellen Aesosolen auf den Menschen. Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft 59, 229-239, 1999
[26] F. Tilkes, W. Dott, L. Grün, G. Fischer, S. Harpel, J. Hartung, R. Keller, A. Koch, G. Linsel, A. Manns, U. Palmgren, H. J. Seidel. Mikrobielle Luftverunreinigungen – Verfahren zur Erfassung und Diagnose von Endotoxinen, Mykotoxinen und MVOC. Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft 59, 205-208, 1999
[27] H.J. Seidel, T. Krefeldt; Umweltmedizinische Katastrophen. Teil III Yusho-Krankheit (Ölkrankheit); Umweltmed Forsch Prax 4, 18-24, 1999
[28] H.J. Seidel, U. Plappert; Zur Toxikologie zweier häufig nachgewiesener MVOCs - 1-Octen-3-ol und 3-Methyl-1-butanol; Umweltmed Forsch Prax 4, 285-288, 1999
[29] U. Plappert, B. Stocker, R. Helbig, T.M.Fliedner, H.J. Seidel; Laser pyrolysis products: genotoxic, clastogenic and mutagenic effects of the particulate aerosol fractions; MUTAT RES 441: 29-41, 1999
[30] H.J. Seidel, T. Krefeldt; Umweltmedizinische Katastrophen. Teil IV - Bhopal -Freisetzung von Methylisocyanat; Umweltmed Forsch Prax 4, 361-366, 1999
[31] L. Kreja, K.M. Greulich, T.M. Fliedner, B. Heinze; Stable Chromosomal Aberrations in Haemopoietic Stem Cells in the Blood of Radiation Accident Victims; INT J RADIAT BIOL 75, 1241-1250, 1999
[32] G.J. Enderle, K. Friedrich; Uranium mining in East Germany (”Wismut”): health consequences, occupational medical care and workers´compensation; INT ARCH OCC ENV HEA 72 (Suppl 3), 42-49, 1999
[33] H.J. Seidel, A. Hagenmaier, R. Köble, R. Hausbeck; Nach einem Brandschadensfall – Risikokommunikation durch den Betriebsarzt; Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin 35 218-222, 2000
[34] H. J. Seidel. Aus- und Weiterbildung für die Zusatzbezeichnung ”Umweltmedizin” Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz aktuell 46, 61-66, 2000
[35] G. Enderle. Aus- und Weiterbildung für die Fachgebietsbezeichnung ”Arbeitsmedizin”. Arbeitsmedizin und Arbeitsschutz aktuell 46, 37-58, 2000
[36] G. Hauber-Schwenk, H. J. Seidel. Zusatzbezeichnung Umweltmedizin – erstrebenswert für den niedergelassenen Arzt? Dtsch. Ärzteblatt 97, 1304-1305, 2000
[37] Ch. Willy, S. Dahouk, Ch. Strack, W. Kaffenberger, H. Gerngroß, U. Plappert; DNA damage in human leukocytes after ischemia/reperfusion injury; FREE RADICAL BIO MED 28, 1-12, 2000
[38] B. Szagun, H.J. Seidel; Mortalität durch den Straßenverkehr in Baden-Württemberg - Schadstoffemissionen, Unfälle, Lärm ; Gesundh. Wes., 62: 225-233, 2000
[39] H. J. Seidel, K. Klevinghaus; Umweltmedizinische Fälle in der ambulanten ärztlichen Versorgung; Umweltmed Forsch Prax 5, 251-256, 2000
[40] K.M. Greulich, L. Kreja, B. Heinze, A.P. Rhein, H.-U.G. Weier, M. Brückner, P. Fuchs, M. Molls; Rapid detection of radiation-induced chromosomal aberrations in lymphocytes and hemopoietic progenitor cells by mFISH; MUTAT RES 452, 73-81, 2000
[41] W. Popp, U. Plappert, W.-U. Müller, B. Rehn, G. Enderle, T.M. Fliedner, et al; Biomarkers of genetic damage and inflammation in blood and bronchoalveolar lavage fluid among former German uranium miners: a pilot study; RADIAT ENVIRON BIOPH 39: 275-282, 2000
[42] H.J. Seidel; Umweltmedizinische Katastrophen. Teil V: Die spanische Ölkatastrophe; Umweltmed Forsch Prax 5, 285-292, 2000
[43] T. Schochat, W. Rehberg, J. von Kempis, G. Stucki, W.H. Jäckel; The North American Spine Society Lumbar Spine Outcome Assessment Instrument: Übersetzung und psychometrische Analyse der deutschen Version an einer Stichprobe von Rehabilitanden mit chronischen Rückenschmerzen; Z RHEUMATOL 59, 303-313, 2000
[44] S. Voigt-Radloff, T. Schochat, H.W. Heiss; Das Ergotherapeutische Assessment: Feldstudie zu Akzeptanz, Praktikabilität und Prozessqualität; Rehabilitation 39, 255-261, 2000

# Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung und WHO-Kollaborationszentrum für Strahlenunfallmanagement

## Prof. em. Dr. Dr. h.c. mult. T. M. Fliedner

**Dr. K. Beyrer, Dr. Iris Friesecke, Dr. D. Gräßle, Dr. C. Paulsen,**
**Dipl.- Phys. K. Reimers, Dipl.- Math. R. Wedel, Dr. Melanie Weiss**

Stichworte: Strahlenforschung, Diagnostik und Therapie des Strahlensyndroms, Datenbanksystem für Strahlenunfall-Kasuistik, Strahlenwirkung auf Blutzellbildung, Biomathematische Modelle der Hämopoese

Die Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung ist Träger des vom Bundesministerium für Gesundheit geförderten WHO Collaborating Center for Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance (REMPAN), kurz WHO-Kollaborationszentrum für Strahlenunfallmanagement. Es gehört damit zu einem weltumspannenden Netzwerk von insgesamt 12 REMPAN-Zentren in allen Teilen der Welt. Im Rahmen dieser Tätigkeit wird bei nuklearen Unfällen im internationalen Bereich Rat und Hilfe gegeben und zwar auf wissenschaftlicher Basis. So kam es in Georgien 1997 zu einer akzidentellen Strahlenexposition, bei der 11 georgische Soldaten strahlenexponiert wurden, von denen 7 in Ulm (besonders beteiligte Abteilungen: Dermatologie, Hämatologie und Onkologie) und 4 in Paris behandelt wurden. Beim Strahlenunfall in Tokaimura, Japan, 1999 wurde konsiliarisch Hilfestellung gegeben. Bei einem betroffenen Patienten wurde das in Ulm entwickelte Prinzip der Blutstammzelltransplantation erstmalig bei einem Strahlenunfallpatienten erfolgreich angewendet.

Die Tätigkeit der Ulmer Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung stützt sich insbesondere auf das Datenbanksystem SEARCH (System for Evaluation and Archiving of Radiation Accidents Based on Case Histories), in dem die Verlaufsbeobachtungen bei über 800 Patienten gesammelt sind und weiterhin gesammelt werden, die zwischen 1945 und heute einer akzidentellen Ganzkörperexposition durch ionisierende Strahlen ausgesetzt waren. Von besonderem Interesse sind die Informationen von mehr als 200 Personen, die beim Strahlenunfall in Tschernobyl unmittelbar strahlenexponiert wurden und an verschiedenen Schweregraden des akuten Strahlensyndroms erkrankten. Bei über 100 von ihnen liegen in der Datenbank Informationen über die gesundheitliche Entwicklung in den nachfolgenden 10-15 Jahren vor und werden pathophysiologisch in enger Kooperation mit den entsprechenden Arbeitsgruppen in der Ukraine und in Russland ausgewertet. Darüber hinaus besteht eine enge Kooperation mit dem Urals Research Center for Radiation Medicine in Tscheljabinsk, Rußland, auf dem Gebiet der chronischen Strahlenwirkungen. Die Ulmer Gruppe analysiert in einem Pilotprojekt die gesundheitliche Entwicklung von über 80 Patienten, deren chronische Strahlenexposition Anfang der 50er Jahre begann und zwar durch Exposition durch radioaktive Nuklide, die in den ersten Atomwaffenfabriken der ehemaligen UdSSR in hohem Maße freigesetzt wurden und die über die Nahrungsmittelkette in den menschlichen Organismus gelangten und zu einer chronischen Strahlenexpositionskrankheit führten. Auf dieser breiten Basis der gesammelten klinischen Informationen hat die Ulmer Arbeitsgruppe Gelegenheit, die strahlenbedingten Schäden auf den Gesamtorganismus und insbesondere das hämopoetische System zu verfolgen und zu analysieren. Dazu gehört auch die zytologische Auswertung von Knochenmark- und Blutpräparaten zur Bestimmung des strahlenbedingten zusätzlichen Zellverlustes. Weiterhin ist es die Aufgabe der Ulmer Gruppe mit Hilfe biomathematischer Zellsystemmodelle die beobachteten Störungen der Zellerneuerung zu analysieren. Damit sollen vorhandene diagnostische Möglichkeiten bei Strahlenunfällen verbessert und die pathophysiologischen Grundlagen für therapeutische Maßnahmen weiterentwickelt werden. Die Erfahrungen und Forschungsergebnisse der Ulmer Arbeitsgruppe führten zu einem EU-Projekt mit dem Titel "Medical Treatment Protocols (METREPOL)", an dem Gruppen aus Frankreich, England und den Niederlanden beteiligt waren und das von Ulm aus als "Concerted Action" koordiniert wurde. Als Ergebnis ist im Frühjahr 2001 ein "Manual on the Acute Radiation Syndrome" zur Verbesserung des "Medical Management of Radiation Accidents" als Monographie beim British Institute of Radiology erschienen. Auf dieser Basis wird nunmehr ein computergestütztes Assistenzsystem für das Management des akuten Strahlensyndroms entwickelt.

Finanzierung:
Contract No. FI4PCT970067 mit der Europäischen Kommission zum Thema "Medical Treatment Protocols for Radiation Accident Victims as a Basis for a Computerised Guidance System" vom 1.12.1997-31.12.2000, Geldgeber: Europäische Kommission, Fördersumme: ECU 210,000.
St.Sch. 4072 "Auswertung hämatologischer Daten von Strahlenexponierten aus dem Gebiet der ehemaligen UdSSR" vom 1.10.1995-30.6.1999, Geldgeber: Bundesamt für Strahlenschutz, Fördersumme: DM 752.100, und in Fortsetzung St.Sch. 4208 "Auswertung hämatologischer Daten von Strahlenexponierten aus dem Gebiet der

ehemaligen UdSSR" vom 1.8.1999-31.7.2001, Geldgeber: Bundesamt für Strahlenschutz, Fördersumme: DM 440.000.
Contract No. FI4PCT950029 mit der Europäischen Kommission zum Thema "New approaches to diagnosis and treatment of individuals exposed accidentally to ionizing radiation" (1997-1999), Geldgeber: Europäische Kommission, Fördersumme: ECU 345.200.
St.Sch. 4145 "Erstellung von Hämopoesemodellen aufgrund datenbankmäßig detailliert erfasster Strahlenunfälle: Systematisierung chronischer Strahlenexpositionen" vom 1.9.1997-31.3.2002. Geldgeber: Bundesamt für Strahlenschutz, Fördersumme: DM 1.359.000.
Projekt RATEMA zum Thema "Radiation Accident Telecommunication Medical Assistance System" (1997-2000), Geldgeber: Land Baden-Württemberg und Deutsche Telekom (Berkom GmbH), Fördersumme: DM 525.000.
WHO Collaborating Center for Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance (seit 1991 und designiert bis März 2004), Geldgeber: Bundesministerium für Gesundheit, Fördersumme: DM 80.000 pro Jahr.

Kooperationen:
Die Ulmer Arbeitsgruppe Strahlenmedizinische Forschung unterhält enge Kooperationsbeziehungen zu Instituten in Tscheljabinsk (Rußland), Moskau (Rußland), Kiew (Ukraine) aber auch Paris, Rotterdam, Oxford. Insbesondere wurden folgende Verbundvorhaben durchgeführt:
RATEMA (Radiation Accident Telecommunication Medical Assistance System), Kooperationspartner: Prof. Dr. Alexander Akleyev, Direktor des Urals Research Center for Radiation Medicine, Tscheljabinsk, Rußland.
New approaches to diagnosis and treatment of individuals exposed accidentally to ionizing radiation, Kooperationspartner: Es handelte sich um ein experimentelles Verbundprojekt zwischen den Universitäten Rotterdam, Oxford, Tübingen, Paris und Oslo.
Projekt METREPOL (Medical Treatment Protocols for Radiation Accident Victims as a Basis for a Computerized Guidance System). Kooperationspartner: Es handelte sich um eine "Concerted Action" der Europäischen Kommission, bei der unsere Arbeitsgruppe die koordinierende Leitung hatte, Teilnehmer im Kernkreis aus Deutschland, Frankreich, England und den Niederlanden mit Konsiliarien aus der Schweiz, USA, Belgien, Frankreich, Deutschland und England.

Dissertationen:
Promotionen zum Dr. med.:
1997 Herr Werner Paul
1998 Frau Ljubow Rutzen-Loesevitz
1999 Herr Konrad Beyrer
Herr Stefan Jodl
Promotionen zum Dr. biol. hum:
2000 Herr Dieter Gräßle
2001 Frau Iris Köhler
Promotionen zum Dr. rer. nat.:
1999 Herr Christian Greiner

Gastprofessuren:
Prof. Dr. Alexander Baranov, Institute of Biophysics, Hospital No. 6, Moskau, Russland, 23.4.-21.5.2001
Dr. Toshiyasu Hirama, National Institute of Radiological Sciences, Tokyo, Japan, 19.2.-2.3.2001

Symposien:
International Stem Cell Workshop on Pathophysiology, Diagnostic and Therapeutic Implications of Blood Stem Cells, 9.-12.7.1997, publiziert als Monographie unter dem Titel "Characteristics and Potentials of Blood Stem Cells", STEM CELLS, Volume 16 (Suppl. 1), 1998.
Advanced Research Workshop on Protracted, Intermittent or Chronic Irradiation: Biological Effects and Mechanisms of Tolerance, 14.-17.5.2001, publiziert als Monographie vom British Institute of Radiology, 2002.

Kooperationen:
Prof. Schleifer, Inst. für Mikrobiologie der TV München auf dem Gebiet der Sondenentwicklung; Prof. Straube, Inst. für Med. Mikrobiologie Universität Jena; Prof. Maass, Institut für Med. Mikrobiologie, Med. Universität Lübeck, auf dem Gebiet der Diagnostik von Chlamydieninfektionen; Prof. Straube Chlamydienreferenzzentrum Jena; PD Freidank, Inst. für Mikrobiologie Freiburg; PD Wagner und Dr. M. Horn, Inst. für Mikrobiologie TU München; Kooperation mit dem Laserinstitut Ulm im Rahmen eines beim BMBF beantragten Verbundprojektes Bakterienmonitoring in Klinik und Umwelt mit neuen optischen Methoden; Abt. für Klinische Epidemiologie

der Universität Münster (Prof. Hense); GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, Inst. für Epidemiologie (Frau Dr. Löwel, Frau Dr. Peters, Frau Dr. Thorand, Frau Döring); GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg, MEDIS-Institut (Herr Sund); Abt. Innere Medizin III, Universität Tübingen (Prof. Hoffmeister); Abt. Kardiologie, Universität Regensburg (Prof Schunkert, Prof Riegger); Abt. Klinische Chemie, Universität Freiburg (PD Dr. März); Abt. Sport- und Leistungsmedizin, Universität Freiburg (Prof. Berg, Dr. Baumstark); Inst. für Klinische Chemie der Universität Rostock (Prof. Schuff-Werner); Abt. Kardiologie der Medizinischen Hochschule Hannover (PD Dr. Schieffer, Prof. Drexler); Abt. Epidemiologie, Deutsches Zentrum für Alternsforschung (DZFA) an der Universität Heidelberg (Prof. Brenner, PD Dr. Rothenbacher); Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Sektion Immunbiologie (Prof. Kolb); Dr. Michael Torzewski Inst. für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Universität Regensburg; Dr. W. Ito, Univ. Hamburg; PD Dr. F.-D. Böhmer, Univ. Jena; PD Dr. J Schulz, Univ. Tübingen; PD Dr. P. Boeckstegers, LM-Univ. München; Dr. Herbert Weich, GBF Braunschweig

# Abteilung Anthropologie

## Prof. Dr. Ina Rösing

**Dr. F. Kressing, H. Räther, M.A., F. Seeliger, M.A.**
**PD Dr. H. Schmidt (Biologische Anthropologie)**

**Amarete: Die Rolle der zehn symbolischen Geschlechter im Alltag und Ritual** (Prof. Dr. Ina Rösing)
Stichworte: Geschlecht, Religion, Ritual, Quechua-Indianer, Anden, Bolivien

Das Dorf Amarete hat unter allen Dörfern der Kallawaya-Region der Anden Boliviens eine eindeutige Sonderstellung: Es ist das mit Abstand traditionsgebundendste Dorf der Region, und seine Kollektivritualistik ist besonders reich und filigran. Man kennt dort – im Unterschied zu allen anderen Dörfern – ein zehnfaches symbolisches Geschlecht (es gibt in Amarete mann-männliche Männer und Frauen, weib-männliche Männer und Frauen, mann-weibliche Männer und Frauen, weib-weibliche Männer und Frauen und einfach-männliche Männer und Frauen), was weitreichende praktische Konsequenzen im Alltag und im Ritual hat.

Finanzierung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Korrelate der Ritualgeographie. Eine systematische Exploration der regionalen Variabilität andiner kollektiver Agrikulturrituale in der Quechua-sprachigen Kallawaya-Region und der angrenzenden Aymara-sprachigen Altiplano-Region der bolivianischen Apolobamba-Kordillere** ( Prof. Dr. Ina Rösing)
Stichworte: Agrikultur, Kollektivritual, Quechua-Indianer, Aymara-Indianer, Anden, Bolivien

Die Kollektivrituale der Untersuchungsregion – sowohl die zyklischen Agrikulturrituale als auch die Not- und Bedarfsrituale – zeigen eine ganz erhebliche Varianz von Dorf zu Dorf, so dass es unberechtigt ist, von "dem" Qallay-Ritual und "dem" Kallawaya-Regenritual usw. zu sprechen. Auf der Basis von achtzig vollständig dokumentierten, z. T. über mehrere Tage und Nächte dauernden Kollektivritualen wird diese Varianz dargestellt und analysiert, und es werden vor allem eine Reihe von potentiellen Korrelaten dieser Varianz untersucht, die von den speziellen agrarischen Lebensbedingungen über die Geschichte bis zur Traditionsgebundenheit des Dorfes reichen.

Finanzierung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Linguistik und Didaktik des Cusco-Quechua**
(Prof. Dr. Ina Rösing unter Mitarbeit von Gloria Tamayo, Cusco)

Erarbeitung von Lehrmaterial; empirische Untersuchungen zur Bedeutungsvielfalt von sonqo im Quechua ("Herz"); Untersuchung Cusco-spezifischer Redewendungen

Finanzierung: Eigenmittel

**Gesundheit, Krankheit, Heilung: Ein transkultureller Vergleich zwischen Schamanen im Himalaya und Medizinmännern in den Anden**
( Prof. Dr. Ina Rösing unter Mitarbeit von Sonam Norboo Spurkhapa und Tsultim Kubet)
Stichworte: Anden, Himalaya, Medizinmänner, Schamanen, Tibetischer Kulturkreis, Ladakh.

Im Himalaya Ladakhs heilen die Schamanen unter Bedingungen veränderten Bewusstseins (Schamanen-Trance), in den Anden heilen die Medizinmänner im Zustand des Alltagsbewusstseins. In den Heilungsritualen

des Himalaya sind Tibetischer Buddhismus und Schamanismus als zwei durchaus unterscheidbare Religionen aufs Engste verwoben, in den Anden die andine Religion und das Christentum. Trotz dieser beiden wesentlichen Unterschiede gibt es auf der rituellen Handlungsebene eine Fülle von äußerlich verblüffenden Ähnlichkeiten, die sich aber auf der Ebene der symbolischen Bedeutungen nahezu vollständig auflösen. "Spiritualität" und "Gewalt" sind zwei der zentralen Unterschiedsvariablen, die hier – und zwar am Beispiel ausgewählter Heilungsanlässe ("Frakturen der Liebe") – exploriert werden.

Finanzierung: Landesforschungspreis Baden-Württemberg (Feldforschung), Volkswagen-Stiftung (Transkriptionen)

**Fremdheitslage, Fremdheitslast und Fremdheitslösungen im buddhistischen Ladakh. Empirische Untersuchungen interkultureller Rezeptions- und Abgrenzungsprozesse im indischen Himalaya**
( Prof. Dr. Ina Rösing unter Mitarbeit von Dr. Frank Kressing, Heinz Räther M.A., Frank Seeliger M.A.)

Stichworte: Ladakh, Gesellschaftlicher Wandel, Modernisierung, Pilgertum, Schamanismus, Herrnhut Mission

Im Mittelpunkt dieses Forschungsvorhabens steht die Untersuchung von interkulturellen Rezeptions- und Abgrenzungsprozessen in der buddhistischen Gesellschaft von Ladakh, das einer ethnischen und religiösen (tibetisch-buddhistischen) Minderheit Indiens angehört. Das Forschungsprojekt eruiert am Beispiel dieser kulturell relativ homogenen Region, die verschiedenen Fremdheitseinflüssen besonders ausgesetzt ist, (a) wie Fremdheit erfahren wird und (b), welche sowohl individuellen als auch institutionellen Strategien im Sinne versuchter Fremdheitslösungen entwickelt werden.
Das erste Ziel des Forschungsprojektes ist es, die vielfältige und durchaus ambivalente individuelle, subjektive Fremdheitserfahrung in Ladakh im Sinne einer "dichten Beschreibung" (GEERTZ) zu erfassen und nachzuzeichnen. Dazu dient vor allem der als "Basisprojekt" bezeichnete Forschungsteil. – Sodann werden zwei "Sonden" angesetzt, die vermuteten Fremdheitslösungen nachgehen. Die dominante Rolle der Religion im traditionellen Ladakh (die autochthone Volksreligion in Form des Schamanismus, und der Buddhismus mit seinem Klosterwesen) lässt erwarten, dass die Fremdheitslösungen u.a. gerade im religiösen Bereich angesiedelt sind. Dies wird hier 1. für die Intensivierung buddhistischen Pilgertums und 2. für das Phänomen der Proliferation des Schamanismus untersucht. Auch werden durch eine übergreifende ethno-historische Untersuchung historische Aspekte der Fremdheitserfahrung in Ladakh eruiert sowie etwaige Wurzeln und Vorläufer heutiger Fremdheitslösungen nachgezeichnet.

Finanzierung: Volkswagen-Stiftung

**Landesspezifische Erscheinungen des Islams in Albanien am Beispiel der Bektashi** ( Dr. Frank Kressing)
Stichworte: Bektashi, Islam. Albanien

Dieses seit 1996 durchgeführte Forschungsprojekt ermittelt zeitgenössische Erscheinungsformen des Islams in Albanien, insbesondere in Gestalt des Derwischordens (Tarikat) der Bektashi, welchem um die Mitte des 20. Jh. ca. 15-20% der Bevölkerung angehörten. Schwerpunkt sind Herkunft, Entstehung und Selbstbehauptung typisch albanischer Formen des Islams, wobei den Bektashi als einer Konfession mit inzwischen nationaler Prägung eine besondere Bedeutung zukommt. Das Forschungsprojekt dient der Klärung der Frage, welche Rolle Anhänger und Anhängerinnen der Bektashi in der aktuellen sozialen, politischen und religiösen Umbruchsituation im heutigen Albanien spielen und wie die Anhänger dieser Religionsgemeinschaft selbst ihre Stellung zwischen islamischer Orthodoxie und allgemeiner Angleichung des Landes an den Westen sehen.

Finanzierung: Eigenmittel

**Die Abstammung und Genetik aromunischer Bevölkerungen** ( PD Dr. Horst Schmidt)
Stichworte: Populationsgenetik, Bevölkerungsgeschichte, Migrationsprozesse

Die Aromunen stellen ein kleines, fast unbekanntes Volk dar, das zerstreut in den Bergen des Balkans lebt und wahrscheinlich eine der ältesten Bevölkerungen des Balkans darstellt. Es wurden Blutgruppen, Proteine, nDNA und mtDNA Marker untersucht. Diese Ergebnisse wie auch zusätzliche demographische Daten sollten benutzt werden, um die genetische Stellung der Aromunen zu anderen benachbarten Balkanbevölkerungen zu erläutern. Das Projekt soll Antwort auf zwei wichtige Fragestellungen geben:
a. In Bezug auf die Ähnlichkeiten und Unterschiede innerhalb und zwischen den unterschiedlichen Aromunen Gruppen und den anderen Balkanbevölkerungen.
b. In Bezug auf die Auswirkung evolutiver Prozesse, wie Migration, Fusion und Fission von Gruppen, Founder Effekt, Gendrift und Isolation.

Finanzierung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Die Migrationsprozesse im 17., 18. und 19. Jahrhundert in Mittel- und Osteuropa** ( PD Dr. Horst Schmidt)
Stichworte: Populationsgenetik, Bevölkerungsgeschichte, Migrationsprozesse

Das Projekt berichtet über die Ergebnisse einer Studie in Bezug auf die Intensität und Richtung von Migrationsprozessen aus Zentraleuropa nach Südosteuropa

Finanzierung: Deutsche Forschungsgemeinschaft

Laufende Dissertationen:
1. Antizipatorische Trauer. Ein transkultureller Vergleich, Dissertationsprojekt der Ärztin Ursula Wolf
2. "Hexerei" und ihr sozialer Kontext in Oku (Kamerun), Dissertationsprojekt von Dipl. Psych. Günter Krauß
3. Aspekte des Kulturtransfers in der Psychotherapie, Dissertationsprojekt der Ärztin Alexandra Kopp

Abgeschlossene Dissertationen:
1996 Joachim Blersch: Die demographische Entwicklung der Bevölkerung von Fatschet von 1741-1850
1997 Anja Dankertl: Demographische Untersuchungen zweier Kolonistenbevölkerungen aus dem Banat zwischen 1760 und 1850
1997 José Antonio Rocha, M.A.: "Mit dem Blick nach vorn und zurück". Ethnische Ideologie, die Macht und das Politische bei den Quechua in den Tälern und Gebirgsregionen Cochabambas (Bolivien) (1935-1952)
1998 Andreas Kopp, M.A.: Das Pfuhler Hausbuch. Transkription und Kommentierung einer volksmedizinischen Handschrift aus dem Ulmer Raum
1998 Gernot Merklin: Die demographische Entwicklung der Bevölkerung Groß-Schams im Banat von 1789-1850 im Vergleich zu rumänischen und deutschen Bevölkerungsgruppen
1999 Irena Sherameti: Population genetical investigations by the Aromuns from Albania
1999 Esther Balboa Bustamante: Sequenzstrukturen sinnmodifizierender Verbalsuffixe im heutigen Qosqo-Quechua. Ein Beitrag zur Kultur und Sprache der Anden
2000 Silke Barenbruch: Die Todesursachen deutscher Kolonisten im Banat von 1733-1864

Veröffentlichungen:
[1] RÖSING, I. (1995/1996), *La Mesa Blanca Callawaya.* Libro 3: Contribución al Análisis: Observaciones Intraculturales y Transculturales. Estudios Callawayas 5. (Dritter Band der Übersetzung von MUNDO ANKARI Band 2, Buch II.) La Paz/Cochabamba: Editorial "Los Amigos del Libro".
[2] RÖSING, I. (1996), *El Rayo. Amenaza y Vocación. Creencia y Ritual en los Andes Bolivianos.* (Übersetzung von "Der Blitz: Drohung und Berufung. Glaube und Ritual in den Anden Boliviens". Traductores: Helga Wiethüchter, María S. Cipoletti, José Antonio Rocha) Ulm: Ulmer Kulturanthropologische Schriften – UKAS Band 8.
[3] RÖSING, I. (1996), *Rituales Para Llamar la Lluvia. Segundo Ciclo de Ankari: Rituales Colectivos de la Región Kallawaya en los Andes bolivianos.* Estudios Callawayas 6. (Übersetzung von MUNDO ANKARI Band 5.) Cochabamba/La Paz: Editorial "Los Amigos del Libro".
[4] KRESSING, F. (1997), Candidates for a theory of shamanism. A systematic survey concerning recent research results from Eurasia and Native America. *Shaman* 5 (No. 2), S. 115-141.
[5] RÖSING, I. (1997), *Jeder Ort – ein heiliger Ort. Religion und Ritual in den Anden.* Zürich: Benziger Verlag.
[6] RÖSING, I. (1997), Ladakh studies: notes and questions on their state of the art. In: DODIN, T.; RÄTHER, H. (Eds.), *Recent Research on Ladakh 7. Proceedings of the 7th Colloquium of the International Association for Ladakh Studies held in Bonn/Sankt Augustin, 12 – 15 June 1995.* Ulm: Ulmer Kulturanthropologische Schriften – UKAS Band 9, S. vii – x.
[7] RÖSING, I. (1997), Los diez géneros de Amarete, Bolivia. In: ARNOLD, D. Y. (Hrsg.), *Más allá del Silencio. Las Fronteras de Género en los Andes. Parentesco y Género en los Andes. Tomo I.* La Paz, Bolivia: CIDES/CID/ILCA, S. 77-92.
[8] RÖSING, I. (1997), The hidden psychology of ritual healing: A bridge to the transcultural transfer of traditional healing methods with special reference to Tibetan medicine. In: ASCHOFF, J.C.; RÖSING, I. (Eds.), *Tibetan Medicine. "East meets West – West meets East". Proceedings of the International Symposium, University of Ulm/Germany, 19/20th July 1996.* Ulm: Fabri Verlag, S. 111-124.
[9] RÖSING, I. (1997), Die Arbeitssituation des Psychotherapeuten: Anregungen und Fragen aus dem transkulturellen *Vergleich*. In: JANSSEN, P.L.; CIERPKA, M.; BUCHHEIM, P. (Hrsg.), *Psychotherapie als Beruf.* Göttingen: Vandenhoek und Ruprecht, S. 13-26.
[10] Kopp, A. (1998), *Das Pfuhler Hausbuch. Transkription und Kommentierung einer volksmedizinischen Handschrift aus dem Ulmer Raum.* Ulm: Ulmer Kulturanthropologische Schriften – UKAS Band 10.
[11] RÖSING, I. (1998), Die Zukunft liegt hinten, die Vergangenheit vorn. Fremdkulturelle Konstruktionen der Zeit. In: EGNER, H. (Hrsg.), *Zeit haben. Konzentration in der Beschleunigung.* Zürich und Düsseldorf: Walter Verlag, S. 69-97.

[12] RÖSING, I. (1998), Dialog mit den Göttern und dem inneren Raum: Vergessene Formen der Kommunikation. Ein Blick in fremde Kulturen. In: STADELHOFER, C.; RÜDEL, R. (Hrsg.), *Interdisziplinäre* Beiträge *zur Kommunikation und zum Mensch-Technik-Verhältnis.* Bielefeld: Kleine Verlag, S. 27-47.
[13] RÖSING, I. (1999), *Geschlechtliche Zeit – Geschlechtlicher Raum.* (Schriften der Philosophisch-historischen Klasse der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, Band 17). Heidelberg: Universitätsverlag C. Winter.
[14 RÖSING, I. (1999), Meta-Ressourcen und Legitimität. Seelenverlust in den Anden, im Himalaya und bei uns: Konzepte von Gesundheit, Krankheit und Heilung im transkulturellen Vergleich. In: Buchheim, P.; CIERPKA, M.; SEIFERT, T. (Hrsg.), *Symptom und Persönlichkeit im Kontext – Ressourcen – Aspekte der Wirklichkeit.* Berlin: Springer Verlag,
S. 122-143.
[15] RÖSING, I. (1999), Lies and amnesia in anthropological research: Recycling the waste. *Anthropology of* CONSCIOUSNESS, Vol. 10 (No. 2-3), S. 13 – 34.
[16] RÖSING, I. (1999), Heilende Räume – Heilige Räume. Sakralität, Geschlecht und Schatten in der andinen Gliederung von Lebensraum. In: EGNER, H. (Hrsg.), *Lebensräume – Spielräume – Schutzräume.* Zürich und Düsseldorf: Walter Verlag, S. 108 – 134.
[17] RÖSING, I. (1999), Stigma or Sacredness. Notes on Dealing with Disability in an Andean culture. In: HOLZER, B.; VREEDE, A.; WEIGT, G. (Eds.), *Disability in Different Cultures. Reflections on Local Concepts.* Bielefeld: Transkript Verlag, S. 27 – 43.
[18] RÖSING, I. (2000), Fremde Konzepte von Zeit, fremde Konzepte von Raum. Ein Beitrag zum transkulturellen Vergleich. In: STADELHOFER, Carmen; RÜDEL, Reinhardt (Hrsg.), *Interdisziplinäre Beiträge zu Zeit und Raum.* Bielefeld: Kleine Verlag, S. 51-77.
[19] RÖSING, I. (2000), Creative self-marginalisation. *IIC Quarterly*, Vol. 27 (No. 2), S. 89-110.

Gastprofessoren:
Dr. Cristiana Glavce, Rumänien, 2 Wochen; Prof. Dr. Nikolaos Xirotiris, Griechenland, 1 Woche;
Prof. Dr. Daniela Sivakova, Slowakei, 10 Tage; Prof. Dr. Ilia Mikerezi, Albanien, 2 Monate

# Abteilung Medizinische Genetik

## Prof. Dr. W. Krone (emeritiert am 31. 3. 2000)

Berichtszeitraum 1. 1. 1996 bis 31. 3. 2000
(Ab 1.4.2000 Abt. Medizinische Genetik und Abt. Humangenetik
als neue Abt. Humangenetik etabliert, Leiter: Prof. Dr. W. Vogel)

1. Neurofibromatose Typ1 (NF1)
Der Erforschung der NF1 waren im Berichtszeitraum die meisten Arbeiten gewidmet.
1.1 Die Arbeitsgruppe von PD Dr. G. Assum beteiligte sich im Rahmen eines von der Deutschen Krebshilfe geförderten Gemeinschaftsprojekts gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Frau Dr. S. Tinschert und PD Dr. P. Nürnberg (Charité, Berlin) an einer umfassenden Erhebung des Mutationsspektrums des NF1-Gens. Mind. 80% der Mutationen erwiesen sich als Protein trunkierend; Missense-Mutationen stellen nur einen Anteil von 10%; es gibt keinen ausgeprägten Vorzugsort für Mutationen; eine gewisse Häufung von Mutationen im Bereich der Exons 7 bis 11 lässt dort eine zweite funktionelle Domäne vermuten. Diese Befunde konnten nur durch Anwendung mehrerer unterschiedlicher Methoden des Mutationennachweises erhoben werden. Weitere in diesem Zusammenhang durchgeführte Untersuchungen betrafen den Einfluss von Missense-Mutationen auf den Spleißprozess und auf die Expression des NF1-Gens auf mRNA-Ebene ( S. Hoffmeyer), die molekulare Charakterisierung der Bruchpunkte einer reziproken Translokation t(17;22)(q11.2;q11.2) bei einer von NF1 betroffenen Familie ( Dr. H. Kehrer-Sawatzki) und die Analyse der NF1-Pseudogene auf Chromosom 15 (Dr. H. Kehrer-Sawatzki).
Heterozygotieverlust (LOH) am NF1-Genlokus in Neurofibromen entsprechend dem Tumorsuppressions-Paradigma fanden wir in einem von 38 Neurofibromen von 26 NF1-Patienten. Dieses plexiforme Neurofibrom erwies sich erwartungsgemäß als monoklonal, und Monoklonalität in 3 weiteren Neurofibromen konnte im Sinne dieses Paradigmas gedeutet werden ( K. Däschner, Frau Dr. I. Eisenbarth). Der Einsatz neuer Methoden ermöglichte es, die für die Entstehung der Neurofibrome entscheidende Mutation des anderen Allels am NF1-Genlokus trotz der zellulären Heterogenität dieser Tumoren an mehreren Neurofibromen nachzuweisen (Dr. I. Eisenbarth). Die anhand des X-Inaktivierungsmusters nachgewiesene Monoklonalität der Melanozyten aus Café

au Lait Flecken (CALF) erlaubte keine Aussage über deren Entstehungsmechanismus, da sich Melanozyten aus der nicht betroffenen Haut ebenfalls als monoklonal herausstellten. Melanozyten aus CALF von NF1-Patienten zeigten keinen LOH am NF1-Genlokus (Dr. I. Eisenbarth).
Die Bedeutung der 3'-nichttranslatierten Region (3'UTR) für die posttranskriptionale Regulation der Genexpression veranlasste uns zu einer Analyse der sehr umfangreichen 3'UTR der NF1-mRNA. Es gelang, 5 Protein bindende Regionen zu identifizieren (PBR 1 bis 5) und z.T. auf definierte, kurze Sequenzabschnitte einzugrenzen. An PBR1 bindet das als Tumor-Antigen bekannte Protein HuR und übt in vitro eine partielle Hemmung der Translation aus (Dr. J. Häußler, Frau A. Striebel et al).
Ausgewählte Publikationen:
Fahsold R et al. (2000) Am.J.Hum.Genet. 66: 790 - 818
Hoffmeyer S et al. (1998) Am.J.Hum.Genet.62: 269 - 277
Eisenbarth I et al. (2000) Am.J.Hum.Genet. 66: 393 - 401
Häussler J et al. (2000) Biochem.Biophys.Res.Comm. 267: 726 – 732

1.2 Eine vergleichende Analyse der Struktur und der nächsten Umgebung des NF1-Gens des Menschen und des japanischen Pufferfisches Fugu rubripes führten Frau Dr. H. Kehrer-Sawatzki und Mitarbeiter durch. Das Fugu-NF1-Gen ist 13 mal kleiner als das des Menschen, was im Wesentlichen auf die z.T. extreme Vergrößerung der Introns im NF1-Gen der Säuger zurückzuführen ist. Sequenz, Größe und Lage der Exons zueinander sind zwischen Fugu und Mensch hoch konserviert; es fehlen bei Fugu jedoch 2 der in Exon 27b beim Menschen inserierten 3 Gene. Das NF1-Gen liegt bei Fugu in einer Kopplungsgruppe mit folgender Genanordnung: 5'-NLK- FN5 -NF1-AKAP84-BAW-WSB1-3'. Die zum NF1-Gen benachbarten Gene erwiesen sich auch beim Menschen als syntänisch; ihre Anordnung und Abstände wurden aber während der Evolution stark verändert, so dass in dieser Region das Fugu Genom nicht als Modell höherer Vertebraten-Genome angesehen werden kann (H. Kehrer-Sawatzki, C. Maier, E. Moschgath).
Ausgewählte Publikation:
Kehrer-Sawatzki H et al. (2000) Gene 251: 63 - 71

1.3 Die Arbeitsgruppe von Dr. D. Kaufmann widmete sich der posttranslationalen Regulation der Expression des NF1-Gens. In Melanozyten führen die meisten NF1-Genmutationen zu einer etwaigen Halbierung der Neurofibromin-Menge. Der Anstieg der Neurofibromin-Menge in Melanozyten und Fibroblasten unter bestimmten Stimulationsbedingungen beruht auf einer wesentlichen Verlängerung seiner Halbwertszeit (J.Grießer, R. Müller). Eine Möglichkeit der Beeinflussung des Neurofibromin-Turnovers wäre therapeutisch relevant. Hemmung der lysosomalen Proteolyse führte zur Erhöhung des Neurofibromingehalts von Melanozyten, Keratinozyten und einer Reihe etablierter Zell-Linien. Aufbauend auf dem Nachweis, dass die Halbwertszeit des Neurofibromins über seine posttranslationale Phosphorylierung reguliert wird, gelang es, die ausschließliche Phosphorylierung an Serin zu zeigen (R. Müller).
Bei Untersuchungen über ein von Dr. Kaufmann et al. entdecktes alternatives Spleißprodukt stieß man auf die unerwartet hohe Rate von Spleißaberrationen im NF1-Transskript (illegitimes Spleißen) von 0,5% in Form übersprungener Exons (B. Bartelt).
In Kooperation mit der Sektion Polymere (Prof. Seliger, Dr. Hinz) führt diese Arbeitsgruppe ein Projekt zum gezielten Austausch einzelner Nukleotide (Korrektur von Missense-Mutationen) mit Hilfe von DNA-RNA-Oligonukleotiden durch (O. Kenner).
In Zusammenarbeit mit der Abteilung Biophysik (Prof. H. Gruler) wurden Auswirkungen der Neurofibromin-Haploinsuffizienz auf Aspekte der Zellmorphologie und der Zellanordnung anhand mathematischer Modelle untersucht.
Förderung durch DFG, Wilhelm-Sander-Stiftung und die Deutsche Krebshilfe.
Ausgewählte Publikationen:
Grießer J et al. (1997) J. Invest. Dermatol. 108: 275 - 28o
Kaufmann D et al. (1999) Biol. Chem. 380: 1071 - 1078

2. Primaten-spezifische Sequenzfamilie chAB4. Die Sequenzfamilie chAB4 ist durch eine Einheitslänge von über 100Kb gekennzeichnet und kommt in den Genomen verschiedener Primatenarten mit sehr unterschiedlichen Kopienzahlen vor. Untersuchungen zur chromosomalen Verteilung der jeweils etwa 50 chAB4 Kopien bei Mensch und Schimpanse sowie der Verteilung humanspezifischer chAB4 Sequenzen zeigten, dass zwischen chAB4 Kopien ein reger Sequenzaustausch stattfand, der nicht mit größeren chromosomalen Rearrangements verbunden war und sich auch noch nach der phylogenetischen Trennung von Mensch und Schimpanse fortsetzte. Bei Untersuchungen der genauen Lage der chAB4 Sequenzen auf den kurzen Armen der akrozentrischen Chromosomen des Menschen zeigte sich, dass chAB4 Sequenzen auf allen 5 akrozentrischen

Chromosomenpaaren liegen, ihre jeweilige Sequenzumgebung jedoch unterschiedlich ist. Dabei wurde auch eine neue, für Chromosom 22 spezifische Subfamilie alphoider Sequenzen identifiziert und charakterisiert.
Förderung durch die DFG
Ausgewählte Publikation:
Assum G et al. (1998) Mammalian Genome 9: 58 - 63

3. Monosomie 6 nach Dauerbehandlung von Fibroblasten mit FGF1. Bei 11 von 19 mit FGF1 dauerbehandelten Stämmen menschlicher Fibroblasten traten Subpopulationen mit Monosomie 6 auf, die in Gegenwart des Wachstumsfaktors offenbar einen Selektionsvorteil genießen. Dies konnte durch Behandlung von künstlich hergestellten Mischkulturen mit FGF1 und mit Hilfe von Klonierungsversuchen bestätigt werden. Das Verhalten eines Stammes mit einer spontanen reziproken Translokation t(6;8) ließ den Schluss zu, dass die der Selektion ausgesetzte genetische Information auf dem langen Arm des Chromosoms 6 (6q) lokalisiert ist. Um die Allgemeingültigkeit dieses Phänomens zu prüfen, wurden Kulturen von Rinderembryonen, deren Chromosom 9 dem menschlichen 6q homolog ist, der gleichen Behandlung unterworfen. Diese konnten jedoch nicht auf Monosomie 9 hin untersucht werden, da schon in einem frühen Stadium ihrer Lebensspanne Aneuploidie eintrat, womit bei bisher 2 der 4 Linien eine spontane Immortalisierung verbunden war
(Dr. H. Kehrer-Sawatzki, W. Barwig, Prof. W. Krone).
Ausgewählte Publikation:
Krone W. et al. (1997) Cytogenet Cell Genet 78: 96 – 102

4. Anthropologie; Prof. Dr. F. W. Rösing
4.1 Im Bereich der Grundlagenforschung in der Bevölkerungsgeschichte wurde durch die Arbeitsgruppe S. Balabanova für weitere präkolumbianische Bevölkerungen eine verbreitete Nutzung von Nikotin nachgewiesen. Die paradigmatische Erforschung der merowingerzeitlichen Kirchheimer wurde auf die Arthritiden ausgedehnt. Für die Evolution des Menschen wurde der langfristige Trend einer Reduktion der Zahngröße quantifiziert.
4.2 Die Serie von Überblicken wurde fortgesetzt mit einem Handbuch der Zahnanthropologie, einem programmatischen Fachüberblick und einer Analyse der Verknüpfung der Evolution von Infektionskrankheiten mit der Paläopathologie.
4.3 Im Bereich der Forensik wurde die grundlegende Methodik der Identifikation Lebender nach Bildern weiterentwickelt, ein einschlägiger Kurs für deutschsprachige Teilnehmer abgehalten, eine Institutionalisierung begründet und die Qualitätskontrolle entwickelt.
Ausgewählte Publikationen:
Balabanova S, Rösing FW, Teschler-Nicola M et al. (1996) J. Paleopathol. 8: 43 - 50
Alt KW, Rösing FW, Teschler-Nicola M (Hrg.) (1998) Dental Anthropology. Fundamentals, Limits and Prospectives. Springer Verlag Wien; 564 S.
Habilitation: Dr. Günter Assum 1997
Promotionen:
1996 Dipl.-Biol. Johannes Grießer
1996 Dipl.-Biol. Markus Stark
1996 Dipl.-Biol. Sven Hoffmeyer
1997 Dipl.-Biol. Ingrid Eisenbarth
1997 Dipl.-Biol. Claudia Bäuerle
1998 Dipl.-Biol. Jürgen Häussler

# Abteilung Humangenetik

## Prof. Dr. W. Vogel

## Prof. Dr. H. Hameister

## Prof. em. Dr. W. Krone

Die jetzige Abteilung Humangenetik ist am 01. 04. 2000 durch Fusion der früheren Abteilungen Medizinische Genetik (Leitung Prof. Dr. Walther Vogel) und Humangenetik (Leitung: Prof. Dr. Winfrid Krone, siehe gesonderter Bericht) hervorgegangen. Der folgende Bericht beschränkt sich auf die frühere Abteilung Medizinische Genetik sowie die Zeit nach der Fusion.

Die Abteilung ist in mehrere Arbeitsgruppen gegliedert, zu denen in der jetzigen Gesamtabteilung die Arbeitsgruppe Genomstruktur (PD Dr. G. Assum) und Neurofibromatose (Dr. D. Kaufmann) hinzugekommen sind. Das zentrale Thema der Abteilung beinhaltet Untersuchungen zur Genetik von Tumorerkrankungen bzw. zu den genetischen Veränderungen in Tumoren..

Stichworte: Tumorgenetik, Prostatakarzinom, Mammakarzinom, Blasenkarzinom, Neurofibromatose, Osteogenesis imperfecta, Geschlechtsdeterminierung, Proteoglykane, Ehlers-Danlos Syndrom, vergleichende Genkartierung, Genomevolution, molekulare Tumorzytogenetik, Entwicklungsgenetik, Expressionsmusteranalyse, Mutagenese, DNA-Reparatur und Krebs, Genotoxizitätstests, fra(X)-Syndrom, dynamische Mutationen, DNA-Methylierung.

***Arbeitsgruppe: Hereditäre Tumore (****Prof. Dr. W. Vogel, Dr. J. Häussler, Dipl. Biol. Chistiane Maier, Dipl. Biol. J. Häusler, Dr. Lina Correa-Cerro)*
Schwerpunkte der Arbeitsgrupppe *Hereditäre Tumoren* sind das Prostata- sowie das Mammakarzinom, beides häufige Tumoren (mehr als 10% der Bevölkerung sind betroffen), die in einem beträchtlichen Teil der Fälle (ebenfalls mit ca.10%) familiär auftreten. Aus einer bereits länger bestehenden Zusammenarbeit mit der Abteilung Urologie konnten Sammlungen von sporadischen (Assoziationsstudien zu Kandidatengenen) und familiären Fällen (Kopplungsanalysen) analysiert werden. Mit letzterem waren wir an der Entdeckung des zweiten prädisponierenden Locus für das Prostatakarzinom beteiligt (Berthon et al., 1998). Die Arbeiten werden seither von der Deutschen Krebshilfe gefördert (70-2179-Vo 1). Inzwischen ist die Familiensammlung so umfangreich, dass die große Zahl bekannter Genloci auf ihre Relevanz in der deutschen Bevölkerung überprüft werden kann. Weitere wesentliche Aspekte der Arbeit erstrecken sich auf die Untersuchung eines Kandidatengens (PCTA1) im PcaP-Locus und funktionelle Veränderungen (Promotormethylierung) des Caveolin-1-Gens. Die Abteilung ist seit 1996 eingebunden in das Zentrum familiäres Mammakarzinom (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe (70-2007), insbes. mit der Genetischen Beratung in Familien mit gehäufter Tumorinzidenz. In Verbindung mit der Arbeitsgruppe ”Mutagenese und DNA-Reparaturmechanismen” und deren Befunden im Mikronukleus-Test an BRCA1 Mutationsträgern hat sich ein Projekt zur Etablierung dieses Testes als funktionellem Test und Alternative zur aufwendigen Sequenzierung dieser Gene entwickelt (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe, 70-2680-Vo 2).

***Arbeitsgruppe: Dynamische Mutationen*** *(Prof. Dr. P. Steinbach, Dr. Doris Steinbach, geb. Wöhrle, Dr. Sabine Schwemmle, Dr. Ulrike Salat, Dr. D.Gläser)*
Beim fra(X)-Syndrom, der häufigsten Form familiärer geistiger Behinderung, wurden die molekularen Pathomechanismen weiter aufgeklärt, unter anderem an verschiedenen *in-vitro* Modellsystemen. Genetische Ursache des fra(X)-Syndroms ist die Expansion eines CGG-Triplett Repeats in der 5‘-NTR des X-chromosomalen FMR1-Gens, wobei mindestens 230, manchmal mehr als 1000 Tripletts vorliegen. Durch *in-vivo* Footprinting identifizierten wir 1997 den FMR1-Promotor. Er beinhaltet Bindestellen für verschiedene Transkriptionsfaktoren sowie 24 CpG-Dinukleotide. Letztere sind nur bei betroffenen Patienten methyliert. Diese offensichtlich an aberranten DNA-Strukturen des expandierten Triplett-Repeats initiierte *de novo*-Methylierung kennzeichnet den inaktiven FMR1-Promotor, an den keine Transkriptionsfaktoren binden. Eine ähnliche Hypermethylierung fanden wir 1998 auch im DMPK-Gen der Myotonen Dystrophie, und zwar bei Patienten mit mehr als 1000 CTG-Tripletts in der 3‘-NTR.
Die Expansion des CGG-Repeats beim fra(X)-Syndrom findet nur bei maternaler Vererbung statt. Selbst wenn Männer, die bereits ein vollständig expandiertes Allel tragen, Töchter haben, werden letztere stets ”prämutierte” FMR1-Allele mit weniger als 200 CGG-Tripletts aufweisen. Aufgrund unserer Untersuchungen an fra(X)-Familien sowie an *in-vitro* Modellsystemen beruht die ”Reduktion” der Repeatlänge bei der Weitergabe bereits voll expandierter FMR1-Allele über die männliche Keimbahn offensichtlich auf einem zellulären Selektionsmechanismus. Während der mitotischen Vermehrung der Spermatogonien haben Zellen mit kürzeren, unmethylierten Repeats einen Proliferationsvorteil. Sie exprimieren das FMR1-Protein (FMRP) in höherem Maße, das bei der Zellproliferation eine wichtige Funktion als nukleozytoplasmatisches Shuttle-Protein und als Translationsfaktor ausübt.

***Arbeitsgruppe: Geschlechtsdeterminierung / Gene der Extrazellulären Matrix (****PD Dr. W. Just, Prof. Dr. I. Kennerknecht, Dr. Annette Baumstark, Dr. Tatjana Trummer)*
Diese Arbeitsgruppe untersucht an einem Säugetiermodell die männliche Geschlechtsdeterminierung bei fehlendem Y-Chromosom. In einem weiteren Projekt dieser Gruppe wurde gezeigt, dass bei Personen mit Ehlers-Danlos Syndrom die Expression des Dekorin-Gens reduziert ist. Ebenfalls der Extrazellulären Matrix zugeordnet sind die Kollagene. Im größten mitteleuropäischen Patientenkollektiv mit Osteogenesis imperfecta

wurde versucht, durch Mutationsanalysen der Gene *COL1A1* und *COL1A2* eine Genotyp-/Phänotypkorrelation für den Schweregrad der Erkrankung herzustellen.

***Arbeitsgruppe: Vergleichende Genkartierung und Entwicklungsgenetik (****Prof. Dr. H. Hameister, Dr. Hildegard Kehrer-Sawatzki, Dipl.-Biol. Bettina Schreiner, Dr. Monika Wilda)***
Es wurde die bisherige Kartierung einzelner Gene in den verschiedenen Genomen der Säugetiere mehr und mehr ersetzt durch eine globale, vergleichende Untersuchung der Säugetiergenome untereinander. Es zeigte sich eine ausgesprochene Konservierung der Anordnung und der Anzahl der Gene bei den verschiedenen Spezies. Es stellt sich deshalb zunehmend die Frage, was die sichtbaren phänotypischen und funktionellen Unterschiede insbesondere bei der Evolution hin zum Menschen ausmacht. In einem Projekt der strukturellen Charakterisierung von Chromosomenaberrationen in Tumoren wurden mit molekularcytogenetischen Methoden die Chromosomen in Blasentumoren bestimmt und versucht, die beteiligten Tumorgene zu identifizieren. In einem Folgeprojekt werden in einer Zusammenarbeit mit der Abteilung Innere Medizin I induzierte Pankreastumoren im Modellsystem der Maus charakterisiert.

***Arbeitsgruppe: Mutagenese und DNA-Reparaturmechanismen (****Prof. Dr. G. Speit, Dr. Claudia Dennog, Dr. O. Merk, Dipl. Biol. Andrea Rothfuß)***
Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit Fragen der Mutationsforschung. Es wird die Mutagensensitivität und der DNA-Reparaturdefekt von Zellen mit einer Mutation in den Brustkrebssuszeptibilitätsgenen BRCA1 und BRCA2 charakterisiert. Mit diesem Projekt trägt die Arbeitsgruppe zu Untersuchungen der Arbeitsgruppe hereditäre Tumore bei. Ein weiteres Projekt betrifft die genetischen Konsequenzen oxidativer DNA-Schäden. Es konnte gezeigt werden, dass hyperbare Sauerstoffbehandlung (HBO) beim Menschen DNA-Schäden induziert, die effektiv repariert werden können. Darüber hinaus kommt es zu einer Induktion antioxidativer Schutzmechanismen, wobei die Hämoxigenase 1 eine zentrale Rolle spielt. Die Bedeutung verschiedener DNA-Schäden für die Mutagenese und Kanzerogenese wird in Zellkulturmodellen erarbeitet.

***Prof. em. Dr. W. Krone*** (Berichtszeitraum: 1. 4. 2000 bis 31. 12. 2000)
1. Langzeitstimulation von Zellkulturen mit FGF1.
Eine Monosomie für das zum menschlichen Chromosom 6q homologe Rinder-Chromosom 9 nach Dauerbehandlung von Zellkulturen aus Rinderembryonen mit FGF1 konnte auf Grund der Aneuploidisierung dieser Kulturen zytogenetisch nicht ermittelt werden. Bei der Weiterführung eines Teils der sich auf dem Wege zur Immortalisierung befindlichen Kulturen waren unterschiedliche morphologische Differenzierungen zu beobachten, die immunzytochemisch charakterisiert werden. Die bereits immortalisierten Kulturen zeigen langsames aber stetig sich beschleunigendes Wachstum unter Serummangel, ein Kennzeichen der beginnenden Transformation in vitro.
2. Verhalten menschlicher Fibroblasten von einer Patientin mit Li-Fraumeni -Syndrom in Kultur.
Während der in vitro Lebensspanne von p53(+/-)-Zellen mit der konstitutionellen p53-Mutation R213W traten in Korrelation zum Verlust der Heterozygotie (Entstehung von p53(-/-)-Zellen) Aneuploidie und Chromosomen-Instabilität auf. Die Erwartung einer damit verbundenen Immortalisierung erfüllte sich zunächst nicht, da die Kulturen in langdauernde Krisen ohne Netto-Zuwachs an Zellen gerieten. Während der vorsichtigen, fortgesetzten Kultivierung erschienen in letzter Zeit vitale Klone, aus denen sich eine immortalisierte Linie etablieren könnte. Dies wäre insofern von Interesse, als die Morphologie dieser Klone erwarten lässt, dass der an der Massenkultur beobachtete partielle M/G1-Block erhalten geblieben ist (Dr. H. Kehrer-Sawatzki, W. Barwig, Prof. W. Krone).

Ausgewählte Literatur:
[1] Baumstark, A. Barbi, G. Djalali, M. Geerkens, C. Mitulla, B. Mattfeldt, T. de Almeida, J.C. Vargas, F.R. Llerena Junior, J.C. Vogel, W. Just, W.: Xp-duplications with and without sex reversal. Hum Genet 97:79-86, 1996
[2] Zechner, U. Reule, M. Orth, A. Bonhomme, F. Strack, S. Guénet, J.L. Hameister, H. Fundele, R.: An X-chromosome linked locus contributes to abnormal placental development in mouse interspecific hybrids. Nature Genet 12:398-403, 1996
[3] Hameister, H. Klett, C. Bruch, J. Dixkens, C. Vogel, W. Christensen, K.: Zoo-FISH analysis: the American mink (Mustela vision) closely resembles the cat karyotype. Chromosome Research 5:5-11, 1997
[4] Kennerknecht, I. Mattfeldt, T. Paulus, W. Nitsch, C. Negri, G. Barbi, G. Just, W. Schwemmle, S. Vogel, W.: XX-agonadism in a fetus with multiple dysraphic lesions: a new syndrome. Am J Med Genet 70, 4:413-414, 1997
[5] Schwemmle, S. deGraaff, E. Deissler, H. Gläser, D. Wöhrle, D. Kennerknecht. I. Just, W. Oostra, B.A. Dörfler, W. Vogel, W. Steinbach, P.: Characterization of FMR1 promoter elements by in vivo footprinting analysis. Am J Hum Genet 60:1354-1362, 1997

[6] Berthon, P. Valeri, A. Cohen-Akenine, A. Drelon, E. Paiss, T. Wöhr, G. Latil, A. Millasseau, P. Mellah, I. Cohen, N. Blanché, H. Bellané-Chantelot, C. Demenais, F. Teillac, P. Le Duc, A. de Petriconi, R. Hautmann, R. Chumakov, I. Bachner, L. Maitland, N.J. Lidereau, R. Vogel, W. Fournier, G. Mangin, P. Cohen, D. Cussenot, O.: Predisposing gene for early onset prostate cancer localised on chromosome 1q42.2-43. Am J Hum Genet 62:1416-1424, 1998

[7] Correa-Cerro, L.S. Wöhr, G. Häussler, J. Berthon, P. Drelon, E. Mangin, P. Cussenot, O. Kraus, P. Just, W. Paiss, T. Cantú, J.M. Vogel, W.: The CAG and GGC repeats in the androgen receptor gene are not associated with prostate cancer in a French-German population. Eur J Hum Genet 7:357 - 362, 1998

[8] Dixkens, Ch. Klett, Ch. Bruch, J. Kollak, A. Serov, O.L. Zhdanova, N. Vogel, W. Hameister, H.: Zoo-FISH analysis in insectivores: ”Evolution extols the virtue of the status quo”. Cytogenet Cell Genet. 80:61-67, 1998

[9] Hartmann, A. Pfuhler, S. Dennog, C. Fermadnik, D. Pilger, A. Speit, G.: Exercise-induced DNA effects in human leucocytes are not accompanied by increased formation of 8-OHdG or induction of micronuclei. Free Radical Biol Med 24:245-251, 1998

[10] Rothfuß, Am Dennog, C. Speit, G.: Adaptive protection against the induction of oxidative DNA damage after hyperbaric oxygen treatment. Carcinogenesis 19:1913-1917, 1998

[11] Steinbach, P. Wöhrle, D. Gläser, D. Vogel, W.: Systems for the study of triplet repeat instability: Cultured mammalian cells. In: Wells, R.D. Warren, S.T. eds. Genetic instabilities and hereditary neurological diseases. San Diego, CA: Academic Press:509-523, 1998

[12] Steinbach, P. Gläser, D. Vogel, W. Wolf, M. Schwemmle, S.: The DMPK gene of severely affected myotonic dystrophy patients is hypermethylated proximal to the largely expanded CTG repeat. Am J Hum Genet 62:278-285, 1998

[13] Vogel, W. Jainta, S. Rau, W. Geerkens, C. Baumstark, A. Correa-Cerro, L.S. Ebenhoch, C. Just, W.: Sex determination in Ellobius lutescens: the story of an enigma. Cytogenet Cell Genet 80 (1-4):214-221, 1998

[14] Wöhrle, D. Gläser, D. Mücke, J. Meisel-Stosiek, M. Schindler, D. Vogel, W. Steinbach, P.: Unusual mutations in high functioning males: apparent instability of expanded, unmethylated CGG repeats. J Med Genet 35:103-111, 1998

[15] Bruch, Wöhr, G. Brüderlein, S. Barbi, G. Wolter, H. Dixkens, C.H. Mattfeldt, T. P Möller, P. Paiss, T. Hautmann, R. Vogel, W. Hameister, H.: Detailed marker chromosome analysis in cell line U-BLC1, established from transitional-cell carcinoma of the bladder. Int J Cancer 80:903-910, 1999

[16] Correa-Cerro, L. Berthon, Ph. Häussler, J. Bochum, S. Drelon, E. Mangin, Ph. Fournier, G. Paiss, Th. Cusenot, O. Vogel, W.: Vitamin D Receptor polymorphisms as markers in prostate cancer. Human Genetics 105:281-287, 1999

[17] Gläser, D. Wöhrle, D. Salat, U. Mücke, J. Vogel, W. Steinbach, P.: Mitotic behavior of expanded CGG repeats studied on cultured cells: Further evidence for methylation-mediated triplet repeat stability in fragile X syndrome. Am J Med Genet 84:226-228, 1999

[18] Merk, O. Speit, G.: Detection of crosslinks with the comet assay in relationship to genotoxicity and cytotoxicity. Environ Molec Mutagenesis 33:167-172, 1999

[19] Rothfuß, A. Stahlm W. Radermacher, P. Speit, G.: Evaluation of mutagenic effects of hyperbaric oxygen (HBO) in vitro. Environ Molec Mutagenesis 34:291-296, 1999

[20] Mayer, A. Mosler, G. Just, W. Pilgrim, C. Reisert, I.: Developmental profile of Sry transcripts in mouse brain. Neurogenetics 3:25-30, 2000

[21] Rothfuß, A. Schütz, P. Bochum, S. Volm, T. Eberhardt, E. Kreienberg, R. Vogel, W. Speit, G.: Induced micronucleus frequencies in peripheral lymphocytes as a screening test for carriers of a BRCA1 mutation in breast cancer families. Cancer Res 60:390-394, 2000

[22] Salat, U. Bardoni, B. Wöhrle, D. Steinbach, P.: Increase of FMRP expression, elevated levels of FMR1 mRNA, and clonal selection in proliferating cells with unmethylated fragile X repeat expansions. A clue to the sex bias in the transmission of full mutations? J Med Genet 37:842-850, 2000

[23] Speit, G. Dennog, C. Eichhorn, U. Rothfuß, A. Kaina, B.: Induction of heme oxygenase-1 and adaptive protection against the induction of DNA damage after hyperbaric oxygen treatment. Carcinogenesis 21:1795-1799, 2000

[24] Wilda, M. Bächner, D. Kehrer-Sawatzki, H. Vogel, W. Hameister, H.: Do the constraints of human speciation cause expression of the same set of genes in brain, testis and placenta? Cytogenet Cell Genet 91:300-302, 2000

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Klinikumsförderung, EU, DFG, Land Baden-Württemberg (PUG), DLR, Deutsche Krebshilfe, Thyssen-Stiftung, BMBF

Kooperationen:
Prof. Reisert, Prof. Pilgrim, Abt. Anatomie und Zellbiologie, Universitätsklinikum Ulm: Gene der Geschlechts-determinierung und ihre Rolle bei der Differenzierung neuraler Zellen; Dr. M. Young, National Inst. of Dental & Craniofac. Res., Natl. Inst. of Health, Bethesda, MD, USA: Untersuchungen zur Genotyp/Phänotyp-Korrelationen in Proteoglykan-Genen im transgenen Tiermodell; Prof. Dr. R. Brenner, Sektion Biochemie der Gelenks- und Bindegewebserkrankungen, Universitätsklinikum Ulm: Untersuchungen zur Genotyp/Phänotyp-Korrelationen bei Patienten mit Osteogenesis imperfecta; PD Dr. R. Fundele, MPI für Molekulare Genetik, Berlin: Untersuchungen zum plazentaren Wachstumsphänotyp in Interspezieshybriden; Prof. L. Ribeiro, UNESP, Botucatu, SP, Brasilien: Antimutagenität von Pilzextrakten

Dissertationen:
1996 Zechner, Ulrich: Genetische und morphologische Untersuchung von Plazentadysplasien in der Maus
1996 Bettina Holzapfel: Einsatz des HPRT-T-Zellen-Klonierungstests an einer Gruppe beruflich exponierter Chemiearbeiter und molekularbiologische Charakterisierung der Mutantenklone
1996 Barbara Kauderer: Untersuchungen zur mutagenen und antimutagenen Wirkung des Terpens ß-Myrcen
1996 Birgit Knappenberger: Untersuchungen zum Martin-Bell-Syndrom
1997 Dixkens, Christa: Vergleich genetischer und physikalischer Kartierungsdaten der orthologen Chromosomenregionen 15F der Maus und 12q13 des Menschen
1998 Bruch, Jochen: Molekular-cytogenetische Untersuchungen am Harnblasenkarzinom
1998 Kraus, Petra: Untersuchung von Klasse I SLRPs (Small Leucine Rich Proteoglycans) mit dem Ansatz der transgenen Maus
1999 Correa-Cerro, Lina: Study of polymorphisms in steroid 5-alpha reductase, androgen receptor, insulin-like growth factor I, and vitamin D receptor genes in prostate cancer in a population from France and Germany
1999 Jainta, Silke: Untersuchungen zur Geschlechtsdeterminierung bei Ellobius lutescens
1999 Claudia Dennog: Untersuchungen zur biologischen Bedeutung von oxidativem Stress für den Menschen am Modell der Hyperbaren Sauerstoffbehandlung
2000 Dieter Gläser: Untersuchungen der mitotischen Stabilität und Instabilität von Trinukleotidwiederholungen beim Fra(X) Syndrom und der myotonen Dystrophie
2000 Baumstark, Annette: Molekulargenetische Untersuchungen an DNA von Patienten mit XY-Gonadendysgenesie oder Xp Duplikation
2000 Taweemonkongsap, Tawatchai: Linkage analyses in German families with hereditary prostate cancer
2000 Wilda, Monika: Expressionsuntersuchungen von humangenetisch relevanten Krankheitsgenen in der Mausentwicklung
2000 Kraffert, Gregor: Das Wernicke-Korsakoff-Syndrom und der Zusammenhang mit dem Transketolaseverwandten Gen
2000 Sauter, Simone: Untersuchungen von rekurrierenden papillären Harnblasenkarzinomen auf chromosomale Imbalanzen
2000 Ulrike Salat: Untersuchungen zur geschlechtsspezifischen Transmission und mitotischen Instabilität beim Fra(X)- Syndrom
2000 Oliver Merk: Charakterisierung der genotoxischen Wirkung von Formaldehyd

Habilitationen:
1998 Just, Walter: Geschlechtsdeterminierung beim Säuger: Molekulargenetische Untersuchungen an Sonderfällen, 26.5.1998

Preise:
2000 Arbeitsgruppe Prof. Speit: AGA-HBO-Award 2000 (AGA-Gas)
2000 Dr. Ingrid Eisenbarth: Helen Anavi Preis, Paris.

Gastprofessoren:
Prof. Dr. Jerzy Nowak, Polish Academy of Science, Poznan, Polen (1998); Prof. Dr. Oleg L. Serov, Novosibirsk (06.06.-11.06.1998); Prof. Anna Latos-Bielenska, Poznan, Polen (08.11.-14.11.1999); Prof. Dr. Jürg Ott, Ph.D., New York, USA (11.11.-18.11.1999); Prof. Algimantas Sinkus, Kaunas, Litauen (04.06.-11.06.2000); Prof. Carlos Cabral de Almeida, Mexico (1998); Prof. Dr. Mikhail Akhverdyan, Moskau, Russland (1998)

Symposien/Konferenzen:
Jahrestagung der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung (GUM), Februar 2000.

# Institut für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik


## Prof. Dr. L. Claes

## Dr. L. Dürselen

**Dr. P. Augat, Dr. Anita Ignatius, PD Dr. H.-J. Wilke**


Stichworte: Frakturheilung, Osteoporose, Implantate, Finite Elemente, Simulation, Computertomografie, Histologie, Kniegelenkbiomechanik, Kreuzbandersatz, Computerunterstützte Chirurgie, Kinematik, Keramiken, Polymere, Polylactide, Metalle, Zemente, Beschichtungen, Komposite, Knochenersatz, Biokompatibilität, Degradation, Zellkultur, Knochenzellen, Osteoblasten, Knochenmarkzellen, mechanische Stimulation, Zelldifferenzierung, Wirbelsäule, Stabilisation, Cages, Bandscheibe, Tiermodelle, Sprunggelenkbiomechanik

Das Ziel aller Aktivitäten des Instituts für Unfallchirurgische Forschung und Biomechanik ist die Verbesserung der Behandlung am Bewegungsapparat verletzter oder erkrankter Patienten. Hierzu werden Forschungen auf den Gebieten Knochenbruchheilung, Biomaterialien, Gelenkverletzungen und –erkrankungen sowie Wirbelsäulen-verletzungen und –erkrankungen durchgeführt.

*Knochen*. Im Bereich Knochen liegen die Forschungsschwerpunkte bei der Osteoporose, der Frakturheilung und der Computersimulation. Am Schaf wird momentan ein neues Großtiermodell der Osteoporose evaluiert. Dabei wird die Osteoporose durch Ovarektomie und Steroidgabe induziert und der Einfluss auf den Knochen. Weiterhin werden für die Frakturbehandlung des osteoporotischen Knochens neue Implantate entwickelt. Bei Frakturheilungsstudien am Schaf wurden bereits grundlegende Erkenntnisse zum Einfluss der lokalen mechanischen Bedingungen auf den Heilungsverlauf gewonnen. Diese Erkenntnisse werden gerade durch eine Untersuchung zum Einfluss von Axial- bzw. Scherbewegungen im Frakturspalt erweitert. Darüber hinaus wird der Einfluss eines zusätzlichen Weichteiltraumas auf das Ergebnis des Frakturheilungsprozesses untersucht. Dabei spielt vor allem die Angioneogenese, die mit Hilfe der Laser Doppler Flowmetrie quantifiziert wird, eine entscheidende Rolle. Neben der konventionellen Hartschnitthistologie kommen zunehmend immunhistochemische Färbemethoden zur Anwendung. Aus diesen Untersuchungen lassen sich dann auch Erkenntnisse über die Regulierungsmechanismen des Heilungsprozesses gewinnen. Alle Erkenntnisse aus den durchgeführten Frakturheilungsstudien fließen in ein Computerprogramm zur Simulation des Frakturheilungsprozesses ein. Neben der Osteoporose und der Frakturheilung beschäftigen wir uns außerdem mit der Berechnung der mechanischen Belastungen der unteren Extremität während des Gangs. Die hierfür benötigten Algorithmen wurden aus umfangreichen Belastungsuntersuchungen an der hinteren Extremität des Schafes entwickelt und auf das humane Skelett- und Muskulatursystem übertragen.


[1] Augat, P, Margevicius K, Simon J, Wolf S, Suger G, Claes L: Local Tissue Properties in Bone Healing: Influence of Size and Stability of the Osteotomy Gap. J. Orthop. Res. 16:475-481, 1998

[2] Augat P, Reeb H, Claes L: Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometrical properties of the cortical shell. J Bone Mineral Research 11:1356-1363, 1996

[3] Claes L, Augat P, Suger G, Wilke HJ: Influence of size and stability of the osteotomy gap on the success of fracture healing. J. Orthop. Res. 15:577-584, 1997


*Kniegelenk.* Nachdem in den Jahren zuvor intensive Studien zum alloplastischen Bandersatz durchgeführt wurden und diese aufgrund der unbefriedigenden biologischen und mechanischen Eigenschaften der verwendeten Materialien kaum noch verwendet werden, konzentrierten sich die Arbeiten auf die Verbesserung autologer Kreuzbandersatz bzw. Kreuzbandnahttechniken. Dabei wurden in vitro verschiedene Insertionstechniken in einem Kniegelenkbewegungs- und -belastungssimulator getestet. In weiteren Projekten wird eine neue bioresorbierbare Augmentationskordel für die Kreuzbandnaht, eine Biohybridkreuzbandprothese bestehend aus einem mit Zellen zu besiedelndem textilen Zellträger und einem resorbierbaren Lastträger sowie ein Diagnoseroboter für das Kniegelenk entwickelt. In Kooperation mit dem M.E. Müller Institut für Biomechanik in Bern wurde auf dem Gebiet des Ersatzes des vorderen Kreuzbandes mit Hilfe computerunterstützter Chirurgie gearbeitet. Hier wurden insbesondere Studien zur Erfassung und Beurteilung der Kniegelenkkinematik durchgeführt.


[1] Dürselen L, Hehl G, Simnacher M, Kinzl L, Claes L: Augmentation of a ruptured posterior cruciate ligament provides normal knee joint stability during ligament healing. Clin Biomech 16:222-8., 2001

[2] Hanselmann K-F, Dürselen L, Augat P, Claes L: Patella Position and Biomechanical Properties of the Patellar Tendon after Removal of a Cruciate Ligament Graft. Clinical Biomechanics 12:267-271, 1997

[3] Richter M, Dürselen L, Ignatius A, Missler F, Claes L: Acutely Repaired Proximal Anterior Cruciate Ligament Ruptures in Sheep - by Augmentation Improved Stability and Reduction of Cartilage Damage. Journal of Materials Science: Materials in Medicine 8:855-859, 1997

*Biomaterialien.* Die Forschungsschwerpunkte im Bereich Biomaterialien liegen vor allem in der Entwicklung resorbierbarer Polymere für temporäre Implantate, der Entwicklung und Prüfung von Knochenersatzmaterialien, im Bereich der Bandaugmentation und der Oberflächenmodifizierung und Beschichtung von permanenten Implantaten. Zahlreiche *In-vitro*- und *In-vivo*-Projekte werden auf dem Gebiet der resorbierbaren Polymere durchgeführt. Die Ziele sind hier die Optimierung der Polymere bzgl. ihrer Degradationscharakteristik und Biokompatibilität und die Entwicklung verschiedener Implantate für die Frakturfixation, die Kreuzbandaugmentation und die Verbesserung der Knochendefektbehandlung in der Kieferchirurgie. Ein aktuelles Projekt beschäftigt sich mit der Entwicklung einer resorbierbaren beschichteten Folie für die Guided Bone Regeneration in der Kieferchirurgie. Ein laufendes Projekt untersucht das Verhalten von Osteoblasten auf metallischen Implantatoberflächen. Es werden dabei verschiedene Beschichtungen untersucht, die die knöcherne Integration der Materialien verbessern sollen. Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit *In-vitro*-Untersuchungen zur Biokompatibilität und zum biomechanischen Verhalten neuer resorbierbarer Polymere zur Schraubenaugmentation im osteoporotischen Knochen. Derzeit werden die Materialien in einem Osteoporosemodell am Schaf untersucht.

[1] Claes L, Ignatius A, Rehm K, Scholz C: New Bioresorbable Pin for the Reduction of Small Bony Fragments: Design, Mechanical Properties and in Vitro Degradation. Biomaterials 17:1621-1626, 1996
[2] Ignatius A, Claes L: In Vitro Biocompatibility of Bioresorbable Polymers: Poly(L, DL-Lactide) and Poly(L-Lactide-Coglycolide). Biomaterials:831-839, 1996
[3] Ignatius A, Unterricker K, Reif D, Leuner B, Claes L: New Resorbable Composites as Bone Graft Substitutes in a Loaded Implant Model: A Biomechanical Analysis. Book of Abstracts, 13th European Conference on Biomaterials:33, 1997

*Zellbiologie.* Die Schwerpunkte im Forschungsbereich Zellbiologie liegen in der Untersuchung des Einflusses mechanischer Reize auf Zellen des Binde- und Stützgewebes. Mithilfe spezieller Geräte werden die Effekte mechanischer Stimulation auf das In-vitro-Verhalten humaner Osteoblasten untersucht. Übergeordnetes Ziel ist es, optimale mechanische Bedingungen zur Stimulation der Knochenneubildung bei der Frakturheilung zu finden. Weiterhin wird die Differenzierung von Knochenvorläuferzellen unter dem Einfluss verschiedener mechanischer Reize untersucht. Im Rahmen dieser Projekte wurden spezielle Geräte zur Applikation hydrostatischen Drucks entwickelt. Weitere Projekte beschäftigen sich neben der Untersuchung der Zellproliferation und -differenzierung auch mit der Signalweiterleitung mechanischer Reize in Osteoblasten. In weiteren Projekten wurde bei Patienten der Einfluss mechanischer Stimulation auf systemisch vorkommende mitogene Faktoren untersucht. Es wurden Serumanalysen von Patienten mit Kallusdistraktion, mit stabiler Plattenosteosynthese und mit flexibel stabilisierter Fraktur verglichen. Bisherige Ergebnisse sprechen dafür, dass die mechanische Stimulation der Frakturzone durch die kontinuierliche Distraktion bzw. die interfragmentäre Bewegung zu einer Erhöhung der mitogenen Kapazität in den Blutseren führt. Die Untersuchung wird aktuell mit Patienten weitergeführt, die mit Ultraschall behandelt werden, um die Knochenheilung zu verbessern.

[1] Kaspar D, Seidl W, Ignatius A, Neidlinger-Wilke C, Claes L: In-vitro-Zellverhalten humaner Osteoblasten nach physiologischen dynamischen Dehnungen. Orthopäde 29:85-90, 2000
[2] Kaspar D, Seidl W, Neidlinger-Wilke C, Ignatius A, Claes L: Dynamic Cell Stretching Increases Human Osteoblast Proliferation and CICP Synthesis but Decreases Osteocalcin Synthesis and Alkaline Phosphatase Activity. Journal of Biomechanics 33:45-51, 2000
[3] Neidlinger-Wilke C, Holbein O, Hanselmann K-F, Claes L: Cyclic Strain Increases Proliferation and TGFß Release of Human Osteoblasts. The Journal of Bone and Joint Surgery/Orthopaedic 79-B:Supp. 1:7, 1997

*Wirbelsäule.* Es wurde ein universeller Wirbelsäulenbelastungssimulator entwickelt, der erstmals die Simulation von Muskelkräften erlaubt, um in vitro komplexe und physiologische Lastbedingungen zu schaffen. In dieser Versuchseinrichtung wurde eine Vielzahl von Hals- und Lendenwirbelsäulenimplantaten entwickelt, getestet und optimiert: anteriore, posteriore und kombinierte Implantate, endoskopisch implantierbare Systeme, Wirbelkörperersatzsysteme, Cages und künstliche Bandscheiben. In In-vivo-Untersuchungen wurde über die Belastung von Implantaten und über Bandscheibendruckmessungen die Belastung der Wirbelsäule bei Alltagsbelastungen, Sport und Therapie gemessen, um mehr Aufschluss über die wahre Belastung der Wirbelsäule zu erhalten. Mit Bewegungsmessungen am Fixateur externe bei Rückenschmerzpatienten wurden Erkenntnisse über die dreidimensionale Bewegung in einzelnen Bewegungssegmenten bei Rückenschmerzpatienten gewonnen. Diese In-vivo-Daten sind für die Steuerung unseres Wirbelsäulenbelastungssimulators, für die Dimensionierung von Wirbelsäulenimplantaten, aber auch für

Rehabilitationsmaßnahmen und ergonomische Empfehlungen von großer Bedeutung. Aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von menschlichen Präparaten und ethischer Bedenken beschäftigten wir uns mit Alternativen und Modellen für In-vitro-Untersuchungen an der Wirbelsäule. Hierzu wurde die Wertigkeit von Wirbelsäulen anderer Spezies (Kalbs- und Schafswirbelsäulen) anhand der biomechanischen und anatomischen Eigenschaften bestimmt und ein modulares mechanisches Wirbelsäulenmodell entwickelt.

[1] Kettler A., Wilke H.-J., Dietl R., Krammer M., Lumenta Ch. Claes L. (2000) Stabilizing effect of posterior lumbar interbody fusion cages before and after cyclics loading Journal of Neurosurgery 92: 87-92
[2] H.-J. Wilke, P. Neef, M. Caimi, T. Hoogland, L. Claes (1999) New in vivo measurements of pressure in the intervertebral disc in daily Life. Spine, 24(8):755-762
[3] Wilke H-J, Kettler A., Claes L. (1997) Are sheep spines a valid biomechanical model for human spines? Spine 22, 2365-2374.

*Sprunggelenk.* Schwerpunkte in diesem Bereich waren die Verbesserung von Diagnostik und Therapie, sowie Vermeidung unnötiger Operationen und Prävention der Spätarthrose am Sprunggelenk. Wichtige Projekte waren die Entwicklung eines OSG- / USG Goniometers zur standardisierten Differenzierung von Instabilitäten bei der klinischen Patientenuntersuchung sowie die Messung der peronealen Reaktionszeit an gesunden und chronisch instabilen Probanden bzw. Patienten. Es konnte festgestellt werden, dass propriozeptive und koordinative Parameter bei der chronisch-funktionellen Sprunggelenkinstabilität trainierbar sind und so aufwendige Operationen zur Stabilisierung vermieden werden können. Weiterhin wurden die biomechanische Auswirkungen von Bandrupturen und Rekonstruktionsverfahren des lateralen Bandapparates auf die Sprunggelenkkinematik und die intraartikulären und plantaren Belastungsmuster des Fußes untersucht.

[1] Rosenbaum D, Becker H-P, Sterk J, Gerngroß H, Claes L: Functional Evaluation of the 10-Year Outcome after Modified Evans Repair for Chronic Ankle Instability. Foot & Ankle 765-771, 1997
[2] Rosenbaum D, Bertsch C, Claes L: Tenodeses do not Fully Restore Ankle Joint Loading Characteristics: A Biomechanical in vitro Investigation in the Hind Foot. Clinical Biomechanics 12:202-209, 1997
[3] Rosenbaum D, Engelhardt M, Becker H-P, Claes L, Gerngroß H: Clinical and Functional Outcome After Anatomic and Nonanatomic Ankle Reconstruction: Evans Tenodesis Versus Periosteal Flap. Foot & Ankle International 20:636-639, 1999

Finanzierung der Forschungsprojekte:
**DFG**: ”Mechanische Stimulation der Frakturheilung”; ”Entwicklung eines Fixateur externes zur Bestimmung des Einflusses von Scherbewegungen auf die Frakturheilung”; ”Simulation der Knochenheilung”; ”Muskuloskelettale Beanspruchung des Oberschenkels”; ”In vitro Untersuchungen zu den zellulären Effekten mechanischer Stimulierung”; ”Serumanalysen zum Einfluss der in vivo Biomechanik auf die systemischen Effekte bei der Knochenheilung”; ”Effekte mechanischer Stimulierung auf die Differenzierung humaner Osteoblasten”; ”Finite-Elemente-Analysen zur lokalen Gewebsdehnung im Frakturspalt”; ”Entwicklung und biomechanische Testung eines neuen strahlendurchlässigen Wirbelkörperersatzsystems für die Tumorchirurgie”; ”In vivo Bandscheibendruckmessungen bei Alltagsbelastungen, Sport und Therapie”; ”Muskelkräfte und Wirbelsäulenimplantattestungen”(DFG + Klinikum Mannheim); ”Biomechanische in vitro Untersuchungen zur Lastübertragung an Wirbelsäulenabschnitten mit Simulation der Muskelkräfte und Wirbelsäulenimplantattestungen”(DFG + Industrie). ”Ersatz des vorderen Kreuzbandes mit Hilfe Computer unterstützter Chirurgie” (DFG,Klinikum).
**EU**: ”FE Analyse eines Femurs unter physiologischer Belastung”; ”Entwicklung vereinfachter Lastfälle für die präklinische Testung von Hüftendoprothesen”; ”Entwicklung einer Biohybridprothese für den Kreuzbandersatz” ”Entwicklung eines Diagnoseroboters für das Kniegelenk”; ”Entwicklung und Prüfung von Kohlenstofffaserverbundplatten und -schrauben für eine Röntgenstrahlen durchlässige Osteosynthese”.
**BMBF**: Kompetenzzentrum für Biomaterialien im Knochenkontakt Ulm: ”In vitro Effekte mechanischer Stimulation auf Osteoblasten und ihre Vorläufer”, ”Entwicklung eines resorbierbaren Augmentationsbandes für den Kreuzbandersatz”; ”Optimierung biodegradierbarer Polymere: Variation der Kristallinität und Zusatz basischer Keramiken”; ”In vitro Untersuchungen zur Biokompatibilität verschiedener Prothesenoberflächen an Osteoblasten und Fibroblasten”; ”Entwicklung neuer, resorbierbarer Folien aus Verbundmaterialien zur Verbesserung der Knochendefektbehandlung in der Kieferchirurgie”;” Polylactiden”; ”Entwicklung eines biodegradierbaren Komposit-Werkstoffes zur Herstellung von Implantaten und Knochenersatzmaterialien für die Unfallchirurgie und Orthopädie”; ”PUR-Komposit als Werkstoff für den langzeitstabilen Hartgewebeersatz”; ”In vitro Biokompatibilitätsprüfung und tierexperimentelle Prüfung neuer Keramiken für die Knieendoprothetik”
( CeramTec + bmb+f); ”Einfluss von mechanischen Spannungen auf Rekristallisierungsvorgänge und das Degradationsverhalten von Augmentation von Schrauben im steoporotischen Knochen”( Merck Biomaterial GmbH + bmb+f)

**MWK**: ”Expertensystem Knochenheilung”
**Klinikfördermittel und Abteilung**: ”Knochenverlust nach kurzzeitiger Entlastung in vivo durch Achillotenotomie”; ”Bestimmung der 3D Steifigkeit verschiedener Osteosyntheseverfahren”; ”Vergleichende Untersuchung der Primärstabilität von Hüftprothesen mit Option 3000 bzw. Weber-Schaft”; ”In-vivo Messung von inter-fragmentären Bewegungen unter verschiedenen Lastbedingungen”; ”Viskoelastizitätsuntersuchungen humaner Kortikalis”; ”Muskelaufbau durch Training mit der Vibrationsplattform”; Induktion einer Osteopenie beim Schaf”; ”Mechanische Festigkeit und Knochendichte bei transgenen Mäusen (Proteoglykan-Mutanten)”; ”Muskuloskelettales Modell der hinteren Extremität eines Schafs”; ”Einfluss zyklischer mechanischer Dehnungen auf Osteoblastenkulturen aus osteoporotischem und gesundem menschlichem Knochengewebe”; ”Wechselwirkung von Prostaglandin E2 und mechanischer Stimulierung auf Osteoblasten aus osteoporotischem und gesundem Knochengewebe”; ”Systemische und zelluläre Effekte während der ultraschallbehandelten Kallusdistraktion”; ”Einfluss von Diclofenac auf das Zellverhalten humaner Osteoblasten”; ”Biomechanische Effekte auf Zellkulturen aus dem Anulus und Nucleus menschlicher Bandscheiben”; ”Finite-Elemente-Modell der proximalen Schafstibia mit teilbelastetem Implantat”; ”Mechanische und ultrastrukturelle Eigenschaften der knöchernen Wirbelkörperdeckplatte”; ”Wertigkeit von Präparaten anderer Spezies als Modelle für Wirbelsäulenuntersuchungen”; ”Entwicklung eines mechanischen Modelles für humane Wirbelsäulenbewegungssegmente”; ”Verbesserte Haltefestigkeit im Wirbelkörper durch einen neuen Schraubdübel”; ”Verbesserung der dorsalen Instrumentierung mit dem Ziel einer primärstabilen occipito-cervikalen Osteosynthese”; ”Entwicklung einer Schlittenanlage zur Erzeugung von Beschleunigungsverletzungen an Halswirbelsäulenpräparaten”; ”Biomechanische Untersuchung an verschiedenen Meniskusrefixationsimplantaten”; ”Druckverteilung vor und nach Hallux Valgus-Operation”; ”In vitro Degradation und Scherprüfung resorbierbarer Pins”; ”Durchflusszytometrische Untersuchung der Integrinexpression von Osteoblasten nach Kontakt mit Prothesenoberflächen”.
**AO Stiftung**: ”Beschleunigung der Kallusossifikation durch kontrollierte axiale Mikrobewegung nach Segmenttransport am Schaf”
**Novartis**: ”Einfluss von Diclofenac auf die Knochenbruchheilung”
**Synos Stiftung**: ”Implantatentwicklung für osteoporotische Frakturen des proximalen Femur”; ”Kortikalisgewinde für osteoporotischen Knochen (Optimierung von Kortikalisschrauben)”.
**Fraunhofer:** ”10-Jahres-Langzeitergebnisse nach Carbonfaser-Bandplastiken”; ”Intraartikuläre und plantare Druckverteilungsmessungen im Sprunggelenkskomplex. Auswirkungen von Bandverletzungen und –rekonstruktionen”; ”Die chronische laterale Sprunggelenkinstabilität des Soldaten”; ”Biomechanische Auswirkungen von Bandrupturen und Rekonstruktionsverfahren des lateralen Bandapparates auf die Sprunggelenkkinematik und die intraartikulären / plantaren Belastungsmuster des Fußes”.
**Industriemittel: ”**Beschleunigung der Kallusossifikation durch Faktor XIII Gabe nach Segmenttransport am Schaf”(Centeon); ”Beschleunigung der Kallusreifung durch Ultraschall”(EXOGEN); ”Einfluss von PVP-Jod auf humane Knorpelzellkulturen”( Mundipharma); ”In vitro Testung eines neu entwickelten HWS- und eines LWS-Cages”( Medinorm, Marquardt); ”Neuentwicklung eines thorakoskopisch implantierbaren Stabilisationssystems zur Behandlung von Frakturen der Wirbelsäule”( Aesculap); ”In vitro Untersuchungen zur künstlichen Bandscheiben-Nukleus-Prothese (PDN)”( Raymedica); ”Biomechanik der translaminären Stabilisierung von Lendenwirbelsäulensegmenten”( Icotec); ”In vitro Degradation und Festigkeitsprüfung resorbierbarer Pins”(Biovision); ”Kalziumphosphatzemente im osteoporotischen Tiermodell”( Merck Biomaterial GmbH).
**Klinikum Mainz:** In vivo-Messung der Stabilität thorakolumbaler Wirbelsegmente nach Ausheilung instabiler Frakturen ; **Berufsgenossenschaft Hamburg**: Biomechanische in vitro Untersuchungen zur Lastübertragung an Wirbelsäulenabschnitten mit Simulation der In vivo Messungen der schmerzverursachenden Wirbelsäuleninstabilität und von Iliosakralgelenksbewegungen.

Kooperationen:
**Intern:** Dr. A. Beck, Unfallchirurgie: ”Einfluss von Voltaren auf die Knochenbruchheilung”; Prof. Dr. Brenner, Orthopädie: ”Effekte mechanischer Stimulierung auf die Differenzierung von Vorläuferzellen”; PD Dr. G. Hehl, Unfallchirurgie: ”Augmentation des frisch rupturierten hinteren Kreuzbandes, biomechanische in-vitro Studie”; Prof. Dr. L. Kinzl, Unfallchirurgie: ”Systemische Effekte bei der Kallusheilung”; ”Einfluss von Voltaren auf humane Osteoblasten”; ”Zelluläre und systemische Effekte von Ultraschall”; PD Dr. M. Richter, Orthopädie: ”Augmentation des frisch rupturierten vorderen Kreuzbandes im Tiermodell am Schaf”; Prof. Dr. B. Rieger, Anorganische Chemie II: ”Entwicklung polymerer Beschichtungen für die Endoprothetik”;
Prof. Dr. Dr. J. Kreidler, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie: ”Entwicklung resorbierbarer Folien für die Guided Bone Regeneration”
**Extern:**
Dr. C. Becker, Bethesda Geriatrische Klinik, Ulm: ”Muskelaufbau durch Training mit der Vibrationsplattform”; Dr. M. Bottlang, OHSU Orthopaedic Biomechanics Lab, Portland: ”A Cell Strain System for Small

Homogenous Strain Applications”; Dr. G. Duda, Forschungslabor der Unfallchirurgie, Charité, Platz 1, Berlin: ”Belastung Röhrenknochen der humanen unteren Extremität”, ”Belastung Röhrenknochen Schafbein”; Prof. Dr. H. Gerngroß, BWK Ulm, Chirurgie: ”Einfluss von PVD Jod auf Knorpelzellen”; Prof. Dr. P. Ghosh, Institute of Bone and Joint Research, St Leonards, New South Wales, Australia: ”Die Biomechanik und Alterung beeinflussen den Proteoglycan Metabolismus von Bandscheibenzellen”; Dr. B. Hinz, Bundesanstalt Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin: ”Anthropometrie für Modellierungen”; Prof. Dr. Lumenta, Neurochirurgie Krankenhaus Bogenhausen, München: ”Testung von lumbalen Cages”; Prof. Dr. F. Magerl, Kantonsspital St. Gallen, Schweiz: ”In vivo-Messung der dreidimensionalen Bewegung in LWS-Segmenten und dem Iliosacralgelenk”; Dr. Edgar Mayr, Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, Augsburg: ”Stimulierung der Kallusreifung mit Ultraschall nach Segmenttransport am Schaf”; Prof. Dr. L.-P. Nolte, M.E. Müller Institut für Biomechanik, Bern: ”Ersatz des vorderen Kreuzbandes mit Hilfe computerunterstützter Chirurgie”; Prof. M. Parnianpour, Dept. of Engineering, Ohio State University, USA: ”Entwicklung eines Muskelmodelles für die Lendenwirbelsäule”; Dr. Pitzen, Universität Saarland, Neurochirurgie: ”Testung von HWS-Plattensystem mit bi- und monokortikalen Schrauben”; PD Dr. U. Quint, Universität GH Essen Orthopädie: ”Dorso-ventrale Stabilisierung mit der Lendenwirbelsäule mit und ohne Muskelsimulation”; Dr.-Ing. A. Rohlmann Biomechaniklabor FU Berlin: ”Vergleich von in vivo und in vitro Testbedingungen”; Prof. Dr. Wolf, Uni Heidelberg, Radiochemie: ”Beschichtung von Titanimplantaten”; Biovision GmbH, Ilmenau: ”Entwicklung von Knochenersatzmaterialien”; CeramTec, Plochingen: ”Entwicklung hochfester Keramiken für die Knieendoprothetik”; Curasan GmbH, Kleinostheim: ”Untersuchung von Knochenersatzmaterialien”; Institut für Textil- und Verfahrenstechnik, Denkendorf: ”Entwicklung und Modifikation resorbierbarer Polymere”, ”Entwicklung einer resorbierbaren Augmentationskordel für den Kreuzbandersatz”; Merck Biomaterial GmbH, Darmstadt: ”Entwicklung resorbierbarer Polymere zur Schraubenaugmentation im osteoporotischen Knochen”. SYNOS, Stiftung zur Förderung der orthopädischen Chirurgie, Münsingen-Bern, Schweiz: ”Kortikalisgewinde für osteoporotischen Knochen”, ”Implantatentwicklung für osteoporotische Frakturen des proximalen Femur”.

Dissertationen:

1996 Braun, Heiko: Histomorphologische Untersuchungen zur Frakturheilung des Mehrfragmentbruchs,
1996 Holbein, Oliver: In vitro Untersuchungen zu den zellulären und systemischen Effekten der mechanischen Gewebedehnung bei der Kallusdistraktion nach Ilizarov (Promotionspreis)
1996 Simon, Jörg: Einfluss der Frakturspaltbreite und der Frakturbewegung auf die Knochenheilung
1996 Stalla, Iris: Vergleichende Untersuchungen zum Einfluss mechanischer Stimulierung auf Osteoblastenkulturen aus gesunden und osteoporotischem Knochengewebe
1996 Kettler, Annette: Anatomischer und biomechanischer Vergleich Schafs – Human – Wirbelsäule
1996 Hirschbeck, Andrea: Experimentelle Tierstudie zum Vergleich der Wertigkeit autologer und homologer Knochentransplantate
1996 Wlochowitz, Antje: Spaltheilung nach stabiler Plattenosteosynthese
1997 Schultheiß, Markus: Neuentwicklung eines Wirbelkörperersatzsystems aus Verbundstoffen – eine biomechanische in-vitro Vergleichsuntersuchung
1997 Krischak, Stefan: Anatomie und Biomechanik der thorakolumbalen Kalbswirbelsäule als Grundlage für deren Verwendung in der biomechanischen Forschung
1997 Laule, Joachim: Axiale mechanische Stimulation der Kallusreifung nach Segmenttransport am Schafsmetatarsus
1997 Wan, Sheng Xiang: Bewertung der Knochendichte und histomorphometrischer Parameter zur Abschätzung der biomechanischen Eigenschaften von Spongiosaknochen
1997 Wachter, Nikolaus: Bewertung klinischer und radiologischer Parameter zur Abschätzung der Knochenqualität und Korrelation der Knochenqualität von Spongiosa und Kortikalis
1997 Bertsch, Carola: Können Tenodesen die physiologische Belastung des Sprunggelenks nach Außenbandrupturen wiederherstellen?
1998 Eckert-Hübner, Kerstin: Einfluss der Stabilität der externen Fixation auf die lokale Gewebsdifferenzierung und Vaskularisierung im Kallusgewebe
1998 Schultheis, Björn-Carsten: In vivo Messungen zur schmerzverursachenden Wirbelsäuleninstabilität
1998 Kemmerich, Volker: Die Eignung der Kalbs- und Schafswirbelsäule für in vitro-Implantat-Tests
1998 Mißler, Frank: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Heilungsrate der frischen vorderen Kreuzbandruptur nach primärer Rekonstruktion mit und ohne alloplastische resorbierbare PDS-Augmentation
1998 Reeb, Harald: Bewertung mechanischer Parameter des Femurs, des distalen Radius und der Lendenwirbelsäule durch densitometrische und strukturelle Parameter im Bereich Osteoporose – Frühdiagnostik
1998 Nußbaumer, Stefanie: In vitro Untersuchung zur Optimierung von Lage und Vorspannung der PDS-Augmentation für die vordere Kreuzbandnaht
1998 Wolf, Steffen: Mechanische Stimulation der Frakturheilung

1998 Heigele, Christa: Finite Elemente Analysen zur Untersuchung des Gewebedifferenzierungsprozesses in der sekundären Frakturheilung
1999 Kaspar, Daniela: Effekte dynamischer Dehnungen auf humanen Knochenzellkulturen
1999 Simnacher, Martin: Biomechanische Untersuchungen zur Problematik von Kreuzbandverletzungen
1999 Henßler, Andreas: Biomechanische in vitro Untersuchung zur Stabilität der 2,4 mm exzentrisch dynamischen Kompressionsplatte aus Reintitan
1999 Maier, Annette: Experimentelle Untersuchungen zum Bewegungs- und Bandscheibendruckverhalten der Lendenwirbelsäule bei Belastung mit reinen Momenten und exzentrischen Kompressionskräften
1999 Seidl, Walter: In vitro Effekte mechanischer Stimulation auf Osteoblasten und ihre Vorstufen
1999 Shao, Jingfan: Die Verbesserung der Verankerung von Pedikelschrauben in menschlichen Wirbelkörpern mit einem resorbierbaren Zement – Biomechanische Untersuchungen
1999 Stahl, Wolfgang: Entwicklung und in vitro Testung elektromechanischer Systeme zur Bestimmung kritischer Interfacebewegungen zwischen Implantat und Knochen
2000 Eble, Jochen: Der Einfluss der interfragmentären Bewegung und Frakturspaltbreite auf die Orientierung der kollagenen Fasern im Frakturkallus
2000 Geppert, Jürgen: Anatomischer und biomechanischer Vergleich Schweinewirbelsäule vs. Humanwirbelsäule
2000 Ludwig, Elmar: Analyse der Knochenstrukturveränderungen nach Implantation von krafttragenden Implantaten
2000 Wiesend, Alexander: Entwicklung eines vereinfachten Muskelmodells der Lendenwirbelsäule für biomechanische in vitro Untersuchungen

Habilitationen:

1996 Wilke, Hans-Joachim: Möglichkeiten und Grenzen der biomechanischen in vitro Testung von Wirbelsäulenimplantaten

Preise:

1996 Rosenbaum, Dieter; Bertsch, Carola; Claes, Lutz: Effects of Ankle Ligament Injuries and Reconstruction Techniques on Intra-articular Contact Stress and Plantar Pressure Distribution. A Biomechanical In-vitro Investigation in the Hind Foot. 3rd NOVEL Award (2nd price), V. EMED User Meeting
1996 Wilke, Hans-Joachim: Möglichkeiten und Grenzen der biomechanischen in vitro Testung von Wirbelsäulenimplantaten.Georg Schmorl Preis der Deutschen Gesellschaft für Wirbelsäulenforschung
1996 Holbein, Oliver; Neidlinger-Wilke, Cornelia; Suger, Gebhard; Kinzl, Lothar; Claes, Lutz: Ilizarov Callus Distraction Produces Systemic Bone Cell Mitogens Erster Wissenschaftspreis der A.S.A.M.I. Deutschland e.V., Gesellschaft für Extremitätenrekonstruktion und Verlängerung
1996 Laule, Joachim; Suger, Gebhard; Liener, Ulrich; Kinzl, Lothar; Claes, Lutz: Der Einfluss axialer Mikrobewegung auf die Kallusdichte nach Segmenttransport. Bester Beitrag zum Forum Experimentelle Unfallchirurgie, Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
1996 Claes, Lutz: Johann-Friedrich-Dieffenbach-Büste der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
1996 Holbein, Oliver; Neidlinger-Wilke, Cornelia; Suger, Gebhard; Kaspar, Daniela; Kinzl, Lothar; Claes, Lutz: Erhöhte TGF-ß- und IGF-1-Serumkonzentration während der Kallusdistraktion nach Ilizarov. Posterpreis, Workshop "Wachstumsfaktoren bei renaler Osteopathy", Sektion Nephrologie, Uni Ulm
1997 Claes, Lutz: Kooperationspreis "Wissenschaft-Wirtschaft" der Universität Ulm für die Zusammenarbeit mit der Firma Biovision, Ilmenau
1997 Wilke, Hans-Joachim; Kettler, Annette; Wenger, Karl; Claes, Lutz: Validity of the Sheep Spine as a Biomechanical Model for the Human Spine, 1. Poster-Award of the European Spine Society
1997 Strecker, Wolf; Simnacher, Martin; Keppler, J.; Keppler, Peter; Kinzl, Lothar; Claes, Lutz: Die sonographische Torsionswinkel- und Längenmessung der unteren Extremität, DEGUM Förderpreis 1997 der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
1997 Claes, Lutz; Heigele, Christa; Ignatius, Anita; Suger, Gebhard; Neidlinger-Wilke, Cornelia; Augat, Peter; Kaspar, Daniela; Seidl, Walter: Die mechanisch stimulierte Kallusheilung, Gerhard Küntscher Preis der Küntscher Society
1997 Keppler, Peter; Strecker, Wolf; Simnacher, Martin; Keppler, J.; Kinzl, Lothar; Claes, Lutz: Eine neue sonographische Methode zur Bestimmung der Beingeometrie, Innovationspreis der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
1998 Wilke, Hans-Joachim; Neef, Peter; Caimi, Marco; Hoogland, T.; Claes, Lutz: New Intradiscal Pressure Measurements in vivo During Daily Activities, Best Poster Award of the International Society for the Study of the Lumbar Spine, Brussels
1998 Heigele, Christa; Claes, Lutz : Magnitudes of Local Stress and Strain Along Bony Surfaces Predict the Course and Type of Fracture Healing, Student Award, European Society of Biomechanics, Toulouse

1998 Simnacher, Martin; Hehl, Gerhard; Dürselen, Lutz; Kinzl, Lothar; Claes, Lutz: In-Vitro Study on Primary PCL Repair, Effects of Augmentation, Multimedia Poster Award, European Society of Biomechanics, Toulouse

1998 Keppler, Peter; Strecker, Wolf; Simnacher, Martin; Kinzl, Lothar: Ultraschall zur Bestimmung der Beingeometrie, Best Poster Award der Gesellschaft für Osteosynthese - International, Küntscher Kreis

1998 Holbein, Oliver: In vitro Untersuchungen zu den zellulären und systemischen Effekten der mechanischen Gewebedehnung bei der Kallusdistraktion nach Ilizarov, Promotionspreis, Universität Ulm

1998 Claes, Lutz: Karl Heinz Beckurts Preis, Karl Heinz Beckurts-Stiftung

1999 Rosenbaum, Dieter; Becker, Horst-Peter; Wilke, Hans-Joachim; Claes, Lutz: Die dreidimensionale Bewegungscharakteristik des Talocrural- und Subtalargelenkes nach Rupturen und Rekonstruktionen des lateralen Bandapparates – Biomechanische Untersuchungen an humanen Unterschenkelpräparaten, AFOR Scientific Award, Association for Orthopaedic Research

1999 Neidlinger-Wilke, Cornelia; Holbein, Oliver; Kaspar, Daniela; Seidl, Walter; Kinzl, Lothar; Claes, Lutz: Different Responses of Human Normal and Osteoporotic Osteoblasts to Cyclic Strain Young Investigator Award, European Calcified Tissue Society, Maastricht

2000 Kaspar, Daniela; Seidl, Walter; Ignatius, Anita; Claes, Lutz: In vitro dynamic strain influences proliferative and metabolic activity of human osteoblasts, 2. Posterpreis, BIOMAT - XIIIth Aachen Colloquium on Biomaterials

2000 Heller, Markus; Bergmann, Georg; Deuretzbacher, G.; Haas, Norbert; Claes, Lutz; Duda, Georg: Hip contact and proximal femoral loading increases with anteversion: Measurements and simulations in 4 patients, New Investigator Recognition Award Orthopaedic Research Society

2000 Heller, Markus; Bergmann, Georg; Deuretzbacher, G.; Claes, Lutz; Haas, Norbert; Duda, Georg: Influence of Femoral anterversion on proximal femoral loading: Measurements and simulations in 4 patients, Clinical Biomechanics Award, European Society of Biomechanics

2000 Mangold, Sabine: Methodenentwicklung: Mechanische Stimulation humaner Osteoblasten in 3-D-Zellkultur, MTA-Förderpreis - 3. Platz, mta Spektrum - Unabhängige Fachzeitschrift für Technische Assistenzberufe in der Medizin

Gastprofessoren:

Prof. Dr. E. H. Burger, Department of Oral Cell Biology, Academic Centre for Dentistry, ACTA-Vrije Universiteit, Van der Boechorststraat 7, NL-1081 BT Amsterdam, Niederlande, 3. – 21. November 1997

Prof. Dr. M. Parnianpour, Department of Industrial, Welding and Systems Engineering, The Ohio State University, 370 West 9th Avenue, Columbus, Ohio 43210, USA, 1. Juli – 15. August 2000

Symposien/Konferenzen:

1996 Workshop "Resorbierbare Implantatmaterialien", Reisensburg, 09. - 11. Mai; Workshop "Prüfkriterien für Wirbelsäulenimplantate" in Kooperation mit der Gesellschaft für Wirbelsäulenchirurgie, Ulm, 14. Juni; Workshop "Prüfkriterien für Wirbelsäulenimplantate" in Kooperation mit der Gesellschaft für Wirbelsäulenchirurgie, Ulm, 29. November

1997 Workshop "Prüfkriterien für Wirbelsäulenimplantate" in Kooperation mit der Gesellschaft für Wirbelsäulenchirurgie, 11. April; Jahrestagung der Gesellschaft für Wirbelsäulenchirurgie. ”Die traumatische und degenerative Bandscheibe”, Ulm, 26. - 27. September; Gründung der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik e.V. mit 41 Gründungsmitglieder aus verschiedenen Anwendungsbereichen der Biomechanik, Ulm, 10. Dezember; Einweihungsfeier des Kompetenzzentrums für Biomaterialien im Knochenkontakt, Ulm, 1. Dezember

1998 Workshop "Prüfkriterien für Wirbelsäulenimplantate" in Kooperation mit der Gesellschaft für Wirbelsäulenchirurgie, Ulm, 23. Januar; Arbeitskreis Experimentelle Osteologie ”Biomaterialien – Experimentelle Methoden”, Ulm, 17. - 18. Februar; Workshop ”Advances in Dynamic Testing” State of the Art in Biomechanical and Biomaterial Testing, Ulm, 17. Juni

1999 1. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Biomechanik, Ulm, 26. - 27. Februar; Int. Symposium on Tibial Shaft Fractures with Severe Soft Tissue Injury, Reisensburg, 09. - 10. Juni; Workshop "Models in Fracture Healing", Reisensburg, 15. - 16. September; Workshop "Implant Models", Reisensburg, 17. September; Symposium "Unfallchirurgische Forschung" anlässlich der 10-Jahresfeier unseres Instituts, Ulm, 18. September

2000 Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien (DGBM), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Biomaterialien der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (CAB) und 3. Kolloquium der Kompetenzzentren für Biomaterialien, "Biomaterialien im Gelenkbereich", Ulm, 24./25.11. , International Ankle Symposium, Ulm, 30. November - 02. Dezember

# Abteilung Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie


## Prof. Dr. Th. Simmet

**Prof. Dr. J. Rosenthal** (bis 31.03.1998)
**PD Dr. A. Ameri, K. Belsner, B. Büchele, Dr. L. Burysek, Dr. J. Friese, PD Dr. J. Gleitz, Dr. M. Jendrach, Dr. U. Seitz, Dr. J.R. Slupsky, Dr. V. Sterk, Dr. T. Syrovets**



Stichworte: Signaltransduktionsmechanismen in Entzündungszellen, Phytopharmakologie, Naturstoffisolation und Naturstoffcharakterisierung
Nebenkompetenzen: Hochdruckflüssigkeitschromatographie, Isotachyphorese, NMR, Gaschromatographie-Massenspektrometrie, Surface Plasmon Resonance


Ziel ist die Erforschung und Entwicklung innovativer pharmakotherapeutischer Ansätze zum einen durch Definition neuer pharmakotherapeutischer Angriffspunkte und zum anderen durch die Identifikation neuer Pharmaka auf der Basis von Naturstoffen

*Eisenhutgewächse (Aconitum spec.)*. Aconitum-Alkaloide werden in der asiatischen Volksmedizin als Antiphlogistikum, Analgetikum und Antiarrhythmikum eingesetzt. Abhängig von ihrer chemischen Struktur handelt es sich hierbei um Aktivatoren (Aconitin-Typ) oder Blocker (Lappaconitin-Typ) des spannungsabhängigen $Na^+$-Kanals, durch jeweils hoch- bzw. niederaffine Bindung an das Epitop ”site 2” des Kanals. In Anbetracht einer therapeutischen Breite von lediglich 2-6 ist eine potentiell therapeutische Anwendung als Analgetika eher unwahrscheinlich.

*Rauschpfeffer (Piper methysticum Forst.)*. Als pharmakologisch wirksame Inhaltsstoffe des Rauschpfeffers wurden Kava-Pyrone identifiziert, die im südpazifischen Raum in geringer Dosierung als Stimulanz und in höherer Dosierung als Analgetikum und Antiphlogistikum angewandt werden. Radioligandenstudien mit verschiedenen chemisch reinen Kava-Pyronen belegen am spannungsabhängigen $Na^+$-Kanal eine nicht-stereospezifische Interferenz mit der ”site 2” des Kanals. In Übereinstimmung mit diesem Befund blockieren die Kava-Pyrone einen evozierten $Na^+$-Influx in präsynaptischen cerebrocorticalen Nervenenden und blockieren den zeitlich nachgeordneten zytosolischen $Ca^{2+}$-Anstieg sowie die Freisetzung von Neurotransmittern. An hippocampalen Pyramidenzellen zeigen Kava-Pyrone eine Inhibition des $Na^+$-Kanals, die frequenzunabhängig und proportional zur Abnahme des Membranpotentials verläuft. Die Wirkung auf den $Na^+$-Kanal weist auf eine ausschließlich lokalanästhetische Wirkung der Kava-Pyrone hin und erklärt hinreichend die volksmedizinische Verwendung der Rauschpfefferextrakte zur Schmerzbehandlung. Auch tierexperimentell konnte eine antinozizeptive Wirkung für (+)-Kavain nachgewiesen werden.

*Johanniskraut (Hypericum perforatum L.)*. Extrakte des Johanniskrauts werden zur Therapie leichter bis mittelschwerer Depressionen angewandt. Die pharmakologisch aktiven Inhaltsstoffe und ihre Pharmakodynamik sind allerdings unbekannt. In einem tierexperimentellen Modell konnte erstmals die antidepressive Wirkung von Johanniskraut-Extrakten mit einer Adaptation der zentralen Serotoninrezeptoren korreliert werden. Das Ergebnis steht im Einklang mit der Adaptation der $5\text{-}HT_{1A}$ und $5\text{-}HT_2$ Rezeptoren nach einer Elektrokrampftherapie von Depressionen und liefert eine physiologische Rationale für eine antidepressive Wirksamkeit von Johanniskrautpräparaten.

*Herzglykoside*. Mit einem neu entwickelten HPLC-Verfahren zur Analyse von Herzglykosiden konnte nachgewiesen werden, dass in einem Patientenkollektiv in ca. 40% der Fälle therapeutisch relevante Plasmaspiegel von Digoxin auftraten, die mittels konventioneller Immunofluoreszenz-Polarisationsassays nicht nachweisbar waren. Eine Weiterentwicklung des Analyseverfahrens zur Quantifizierung von Steroiden wurde auch zur Erforschung der Ursachen von Schwangerschaftskomplikationen (Gestose) eingesetzt.

*Cannabinoide*. Cannabis induziert Euphorie, die zum Abusus führen kann. Darüber hinaus besitzt es antinozizeptive und antiemetische Effekte. Die Wirkung pflanzlicher, synthetischer und endogener Cannabinoide wird im Wesentlichen im Zentralnervensystem und dort überwiegend im Hippocampus durch CB1-Rezeptoren vermittelt. Elektrophysiologische Methoden werden zur Erfassung der Wirkung von endogenen sowie von synthetischen Liganden auf die hippocampalen Neurone verwendet. Sowohl der endogene Agonist Anandamid als auch synthetische Liganden vermindern den postsynaptischen Populationsspike und das EPSP, ohne den präsynaptischen Faserspike als Maß für die afferente Erregbarkeit zu beeinflussen. Agonisten an den CB1-Rezeptoren unterdrücken die stimulusevozierte epileptiforme Aktivität in der CA1-Region sowie die spontane epileptiforme Aktivität in der CA3-Region. Mit Doppelpuls-Applikation lässt sich nachweisen, dass der zugrundeliegende Wirkmechanismus präsynaptischer Natur ist. Sowohl endogene als auch synthetische Cannabinoide reduzieren die Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter im Hippocampus und zeigen somit ein antiepileptisches Potential, das bei den gegenwärtigen Entwicklungsbemühungen hinsichtlich einer

Dissoziation der psychotropen und den neurologischen Wirkungen möglicherweise therapeutisch nutzbar werden könnte.

*Boswelliasäuren*. Boswelliasäuren aus Weihrauchharz (Boswellia serrata) gehören zur Familie der pentazyklischen Triterpene. Diese Substanzen entfalten in verschiedenen therapieresistenten menschlichen Tumorzelllinien, z.B. Glioblastomen, Prostata- und Pankreaskarzinomen, zytotoxische Effekte. Als möglicher Wirkmechanismus wurde die Hemmung der Topoisomerase I und der Topoisomerase IIα identifiziert. Der molekulare Wirkmechanismus differiert von dem konventioneller Topoisomerasehemmer. Es wurden Extraktions- und Isolationsmethoden für Boswelliasäurenderivate entwickelt und chemisch reine Standards von verschiedenen Boswelliasäuren hergestellt. Zudem wurden verschiedene semisynthetische Derivate synthetisiert. Strukturanalysen erfolgten mittels Massenspektrometrie und verschiedenen NMR-Verfahren. Somit sind die Voraussetzungen zur Strukturoptimierung im Rahmen von Struktur-Wirkungsbeziehungen gegeben.

*Teufelskralle (Harpagophytum procumbens)*. Extrakte aus den sekundären Speicherwurzeln der Teufelskralle werden in der traditionellen Medizin als antiinflammatorisches Phytopharmakon eingesetzt. Es ist erstmals gelungen einen molekularpharmakologischen antiinflammatorischen Wirkmechanismus von Inhaltsstoffen der Teufelskralle nachzuweisen. Dieser Nachweis ist insbesondere unter dem Aspekt der präklinischen Testung entsprechender Präparate besonders sinnvoll, weil je nach Extraktionsverfahren auch Stoffe aus der Wurzeldroge extrahiert werden, welche die antiinflammatorische Wirkkomponente vollständig zu antagonisieren vermögen.

*Proinflammatorische Signaltransduktion*. Monozyten sind als Hauptentzündungszellen insbesondere bei den therapiebedürftigen chronischen Entzündungsformen einschließlich der Arteriosklerose von herausragender Bedeutung, weil sie für die Chronifizierung der Erkrankung unerlässlich sind. Die Serinprotease Plasmin ist als essentielles Effektormolekül der Fibrinolyse bekannt. Zudem kann dieses Enzym spezifisch Monozyten proinflammatorisch im Sinne einer Stimulation der Lipidmediatorsynthese, mit verstärkter Entzündung, und vermehrter Monozytenimmigration in das Entzündungsareal aktivieren. Die plasminvermittelte Stimulation der Monozyten erfolgt nach proteolytischer Aktivierung eines bisher unidentifizierten Rezeptors über ein G-Protein, verschiedene Proteinkinasen und resultiert schließlich auch in der Aktivierung proinflammatorischer Transkriptionsfaktoren wie AP-1 und NF-κB. Durch Bindung an die Promotorregionen entsprechender Gene führen diese Transkriptionsfaktoren zur Expression von entzündungsfördernden Zytokinen und Gewebefaktor. Die Mechanismen dieser proinflammatorischen Signaltransduktion bieten erfolgversprechende Angriffspunkte für eine pharmakotherapeutische Intervention.

*CD9 und Integrinaktivierung*. CD9, ein Protein mit vier Transmembrandomänen, ist in Thrombozyten mit dem Fibrinogenrezeptor GP IIb/IIIa assoziiert und ist an der Aktivierung dieses Integrins beteiligt. In zahlreichen anderen Geweben, wie zum Beispiel den Endothelzellen, ist CD9 mit anderen Integrinen assoziiert und ist offensichtlich für Adhäsionsphänomene von wesentlicher Bedeutung. Die Bedeutung des CD9 für die Endothelzellaktivierung und den Erhalt der Zellvitalität ist Gegenstand intensiver Untersuchungen, da diese Mechanismen eine Möglichkeit zur pharmakotherapeutischen Intervention bei Gefäßwandentzündungen wie der Arteriosklerose bieten.

*Signaltransduktionsmechanismus von cRaf*. Die Signaltransduktion über die mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK)-Kaskade ist wichtig für die Proliferation, die Differenzierung und das Überleben der Zellen. Die Aktivierung dieser Kaskade wird durch rezeptorvermittelte Signale initiiert, die zur GTP-Bindung des Proteins Ras führen, welches sodann an cRaf1, die Schlüsselkinase der MAPK-Kaskade, bindet. Der Aktivierungsmechanismus erfordert zunächst die Translokation an die Plasmamembran und nachfolgend die Aktivierung von cRaf1. Aktivierung bestimmter G-Protein-gekoppelter Rezeptoren (GPCR) resultiert in einer Aktivierung der MAPK-Kaskade wobei die Translokation von cRaf1 an die Membran das GPCR-Signal unabhängig von einer Kinaseaktivität hemmt. Die Isoform Araf wird im Vergleich zu cRaf1 von GTP-Ras differenziell aktiviert. Aktives Ras triggert eine Heterodimerisierung von cRaf1 und BRaf, die für die vollständige Aktivierung der Zellen mit Faktoren wie dem epithelialen Wachstumsfaktor unerlässlich zu sein scheint.

*Signaltransduktionsmechanismen bei Virus-Wirtszell-Interaktionen*. Studien zu funktionellen Aspekten der Interaktion zwischen Viren und deren Wirtszellen sollen zu verbesserten therapeutischen Interventionsmöglichkeiten führen. Das menschliche Herpesvirus-8 kodiert eine Gruppe von Interferon-Regulationsfaktoren, die zur viralen Replikation und zur Pathogenese in vivo beitragen. Nach Klonierung des Interferon-Regulationsfaktors vIRF-2 erwies sich, dass dieser die antivirale Aktivität von Interferon durch Interaktion mit einer bestimmten Proteinkinase blockiert. Dieser Mechanismus trägt wahrscheinlich zum Phänomen der latenten Virusinfektion des Organismus bei und ist wegen seiner potentiell therapeutischen Implikation weiterhin Gegenstand intensiver Untersuchungen.

Finanzierung der Forschungsprojekte:
Universitäre Mittel: Eisenhutgewächse, Rauschpfeffer, Johanniskraut, Herzglykoside, Cannabinoide, Boswelliasäuren, Teufelskralle, Signaltransduktionsmechanismus von cRaf, Signaltransduktionsmechanismus bei Virus-Wirtszell-Interaktionen

DFG: Proinflammatorische Signaltransduktion
EU: Rauschpfeffer
Industriemittel: Eisenhutgewächse

Kooperationen: Bogomoletz Institute of Physiology, Grünenthal GmbH; INSERM Unite 321; Universität Frankfurt; Universität Tübingen; Charles Universität Prag
Prof. Dr. O. Krishtal, Department of Cellular Membranology, Bogomoletz Institute of Physiology, Kiev: Einfluss von Kava-Pyronen auf spannungsabhängige Natriumkanäle; PD Dr. N. Selve, Aachen: Antinozizeptive Wirkung von Aconitum-Alkaloiden in der Maus; Prof. Dr. M.J. Chapman, INSERM Unite 321, Hopital de la Pitié, l'Hopital, F-75651 Paris Cedex 13 : Proinflammatorische Signaltransduktion in Lp(a)-stimulierten menschlichen Monozyten; Prof. Dr. Dr. D. Loew, Zentrum für Pharmakologie, Institut für Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Frankfurt: Wirkung von Extrakten aus Harpagophytum procumbens (Teufelskralle); Prof. Dr. H.P.T. Ammon, Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen: Molekularpharmakologische Wirkmechanismen von Boswelliasäuren; Dr. M. Pospisek, Department of Genetics and Microbiology, Charles University, Vini-ná 5, 12844 Prague 2, Czech Republic: Identifikation neuer vIRF-analoger Proteine

Dissertationen:
1996 Seitz, Ulrike: Pharmakologische Untersuchungen zum Wirkmechanismus des Kavapyrons D,L-Kawain an der glatten Muskulatur des isolierten Meerschweinchen-Ileums
1997 Lu, Quin: Neue Strategien zur Entwicklung neuer Arzneimittel. Neue Methoden zur Kombination der traditionellen chinesischen Medizin und der westlichen Medizin
1997 Hindelang, Marion E.B.: Der Einfluss von Kalium auf das Interaktionsverhalten der Herzglykoside an der $Na^+/K^+$-ATPase
1997 Schmidt, Claudia: Bindungsverhalten von 3α-Methyldigitoxigenin-β-Glukosid (AL 107) an Rindercortex- und Schweineherzmembranen
1997 Mahling, Detlef: Pflanzliche Analgetika, eine Sammlung tierexperimenteller Befunde
1999 Kast, Andrea: Rezeptorbindungsstudien verschiedener Aconitum-Alkaloide am $Na^+$-Kanal cerebrokortikaler Synaptosomen der Ratte
1999 Gutser, Ulrike: Die pharmakologische Wirkung von Aconitum-Alkaloiden auf die präsynaptische Neurotransmission
1999 Zimmermann, Tatjana: 6-Benzoyldeltamin: Wirkungsmechanismus der neuronalen Hemmung. Eine elektrophysiologische Untersuchung am Hippocampusschnitt der Ratte
2000 Lange, Monika: Östrogene und Mineralocorticoide bei normotensiven und hypertensiven Schwangeren – Ein Vergleich mittels HPLC

Habilitationen:
1997 Gleitz, Johannes H.F.: Die zellphysiologisch-pharmakologische Wirkung des Kavains, einem Kava-Pyron aus dem Rauschpfeffer (Piper Methysticum Forst.) 15.04.1997
1998 Ameri Sharabi, Angela: Aconitum Alkaloide: Eine pharmakologisch-elektrophysiologische Charakterisierung am Hippocampus der Ratte unter besonderem Aspekt einer antikonvulsiven Wirkung 11.11.1998

# Abteilung für Klinische Chemie

## Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. A. Grünert

## PD Dr. Dr. M. G. Bachem

Stichworte: Klinische Chemie, Pathobiochemie, Molekularbiologie, Zellbiologie, Sonderforschungsbereiche.

Seit dem letzten Berichtszeitraum hat sich das Institut für Klinische Chemie in den drei Teilbereichen Krankenversorgung, Lehre und Forschung konsolidiert und weiterentwickelt. Forschungsschwerpunkte unseres Instituts betreffen die Pathobiochemie fibrotischer Erkrankungen (Leber- und Pankreasfibrose, Atherosklerose), die Methodologie der Klinischen Chemie, die Analytik und Pathobiochemie modifizierter Lipoproteine und die Rolle der Membranglykosylierung bei Leukozyten. Institutseigene Forschungsprojekte werden überwiegend Drittmittelgefördert (SFB 493, SFB 518, DFG-Einzelprojekte, BMBF, Industriedrittmittel, Bausteinförderung);

daneben bestehen zahlreiche interdisziplinäre Forschungsprojekte mit universitätsinternen und externen Kooperationspartnern.

Schwerpunkte der Forschung:
**Entzündung, Proliferation und Transformation im Pankreas:** Forschungsgegenstand des Teilprojekts A7 im SFB 518 waren die Identifizierung, Isolierung und Charakterisierung pankreatischer Sternzellen und die Darstellung parakriner und autokriner Stimulationsmechanismen dieser Zellen. Wir konnten erstmals zeigen, dass pankreatische Sternzellen eine zentrale Rolle bei der Pankreasfibrogenese (chronische Pankreatitis) spielen, indem sie den Großteil des pathologischen Bindegewebes synthetisieren.
**Läsionen und Reparation am kardiovaskulären System**. Im Sonderforschungsbereich 451 Projekt B3 wurde die Interaktion von Endothelin mit modifizierten Lipoproteinen bei der atherosklerotischen Plaquebildung der Koronararterie untersucht.
**Aminosäurenverlustfreie Dialyseverfahren**. Die eigentliche Belastungskomponente und letale Ursache bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist die Imbalanz im Proteinstoffwechsel und die erheblichen dialysebedingten Aminosäurenverluste. Die Untersuchungen führten zur Entwicklung eines Dialyseverfahrens, welches durch Gradientenkompensation den Aminosäurenverlust ausschließt und somit zu einer Verhinderung oder Korrektur bereits bestehender Aminosäurenimbalanzen führt. In einer 5jährigen prospektiven Studie wird derzeit die klinische Auswirkung bei Patienten in Langzeitdialyse erforscht.
Kooperationen mit dem Dialysezentrum Düsseldorf und Industriepartnern.
**Fettsäurenprofile komplexer Lipoproteine und zellulärer Strukturen**: Chemische Charakterisierung der Lipoproteine im Plasma, nach Auftrennung durch Ultrazentrifugation sowie nach oxidativer oder enzymatischer Modifikation. Analyse extra- und intrazellulärer Fettsäurenprofile unter Einsatz von Gaschromatographie und Kapillarisotachophorese. Darstellung der Wirkung modifizierter Lipoproteine auf verschiedene Zellfunktionen (Proliferation, Matrixsynthese, Apoptose) bei glatten Gefäßmuskelzellen, Fibroblasten, Tumorzellen, Makrophagen und Sternzellen.
**Entzündungs- und Sepsiszustände schwerkranker Patienten**. Es sollen klinisch-chemische Parameter ermittelt werden, die eine möglichst frühzeitige Vorhersage drohender entzündlicher und septischer Prozesse bei schwerkranken Patienten erlauben. Kooperationen mit den Universitätskliniken Rom, Bern, Magdeburg und Helsinki (PCT-Multicenterstudie). In einem Verbundprojekt mit der Abteilung Chirurgie III sollen klinisch-chemische Marker, welche unmittelbar nach Traumatisierung freigesetzt werden, als frühe Indikatoren für mögliche Spätkomplikationen ermittelt werden. Finanziert durch Fraunhofer Gesellschaft.
**Die Bedeutung der Glykosylierung für die Funktion humaner Lymphozyten:** Untersuchung des Glykosylierungsmusters von humanen Lymphozyten. Zur Analytik der Membransialoglykane wurden neue durchflusszytometrische Techniken sowie ein rekombinantes Lektin-IgG-Fusionsprotein (CD22-IgG) und carbohydratspezifische monoklonale Antikörper eingesetzt.
Kooperationspartner: DKFZ Heidelberg, Abt. Tumorimmunologie. DFG-Einzelprojektförderung.
**Einfluss synthetischer Carbohydrate auf die Funktion des zellulären Immunsystems:** Untersuchungen zum aktivierenden oder inhibierenden Einfluss natürlicher Poly- und Oligosaccharide auf zelluläre Funktionen des Immunsystems im Gastrointestinaltrakt. Ziel ist ein Einsatz immunmodulierender Saccharide als "functional food". Analyse der Wirkung auf Phagozytoseaktivität von Makrophagen und Neutrophilen Granulozyten mittels Durchflusszytometrie.
Kooperation mit DKFZ Heidelberg und Südzucker AG. BMBF-Verbundprojekt.
**Konventionelle und quantitative "real time" – PCR:** Die Methode dient zur Analyse und Quantifizierung der mRNA-Expression bei verschiedenen abteilungsinternen Forschungsprojekten als auch bei Kooperationsprojekten mit anderen Abteilungen des Universitätsklinikums Ulm.
**Spurenelementanalytische Untersuchungen:** Diese konzentrieren sich auf toxische und allergene Potentiale von Schwermetallspuren, u.a. Quecksilberkontamination. Umfangreiche Untersuchungen der Zusammensetzung der ”für langes Leben” eingesetzten, sogenannten Juwelenpillen der tibetischen und ayurvedischen Medizin. Erforschung der Qualität der Spurenelementversorgung im Bereich der Standardspurenelemente Zink, Kupfer, Eisen. Studien zu genetisch bestimmten Stoffwechselerkrankungen vor allem des Eisenstoffwechsels.
**Einfluss von niederenergetischem Ultraschall auf zelluläre Funktionen:** Durch Zellkulturexperimente wird untersucht, über welche biochemischen Mechanismen niederenergetischer Ultraschall die Zellaktivierung stimuliert.
Kooperation mit der Abteilung Unfallchirurgie der Univ. Klinik Ulm. Drittmittelgefördert durch Industie (Smith&Nephew).
**Kompetenzzentrum für Biomaterialien:** Quantitative Analyse von klinisch-chemischen und biochemischen Parametern aus Blut und Gelenkpunktat als Indikatoren für die Vorhersage von Komplikationen nach Fremdmaterialimplantationen.

Kooperationsprojekte:

**Chirurgie I:** Apoptosenachweise bei Azinuszellen (TUNEL-Test, Apo2.7-Färbungen, Annexin-V-Bindung, DNA-Leiter, Caspase-3-Aktivität, Fettsäurenanalytik); Messung von Fettsäure-Äthyl-Estern, Isolierung und Bereitstellung von VLDL.

**Kinderklinik:** Apoptosefärbungen (TUNEL-Test, Apo2.7-Färbungen, Annexin-V-Bindung). Immunhistologie von Kollagen, Fibronektin, sm-α-Aktin aus Leberbiopsiematerial v. Patienten mit Thallasämie, Oxy-Blot: Western-Blot (Lymphozyten).

**Abt. Innere Medizin II:** Immunfluoreszenz v. Fibronektin, Kollagen I, Kollagen III bei kult. Lungenfibroblasten und quantitative Messung von c-Fibronektin u. Kollagen I aus Zellkulturüberstand. Zymographien zum Nachweis von Metalloproteinasen.

**Abt. Nuklearmedizin:** Apoptosefärbungen (TUNEL-Test, Apo2.7-Färbungen, Annexin-V-Bindung) und Durchflusszytometrie (TUNEL-Test, Annexin-V-Bindung)

**Abt. Virologie:** Immunfluoreszenz v. Fibronektin, Kollagen I, Kollagen III bei kult. SMCs und Fibroblasten und quantitative Messung von c-Fibronektin u. Kollagen I aus Zellkulturüberstand. Apoptosefärbungen (TUNEL-Test, Apo2.7-Färbungen, Annexin-V-Bindung). Zymographie zum Nachweis von Matrixmetalloproteinasen. Monozytenisolierung und Bereitstellung von Makrophagen und Schaumzellen. Isolierung und Bereitstellung von LDL und VLDL.

**Abt. Mikrobiologie:** Apoptosefärbungen (TUNEL-Test, Apo2.7-Färbungen, Annexin-V-Bindung) bei verschiedenen kultivierten Zellen nach Legionella-Infektion. TUNEL-Test an Lungengewebe der Maus (nach Legionella Infektion)

**Urologie:** Apoptosefärbungen (TUNEL-Test, Apo2.7-Färbungen, Annexin-V-Bindung) bei Prostata-Karzinomzellen. Messung von PSA, fr. PSA und α1-Mikroglobulin (im Urin) zur Ermittlung der PSA-Kinetik.

**Abt. Innere Med. I:** Messung von α2-Makroglobulin der Ratte; Messung von Prostaglandinen (RIA). Immunhistologie Maus-Pankreas: Fibronektin, Kollagen I, Kollagen III, sm-α-Aktin und Desmin.

**Unfallchirurg. Forschung:** Immunfluoreszenz v. Fibronektin, Kollagen I, Kollagen III bei kult. Osteoblasten und Fibroblasten und quantitative Messung von c-Fibronektin u. Kollagen I aus Zellkulturüberstand.

Dissertationen

1996 **Stimm, Petra:** Anwendbarkeit von Vollblutproben auf den Reagenzträger-Plättchen des Analysensystems Kodak Ektachem.

**Chen, Tianjun:** Regulation der Betainsynthese in der Niere.

**Langer, Johannes:** Untersuchungen über instrumentelle Atemgasanalysen (Datex Deltatrac) in vitro sowie in vivo.

**Schüftan, Guido:** Untersuchungen zur Interaktion zwischen dem akute-Phase-Protein a-2-Makroglobulin und dem fibrogenen Mediator Transforming growth faktor ß1: Auswirkungen auf die de-novo-Matrixsynthese und Proliferation von Fettspeicherzellen **(summa cum laude).**

1997 **Ellenrieder, Volker:** Pharmakologische Untersuchungen zur peripheren 5'Dejodination von reversem Trijodthyronin in einem in-vitro-Versuchsmodell der menschlichen Leber.

**Küchle, Monika:** Untersuchungen zur chromatographischen Bestimmung von Cyclosporin A und seiner Metabolite in Vollblut. Einsatz eines optimierten und evaluierten Bestimmungsverfahren bei Patienten nach Knochenmarktransplantation zur Untersuchung der Auswirkungen von Cyclosporin A und seiner Metabolite auf die Freisetzung von Endothelin.

**Müller, Irene:** Untersuchungen zur extrakorporalen Perfusion von Schweineleber bei Raumtemperatur: Harnstoff und Ammoniak als Indikatoren geeigneter Perfusionsbedingungen.

**Liu, Naifeng:** Role of Advanced Glycosylation End Products (AGFs) in Pathogenesis of Hepatic and Pancreatic Fibrosis in Diabetes Mellitus.

**Schuh, Stephan:** Untersuchungen zur extrakorporalen Perfusion von Schweinelebern bei Raumtemperatur: Mitochondrienmorphometrie zur Evaluierung von In-Vitro-Vitalitätsparametern und Fettsäurenchromatographie im Perfusat nach Lipidzugabe.

**Zorn, Ulrike:** Kapillarelektrophoretische Differenzierung von Lipoproteinen.

1998 **Busche, Salvatore:** Proteindiagnostik aus Urinproben mit vollautomatisierbarer instrumenteller Analytik.

**Jöchle, Wolfgang:** Untersuchungen zum Quecksilber - Analytik und neurologische Auswirkungen.

**Lenich, Andreas:** Untersuchungen zur Endothelin-Sekretion aus kultivierten koronaren glatten Muskelzellen und Endothelzellen und zu den Endothelin-Plasmakonzentrationen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.

**Matuschek, Christiane:** Untersuchungen zu den freien Aminosäuren in Plasma und Ovarial-Follikelflüssigkeit von Frauen, die sich einer In-vitro-Fertilisation unterziehen.

1999 **Celik, Engin:** Beobachtungen zu den Migrationseigenschaften von oxidierten low-density Lipoproteinen in der Kapillarisotachophorese.

**Werner, Andreas:** Einfluss kolloidaler Volumenersatzmittel nach Langzeitapplikation auf die plasmatische Gerinnungsfunktion - Vergleich von HAES 200 000/05 6% und Humanalbumin 5 % als kolloidaler Volumenersatz in der perioperativen Phase großer urologischer Eingriffe.

2000 **Bergmann, Winfried:** Studie zur quantitativen Charakterisierung von akuten metabolischen Veränderungen nach schmerzhaften Ereignissen - Untersuchung von Patienten mit schmerzhaftem Myokardinfarkt.

**Adrion, Thomas:** Qualitätskontrolle der Plättchenzählung an thrombozytopenischen Blutproben.

**Fischer, Dietmar:** Laktatkinetik nach supramaximalem Belastungstest während 4-wöchiger Höhenakklimatisation auf 4850 m Höhe - Deutsch-Pakistanische Medizinische Forschungsexpedition Karakorum.

**Luo, Rong:** Effect of Advanced Glycosylation End Products on Endothelin-1 and Extracellular Matrix Synthesis in Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells.

**Zhao, Jinshun:** Sensitivity and Specificity of Different Methods to Demonstrate Apoptosis in Adherent Cells.

**Schneider, Eric:** Morphologische und biochemische Charakterisierung pankreatischer Sternzellen - Identifizierung polypeptidartiger Wachstumsfaktoren als fibrogene Mediatoren dieser Zellen.

**Kandenwein, Julia:** Nachweis einer autokrinen Stimulation der extrazellulären Matrixsynthese bei kultivierten humanen pankreatischen Sternzellen über TGFß1.

**Luttenberger, Thomas:** Thrombozytäre Wachstumsfaktoren stimulieren Proliferation und Matrixsynthese pankreatischer Sternzellen: Ein Beitrag zur Pathogenese der chronischen Pankreatitis.

Habilitationen:
Dr. med. Cornelia Haug (Fachgebiet: Innere Medizin): "Untersuchungen zur Freisetzung natriuretischer Peptide in Abhängigkeit von kardialen Füllungsdrucken und zur Veränderung der Plasmakonzentrationen natriuretischer Peptide bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz."
Dipl.-Chem. Dr. med. Dr. rer. nat. Klaus P. Kohse (Fachgebiet: Klinische Chemie / Pathobiochemie): "Wirkungsmechanismen, Analytik und Pathobiochemie von Peptiden aus der ANP-Familie."

Preise:
1997 Zorn, Ulrike**:** Preis der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin

Publikationen:

[1] Bachem MG, Schneider E, Groß HJ, Weidenbach H, Schmid R, Menke A, Siech M, Beger H, Grünert A, Adler G. Identification, Culture, and Characterization of Pancreatic Stellate Cells in Rats and Humans. Gastroenterology 1998; 115: 421-432

[2] Bachem MG, Wendelin D, Schneiderhan W, Haug C, Zorn U, Gross HJ, Schmid-Kotsas A, Grünert A. Depending on their concentration oxidized low density lipoproteins stimulate extracellular matrix synthesis or induce apoptosis in human coronary artery smooth muscle cells, Clin Chem Lab Med 1999; 37: 319-326

[3] Bergler W, Riedel F, Schwartz-Albiez R, Groß HJ, Hörmann K. A new histobiochemical method to analyze sialylation on cell-surface glycoproteins of head and neck squamous-cell carcinoma, Eur Arch Otorhinolaryngol 1997; 254: 437-441

[4] Bergler W, Adam S, Groß HJ, Hörmann K, Schwartz-Albiez R. Age-dependent altered proportions of tonsillar lymphocytes subpopulations, Clin Exp Immunol 1999; 116: 9-18

[5] Bergmann M, Groß HJ, Abdelatty F, Möller P, Jaeken J, Schwartz-Albiez R. Abnormal surface expression of sialoglycans on B-lymphocyte cell lines from patients with carbohydrate deficient glycoprotein syndrome I A (CDGS I A), Glycobiology 1998; 8: 963-972

[6] Brändle W, Hautmann O, Bachem MG, Kleinschmidt K, Gottfried HW, Grünert A, Hautmann RE. Serum half-life time determination of free and total prostate-specific antigen following radical prostatectomy -a critical assessment-. Urology 1999; 53: 722-730

[7] Engel A, Steinbach G, Kern P, Kern WV. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8, Scand J Infect Dis 1999; 31: 185-189

[8] Franz AR, Steinbach G, Kron M, Pohlandt F. Reduction of unnecessary antibiotic therapy in newborn infants using interleukin-8 and C-reactive protein as markers of bacterial infections. Pediatrics 1999; 104: 447-453

[9] Franz AR, Kron M, Pohlandt F, Steinbach G. Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 666-671

[10] Gansauge F, Steinbach G, Gansauge S, Müller J, Grünert A, Poch B, Schoenberg MH, Beger HG. Prognostic significance of soluble Interleukin-2 Receptor-$\alpha$ in pancreatic cancer. Cancer Letters 1998; 134: 193-199

[11] Gebhard F, Pfetsch H, Steinbach G, Strecker W, Kinzl L, Bruckner UB. Is interleukin 6 an early marker of injury severity following major trauma in humans? Arch Surg-Chicago 2000; 135: 291-295
[12] Gress TM, Menke A, Bachem MG, Müller-Pillasch F, Ellenrieder V, Weidenbach H, Wagner M, Schmid RM, Adler G. Extracellular matrix and pancreatic diseases. Digestion 1998; 59: 625-637 (Review)
[13] Groß HJ, Merling A, Moldenhauer G, Schwartz-Albiez R. Ecto-Sialyltransferase of human B lymphocytes reconstitutes differentiation markers in the presence of exogenous CMP-N-acetyl-neuraminic acid. Blood 1996; 87: 5113-5126
[14] Haug C, Voisard R, Lenich A, Baur R, Höher M, Osterhues H, Hannekum A, Vogel U, Mattfeldt T, Hombach V, Grünert A. Increased endothelin release by cultured human smooth muscle cells from atherosclerotic coronary arteries. Cardiovasc Res 1996; 31: 807-813
[15] Haug C, Koenig W, Hoeher M, Kochs M, Hombach V, Gruenert A, Osterhues H. Direct enzme immunometric measurement of plasma big endothelin-1 concentrations and correlation with indicators of left ventricular function. Clin Chem 1998; 44: 239-243
[16] Haug C, Voisard R, Baur R, Hannekum A, Hombach V, Gruenert A. Effect of diltiazem and verapamil on endothelin release by cultured human coronary smooth muscle cells and endothelial cells. J Cardiovasc Pharmacol 1998; 31 (Suppl 1): S388-S391.
[17] Haug C, Grill C, Schmid-Kotsas A, Gruenert A, Jehle PM. Endothelin release by rabbit proximal tubule cells: Modulatory effects of cyclosporine A, tacrolimus, HGF and EGF. Kidney Int 1998; 54: 1626-1636
[18] Haug C, Linder TM, Schmid-Kotsas A, Hetzel S, Ernst F, Gruenert A, Jehle PM. Inhibitory effect of EGF and HGF on endothelin-1 release by rabbit proximal tubule cells. J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36 (Suppl 1): S248-S251
[19] Haug C, Schmid-Kotsas A, Zorn U, Bachem MG, Schuett S, Gruenert A, Rozdzinski E. Hepatocyte growth factor is up-regulated by low density lipoproteins and inhibits endothelin-1 release. Am J Physiol 2000; 279: H2865-H2871
[20] Kelm S, Brossmer R, Isecke R, Groß HJ, Strenge K, Schauer R. Functional groups of sialic acids involved in binding to siglecs (siaload-hesins) deduced from interactions with synthetic analogues. Eur J Biochem 1998; 255: 663-672
[21] Kratzer W, Kächele V, Mason RA, Hill V, Hay B, Haug C, Adler G, Beckh K, Muche R. Gallstone prevalence in Germany. The Ulm gallbladder stone study. Digest Dis Sci 1998; 43: 1285-1291
[22] Liptay S, Bachem MG, Häcker G, Adler G, Debatin KM, Schmid RM. Inhibition of nuclear factor kappa B and induction of apoptosis in T-lymphocytes by sulfasalizine. Br J Pharmacol 1999;128: 1361-1369
[23] Luttenberger T, Schmid-Kotsas A, Menke A, Siech M, Beger H, Adler G, Grünert A, Bachem MG. Platelet Derived Growth Factors Stimulate Proliferation and Extracellular Matrix Synthesis of Cultured Human Pancreatic Stellate Cells. Lab Invest 2000; 80: 47-55
[24] Maier S, Reich E, Martin R, Bachem M, Altug V, Hautmann RE, Gschwend JE. Tributyrin induces differentiation, growth arrest and apoptosis in androgen-sensitive and androgen-resistant human prostate cancer cell lines. Int J Cancer 2000; 88: 245-251
[25] Müller-Pillasch F, Menke A, Yamaguchi H, Elsässer HP, Bachem M, Adler G, Gress TM. TGFbeta and the extracellular matrix in pancreatitis. Hepatogastroenterology 1999; 46:1361-1369 (Review)
[26] Prestel R, Storck M, Pooth R, Steinbach G, Hammer C, Abendroth D. Na-K/2Cl transproter inhibition for reduction of postischemic kidney failure tested in autologus reperfusion. Transpl Int 1996; 9: 437-441
[27] Rau B, Steinbach G, Gansauge F, Mayer JM, Grünert A, Beger HG. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis and acute pancreatitis. Gut 1997; 41: 832-840
[28] Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. Serum Amyloid A versus C-reactive Protein in Acute Pancreatitis. Clinical Value of an Alternative Acute-Phase Reactant. Crit Care Med 2000; 28 : 736-742
[29] Rau B, Steinbach G, Baumgart K, Gansauge F, Grünert A, Beger HG. The Clinical Value of Procalcitonin in the Predication of Infected Necrosis in Acute Pancreatitits. Intens Care Med 2000; 26:159-164
[30] Roelcke D, Hack H, Kreft H, Groß HJ. α2,3-specific desialylation of human red cells: effect on the autoantigens of the Pr, Sa and Sia-l1, -b1, -lb1 series. Vox Sang 1998; 74: 109-112
[31] Schmid-Kotsas A, Gross HJ, Menke A, Weidenbach H, Adler G, Siech M, Beger H, Grünert A, Bachem MG. LPS-activated macrophages stimulate the synthesis of collagen type I and c-fibronectin in cultured pancreatic stellate cells. Am J Pathol 1999; 155: 1749-1758
[32] Schüftan G, Bachem MG. α2-macroglobulin reduces paracrine and autocrine stimulated extracellular matrix synthesis of cultured hepatic stellate cells. Eur J Clin Invest 1999; 29: 519-528
[33] Schwartz-Albiez R, Groß HJ, Bergler W, Moldenhauer G. Identification and cellular expression of sialic-acid-dependent epitopes recognized by Workshop B-cell panel mAb. In: Leucocyte Typing VI (T. Kishimoto et al., Eds), Gharland Publishing , 1997: 173-175

[34] Steinbach G, Grünert A. Procalcitonin – a new indicator for bacterial infections. Exp Clin Endocr Diab 1998; 106: 164-167
[35] Strecker W, Gebhard F, Rager J, Brückner UB, Steinbach G, Kinzl L. Early Biochemical Characterization of Soft-Tissue Trauma and Fracture Trauma. J Trauma 1999; 47: 358-364
[36] Trautmann M, Heinemann M, Moricke A, Seidelmann M, Lorenz I, Berger D, Steinbach G, Schneider M. Endotoxin release due to ciprofloxacin measured by three different methods. J Chemother 1999; 11: 248-254
[37] Vater M, Kniep B, Groß HJ, Claus C, Dippold W, Schwartz-Albiez R. The 9-O-acetylated disialosyl carbohydrate sequence of CDw60 is a marker on activated human B-lymphocytes. Immunol Lett 1997; 59: 151-157
[38] Wabitsch M, Blum WF, Heinze E, Muche R, Haug C, Mayer H, Teller W. Insulin-like growth factors and their binding proteins before and after weight loss and their associations with hormonal and metabolic parameters in obese adolescent girls. Int J Obesity 1996; 20: 1073-1080
[39] Weidenbach H, Lerch MM, Turi S, Bachem M, Adler G. Failure of a prolyl 4-hydroxylase inhibitor to alter extracellular matrix during experimental pancreatitis. Digestion 1997; 58: 50-57
[40] Weidenbach H, Leitz S, Nüssler A, Dikopoulos N, Bachem M, Butterschön K, Reinshagen M, Beger H, Adler G, Schmid R. Disturbed secretion and cytochrome P-450 function during the acute state of experimental colitis in rats. J Hepatol 2000; 32: 708-717
[41] Wellinghausen N, Jöchle W, Reuter S, Flegel WA, Grünert A, Kern P. Zinc status in patients with alveolar echinococcosis is related to disease progression. Parasite Immunol 1999; 21: 237–241
[42] Wellinghausen N, Kern WV, Jöchle W, Kern P: Zinc serum level in human immunodeficiency virus-infected patients in relation to immunological status. Biol Trace Elem Res 2000; 73: 139–149
[43] Willging S, Keller F, Steinbach G. Specifity of cardiac Troponins I and T in renal disease. Clin Chem Lab Med 1998; 87-92
[44] Zorn U, Wolf Ch, Wennauer R, Bachem MG, Grünert A. Separation of Lipoproteins by Capillary Isotachophoresis Combined with Enzymatic Derivatisation of Cholesterol and Triglycerides. Electrophoresis 1999; 20: 1619-1626

# Neurochirurgische Klinik der Universität Ulm

## Prof. Dr. H.-P. Richter

## PD Dr. G. Antoniadis

**PD Dr. V. Braun, PD Dr. S. Rath** (bis Juli 2000)

1. *Stichworte: Multimodale Neuronavigation, funktionelle Kernspintomographie, Positronenemissionstomographie*

Projektbeschreibung:
Die operative Entfernung von bestimmten gutartigen Gehirntumoren (sogenannten Gliomen) ist oft schwierig, da sie sich optisch vom gesunden Gehirn kaum unterscheiden. Noch schwieriger wird es, wenn der Tumor in wichtigen Funktionsgebieten (Bewegungszentrum, Sprachzentrum, Kurzzeitgedächtnis) liegt. Folgen können Funktionsstörungen und eine inkomplette Tumorentfernung sein. Das Sprachzentrum kann bislang nur geschont werden, wenn man den Patienten in wachem Zustand operiert und die Sprache während der Operation testet. Dies ist für den Patienten belastend. Das Kurzzeitgedächtnis kann bislang überhaupt noch nicht überwacht werden.
Mit geeigneten Testaufgaben kann man seit einiger Zeit mit der sog. funktionellen Kernspintomographie (fMRT) individuell für jeden Patienten Bewegungs-, Sprach- und Kurzzeitgedächtniszentren als Bild darstellen. Weiterhin haben Tumorzellen einen etwas anderen Stoffwechsel als normale Gehirnzellen. Dies macht man sich bei der Positronenemissionstomographie (PET) zu Nutze. Dabei wird ein schwach radioaktiver Eiweißstoff gegeben (Strahlenbelastung nicht größer als bei der Computertomographie). Dieser reichert sich besonders im Tumor an, welcher damit besser sichtbar wird.
Der Gehirnchirurg kann diese ganze Information aber nur dann sinnvoll nutzen, wenn alle unterschiedlichen Bildmodalitäten zu einem 3D-Gesamtbild zusammengeführt werden und diese Informationen während der OP in Echtzeit auf das Patientengehirn übertragen werden. Dies ist uns mit der multimodalen Neuronavigation gelungen.
Projektleiter: PD Dr. V. Braun, Prof. Dr. H.-P. Richter

Finanzierung der Forschungsprojekte: ZAKF, Universität Ulm
Kooperationen:
Prof. Dr. med. S.N. Reske, Nuklearmedizinische Klinik der Universität Ulm
Prof. Dr. H.-J. Brambs, Radiologische Klinik der Universität Ulm

*2. Stichworte: zervikale Bandscheibenoperationen, zervikale Implantate*

Projektbeschreibung: prospektive Vergleichsstudie zwischen Titan- und PEEK-Cages
Projektleiter: Dr. W. Börm, Prof. Dr. H.-P. Richter, Mitwirkende: Dr. K. Mohr, Dr.. E. Kast

*3. Stichworte: Hydrozephalus, Shuntoperationen, Shuntpflichtigkeit*

Projektbeschreibung: Resistance to outflow - Messungen als Prädiktoren der Shuntpflichtigkeit in Patienten mit Subarachnoidalblutung oder intraventrikulärer Blutung
Projektleiter: Dr. W. Börm, Prof. Dr. H.-P. Richter, Mitwirkende: Dr. E. Kast, Herr J. Engelke, Herr R. König, Herr F. Hübner

Dissertationen:
1997 Soliman Nabil: Langzeitergebnisse der Schmerztherapie durch Koagulation der Hinterwurzeleintrittszone im Rückenmark (DREZ-Operation) bei Schmerzen nach zervikalem Wurzelausriss, Plexus brachialis Läsionen, Querschnittslähmung und postherpetischer Neuralgie
2000 Heerma, Heike: Einfluss der mikroneurochirurgischen Operation bei Akustikusneurinom auf dessen Symptome Schwindel und Tinnitus
2000 Jäckle Jürgen: Die Behandlung traumatischer Armplexusläsionen
2000 Weisel Ingo: Ergebnisse der endoskopischen Operation nach Agee zur Behandlung des Karpaltunnelsyndroms. Eine prospektive Studie
2000 Feroudj Hermann Josef: Ergebnisse der instrumentierten posterioren lumbalen interkorporellen Fusion bei degenerativen Instabilität der Lendenwirbelsäule
2000 Klett Sabine: Vergleich zwischen H2-Rezeptorblockade und antimuskarinischer Therapie zur Stressulkus-Prophylaxe – Eine prospektive Studie

Habilitationen:
1996 Rath Stefan: Das Pharmako-EEG als prognostischer Parameter bei akuten intrakraniellen Läsionen
1997 Braun, Veit: Einfluss von Temperatur, Druck und der autochthonen Durchblutung des N. cochlearis auf den Gehörerhalt bei Akustikusneurinomoperation
1998 Antoniadis Gregor: Nervenregeneration nach Transplantation autologer Skelettmuskelinterponate und ihr Vergleich mit herkömmlichen autologen Interponaten
2000 Oberle Joachim: Intraoperative Elektrophysiologie bei Läsionen peripherer Nerven

Preise:
Kretschmer Thomas: Travel fellowship award of the Peripheral Nerve Society or the abstract ”Structural Differences between painful and non-painful neuroma-new experimental aspects from human neuromas” PNS Meeting Tirol, Austria, September 8-12,2000

Symposien/Konferenzen:
Kurs I – Läsionen peripherer Nerven (Kompressionssyndrome) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Günzburg, 11.-13. März 1999
Kurs II – Läsionen peripherer Nerven (traumatische Nervenläsionen, Nerventumoren) im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie, Günzburg, 11.-13.. März 2000
Neurochirurgisch-Neurologisch-Neuroradiologisches Kolloquium (vierteljährlich), Günzburg seit September 1998

# Emeriti

## Prof. Dr. em. H. Heimpel

Stichworte: 1. Chronische myeloproliferative Erkrankungen 2. Kongenitale dyserythropoietische Anämien 3. Medizinische Ausbildung und Theorie der Medizin

1. Ziel: Erkenntnisse zur Epidemiologie und Prognose der chronischen myeloproliferativen Erkrankungen (c-MPD) durch retrospektive Analyse von Verlaufsdaten Ulmer Patienten von 1970 bis 2000, als Basis für ein vertieftes Verständnis der Pathogenese und für die Wirksamkeit früherer und heutiger Therapiestrategien. Kooperation mit Molekulargenetikern und klinischen Studiengruppen. 2. Ziel: Sammlung und Analyse von Daten zur Epidemiologie und Prognose der kongenitalen dyserythropoietische Anämien (CDA), um evidenzbasierte klinische Entscheidungen bei diesen seltenen Erbkrankheiten der Blutbildung zu ermöglichen. Da ich diese Krankheitsgruppe 1966-1970 als erster definieren und beschreiben konnte, verfüge ich über die meisten Kontakte zu Familien mit CDA im deutschen Sprachgebiet. Ein seit 1995 in Ulm aufgebautes Register enthält Verlaufsdaten früherer und neuerkannter Familien oder Individuen mit CDA, deren Schicksal in Zusammenarbeit mit pädiatrischen und internistischen Hämatologen prospektiv verfolgt wird. Zellen von Probanden und ihrer Verwandten werden mit Hilfe intra- and extramuraler Zusammenarbeit untersucht, um die genetische Basis dieser Erbkrankheiten aufzuklären. 3. Ziel: Aufgrund von Überlegungen und empirischer Daten zur Entwicklung von Strategien der curricularen und technischen Entwicklung der medizinischen Ausbildung und der ärztlichen Entscheidungsfindung beizutragen.

[1] Heimpel H. The present state of pathophysiology and therapeutic trials in polycythemia vera. International Journal of Hematology 1996; **64:** 133-65.
[2] Heimpel H, Allan NC, Baccarani M *et al.* Current controversies on the role of interferon-alpha for therapy of chronic myeloid leukemia. Bone marrow transplantation 1996; **17 Suppl 3:** S39.
[3] Gale RP, Hehlmann R, Zhang MJ *et al.* Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. Blood 1998; **91:** 1810-9.
[4] Heimpel H, Seifried E. Thrombozytenbildungs- und Verteilungsstörung: Thrombozytosen und Thrombozytopenien. In: Müller-Berghaus G, Pötsch B, eds. Hämostaseologie. Heidelberg: Springer, 1998; 41-52.
[5] Heimpel H, Maier K, Kohne E. Kongenitale dyserythropoietische Anämien: Klinisches Bild und neue Erkenntnisse zu Epidemiologie, Pathogenese und Behandlung. Monatschrift für Kinderheilkunde 1999; **147:** 992-9.
[6] Heimpel H. Medizinische Ausbildung und die neuen Informationsmedien. In: Kaltenborn F, ed. Informations- und Wissenstransfer in der Medizin. Frankfurt: Vittorio Klostermann, 1998; 486-505.
[7] Heimpel H, Lüftner D, Porzsolt F. Die Analyse ärztlicher Entscheidungen: Entscheidungsanalyse und Evidence Based Medicine. In: Fischer MR, Bartens W, eds. Evicence Based Medicine. Goettingen: Verlag Hans Huber, 1999; 53-84.

Finanzierung der Forschungsprojekte: Deutsche CML-Studien, Albrecht-Kleinschmidt- Stiftung, Robert – Bosch-Stiftung, Andere

Projektpartner: Abt. Inn. Medizin III der Medizinischen Universitätsklinik Ulm (Prof. Dr. H. Döhner),
Prof. H. Pahl, Freiburg ( C-MPD); Prof. S. Wickramasinghe, A. Iolascon, H. Tamary, J. Delaunay, JL. Vives-Corrons ( GB, It, Israel, FR, Esp), Prof. Dr. E. Kohne, Universitätskinderklinik Ulm (CDA)

Symposien/Konferenzen: International Workshop on Congenital Dyserythropoietic Anemia, Villa Vigoni, Loveno di Menaggio (Como), Italy (With S. Wickramasinghe, A. Iolascon), May 16 – 19, 1999

# Index

## 3

3D-Sonographie 88

## A

Abstraktion 155
Abwehrlage 204
Achillessehnenversorgung 82
Acromioclaviculargelenkssprengung 82
Adhäsionsmoleküle 107
adhäsive Verbundsysteme 158
Adipositaschirurgie 68
adjuvante Chemotherapie 68
adjuvante Radiochemotherapie 68
Adrenalin 94
Affektive Erkrankungen 146
Agrikultur 210
Akrosomenreaktion 110
Aktin-Zytoskelett 20
akustisch evoziertes Potential 93
akustische Rhinometrie 129
akute Pankreatitis 68
Akute Pankreatitis 39
Albanien 211
Alkoholverteilung 189
Alleldifferenzen 60
Allergie 129, 197
allogen 74
allogene Blutstammzelltransplantation 53
Alltagsstress und chronische Kopfschmerzen 98
Altersbezogene Makulopathie 127
Ambient und Humanbiomonitoring 204
Amphibien (Xenopus) 24
Analgesie 98
Anästhesie 98
Anästhetika 92, 93
Anden 210
Aneuploidie 163
Aneurysmen 74
angeborene humane Defekte des Immunsystems 60
Angiogenese 45, 86
antimikrobielle Aktivität 158
antimikrobielle Therapie 56
Aortenisthmustenose 121
Apoptose 185
Apoptoseinduktion 88
Apoptosis 141
Arbeitsbelastung und Gratifikationen 28
Arbeitshygiene 204
Arbeitsplatzepidemiologie 34
Armut 31
arterielles Remodeling 45
Arteriogenese 45
Arthritis 20
Arthrofibrose 82
Arthrose 179, 184
Arthrosemodelle 179
Artikulatorjustierung 162
Arzneimittel 155
Arzt-Patient-Beziehung 31
ästhetische Zahnheilkunde 158
Atemkondensat 45
Atherogenese 45
Atherosklerose 193
auditive und visuelle Wahrnehmung 148
auditive Wahrnehmung 136
auditive Wahrnehmungsstörung 129
Aufmerksamkeit 148
Aufmerksamkeitsdefizitsyndrom 123
Austauschfaktoren 20
auto- und fremdaggressi-ves Verhalten 146
Autoimmunität 39
Aymara-Indianer 210
Azetylsalizylsäure 108

## B

B und T Lymphopoese 20
Bandscheibe 220
Beckenendlage 108
Behandlungselemente 164
Beinachse 80
Bektashi 211
Belastungs-EKG 93
Belastungs-Kardiokymographie 93
Benutzerschnittstellen 155
Beschichtungen 220
Bestimmung von Steroiden mittels Isotopenverdünnung / Gaschromatographie- Massenspektrome-trie 120
Betriebliche Gesundheitsförderung 28
Bevölkerungsgeschichte 211, 212
Bewegungsmuster 84
Beziehungsmuster 151
Bifidusbakterien 124
bildgebende Methoden 148
Bildgebung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen 138
Bildgebung bei Erkrankungen des biliären Systems und der Bauchspeicheldrüse 138
Bildverarbeitung 148
Biokompatibilität 158, 164, 220
Biomathematische Modelle der Hämopoese 208
Biomechanik 164
Biometrie 37
Bispectral Index 93
Blähmanöver 124
Blasenkarzinom 216
Blutgerinnungsfaktor XIII 86
Blutkomponenten- und Stammzellpräparation 60
Blutprodukte 60
Blutstammzelltransplantation 60
Bluttransfusion 124
Blutzellbildung 204
Bolivien 210
BRCA1/ 102

## C

Cadherin-5 107
Cadherine 24, 39

Cages 220
Calcaneusfrakturen 82
Carotisstenosen 74
Catecholamine 20
Chemoperfusion 74
Chlamydia 199
Chloridleitfähigkeit 9
Choledochuskarzinom 68
Chondrozyten 7
Chorioallantoismembran 129
Choriocapillaris 127
Chromosomen 163
chronisch entzündliche Darmerkrankungen 185
Chronische myeloproliferative Erkrankungen 235
chronische Pankreatitis 68, 185
chronisch-obstruktive Lungenerkrankung 45
Chronobiologie 111
Clamp-repair 74
Cochlearimplantat 129
Colitis 39
Comet Assay 129
computergestützte Psychopathometrie 148
Computernavigation 179
Computertomografie 220
Computerunterstützte Chirurgie 220
CPAP 135
C-reaktives Protein 45
Cytochrom P450 20
C-Zell Karzinom 39

## D

Datenbanksystem für Strahlenunfall-Kasuistik 208
datenbasierte, multimediale Informationssysteme 86
Datenbasis 52
Defekte und Modulation der Apoptose bei onkologischen, hämatologischen immunologischen und lymphoproliferativen Erkrankungen sowie der Knochenmarktransplantation 114
Defibrillationsschwellen 86
Defibrillatortherapie 45
Degradation 220
Demenz 148
dendritische Zellen 60, 129
Denervation 84
Dentinbonding 158
Depression 148
Detoxifikationsenzyme 129
Diabetes mellitus 52
Diabetes Mellitus 39
Diagnostik und Therapie des Strahlensyndroms 208
Diagnostik von Teilleistungsstörungen 123
Diagnostik, Therapie, Epidemiologie und Prävention der Hämoglobinopathien 114
Didaktik 7
Differenzierung 3
digitale Röntgenbildverarbeitung 179
DNA-Chip 39
DNA-Gehalt 163
DNA-Methylierung 216
DNA-Mikrosatelliten 189
DNA-Rekombination im Immunsystem 197
DNA-Reparatur und Krebs 216
Dobutamin 94
Dokumentationssysteme 37
Dopexamin 94
Doppler 45, 92
Dopplersonographie 102
dreidimensionale Matrix 179
dreidimensionale Rekonstruktion 7
Druckstress 185
Durchflusszytometrie 93
Durchflusszytophotometrie 163
dynamische Mutationen 216
Dynamische Okklusion 162

## E

Echinococcus multilocularis-Infektion 56
Echinokokkose 56
Echokardiographie 45
Ehlers-Danlos Syndrom 216
Einwachsverhalten 179
Eisensupplementierung 124
Electromyography 81
Elektroenzephalogramm 93
Elektroenzephalographie 148
Elektromyographie 81
Elektromyographie nach Kniegelenksoperation 82
Elektrophysiologie 45
ELISA 93
Elispot-Assay 129
Embryonalentwicklung 24
Embryonaltoxikologie 110
Emotion 155
Emotionen 148
Emotionstheorie 31
Enantiomere 20
Endodontologie 158
endokrine Inselzell-Antigene 39
Endoprothesen 179
endovaskuläre Brachytherapie 143
Entwicklung 3
Entwicklungsgenetik 216
Entzündliche Nervenkrankheiten 9
Entzündungsmediatoren 68
Epidemiologie 45, 60, 179
Epidemiologische Methoden 34
Epidurale Anästhesie/Analgesie 98
Epilepsien 12
Er:YAG Laser 127
Erbium-YAG-Laser 84
Ergonomie 204
Ernährung 124
Erstversorgung 124
erythrozytäre Antigene 60
Erythrozytenmembran 60
Essstörungen 148, 151, 157
Ethik 151
Ethylglucuronid 189
Europäisches Echinokokkose-Register 56
Evaluation von Therapiemethoden (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie) 123
evozierte Potentiale 129
Ewings Tumoren 96
exekutive Funktionen 148
experimentelle akute Pankreatitis 68
Experimentelle Radioonkologie 141
Expressionsmusteranalyse 216
extrazelluläre Matrix 39

ex-vivo 74
Ex-vivo Endotoxin 93

## F

Fächerübergreifender Unterricht 7
FACS 129
Fahrsimulationen 148
Fall-Kontroll-Studien 34
Fehlstellung 80
Femur 79
Fertilisationsrelevante Spermatozoenantigene 110
Fetale Kardiologie 121
Fetale Pulsoxymetrie 108
Fibroblastenkulturen 179
Finite Elemente 220
Finite-Elemente-Methode 164
Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung 163
Fluoreszenzmikroskopie 12
Flüssigkeitsbeatmung 124
fMRI 177
Forensische Psychotherapie- und Prognoseforschung 154
fra(X)-Syndrom 216
Frakturen 79
Frakturheilung 220
Frühgeborene 124
Füllungsrandschluss 158
funktionelle Bildgebung des Gehirns 138
funktionelle Expression 12
funktionelle Kernspintomographie 234
funktionelle und statische Positronen-Emissions-Tomographie 148
funktionelle und strukturelle Magnetresonanztomographie 148
Fura-2 104

## G

Gallensäuresekretion 39
Ganganalyse 179
Ganzkörperbestrahlung 141
Gaschromatographie-Massenspektrometrie 227
Gedächtnis 148
Gefäßdiagnostik und -intervention 138
Gehirn 3
Genetik 179
Genetik skelettaler Erkrankungen 184
Genexpression 3
Genioglossus-EMG 135
Geno- und Phänotypisierung 193
Genomevolution 216
Genotoxizität 129
Genotoxizitätstests 216
Genpolymorphismus 129
Genregulation 20, 24
gentechnische Veränderung 179
Gentherapie 60, 179, 184
Gentherapie und Hypoxämie/Ischämie induzierten Apoptose und Apoptoseresistenz 114
Gentransfer 88
Geriatrie 79
Geschlecht 3, 210
Geschlechtsdeterminierung 216
Gesellschaftlicher Wandel 211
gestielter Muskellappen 86
gesundheitsbezogenes Konsumverhalten 28
Gesundheitsinformationsdatenbanken 28
Gesundheitsorientierungen 28
Gesundheitssystemforschung 34
Gesundheitsverhalten 28, 31
Gesundheitsverhalten und Schwangerschaft 28
Glasionomerzement 158
Glaukom 127
Glia 3
Glioblastoma 141
Glukoneogenese 94
Glukose 94
G-Proteine 39
Granulozyten 93

## H

Haftfestigkeit 158
halbautomatischer Wissenserwerb 155
Hämatopoietische Stammzellen 197
hämodynamisches Monitoring 86
Hämoperfusion 74
hämopoetische/lymphopoetische Differenzierung 60
hämorrhagischer Schock 78
Hanflebensmittel 189
Harnblasenkarzinom 88
Harninkontinenz 105
Harnsteinforschung 88
Harnstoffproduktion 94
HCV 60
Heparin 82
Hepatitis 199
Hepatitis-B-Virus 193
Her2/neu 102
hereditär 88
Herpes Simplex Virus 193
Herrnhut Mission 211
Herzklappenfehler 45
Herzratenvariabilität 146
Heterologe Expression 9
Heuschnupfen 129
hGH 7
Himalaya 210
Histiozytose 96
Histologie 220
Hitzeschockproteine 86
HIV/AIDS 56
HLA-Klasse-II 60
Hochdruckflüssigkeitschromatographie 227
Hochfrequenzablation 45
Hochschuldidaktik 204
hochverstärktes EKG 45
Hodgkin-Lymphom 20
Höhenmedizin 64
Hormone 3
HPV-Infektion 102
Hüftgelenks-TEP 82
Hüllproteine HCV 60
humane monoklonale Antikörper 60
Humanes Herpesvirus 8 193
Humanes Zytomegalievirus 193
Hydrozephalus 235
Hyperbarer Sauerstoff 99

Hyperbarer Sauerstoff als Modell für oxidativen Stress 99
Hyperreaktivität 93
Hypertension 121
Hyporeaktivität 93

## I

Idiopathische Sterilität 110
IGF-I Rezeptor an Adipozyten 120
Ileumneoblase 88
Immundefekte 197
Immundefizienz bei Sepsis 96
Immundiagnostik 93
Immundysfunktion 93
Immunfluoreszenzfärbung 164
Immunmodulatorische Therapie 93
Immunologie 20, 199
Immuntherapie 68
Immunzytologie 103
Implantate 220
Implantate, Rhinomanometrie 129
Implantation 167
Implantattestung 179
Implementierung und Evaluation von Gesundheitsinformationsdatenbanken 28
in situ Hybridisierung 129
in vitro Chemosensitivität 101
Indikation 82
Indirekte Myokardrevaskularisation 86
Infektion 45
Infektionsdiagnostik bei Frühgeborenen 124
Infektionsepidemiologie 34, 56
Infektionsimmunologie 56
Infektionskrankheiten 199
Inferenzstatistik 148
Inflammation 45
inhalative Kortikosteroide 45
In-situ-Hybridisierung 158
Interaktion 93
interaktive Lernprogramm 199
Internet-gestützte Lehre 7
Interphasezytogenetik 163
Interventionelle Kardiologie 45
intravasale Bestrahlung 45
intravaskulärer Ultraschall 45
intravenös 93
intrazelluläre Zytokine 93
Invasion 163
in-vitro-Modelle zur Atherogenese und Restenose 45
in-vivo 74
Ionenkanäle 9
Ionenkanalkrankheiten 12
Islam 211
Isotachyphorese 227

## K

Kahnbeinpseudarthrose 84
Kalziummessungen 9
Kalzium-Transienten 12
Kardiomyopathie 121
Karpaldachspaltung 84
Karyotypanomalien 163
karzinom 88, 216
Keimbahnmutationen in Mäusen 197
Keramik 158
Keramiken 220
Kernspintomographie bei Erkrankungen der weiblichen Brust 138
KIC 94
Kieferorthopädische Diagnostik 164
Kieferrelation 162
Kinder 136
Kinematik 220
klassische und molekulare Tumorzytogenetik 185
Kleinzehendeformitäten 82
Klinische Chemie 229
Klinische Epidemiologie 34
Klinische Infektiologie 56
klinische Neuroprotektionsstudien 169
Klinische Radioonkologie 141
klinische Studien 158
Klinische Therapiestudien 56
Kniegelenk 82
Kniegelenkbiomechanik 220
Kniegelenksluxation 82
Kniegelenks-TEP 82
Knochendefektmodelle 179
Knochendefekt-Regeneration 83
Knochenersatz 220
Knochenersatzstoffe 179
Knochenmarktransplantation 151
Knochenmarkzellen 220
Knochenzelldifferenzierung 184
Knochenzellen 220
Knochenzemente 83
Knockout Mäuse 114
Knorpelabrasion 84
Knorpelneogenese 135
Knorpelschaden 82
Knorpeltransplantation 82
Knorpelzelldifferenzierung 184
Knorpelzellkulturen 179
Kognitive Neurowissenschaft 148
Kognitives Training 123
Kollagene 184
Kollektivritual 210
Kolonie-stimulierender Faktor 93
Kolonkarzinom 68
kolorektales Karzinom 185
Kompartementsyndrome 82
Komplementär – alternative Therapieverfahren 123
Komplexe Fußverletzungen 82
komplexe Kniegelenkbandverletzungen 82
Komplexierung 20
Kompomer 158
Komposit 158
Komposite 220
Konditionierung der Atemluft 129
Kongenitale dyserythropoietische Anämien 235
Konsiliarmedizin 151
Kontrastmittel 138
kontrollierte randomisierte klinische 124
Kopf-Hals-Tumoren 129, 163
Kopplungsstudien 12
Korrekturen 80
Kraftverteilungsmuster 84
Krankheitsregister 34
Krebsepidemiologie 34

Kreislaufsimulator 86
Kreißsaal 124
Kreuzbandersatz 220

## L

Ladakh 210, 211
Laktat 94
Lange Achse des Herzens 121
Längsschnitt 136
Längsschnittstudien 34
laparoskopische Chirurgie 68
Laseranwendung 167
Laserchirurgie 129
Lebensqualität 129
Lebensqualität behinderter Kinder und Jugendlicher 123
Lebensqualität bei urolo-gischen Erkrankungen 157
Leber 7
Lebermetastasen 68
Lebervenenfluss 92
Legionella 199
Leitlinien zur Adipositas bei Kindern und Jugendlichen 120
Leucin 94
Leukämien 53
Liaisonmedizin 151
Lipide 92
Lipopolysacharide 7
Liquor cerebrospinalis 9
Lockerungsanalyse 179
Lokalanästhetika 9
Lösemittel 129
Lunatummalazie 84
Lunge 124
Lungengewebsverletzung 78
Lymphome 53, 185
Lymphozyten 93
Lymphozyten-Entwicklung 197
Lymphozytenfunktion 78

## M

MACS 129
Magnetencephalographie 177
Magnetwechselfelder 104
Makrophagenfunktion 78
Malaria 56
maligne Hyperthermie 12
maligne Lymphome 185
Malignes Melanom 168
Mamma-/Ovarialkarzinom 102
Mammakarzinom 102, 216
Massenspektroskopische Peptidbestimmungen 9
Mastzellen 197
MCF-7 104
mechanische Festigkeit 158
mechanische Stimulation 220
Mechanismen und Modulation der durch Chemotherapie 114
Mediatoren 78
Mediatorfreisetzung 74
Medikamenten-Testung 179
Medizinethik 189
Medizinische Ausbildung und Theorie der Medizin 235
medizinische Rehabilitation 204
medizinische Schutzhandschuhe 204
Medizinmänner 210
Medizinrecht 189
Membran-Bindungsdomaine 20
Membran-Zytoskelettinteraktionen 5
Menschliche Leberzell-Linie 7
Mesenchymale Stammzellen 184
Mesoderm-Induktion 24
Messtechnik und medizinische Physik 143
metabolische Leberzellheterogenität 7
Metalle 220
Metalloproteineasen 39
Metastasen 168
Metastasierung 163
Migrantenforschung 31
Migrationsprozesse 211, 212
Mikrozirkulation 45
Mittelohrchirurgie 129
Mobilität 82
Modernisierung 211
Molekularbiologie 9, 68, 78, 167, 229
Molekulare Charakterisierung von Weichteilsarkomen 83
molekulare chromosomale Struktur von "Gen-Clustern" 60
molekulare Diagnostik 53
molekulare Genotypisierung 60
molekulare Onkologie und Therapie 88
molekulare Polymorphismen in der Population 60
molekulare Tumorzytogenetik 216
monoklonal 74
Monomerfreisetzung 158
Monozyten 93
Morbidität 124
Morbus Basedow 39
MRT 84
mukoziliarer Transport 129
Multimedia 199
Multimodale Neuronavigation 234
multimodale Therapien 68
multimodales Imaging 148
Multiorgandysfunktion 93
multiple endokrine Neoplasie 39
Mundhöhlenkarzinome 163
muscle 81
Muskeldystrophie 9
Muskelfasertypisierung 82
Muskelforschung 9
Muskelkrankheiten 9, 12
Muskelzentrum 9, 12
Muskulatur 81
Mutagenese 12, 216
Mutation 179
Mutationen 163, 189
Muttermilch 104
Myotonien 9, 12
Myozyten 92

## N

Narrativ 155
Nasenphysiologie 129
Nasensekret 129
Nasenzytologie 129

Natriumkanal 92
Naturstoffisolation und Naturstoffcharakterisierung 227
neoadjuvante Chemotherapie 103
neoadjuvante Radiochemotherapie 68
Neurodegeneration 169
Neurofibromatose 216
Neurofibromatose Typ1 (NF1) 213
Neuroimaging 169
Neurokognition 169
neuronale Differenzierung 5
Neuronale Netze 148
neuronale Netzwerke 88
Neuronen 92
Neurootologie 129
Neuropeptide 111
Neuropsychologie 148
Neurotransmitter 3
Neurotransmitterrezeptoren 5
Neurotrophine 39
NF-κB 20, 39, 114
Nickel-Titan 164
NK-Zellen 60
N-Methylierung 20
NMR 227
Noradrenalin 94
Notch/RBP 114
Nullfluss in der Nabelschnurarterie 124

## O

obere Luftwege 135
Oberes Sprunggelenk 82
Oberflächenmarker 93
Okulomotorik 177
O-Methylierung 20
Onkologie 56, 129
Ontogenese und Differenzierung von B-Lymphozyten 185
Orale Mikrobiologie 158
Organkulturen 68
orthotoper Harnblasenersatz 88
Osteoblasten 220
Osteoblastenkulturen 179
Osteogenesis imperfecta 184
Osteogenesis imper-fecta 216
Osteopathie 52
Osteoporose 184, 220
Östradiol 124
Östrogen 3
Otologie 129
Ototoxizität 129
Ovarialkarzinom 102
Oxalattransport 88

## P

p53-Gen 102
pain 81
Pankreas 68
Pankreaskarzinom 39, 68
Pankreatitis 68
Papillentumore 68
Parasitologie 56
Parkinson Krankheit 20
parodontale Regeneration 158
Parodontologie 158
Parvovirus-Infektion 109
Patch-clamp Technik 12
Patch-clamp-Methoden 9
Patch-Clamp-Technik 92
Patellaluxation 82
Pathobiochemie 229
Pathogenese 193, 199
Pathophysiologie 78
patientenkontrollierte Analgesie 98
Patientenverfügungen 28
Perfluorkarbone 124
Perfusion 74
periodische Paralysen 12
Periodische Paralysen 9
perioperativ 93
perioperative Myokardischämie 93
perioperatives kardiales Risiko 93
Persönlichkeitsstörungen 148
PET 103
Phagozytose 93
Pharmakodynamik 52, 93
Pharmakokinetik 52, 93
Pharynxdruckmesssonden 135
Photogrammetrie 164
Physiologie des Apnoe-Tauchens 99
Phytopharmakologie 227
Pilgertum 211
PKA 92
PKC 92
plastische Chirurgie 129
Plättchenreiches Plasma 83
Plattenepithelkarzinome 163
Plazenta 124
Polygraphie 135
Polylactide 220
Polymere 220
Polymorphismen 179
Polytrauma 78
Populationsgenetik 211, 212
Positronenemissionstomographie 234
postoperative Analgesie 98
posttraumatische Immundepression 78
PPARs 45
Präeklampsie 107
Pränataldiagnostik 109
Prävention 34
Präventionsforschung 31
präventive Analgesie 98
primäre Lebertumoren 68
Primaten-spezifische Sequenzfamilie chAB4 214
Progesteron 124
Proliferative Retinopathie 127
Prostatakarzinom 88, 216
Proteinhydrolysat 124
Proteinkinase 39
Protein-Micro-Array 103
Proteinstoffwechsel 94
Proteoglykane 184, 216
Prothesenkinematik. 162
Psychiatrie 148
Psychoimmunologie 146
Psychopharmakologie 146
Psychopharmakologie (Drug Monitoring, Pharmakogenetik), 146

Psychophysiologie 146
Psychosomatik 109
Psychosomatische Medizin 157
Psychotherapie 109, 155
Pulskonturanalyse 86

## Q

Qualitätsmanagement der Kinderdiabetologie 120
Qualitätssicherung 60
quantitative CT 84
Quechua-Indianer 210
Querschnittstudien 34

## R

Radiochemie und zwei modernen Vollring-PET-Systemen 143
Radiochemotherapie 68
Radiofrequenzthermoablation 138
Radioimmuntherapie 143
rationaler Entwurf von Wirkstoffen 18
Rattenleber 7
Regeneration oraler Weich- und Hartgewebe 158
regionale Chemotherapie 68
Rehabilitationsmedizin 64
Reisemedizin 56
Rekonstitution 20
Rekonstitution der lymphatischen Funktionen nach Stammzellentransplantation angeborener Immundefekte 114
Rektumkarzinom 68, 141
Religion 210
Repair at low doses 141
Resistenz 193
Respiratory Burst 93
Restaurative Therapie 158
Restenose 45
Retinales Pigmentepithel 127
Rezeptoren 3
Rezidivierung 163
RFLP 129
RHCE 60
RHD 60
Rhesus-Inkompatibilität 109
Rhinologie 129
Rho-GTPasen 20
Riechsinn 129
Risikofaktoren 34
Risikokommunikationen in der Umweltmedizin 204
Ritual 210
Rotatorenmanschettendefekt 82
RT-PCR 129
RT-Polymerasekettenreaktion (PCR) 168

## S

Schamanen 210
Schamanismus 211
Schimmelpilzprodukte 204
Schizophrenie 148
Schizophrenien 146
Schlafapnoe 135
Schlafbezogene Atmungsstörungen 135
Schlafmedizin 135
Schlaf-Screening 135
Schleimhautimmunität 199
Schleudertrauma 81
Schmelzbonding 158
Schmerz 31
Schmerzsyndrome 81
Schnarchen 135
Schulter 82
Schultergelenksprothese 82
Schulterluxation 82
Schutzhandschuhe 204
Schwangerschaft 28
SCID 60
second messenger 92
Sensorfusion 177
Sensorhandschuh 84
Sentinel-node-Biopsie 104
Sepsis 93, 96
Septischer Schock 99
Sex 3
Sexualhormone und Arteriosklerose 45
Sexualsteroide bei extrakorporaler Zirkulation 86
Shuntoperationen 235
Shuntpflichtigkeit 235
Signaltransduktion 20, 39, 68, 193
Signaltransduktionsmechanismen in Entzündungszellen 227
Signalwege 5
Simulation 220
Simulation von Strömungsprofilen in Blutgefäßen 138
Skelettdysplasien 184
Skin reaction 141
Sklerostomie 127
Sonderforschungsbereiche 229
Sonographie 102
soziale Ungleichheit 31
soziale Unterstützung 28
Sozialepidemiologie 34
Sozialpsychiatrie 146
Spannungs- und $Ca^{2+}$-abhängige $K^+$ Kanäle 18
spannungsabhängige Kationenkanäle 12
spine 81
Splanchnikusperfusion 92
Sportendokrinologie 64
Sportimmunologie 64
Sportkardiologie 64
Sportmolekularbiologie 64
Sprache 148
Sprunggelenkbiomechanik 220
Sprunggelenksarthrose 84
Stabilisation 220
Stammzellen 179
stationäre Psychotherapie 157
Statistische Auswertung 37
stellenspez. Mutationen 18
Stent-Grafts 74
Stimmstörungen 136
Stoffwechsel 94
Stottern 136
Strahlenforschung 208
Strahlentherapie 114
Strahlenunfall 204
Strahlenwirkung auf Blutzellbildung 208
Stresstheorie 31
Strömungsmechanik 45

Struktur-/Funktionseinheiten 7
Struktur-Wirkungsanalysen 18
Stürze 79
Sturzfolgen 79
superelastische Legierungen 164
Surface Plasmon Resonance 227
SV40 189
Synaptogenese 5
systemische Chemotherapie 68

## T

Tamoxifen 104
TEE 92
Teilleistungsstörungen 123
Teratogenität 110
terminaler Komplementkomplex 45
Testtheorie 31
Tetrahydroisochinolin-Alkaloide 20
Textanalyse 155
Thalidomid 20
Therapie 164
Therapieforschung 148
Therapieprozess 155
Thoraxtrauma 78
Thromboseprophylaxe 82
Thrombozytenfunktion 53
Thymidilatsynthase 68
Thymus 197
Tibetischer Kulturkreis 210
Tiermodell 39
Tiermodelle 169, 220
Tissue Engineering 179, 184
Tissue-Engineering 86
Totalprothese 162
Toxikologie 204
Trabekulostomie 127
Training-Übertrainings-Forschung 64
transgen 74
transgene Tiermodelle 169
Transkriptionsfaktor 39
Transkriptionsfaktoren 20, 24
transkutaner Schrittmacher 93
Transplantate 129
Transplantation 60, 74
Transportproteine 60
Transsexualität 154
Trauma- und Bindungsforschung 154
Triplex-bildende Oligonukleotide 143
Tropenmedizin 56
Tubulus 52
Tumor 96
Tumorchirurgie 129
Tumoren 83
Tumoren des Bewegungsapparates 83
Tumorgenetik 129, 216
Tumorimmunologie 129
Tumorneoangiogenese 103
Tumortherapie 129
Typ 2 Diabetes bei Kindern und Jugendlichen 120
Tyrosinase 168

## Ü

Überleben 3
Ultraschall 92
ultraschallgeführte Feinnadelaspirationszytologie (FNAC) 168
Umweltepidemiologie 34
Umweltmedizin 129
umweltmedizinische Fälle 204
Umweltscreening 104
Umweltstaub 129
Unfallforschung 189
Untersuchungen an Präadipozyten 120
Uroonkologie 88
Uvulopalatopharyngoplastik 135

## V

Vakzine-Design 199
Vakzinierung 199
Vav 20
vergleichende Genkartierung 216
Verlaufsforschung 148
Verruköse Karzinome 163
Verschlüsselung 37
Versorgungsforschung 34
Versuchs- und Studienplanung 37
vestibuläre Psychophysik 177
virtuelle Endoskopie 135
virtuelle Endoskopie in Nasennebenhöhlen, Rachen und Kehlkopf, Luftröhre, Dünn- und Dickdarm, Blutgefäßen, und Harnblase 138
Virtuelle Simulation 141
Vollblut-Stimulationsassay 93
Vulvar cancer 141

## W

Wachstumsfaktoren 3, 52, 127, 179
Wachstumsfaktoren (Activin, BMP) 24
Wachstumsfaktoren-Testung 179
Wachstumsfaktormodulation 45
Warthin-Tumoren 163
Weichteilsarkomen 83
Weichteilsonografie 83
whiplash 81
Whole-Cell-Konfiguration 92
Wirbelsäule 81, 220
Wirbelsäulenstabilisierung 179
Wnt-Signalweg 24
Wundaltersbestimmung 189

## X

xenogen 74
Xenon 92
Xenon als Narkosegas 99
Xenopus 24
Xenotransplantation 74

## Z

Zahngesundheit 28
Zelladhäsionsmoleküle (Cadherine) 24
Zellbiologie 229
Zelldifferenzierung 220
Zellkultur 127, 220
Zellkulturen 3, 7, 68
Zelltod 3
zelluläre Immunologie 185
zelluläre Immuntherapie 60
Zellverträglichkeit 164
Zellzüchtung 9
Zemente 220
Zentral-auditive Wahrnehmungs- und Verarbeitungsstörungen 123
Zentrum für Positronen-Emissions-Tomographie mit Zyklotron 143
zervikale Bandscheibenoperationen 235
zervikale Implantate 235
Zervixkarzinom 102
zielgerichteter Transport (Targeting) 5
Zielkontrollierte Infusion 93
Zwang 148
Zyklusmodell 155
Zytogenetik 163
Zytokine 78
Zytokinmessung 93
Zytoskelett 5
zytotoxische T-Zellen 199

# Namensverzeichnis


**A**

Abel-Suhm, S. 37
Abendroth, D. 74
Adler, G. 39
Allahverdi, E. 179
Alt, A. 189
Ameri, A. 227
Antoniadis, G. 234
Arndt, V. 34
Aschoff 169
Aschoff, J. 138
Augat, , P. 220

B

Bachem, M. G. 229
Bachor 129
Balbach, J. 86
Barczak, M. 179
Barth, T. F.E. 186
Bartkowiak, D. 141
Baur, S. 64
Becker 169
Becker, W. 177
Beger, H. G. 68
Behnisch, W. 114
Belsner, K. 227
Beltinger, Ch. 114
Bengel 169
Bentz M. 53
Berg, G. 34
Berger, U. 68
Bergmann, U. 68
Besenfelder, W. 37
Beyer, C 3
Beyrer, K. 208
Binder, O. 24
Birk, D. 68
Blank, P. 141
Bode, G. 34
Bode, H. 123
Böhler, T. 114
Böhm, B. O. 39
Bohnert, J. 56
Borchers, A. 24
Born, J. 28
Brambs, H.-J. 138
Brandstetter, G. 123
Braun, J. 123
Braun., V. 234
Brenner, H. 28
Brenner, H. 34
Brenner, R. 184
Brill* C. 179
Brinkmeier, H. 9
Brosch, S. 136
Brucker, C. 101
Brückner, U. 68
Brüderlein, S. 186
Büchele, B. 227
Büchler, P. 68
Buck, Ch. 64
Buck, Th. 114
Bunjes, D. 53
Burysek, L. 227
Buttenschön, K. 68

**C**

Cakir, B. 179
Calzia, E. 99
Cammerer, G. 68
Cario, H. 114
Claes, L. 220
Classen, C.F. 114
Czock, D. 52

**D**

David, R. 24
de Petriconi, R. 88
de With, K. 56
Debatin, K.-M. 114
Decking, R. 179
Deighton, R. 31
Diekmann, V. 177
Döhner, H. 53
Dohr, D. 141
Döschl, R. 86
Dreinhöfer, K. 179
Dürselen, L. 220

**E**

Eberhart, L. 98
Ebinger, T. 84
Eckenfels, C. 98
Eckhardt, R. 179
Ege, M. 114
Eisenhut, T. 114
Engel, A. 56
Engel, O. 88
Engele, J 3
Ensinger, H. 88
Ernst, F. 52
Essig, A. 199
Etard, Ch. 24

**F**

Faust, V. 146

Fehling, H.-J. 197
Fickert, S. 179
Fiedler, J. 184
Fischer, K.-D. 20
Fleischle, B. 34
Fleiter, T. R. 138
Fliedner, T. M. 204
Fliedner, T. M. 208
Föhr, K. 88
Förster, R. 74
Franz, A. 124
Friedl, R. 86
Friedrich, W. 114
Friese, J. 227
Friesecke, I. 208
Friesen, A. 114
Fröba, G. 99
Frommer, G. 24
Fuchs, H.W. 114
Fuchs, J. 179
Fulda, S. 114

**G**

Gabelmann, A. 138
Gaissmaier, R. 114
Gallmeier, U. 86
Galm, Ch. 121
Gansauge, F. 68
Gansauge, S. 68
Ganser, M. 179
Gastmann, U. 64
Gatz, S. 114
Gaus, W. 37
Gauß, A. 88
Gebhard, F. 78
Geibel, M.-A. 167
Georgieff, M. 88
Gerstenmaier, U. 96
Gezgin, A. 179
Gfrörer, W. 68
Giesler, M. 45
Glasbrenner, M. 37
Gleitz, J. 227
Gnann, R. 88
Gödje, O. 86
Gores, K.P. 155
Görich, J. 138
Gottfried, H.-W. 88
Gradl, D. 24
Gräßle, D. 208
Grawunder, U. 197
Grießhammer, M. 53
Grissmer, S. 12
Grüner, B. 56
Grünert, A. 229
Gschwend, J. 88
Guillard, P. 86
Günther, K.-P. 179
Guthoff, I. 86

**H**

Hadeball, B. 24
Häge, A. 136
Haller, B. 158
Hameister, H. 215
Hampl, W. 193
Hanemann 169
Hanke, H. 45
Hannekum, A. 86
Hauser, C. 163
Haußer, H. 184
Häussler, U. 52
Hautmann, R. 88
Hefty, R. 88
Hege-Scheuing, G. 98
Hehl, G. 78
Heim, S. 155
Heimpel, H. 53
Heimpel, H. 235
Heinze, E. 114
Heinze, F. 141
Heiss, M. 56
Hemmer, J. 163
Henningfeld, K. 24
Henrich, S. 114
Herkommer, K. 88
Herrmann, M. 5
Hetzel, M. 45
Heymer, B. 186
Hilbig, M. 86
Hirsch, M. 189
Högel, J. 37
Holtappels M., 68
Hombach, V. 45
Homoki, J. 114
Höppler, H. 86
Hrabal, V. 31
Huch, K. 179
Hug, H. 114
Hummler, H.D. 124

**I**

Ignatius, A. 220
Imamichi, Y. 24
Ivankovic, A. 155

**J**

Janda, I. 189
Jehle, P. 52
Jellen-Ritter, A. 56

Jendrach, M. 227
Jenne, L. 56
Jensen, B. 56
Johannsen, H. S. 136
Johannsen, H. -S. 129
Jünger, K. 114
Jungwirth, R. 121
Jürgens, R. 177

**K**

Kächele, H. 151
Käfer, W. 179
Kalke Y.-B., 179
Kamenskyi, J. 31
Kammerer, E. 157
Kampmeier, J. 127
Kaschka, W. P. 146
Katzmaier, P. 84
Kaufmann, E. 24
Keck 129
Keller, F. 52
Keller, F. 146
Keller, U. 167
Kern, P. 37
Kern, P. 53
Kern, P. 56
Kern, W. 53
Kern, W.V. 56
Kessler, M. 31
Kessler, S. 179
Kilian, J. 88
Kilwinski, J. 56
Kinkel, S. 179
Kinzl, L. 78
Kirsch, J. 5
Kleinschmidt, S. 193
Kliebsch, U. 34
Klotz, G. 193
Knöchel, S. 24
Knöchel, W. 24
Kochs, M. 45
Koenig, W. 45
Koepp, H. 179
Kohne, E. 114
Kolodziej, S. 68
König, F. 146
Kortner, A. 86
Köster, M. 24
Kotzerke. J. 143
Kraemer, B. 157
Krämer, S. C. 138
Kraus de Camargo, O. 123
Kreienberg, R. 101
Kressing, F. 210
Krischak, G. 68
Kron, M. 37
Krone, W. 213
Krone, W. 215
Krüger, C. 68
Kubanek, B. 60
Küfer, R. 88
Kühl, M. 24
Küpper, J. 34

**L**

Lagos, L. 179
Lahr, G 3
Lamott, F. 154
Lamott, F. 151
Landwehrmeyer 169
Lang, D. 121
Lang, G. 68
Lang, G. E. 127
Lang, G. K. 127
Leder, G. 68
Lehmann, M. 64
Lehmann-Horn, F. 12
Leichsenring, M. 114
Leithäuser, F. 186
Lerche 169
Lerche, H. 12
Liewald, F. 74
Linckersdorf, S. 114
Lindner, W. 124
Link, K. H. 68
Lippert, H.-D. 189
Liptay, S. 114
Liu, Y. 64
Löffler, M. 88
Lormes, W. 64
Ludolph, A. C. 169
Ludwig, P. 162
Lutze, J. 189

**M**

Machold, U. 141
Maier, S. 88
Manfras, B. 56
Marre, R. 199
Mattes, T. 179
Mattfeldt, T. 186
Mayer, J. 68
Meder, G. 157
Melzer, W. 12
Melzner, I. 186
Mendes, V. 86
Mentzel, M. 84
Mergenthaler, E. 155
Mergenthaler, E. 151
Merk, S. E. 84

Merkle, E. M. 138
Mertens, Th. 193
Merx, H. 34
Messer, P. 141
Meyer 169
Michael, C. 86
Michel, D. 193
Mihatsch, W. 124
Miltner, E. 189
Minisini, R. 193
Mitrovic 169
Mitrovic, N. 12
Mohr W. 186
Möller, P. 186
Muche, R. 37
Mühling, B. 68
Müller-Enoch, D. 20
Muth, C.-M. 99

**N**

Nagel, E. 163
Nelitz, M. 179
Neßlauer, T. 88
Netzer, N. 64
Nothdurft, W. 141
Novak, P. 28
Nowak, R. 189
Nüssle, K. 138

**O**

Ockenfels, H. 20
Opitz-Gress, A. 64
Orend, K.-H. 74
Orend, K.-H. 74
Osterhues, H. H. 45
Ostertag O. 179

**P**

Paiss, T. 88
Paul, H. 24
Paulsen, C. 208
Pecher, P. 86
Peter, R. 28
Peter, R. U. 168
Pfäfflin, , F. 151
Pfäfflin, F. 154
Pilgrim, Ch 3
Pirsig, W. 129
Pirsig, W. 135
Poch, B. 68
Podbielski A. 199
Pohl, B. 24
Pohlandt, F. 124
Polackova, J. 163
Porzsolt, F. 151
Pralle, U. 68
Preßmar, J. 68
Presuhn, S. 31
Puhl, W. 179

**R**

Radermacher, P. 88
Radermacher, P. 99
Radloff, P. 56
Raithel, J. 179
Ramadani, M. 68
Rasche, M. 52
Rastegar, S. 24
Rath S. 234
Räther, H. 210
Rau, B. 68
Reimann, J. 199
Reime, B. 28
Reimers,. K. 208
Reinhardt, B. 193
Reinhardt, G. 189
Reisert, I 3
Reißnecker, S. 64
Reske, S. N. 143
Rettinger, G. 129
Reuter, S. 56
Reuther, F. J. 189
Richter, M. 179
Richter,. H.-P. 234
Rieber A. 138
Riechelmann, H. 129
Riedel, M. 52
Riepe 169
Rinaldi, N. 56
Ring, C. 37
Rinnab, L. 88
Rockemann, M. 98
Roder, C. 68
Rodewald, H.-R. 197
Rommel, D. 136
Roosta-Azad, M. 86
Rose, A. 31
Rosenthal, J. 227
Rösing, I. 210
Ross, T. 154
Rothenbacher, D. 34
Röttinger, E. M. 141
Rüdel, R. 9

**S**

Salk, J. E. 141
Sander , M. 37
Sander, F. G. 164
Šantak, B. 99
Schaarschmidt, 193

Schefer, M. 86
Scheil, S. 186
Scheithauer 129
Scheunert, T. 86
Schilling, K 3
Schlicht, H.-J. 193
Schlörer, J. 37
Schlosser, W. 68
Schlottmann, S. 96
Schmelz, A. 179
Schmid, R. M. 39
Schmidt, H. 210
Schmidt-Michel, P.-O. 146
Schneckenbühl, S. 163
Schneider E. 141
Schneider, E. M. 96
Schneider,.E. M. 88
Schochat, T. 204
Schöninger, S. 56
Schraag, S. 88
Schradin, T. 88
Schricker, T. 88
Schuler-Metz A. 24
Schultheiß, M. 68
Schulz, A. 114
Schumacher, B. 86
Schütz, U. 179
Schütz, W. 88
Schwarz, A. 68
Schwarz, M. 68
Seeliger, F. 210
Seeling W. 88
Seeling, W. 98
Seidel, H.-J. 204
Seidl, S. 189
Seitz, U. 227
Siech, M. 68
Sigl-Krätzig, M. 114
Simmet, Th. 227
Simsch Ch. 64
Sitzmann, F. 167
Slupsky, J.R. 227
Sommerburg, O. 114
Sorgo, W. 114
Spahr, A. 158
Sparn, S. 31
Spitzer, M. 148
Sponholz, G. 189
Spraul, C.W. 127
Stahnke, K. 114
Staib, L. 68
Stanescu, A. 68
Steffen, P. 98
Steinacker, J. M. 64
Steinert, T. 146
Steinmacher, J. 123
Storch 169
Storck M. 74
Storck, M. 123
Stöve, J. 179
Stracke, S. 52
Stracke, S. 56
Sträter, J. 186
Straub, M. 88
Strauß G. 114
Sterk, V. 227
Strohm, R. 179
Stürmer, T. 34
Suhr, P. 141
Sun, Y. 34
Sunder-Plassmann, L. 74
Syrovets, T. 227

**T**

Terinde, R. 101
Teutsch, H. 5
Thomas, H 20
Thome, U. 124
Thomsen, J. 56
Träger, K. 99
Traue, H. C. 31
Trautmann, M. 199
Trotter, A. 124
Tugtekin, I. 99
Tumani 169

**U**

Ulbrecht, G. 28
Ulmar, B. 179
Unger, J. 148

**V**

Verse, T. 135
Vogel, W. 215
Vogt J. 99
Volkmer, B. 88
Vollmar-Hesse, I. 5
von Hippel. Ch. 146
von Müller, L. P. 193
von Wietersheim, J. 151
von Wietersheim, J. 157
Voßbeck, S. 114
Voßbeck, S. 124

**W**

Wabitsch, M. 114
Wachter U. 99
Wachter, N. J. 84
Wagner B. 88
Wagner, P. 127
Waltenberger, J. 45

Walter, H. 148
Wanek, V. 28
Weber, A. 68
Weber, L. 168
Wedel, R. 208
Wedlich, D. 24
Weigt, H. 88
Weismüller, P. 45
Weiß, M. 88
Weiss, M. 208
Wellinghausen, N. 56
Wenger, K. 37
Westermayer, J. 56
Weyermann, M. 34
Widmaier W. 162
Wiegand, P. 189
Wilke, H.-J. 220
Wilts, H. 193
Winkler, M. 193
Wirth, Th. 20
Wolf, A. 114
Wudy, S. 114
Würth, G. 162

**Z**

Zancker B. 52