# Forschungsbericht

# Research Report

# Medizinische Fakultät

## 1996 – 1998

Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

## Vorwort

Die Medizinische Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) möchte mit dem Forschungsbericht 1996 - 1998 eine Synopsis ihrer wissenschaftlichen Aktivitäten und Pläne publizieren. Im Zeichen finanzieller Engpässe für die medizinische Forschung im Freistaat Bayern, ebenso wie im Bund, stehen die Fakultäten unter Zwängen und sind gefordert, die Kosten der Hochschulmedizin durch ihre wissenschaftliche Leistungsfähigkeit zu rechtfertigen. Immerhin gibt es keine Sparte der Naturwissenschaften, die in den zurückliegenden Jahren schneller vorangeschritten wäre als die Biomedizin und auf lange Sicht eine höhere Bedeutung für allgemeine Prosperität und für die künftige Ökonomie besitzen. Medizinische Fakultäten und die ihnen zugeordneten Universitätsklinika setzen im weiten Umkreis die Maßstabe für die Standards in der Krankenversorgung. Die Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg ist sich ihrer Verantwortung bewußt, die sie als Trägerin biomedizinischer und klinischer Forschung für die Zukunft der Universität und für die Wirtschaftsregion Mittelfranken besitzt. Sie will Rechenschaft geben über ihre wissenschaftlichen Leistungen, die nach internationalen Kriterien zu messen sind. Die Fakultät will sich der Leistungsevaluierung nicht verschließen und zugleich die Frage stellen, inwieweit die verfügbare universitäre Infrastruktur für die internationale Wissenschaftskompetition ausreichen kann und wo Ergänzungen der Forschungsstruktur notwendig sind. Da die Finanzmittel nicht so rasch wachsen, wie das Wissen voranschreitet, ist sich die Fakultät der Bedeutung von Leistungs- und Kosteneffizienz bewußt. Leistungssteigerungen sind nur möglich, wenn künftige Wissenschaftsschwerpunkte formuliert werden und wenn für die Ausbauziele der patientenbezogenen Forschung Prioritäten definiert werden.

Erlangen, den 1. August 1999

(Prof. Bernhard Fleckenstein)
Dekan

## Preface

The Medical Faculty of the University Erlangen-Nürnberg likes to publish a synopsis of the scientific activities in the Research Report 1996 – 1998. In the token of financial bottle-necks for medical research in the Federal Republic the faculties are under compulsion and are asked to justify the costs of university medicine by their scientific efficiency. There are still no branches of natural sciences which have been proceeded more rapidly than biomedicine and which – on the long run - posses a higher significance for the general prosperity and for the future economy. Medical Faculties and associated university hospitals set standards in patient care in a large circumference. The Medical Faculty of the University Erlangen-Nürnberg knows about its responsibility as a carrier of biomedical and clinical research for the future of the university and for the economical region of Middle Franconia. The Medical Faculty likes to render account of its scientific results which are to be measured with international criteria. The Medical Faculty does not want to keep aloof from the evaluation of results and simulaneously likes to ask inasmuch the available infrastructure of the university can be sufficient for international science competition and where supplements for the research structure are necessary. Since the funding grants will not grow as rapidly as the knowledge proceeds, the Medical Faculty is aware of the significance of results and cost efficacy. Increased output is only possible, if research foci for the future and priorities for the enlargement of patient-oriented research will be defined.

Erlangen, August 1st 1999

(Prof. Bernhard Fleckenstein)
Dean

## I. Medizin an der Schwelle zum 3. Jahrtausend

Die heutige biomedizinische Forschung steht im Zeichen einer Wissensexplosion, wie sie noch vor einem Jahrzehnt kaum vorstellbar gewesen wäre. Molekulare Biologie, Bioinformatik, Mikroelektronik, Materialforschung und Kommunikationstechnologien haben die Medizin revolutioniert. Innerhalb von knapp zweieinhalb Jahrzehnten entwickelte sich die Molekulargenetik von den ersten Anfängen (Entdeckung der Restriktionsenzyme, molekulare Klonierung in bakteriellen Plasmiden, Gel-Sequenzierverfahren für DNA) bis zur weitgehenden Realisierung weltumspannender *Human Genom*-Projekte. Die Informationsflut über Proteine der Zellstruktur und interzellulären Substanzen, von Hormonen, Neurotransmittern, Zytokinen und ihren Rezeptoren, für Onkoproteine, Tumorsuppressor-Genprodukte, Komponenten von Signalkaskaden, Transkriptionsfaktoren, Transportproteinen und -effektoren in Prokaryonten und höheren Zellen ist nur noch über EDV-Systeme rasch wachsender Kapazität zu bewältigen. Alle molekulargenetischen Verfahren sind kommunikabel und weltweit in tausenden von Laboratorien eingeführt, zumal zwischenzeitlich Computerprogramme für weltweit abrufbare Gen-Datenbanken verfügbar sind. Auch wenn bislang nur knapp 10 % des menschlichen Genoms in der Nukleotid-Sequenz bestimmt sind, mag schon im Jahr 2002 das komplette menschliche Genom sequenziert sein. Die rund 100.000 Proteinsequenzen, die durch das menschliche Genom kodiert sind, werden in jedem mäßig ausgestatteten Universitätslabor abrufbar sein. Das sprunghafte Wachsen biomedizinischer Information wird das Innovationskarussell immer schneller antreiben. Molekulare Pathologie wird neue Krankheiten definieren. Die Zahl neuer Medikamente auf der Basis der Biotechnologie wird rasch wachsen; Molekulares *Drug Design* erlaubt höhere Spezifität und weniger Nebenwirkungen. Es ist zu erwarten, dass breite molekulare Diagnostik und die somatische Gentherapie auf breiter Front in die tägliche Praxis der Medizin Eingang findet. Die modernen bildgebenden Verfahren, neue Operationsverfahren unter elektronischer Bilddarstellung, Operationen mit Lasertechnologien, elektronische Sinnesperzeption und viele andere Beispiele der Medizintechnik bilden neue Strömungen der medizinischen Innovation. DNA-Chip-Technologie ist eine neue Form der Verschmelzung von Medizin und Technik. Die Fortschritte der biowissenschaftlichen Methodiken und die Wissensflut werden in den kommenden Jahren sich unmittelbar in die klinische Praxis fortsetzen. Eine gewaltige Ausweitung diagnostischer und therapeutischer Ansätze ist zu erwarten.

Das weltweite Fortschreiten der Medizin ist unaufhaltsam, und weitere drastische Kostenanstiege sind unvermeidlich. Gleich welche Form der Kostendämpfung für die Medizin versucht wird, der Patient wird sich in seinen Ansprüchen an den globalen Standards orientieren. Die Bedeutung innovativer Medizin für die ökonomische Zukunft des Landes wird noch weitgehend unterschätzt. Es wird prognostiziert, daß der Beginn des 21. Jahrhunderts eine Ära der Biomedizin sein wird. Die Ansprüche der Menschen an die Medizin werden mit zunehmender Überalterung immer weiter wachsen. Vorausschauende Forschungs- und Wirtschaftspolitik muß deshalb konsequent darauf gerichtet sein, die tragfähigen wissenschaftlichen Ansätze moderner biomedizinischer Forschung sorgsam zu analysieren und in die Wissenschaftskonzepte der Hochschule einzubauen. Mit den Möglichkeiten der modernen Medizin wächst auch die Notwendigkeit einer kritischen Bewertung ihrer gesellschaftlichen Konsequenzen. Der Fortschritt in der modernen Medizin hat eine ambivalente Gestalt; Innovationen müßten in zunehmenden Maße vor der Öffentlichkeit gerechtfertigt, ihre Bedeutung und Reichweite der Öffentlichkeit vermittelt werden. Aufgabe der Medizinischen Fakultäten ist es, durch die Einheit von Forschung, Lehre und Krankenversorgung das Fachwissen und die Kompetenz in diesen Fragen zu bündeln, die Entwicklungen der Zukunft aufzuzeigen und kritisch denkende, innovativ-orientierte junge Ärztinnen und Ärzte auszubilden.

## II. Die interdisziplinären Forschungsschwerpunkte in der Medizinischen Fakultät

Eine Medizinische Fakultät kann nicht das volle Spektrum biomedizinischer Forschung in allen ihren Verzweigungen mit maximaler Intensität betreiben. Vielmehr ist es notwendig, Schwerpunkte der Forschung zu definieren. Für die Medizinische Fakultät der FAU liegen die derzeit bestehenden und die geplanten Schwerpunkte in den Sektoren, die nach ihrer Einschätzung künftig ein besonders hohes Innovationspotential der experimentellen Forschung und verwandter klinischer Projekte reflektieren werden. Die folgende Aufzählung der deklarierten Forschungsschwerpunkte impliziert mit ihrer Reihenfolge keine Prioritätensetzung.

*Medizintechnik.* Es besteht die politische Absicht, in Bayern die Region im Umfeld der Universität Erlangen-Nürnberg als ein Zentrum von *Medizin und Technik* von überregionaler Ausstrahlung zu profilieren. In einer Repräsentationsschrift der FAU vom Juli 1997 wurden 30 interfakultative Projekte zwischen Vertretern der Medizinischen Fakultät, der Technischen Fakultät und den Naturwissenschaftlichen Fakultäten beschrieben. Nach einem Treffen der Technischen und der Medizinischen Fakultät im Dezember 1996 wurde im August 1997 die interfakultative Forschungskooperation *Inter-Photonik* als Vorschlag zur Profilbildung der Universität unterbreitet. In Ergänzung des Forschungsschwerpunktes *Bildgebende Verfahren* wird

## I. Medicine on the verge of the third millenium

Biomedical research is characterized by an explosion of knowledge not imaginable just one decade ago. Molecular biology, bioinformatics, microelectronics, material research, and communication technologies have revolutionized medicine. Within two and a half decades molecular genetics has developed from the very first beginnings (unraveling of restriction enzymes, molecular cloning in bacterial plasmids, DNA-sequencing techniques) to the far-reaching realization of world-spanning human genome projects. The flood of information about proteins of cell structure and intracellular substances, about hormones, neurotransmitters, cytokines and its receptors, about oncoproteins, tumor suppressor gene products, components of signal cascades, transcription factors, transport proteins and effectors in procaryotes and higher cells has to be mastered by systems of electronic data management with rapidly growing capacity. All molecular genetic techniques are communicable and are introduced worldwide in thousands of laboratories, especially as computer software for worldwide accessible gene databases is available. Even though only 10 % of the human genome may be known on the nucleotide sequence level at present, the complete human genome will be sequenced by the year 2002. The about 100,000 protein sequences which are encoded by the human genome will be available in each fairly equipped university laboratory. The logarithmically growing biomedical information will drive the innovation carousel faster and faster. Molecular pathology will define new diseases. The number of new drugs on the basis of biotechnology will rapidly grow. Molecular drug design allows higher specificity and less adverse side effects. It is to be expected that molecular diagnostics and somatic gene therapy will pave new ways in the everyday medical practice. Modern imaging techniques, novel surgical techniques with electronic imaging devices, operations using laser technologies, electronic sense perception, and many other examples of medical technology create new streams of medical innovation. DNA chip technology represents a new form of amalgamation of medicine and technique. The progresses of bioscientific methodologies and the flood of knowledge will continue in clinical practice and therapeutic strategies in the years to come. A tremendous enlargement of diagnostic and therapeutic strategies is to be expected.

The worldwide progress of medicine is irresistible and further increasing costs are unavoidable. Irrespectively of which form of cost damping will be tried, the patient will inform himself in his demands on global standards. The significance of innovative medicine for the economic future of our country is far-reaching underestimated. It has been forecasted that the 21st century will be an era of biomedicine. The demands of human beings towards medicine will increase with increasing over-aging of the population. A far-sighted policy of science and economy must aim to carefully analyze consolidated scientific concepts of modern, biomedical research and to integrate them into the scientific concepts of universities. The possibilities of modern medicine grow along with the necessity of a critical evaluation of its social consequences. The progress in modern medicine has an ambivalent shape. Innovations have to be increasingly justified by the public, their significance and range mediated to the public. The task of a medical faculty is to bundle up knowledge and competence through unity in research, teaching, and patient supply to show the future-directed development and to educate critically thinking, innovation-oriented young physicians.

## II. The interdisciplinary research foci of the Medical Faculty

A medical faculty cannot pursue the entire spectrum of biomedical research with all its ramifications and maximal intensity. It is necessary to define research foci. The existing and planned foci of the Medical Faculty of the University of Erlangen-Nürnberg are in fields which reflect a high innovation potential of experimental research and related clinical projects in the future. The following list of declared research foci does not imply any priority in its order.

*Medical technology.* There is a political intention in the State of Bavaria to profile a not locally restricted *Center of Medicine and Technique* around the University of Erlangen-Nürnberg. A representative publication of the University of Erlangen-Nürnberg from July 1997 has described 30 inter-facultative projects between representatives of the Medical Faculty, the Technical Faculty, and the Faculties for Natural Sciences. After a meeting of the Medical and Technical Faculties in December 1996, the inter-facultative research cooperation *Inter-Photonics* was proposed for profiling in August 1997. In supplementation of the research focus Imaging Techniques it becomes clear that there is a critical mass on projects and interdisciplinary activities which could establish a research focus on Biomedical Technology. The demographic development and the sweepingly growing demand for medical precision have caused a considerable requirement for artificial substitution or improvement of human functionality either of patient and physician. Thereby, a tremendous demand on research in technological biomedicine has been created which has been picked up by the Medical Faculty of the University Erlangen-Nürnberg in a number of projects. Among others, examples are diagnostic and

deutlich, daß eine Grundmasse an Projekten und interdisziplinären Aktivitäten besteht, die einen Forschungsschwerpunkt *Biomedizintechnologie* begründen könnten. Die demographische Entwicklung und die rasant steigende Anforderung nach medizinischer Präzision haben einen erheblichen Bedarf an der künstlichen Substitution oder Verbesserung menschlicher Funktionalität sowohl des Patienten als auch des Arztes bewirkt. Hierdurch ist ein gewaltiger Forschungsbedarf in der *technologischen Biomedizin* entstanden, der an der Fakultät in einer Reihe von Projekten bereits aufgegriffen wurde. Hierzu gehören unter anderem diagnostische und therapeutische Laser- und Stosswellenanwendungen, Neuronavigation, Biosensorik, intelligentes Monitoring komplexer Organfunktionen sowie Simulation und Automatisierung medizinischer Prozesse nicht nur zur Qualitätssteigerung in der Krankenversorgung, sondern auch zur Verbesserung der Lehre und Weiterbildung. Verfahren der Bildgebung in der Medizin durch Röntgenstrahlen, Positronenemissions-Tomographie (PET) und Magnet-Resonanz-Tomographie werden langfristige interdisziplinäre Forschungsthemen der Fakultät darstellen. Der Lehrstuhl für Medizinische Physik, der Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie und der Lehrstuhl für Kinderheilkunde stehen im Zentrum der Bemühungen, einen umfassenden Forschungsschwerpunkt auszubauen. So wird ein eigenes Zyklotron mit Hilfe privater Investitionsmittel eingerichtet, damit der Lehrstuhl für Nuklearmedizin neue Verfahren der PET-Diagnostik entwickeln kann. Die Lehrstühle für Innere Medizin I und II, für Neurochirurgie, für Neurologie, für Augenheilkunde, für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie für Pharmakologie und Toxikologie werden an der Ausgestaltung dieses Forschungsschwerpunktes beteiligt sein. Dabei wird die Pharmakologie ihr als Großgerät bewilligtes Magnetresonanz-Tomographie-Gerät einbringen. Es ist vorgesehen, einen eigenen Sonderforschungsbereich für das Gebiet zu gründen. Die Interaktion mit der örtlichen medizintechnischen Industrie führte zur Einrichtung des umfangreichen Förderprogrammes FORMED der Bayerischen Forschungsstiftung.

*Infektionsforschung, Immunologie und Transplantationsmedizin.* Durch die Einrichtung des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung über *Entzündungsprozesse - Genese, Diagnostik und Therapie* hat die Fakultät einen Schwerpunkt gesetzt, der eine längerfristige Richtung anzeigt. In dem Interdisziplinären Forschungszentrum werden Institute und Kliniken zusammengeführt, die sich mit Fragen der Infektionsforschung und Immunbiologie befassen. Der Projektbereich A des Interdisziplinären Zentrums analysiert mikrobielle Erreger und entzündliche Erkrankungen. Der Projektbereich B befaßt sich mit akuten und chronischen Entzündungsprozessen des Gefäßsystems. Der Projektbereich C erforscht neue Formen der Therapie bei entzündlichen Erkrankungen. Zwei Sonderforschungsbereiche (SFB 263, *Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität*; SFB 466, *Lymphoproliferation und virale Immundefizienz*), jeweils ergänzt durch ein Graduiertenkolleg, sind wichtige Bestandteile des Forschungsschwerpunktes Immunologie und Infektionsforschung der Medizinischen Fakultät. Auch die Beteiligung am Sonderforschungsbereich 473 *Schaltvorgänge der Transkription* zählt zu diesem Schwerpunkt der Fakultät, da in diesem Sonderforschungsbereich Mechanismen der Transkriptionskontrolle bakterieller und viraler Systeme untersucht werden. Künftige Nachwuchsgruppen und Max-Planck-Arbeitsgruppen im Klinisch-Molekularen Forschungszentrum sollen den Schwerpunkt Infektionsforschung verstärken, beispielsweise durch Projekte auf dem Sektor der somatischen Gentherapie. An der Fakultät gibt es ein *Rheumazentrum*, das interdisziplinär modellhaft eine patientennahe optimale Versorgung gewährleistet. Mit der 1992 erfolgten Gründung des *Transplantationszentrums*, in dem die operativen und konservativen Kliniken sowie die an der Transplantation beteiligten theoretischen Institute organisiert sind, hat sich die Fakultät das Ziel gesetzt, die Transplantationsmedizin auch auf dem Gebiet der klinischen und grundlagenorientierten Forschung zu stärken. Dies findet auch Ausdruck in der Besetzung des Lehrstuhls für Herzchirurgie und der damit verbundenen Einführung der allogenen Herztransplantation, so daß alle Transplantationsarten an der Universität vertreten sein werden. Auf dem Gebiet der klinischen Forschung setzt das Transplantationszentrum durch Teilnahme an internationalen Studien medizinische Standards. Die Kooperation der verschiedenen Kliniken erlaubt zudem lokale Studien, die der Optimierung der Transplantation und Transplantationsnachsorge dienen. Im Nordbayerischen Transplantationsverbund hat das Transplantationszentrum der FAU die Federführung übernommen. Die Pathomechanismen der Transplantatabstoßung, der Immunmodulation durch Viren sowie die Möglichkeiten der Beeinflussung immunologischer Prozesse durch genetische Manipulation oder rekombinante Proteine sind Forschungsschwerpunkte des Tranplantationszentrums. Diese Fragen sind auch ein Schwerpunkt des Sonderforschungsbereiches 1682 *Nierenschäden: Pathogenese und Regenerative Mechanismen*. Eine im Aufbau befindliche Plazentarestblutbank (Lehrstuhl für Kinderheilkunde, Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde und Abteilung für Transfusionsmedizin) wird Indikationen und Möglichkeiten der Stammzelltransplantation für Onkologie und andere Indikationsgebiete erweitern.

*Tumorforschung.* Die molekulare und klinische Onkologie soll sich als erklärter Forschungsschwerpunkt der Fakultät weiterentwickeln. Der Sonderforschungsbereich 466, der sich mit der Entstehung lymphatischer Tumoren und der onkogenen Transformation hämatopoetischer Zellen befaßt, zählt zu diesem Bereich. Mit Hilfe der Wilhelm Sander-Stiftung wurde eine neue Therapieeinheit an der Klinik für Kinder und Jugendliche eingerichtet, die wesentlich aus der Kooperation mit dem Lehrstuhl für Genetik der Naturwissenschaftlichen Fakultät II (Biologie, Chemie) profitiert. Die Medizinische Fakultät hat

therapeutic laser and shock wave applications, neuronavigation, biosensorics, intelligent monitoring of complex organ function as well as simulation and automatization of medical processes not only for quality increase in patient supply but also for the improvement of teaching and advanced training. Imaging techniques in medicine by X-rays, positive emission tomography (PET), and magnetic resonance tomography will represent long-termed interdisciplinary topics of research of the Medical Faculty. The Chair for Medical Physics, the Chair for Diagnostic Radiology, and the Chair for Paediatrics are in the center of endeavor to create a comprehensive research focus. The planned establishment of a cyclotron by means of private investment capital is thought in terms of the development of novel technologies of PET diagnostics by the Chair for Nuclear Medicine. The Chairs for Medicine I and II, for Neurosurgery, for Neurology, for Ophthalmology, for Maxillofacial Surgery, as well as for Pharmacology and Toxicology will all participate on the shaping of this research focus. The Institute for Pharmacology and Toxicology will bring in its magnetic resonance tomographic device. It is planned to establish a research focus on this area of research. The interaction with the local medical technological industry has led to the establishment of an extensive funding program, FORMED, of the Bavarian Research Foundation.

*Infection research, immunology and transplantation medicine.* The Medical Faculty has set a focus on the establishment the Interdisciplinary Center for Clinical Research *Inflammation Processes – Genesis, Diagnostics and Therapy* which indicates a long-term direction. The Interdisciplinary Center brings together institutes and clinics which investigate questions of infection research and immunobiology. Project area I of the Interdisciplinary Center analyzes microbial agents and inflammatory diseases. Project area B concerns on acute and chronic infalmmatory processes of the vascular system. Project area C explores new treatment modalities for inflammatory diseases. Two DFG Project Center Grants (SFB 263: *Immunological Mechanisms in Infections, Inflammation and Autoimmunity* and SFB 466: *Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency*) each supplemented by Graduate Courses are important parts of the research focus *Immunology and Infection Research* of the Medical Faculty. The participation to SFB 473 *Switch Processes of Transcription* belongs to this focus of the Medical Faculty, since this SFB investigates mechanisms of transcriptional control in bacterial and viral systems. Future junior staff groups and Max-Planck groups in the Clinical Molecular Research Center shall strengthen the focus *Infection Research*, e.g. by projects on somatic gene therapy. There is a *Rheumatism Center* at the Medical Faculty which ensures a patient-oriented optimal care in an exemplary model-like manner. Founding the *Transplantation Center* in 1992, the Medical Faculty has the aim to strengthen transplantation medicine in the areas of clinical and basic research. The *Transplantation Center* comprises of surgical and conservative clinics as well as of theoretical institutes participating on transplantation. This is underscored by the occupation of the Chair for Heart Surgery and the introduction of allogenic heart transplantation. All kinds of transplantation are established at the University of Erlangen-Nürnberg. The Transplantation Center is setting medical standards in clinical research by its participation on international studies. The cooperation of various clinics allows local studies as well which serve the optimization of transplantation and transplantation care. The Transplantation Center of the University of Erlangen-Nürnberg has the leadership in the Northern Bavarian Transplantation League. Research foci of the Transplantation Center are the pathomechanisms of transplant rejection, of immunomodulation by viruses, as well as possibilities to affect immunological processes by genetic manipulation or by recombinant proteins. Questions like these are also a focus of the DFG Project Center Grant 1682 *Kidney Lesions: Pathogenesis and Regenerative Mechanisms*. A placenta cord blood bank which is currently being built up (Chair for Paediatrics, Chair for Gynecology and Obstetrics, and Department for Transfusion Medicine) will enlarge indications and possibilities of stem cell transplantation for oncology and other fields.

*Cancer research.* Molecular and clinical oncology is a declared research focus of the Medical Faculty and shall be further developed. The DFG Project Center Grant 466 which concerns on the development of lymphatic tumors and on the oncogenic transformation of hematopoietic cells belongs to this area. A novel therapy unit in the Clinic for Children and Adolescents will be established by means of the Wilhelm Sander-Foundation. This therapy unit takes advantage of the collaboration with the Chair for Genetics of the Faculty for Natural Science II (Biology/Chemistry). The Medical Faculty has dedicated the former Chair for Hygiene into the Chair for Molecular Oncology to signal the importance of oncology for future research concepts. There is a tumor center at the Medical Faculty. The State of Bavaria pursues the epidemiological cancer register. Intensive endeavors aim to establish a proton source for tumor therapy by means of private capital investors. This would allow new treatment modalities which cannot yet be performed in the Federal Republic of Germany.

*Cardiovascular research and nephrology.* An interdisciplinary research focus of the Medical Faculty shall be in the field of Cardiology (of the ages of adults, infants, and adolescents), of nephrology, and of hypertensiology. The extension of the Department for Internal Medizine II and the establishment of a Chair for Heart Surgery are signals in this direction. The occupation of the Chair for Clinical Pharmacology and Toxicology will also serve the enlargement of cardiology.

den Lehrstuhl für Hygiene in einen Lehrstuhl für Molekulare Onkologie umgewidmet; er wird demnächst besetzt werden. Damit wollte die Fakultät ein Zeichen für die Bedeutung der Onkologie in den künftigen Forschungskonzepten setzen. An der Fakultät gibt es ein Tumorzentrum; das epidemiologische Krebsregister des Freistaates Bayern wird von der Fakultät betrieben. Intensive Bemühungen laufen darauf hinaus, eine Protonenquelle für die Tumortherapie mit Hilfe privater Investoren in Anbindung an die Universität zu etablieren; dies würde neue Behandlungsverfahren ermöglichen, die bisher in der Bundesrepublik Deutschland nicht durchführbar sind.

*Herz-Kreislaufforschung und Nephrologie.* Ein interdisziplinärer Forschungsschwerpunkt der Medizinischen Fakultät soll auf den Gebieten der Kardiologie (im Erwachsenen-, Kindes- und Jugendalter), der Nephrologie und der Hypertensiologie liegen. Der Ausbau der Klinik für Innere Medizin II und die Einrichtung eines neuen Lehrstuhls für Herzchirurgie sind entsprechende Signale. Die Besetzung des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Toxikologie wird ebenso dem Ausbau der Kardiologie dienen. Die Fakultät hat traditionell Stärken auf dem Sektor der Kardiophysiologie. Somit soll ein eigener Fakultätsschwerpunkt entstehen, der das gesamte Spektrum von der Grundlagenforschung bis zu innovativen Diagnostik- und Therapieverfahren abdeckt. Auf der Grundlage einer starken interdisziplinären Forschungsaktivität soll mit Einrichtung des nephrologischen Sonderforschungsbereiches auf dem Gebiet der Nieren- und Hochdruckkrankheiten ein Schwerpunkt der Fakultät entwickelt werden. Unter Federführung der Medizinischen Klinik IV und der Urologischen Klinik haben diese Anstrengungen auch hinsichtlich klinischer und epidemiologischer Studien sowie fächerübergreifender wissenschaftlicher wie auch berufsbezogener Weiterbildung ein Referenzzentrum für Nieren- und Hochdruckmedizin im Großraum Mittel- und Oberfranken entstehen lassen, das insbesondere die Nierentransplantation, Nieren- und Blasentumore sowie die gesamte Akutnephrologie und Dialysemedizin betrifft. Dieser Schwerpunkt wird durch Beiträge der Pädiatrie mit Expertise auf dem Gebiet der Embryologie und genetischen Erkrankungen der Nieren und Ureter im Kindesalter noch weiter gestärkt.

*Neurowissenschaften.* Neurobiologie, Schmerzforschung und Pathomechanismen der Sinnesorgane sollen einen langfristigen Wissenschaftsschwerpunkt der Fakultät bilden, als dessen Kristallisationspunkt die Sonderforschungsbereiche *Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung (SFB 353)* und *Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom (SFB 539)* wirken werden. Durch die Koordination des DFG-Schwerpunktes *Molekulare Physiologie der Synapse* sowie von Projekten des BMBF-Förderschwerpunktes *Somatische Gentherapie* sind diese Aktivitäten überregional vernetzt. Die Fakultät will neue Forschergruppen heranziehen und sich um weitere Konsolidierung dem Sektor Neurobiologie bemühen. Dadurch soll die Grundlage für den Aufbau der Klinischen Neurobiologie geschaffen werden, der Forschung, Lehre und mittelbare Krankenversorgung als Bindeglied zwischen klinischen und experimentellen Einrichtungen zusammenführt. Entscheidende Signale zur Stärkung des neurobiologischen Schwerpunktes der Fakultät werden sich auch aus dem weiteren Ausbau des Instituts für Biochemie, der kürzlich erfolgten Einrichtung der Abteilung für Neuropathologie und der Förderung der experimentellen Forschung an der Klinik für Psychiatrie ergeben. Im bewilligten Gerätezentrum des Kopfklinikums, dem sogenannten *Neurozentrum*, sollen die Neurologische Klinik, die Neurochirurgische Klinik, die Psychiatrische Klinik, der geplanten Einrichtung einer Abteilung für klinische Neurobiologie an der Neurologischen Klinik, die Augenklinik sowie die Hals-Nasen-Ohrenklinik interdisziplinär zusammenarbeiten. Im Mittelpunkt dieser Aktivitäten stehen das neurovaskuläre und neurophysiologische Monitoring, die Neurobildgebung einschließlich des durch Bildgebung unterstützten Operierens sowie minimal invasive chirurgische Maßnahmen (Thermotherapie). Auch das *Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE)* als Einrichtung der Maximalversorgung sowie das *Neuromuskuläre Zentrum Erlangen-Nürnberg-Rummelsberg* bieten der neurowissenschaftlichen Forschung und Lehre an der Universität Erlangen-Nürnberg einzigartige Voraussetzungen. Eine erfolgreiche Schwerpunktbildung auf dem Gebiet der Neurowissenschaften stellen die interdisziplinären Arbeitskreise dar. Der *Arbeitskreis Autonomes Nervensystem* ist ein Zusammenschluss von Wissenschaftlern der Fakultät, die sich mit Morphologie, Funktion und Erkrankungen des autonomen Nervensystems beschäftigen. Ein besonderes Augenmerk soll dem Studium der autonom-neuralen Regulation des Herz-Kreislaufsystems, des Magen-Darm-Traktes und den Entzündungsprozessen in inneren Organen gelten. Dieser Arbeitskreis, dem Mitglieder der vorklinischen und klinisch-theoretischen Institute sowie zahlreicher klinischer Einrichtungen angehören, hält regelmäßige wissenschaftliche Kolloquien ab und organisiert die jährliche R.-L.-Müller-Gedächtnisvorlesung. Weiterführendes Ziel könnte die Gründung eines Sonderforschungsbereichs zum Themenkreis *Autonomes Nervensystems* sein. In der *Arbeitsgemeinschaft Neuroendokrinologie* arbeiten Angehörige von neun Kliniken und Instituten der Universität seit 15 Jahren interdisziplinär zusammen. Neben dem jährlich auf nationaler Ebene durchgeführten *Neuroendokrinologie-Tag* werden Doktoranden- und Assistentenkolloquien angeboten. Die interdisziplinären Projekte der Arbeitsgemeinschaft werden durch Drittmittel gefördert.

*Erforschung des Alterns und altersbedingter Erkrankungen.* Die Medizinische Fakultät zeichnet sich durch ein eigenes gerontologisches Institut in enger Verbindung mit einer Klinik für Innere Medizin in Nürnberg aus. Schwerpunkte zur Altersforschung bestehen seit vielen Jahren in verschiedenen Institutionen, beispielsweise am Lehrstuhl für Biochemie und Patho-

Traditionally, the Medical Faculty has a strength in the sector of cardiophysiology. A new focus of the Medical Faculty shall be created which will span the entire spectrum from basic research to innovative diagnostic and therapeutic means. On the basis of a strong interdisciplinary research activity, a focus of the faculty shall be developed in the fields of kidney and hypertensive diseases with the establishment of a DFG Project Center Grant Nephrological Research Center. Under the leadership of the Department for Medicine IV and the Urological Clinic these efforts will lead to the development of a reference center for kidney disease and hypertension medicine in Middle and Upper Franconia which concerns kidney transplantation, kidney and bladder tumors, as well as the entire acute nephrology and dialysis medicine. This focus is strengthened by contributions of the Clinic for Children and Adolescents which has an expertise in the fields of embryology and genetic diseases of kidney and ureter in the young.

*Neurosciences.* Neurobiology, pain research, and pathomechanisms of organs of perception shall form a long-term scientific focus of the Medical Faculty. Crystalization points will be the Project Center Grants SFB 353 *Pathobiology of Pain Development and Pain Processing* and SFB 539 *Glaucomas Including Pseudoexfoliation Syndrome*. These activities are coordinated by the DFG focus *Molecular Physiology of the Synapsis* as well as by projects of the BMBF-granted focus *Somatic Gene Therapy*. The Medical Faculty likes to recruit new research groups and to consolidate the sector neurobiology. Thereby, a basis shall be created for the establishment of Clinical Neurobiology which brings together research, teaching, and patient care as a connecting link between clinical and experimental institutions. Decisive signals for the strengthening of the neurobiological focus of the Medical Faculty will come from the further extension of the Department for Neuropathology, the planned Department for Clinical Neurobiology, and the experimental research of the Clinic for Psychiatry. The Departments for Neurology and for Neurosurgery as well as the Ear, Nose and Throat Hospital will collaborate in an interdisciplinary manner. In the center of these activities are the neurovascular and neurophysiological monitoring, neuroimaging including imaging-assisted surgery as well as minimal invasive surgical means (thermotherapy). The *Center Epilepsy Erlangen* (ZEE) as institution of maximal care and the *Neuromuscular Center Erlangen-Nürnberg-Rummelsberg* offer unique prerequisites for neuroscientific research and teaching at the university. A successful focus formation in the field of neurosciences represent the interdisciplinary workshops. The workshops *Autonomous Nerve System* is a union of scientists of the Medical Faculty which are concerned on morphology, function, and diseases of the autonomous nerve system. A special aim is the study of autonomous-neuronal regulation of the cardiovascular system, of the gastrointestinal tract, and of the inflammation of organs. Members of preclinical and clinical theoretical institutes as well as of numerous clinical institutions belong to this workshop which regularly performs scientific seminars and which organizes the annual R.-L. Müller Memorial Lecture. A continuing goal could be the foundation of a DFG Project Center Grant on the topic *Autonomous Nerve System*. Since 15 years, members of nine clinics and institutes of the university are interdisciplinary working together in the study group *Neuroendocrinology*. In addition to the annually performed *Neuroendocrinology Meeting* on a national level, seminars for doctoral students and assistants are offered. The interdisciplinary projects of the study group are extramurally funded.

*Research on aging and aging-related diseases.* The Medical Faculty is characterized by an Institute for Gerontology in tight connection with the Department for Medicine in Nürnberg. Foci of research on aging are existing since many years in different institutions, i.e. at the Chair for Biochemistry and Pathobiochemistry under the aspect of consequences of toxic oxygen molecules on the proliferation of immune cells. At the Department of Psychiatry developed a comparable research branch in cooperation with the Chairs for Psychology of the Philosophic Faculty which established a distinct focus on gerontopsychology. Research on age-related diseases play a role for occupational medicine and – as a consequence of a shift in the age pyramid on the population – increasingly for many clinics as well. Basic research on age-related degenerative diseases of the connective tissue is performed at the Chair for Experimental Medicine I, in the Department for Orthopedics, and in the Anatomical Institute. Under the leadership of the Anatomical Institute, a BIOMED project and a long-term project of the *Academy for Science and Literacy Mainz* on the topic age-research are currently being granted. The DFG Project Center Grant 539 *Glaucomas Including Pseudoexfoliation Syndrome* came off from the clinical research group *Glaucomas* at the Eye Department in collaboration with the institute of Anatomic, the Chair for Biochemistry and Molecular Medicine, and the Institute for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology. Furtheron, the research focus on degenerative joint diseases is to be named as to which the Department for Orthopedic Rheumatology at the Department for Orthopaedics and Orthopaedic Surgery, the Pathological-Anatomical Institute, the Department for Internal Medicine III, and the Institute for Experimental Medicine I contribute.

*Genetics and genomics.* The Medical Faculty is aware of the innovative aspects of a future research focus in the field of molecular human genetics. There is a considerable need to extent the field of human genetics, in order to rise the demands of this extremely important area of biomedical research in long terms. There are plans to establish a novel Chair

biochemie unter dem Aspekt der Auswirkungen toxischer Sauerstoffformen auf die Proliferation von Immunzellen. Auch in der Psychiatrischen Klinik hat sich ein Forschungszweig in dieser Richtung entwickelt, in Zusammenarbeit mit den psychologischen Lehrstühlen der Philosophischen Fakultät I, die in Erlangen einen ausgewiesenen Schwerpunkt der Gerontopsychologie etabliert haben. Erforschung altersbedingter Erkrankungen spielt auch für die Arbeitsmedizin und – infolge der Verschiebung der Alterspyramide in unserer Bevölkerung – zunehmend auch für viele Kliniken eine Rolle. Grundlagenforschung zu altersbedingten degenerativen Erkrankungen des Bindegewebes wird am Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I, in der Orthopädischen Klinik sowie im Anatomischen Institut durchgeführt. Im Anatomischen Institut wird momentan federführend ein BIOMED-Projekt sowie ein Langzeitprojekt der *Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz* zum Thema Altersforschung gefördert. Aus der klinischen Forschergruppe *Glaukome* an der Augenklinik ist jetzt, in Zusammenarbeit mit den beiden Anatomischen Lehrstühlen, dem Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin und dem Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie der Sonderforschungsbereich 539 *Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom* hervorgegangen. Ferner ist der Forschungsschwerpunkt über Degenerative Gelenkerkrankungen zu nennen, zu dem die Abteilung für Orthopädische Rheumatologie an der Klinik für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie, das Pathologisch-anatomische Institut, die Medizinische Klinik III und das Institut für Experimentelle Medizin beitragen.

*Genetik und Genomik.* Innovative Ansätze für einen künftigen Forschungsschwerpunkt sieht die Fakultät auf dem Gebiet der molekularen Humangenetik. Die Fakultät sieht einen erheblichen Bedarf, das Gebiet der Humangenetik weiter auszubauen, um einem extrem bedeutsamen Bereich der biomedizinischen Forschung langfristig gerecht zu werden. So gibt es Pläne, neben dem neu zu besetzenden Lehrstuhl für Humangenetik einen weiteren Lehrstuhl für Genomik zu gründen. Weiterhin wird ein Lehrstuhl für Biomedizinische Informatik in der Universität benötigt, an dem genetische Datenbanksysteme entwickelt werden. Der Schwerpunkt Genetik wird von der Kooperation mit dem entsprechenden Lehrstuhl der Naturwissenschaftlichen Fakultät II (Biologie/Chemie) ebenso profitieren wie vom Neubau eines Tierzentrums.

*Epidemiologie, klinisch-wissenschaftliche Studien und Outcome Research.* Der Aufbau eines international anerkannten Zentrums zur Durchführung klinisch-wissenschaftlicher und epidemiologischer Studien bedarf besonderer Kompetenz und Organisation. Das Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie soll den Aufbau eines Koordinationszentrums für klinische Studien unterstützen. Diesem Zweck wird auch die Neubesetzung des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Toxikologie dienen. So wird es notwendig sein, im Sinne der optimalen Patientenbetreuung Informationszentren aufzubauen, beispielsweise für den Bereich der Toxikologie. Der epidemiologische Schwerpunkt an der Fakultät wird von der Einrichtung des neuen bayerischen Krebsregisters profitieren. Weiterhin wird die Beteiligung der Neurologischen Klinik durch ihre Forschungseinheit *Schlaganfall, Epidemiologie und Public Health* im Bayerischen Verbund *Public Health* den Bereich der Epidemiologie an der Fakultät stärken. Am Lehrstuhl für Kinderheilkunde besteht seit Jahren eine Abteilung für Infektionsepidemiologie und Vakzinen zur Etablierung neuer Impfstoffe und Impfverfahren. Die Einbindung der Medizinischen Klinik IV im Kompetenznetzwerk MEDNET soll die Qualitätssicherung und die Umsetzung eines hohen Standards in der medizinischen Versorgung der Patienten mit Nierentransplantation und Hochdruckerkrankung unterstützen. Das medizinische Forschungszentrum wird sich nicht nur universitärer Ressourcen, sondern auch privatwirtschaftlicher Initiativen bedienen. Ein Schwerpunkt wird die Umsetzung grundlagen-wissenschaftlicher Erkenntnisse in patientennahe klinische Forschung sein. Hierzu wird ein klinisches Forschungszentrum aufgebaut, das internationalen, insbesondere europäischen Kriterien (*Good Clinical Practice*) genügt, um klinisch-wissenschaftliche Untersuchungen auf hohem Standard vorzunehmen. Ein weiterer Schwerpunkt wird *Outcome Research* sein, indem der Erfolg der Anwendung klinisch-wissenschaftlicher Erkenntnisse (beispielsweise Empfehlungen für die Hypertonie-Behandlung) auf die alltägliche medizinische Praxis analysiert wird. Die volksökonomische Bedeutung der Umsetzung von klinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen in die Patientenversorgung ist nicht hoch genug einzuschätzen. Daher stellt *Outcome Research* im 21. Jahrhundert ein für Patienten und Gesellschaft wichtiges Forschungsobjekt dar.

## III. Ausbauziele und Hemmnisse

Zur Medizinischen Fakultät der FAU zählen derzeit 44 Lehrstühle. Zu diesen gehören acht Lehrstühle in vorklinischen Instituten, neun Lehrstühle des klinisch-theoretischen Bereiches und 23 Lehrstühle im Universitätsklinikum, ferner zwei Kliniken ausserhalb des Universitätsklinikums und das Nikolaus Fiebiger-Zentrum mit zwei Lehrstühlen. Diese Institutionen werden ergänzt durch 13 klinische Abteilungen, die durch Extraordinarien geleitet sind, ferner acht Berufsfachschulen, ein Zentrallabor und ein Zentrum für Informationsverarbeitung. Die Fakultät hat in den zurückliegenden Jahren zahlreiche Initiativen zu interdisziplinärer Forschung entwickelt. Sie betreibt ein Interdisziplinäres Klinisches Forschungszentrum und fünf Sonderforschungsbereiche der Deutschen Forschungsgemeinschaft; an zwei weiteren Sonderforschungsbereichen ist sie betei-

for Genomics in addition to the occupation of the Chair for Human Genetics. Furthermore, a Chair for Biomedical Informatics is required at the university which develops genetic database systems. The focus Genetics will take advantage of the collaboration with the corresponding chair of the Faculty for Natural Science II (Biology/Chemistry) as well as of the construction of an Animal Center.

*Epidemiology, clinical scientific studies, and outcome research.* The establishment of an internationally reputed center for the conduction of clinically scientific and epidemiological studies requires especial competence and organization. The Institute for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology shall support the establishment of a coordination center for clinical studies. The occupation of the Chair for Clinical Pharmacology and Toxicology serves for the same goal. An optimal patient care necessitates to enlarge information centers, i.e. in the area of toxicology. The epidemiological focus of the Medical Faculty will take advantage of the establishment of the novel Bavarian Cancer Register. Furthermore, the participation of the Department for Neurology will strengthen the field of epidemiology at the Medical Faculty by its research unit *Stroke, Epidemiology, and Public Health* in the Bavarian *league Public Health*. Since years, there is a Department for Infection Epidemiology and Vaccines at the Chair for Paediatrics to establish new vaccines and vaccine techniques. The incorporation of the Department for Medicine IV into the competence network MEDNET shall support quality assurance and the realization of high standards in medical patient care with kidney transplantation and hypertension diseases. The medical research center will make use of both resources of the university and initiatives in the private economical sector. A focus will be the realization of basic research knowledge in clinical research close to patients. For this purpose, a clinical research center will be established which meets international and especially European criteria (G*ood Clinical Practice*), in order to conduct clinical scientific investigations at high standards. A further focus will be outcome research which will analyze the success of applying clinical scientific knowledge (i.e. recommendations for the treatment of hypertension) in everyday clinical practice. The political economic relevance of the realization of clinical scientific knowledge in patient care cannot be overestimated. Outcome research, thus, represents an important research object for patients and society in the 21st century.

## III. Aims for enlargement and impediments

The Medical Faculty has currently 44 chairs: eight chairs in preclinical institutes, nine chairs in the clinical theoretical area, 23 chairs in the University Hospital, two chairs beyond the University Hospital, and the Nikolaus Fiebiger-Center with two chairs. These institutions are supplemented by 13 clinical divisions headed by associate professors, eight technical schools, a central laboratory, and a center for information processing. In the past years, the Medical Faculty has developed numerous initiatives for interdisciplinary research. The Medical Faculty pursues an Interdisciplinary Center for Clinical Research and five DFG Project Center Grants and participates on two further DFG Project Center Grants. The interdisciplinary research initiatives of the Medical Faculty take advantage of the cooperation with the Technical Faculty and the Faculties for Natural Sciences I and II (Mathematics/Physics; Biology/Chemistry) of the university as well as of numerous interactions with the medical technological industry at the location Erlangen, especially the enterprise area *Medical Technique* of Siemens AG.

*Demand for support of the Erlangen research region.* The Medical Faculty has documented its productive power in high clinical care standards and numerous interdisciplinary research initiatives and aims to proceed on this path. There are, however, currently some of impediments which are threatening to hamper the ability of the Medical Faculty for national and international competition. The university location Erlangen belongs to the few research locations in Germany which are not supplemented by biomedical institutions outside the university like Max Planck-institutes, Helmholtz or Leibnitz institutes. In comparison to other university locations, this aggravates the supplementation of research initiates from the Medical Faculty by projects from such institutions. On the long run, this is to be viewed as a considerable drawback. Similarly, this holds true for the other university locations in Northern Bavaria. (The Medical Faculty intensively seeks to establish in the newly founded Nikolaus Fiebiger-Center for Molecular Medicine two research groups.) Another problem for the progress of medicine at the University Erlangen-Nürnberg concerns the serious problems of builing substance. Though a new builing for two Departments for Medicine are currently under construction and the buildings of some other hospitals (Head Hospital, Department for Children and Adolescents, Department for Dentristy, Orthodontics and Maxillofacial Surgery) are just few decades of age and are mostly in a satisfying condition. The situation of the buildings is unsatisfying and partly alarming, for other hospitals. Some aspects of our clinics would also be viewed with some embarrassment in other clinics of local communities. All required plans for the renovation and construction of distressed clinics are far proceeded. Numerous concepts are elaborated in detail. Only if the country and state contribute the means

ligt. Die interdisziplinären Forschungsinitiativen der Medizinischen Fakultät profitieren von den Kooperationen mit der Technischen Fakultät und den Naturwissenschaftlichen Fakultäten I und II (Mathematik/Physik; Biologie/Chemie) der Universität sowie von zahlreichen Interaktionen mit der medizintechnischen Industrie am Standort Erlangen, vor allem mit dem Unternehmensbereich Medizintechnik der Siemens AG.

*Förderbedarf für den Forschungsstandort Erlangen.* Die Medizinische Fakultät hat durch hohen klinischen Versorgungsstandard und zahlreiche interdisziplinäre Forschungsinitiativen ihren Leistungswillen dokumentiert und will auf diesen Weg fortschreiten. Doch gibt es derzeit noch eine Reihe von Hindernissen, welche die nationale und internationale Kompetitionsfähigkeit der Fakultät beeinträchtigen. Der Hochschulort Erlangen zählt zu den wenigen Forschungsstandorten in Deutschland, in denen die Universitätseinrichtungen nicht durch außeruniversitäre Institute im biomedizinischen Bereich (Max Planck-Institute, Großforschungseinrichtungen, Helmholtz-Institute oder Blaue Liste-/Leibnitz-Institute) ergänzt werden. Dadurch ist es schwerer als an anderen Hochschulorten, die Forschungsinitiativen der Fakultät durch Projekte aus bundesgeförderten Forschungsinstituten zu ergänzen. Auf Dauer ist hierin eine erhebliche Benachteiligung der Region zu sehen; dies gilt in gleicher Weise für die anderen nordbayerischen Hochschulstandorte. Die Fakultät bemüht sich daher intensiv darum, im neugegründeten Nikolaus Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin Arbeitsgruppen der Max Planck-Gesellschaft zu etablieren. Ein weiteres Problem für die Fortentwicklung der Hochschulmedizin in der Universität Erlangen liegt in der teilweise katastrophalen Bausubstanz der Kliniken. Zwar wird derzeit ein neues Gebäude für zwei Kliniken der Inneren Medizin errichtet; Bauten für einige Kliniken (Kopfklinikum, Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund-, und Kieferkrankheiten) sind nur wenige Jahrzehnte alt und zum großen Teil noch in befriedigendem Zustand. Für andere Kliniken (Klinik für Innere Medizin III und IV, Frauenklinik, Chirurgische Klinik, Nuklearmedizinische Klinik, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-, Ohrenkranke) ist die bauliche Situation unbefriedigend, teilweise besorgniserregend, manche Aspekte würden auch in den kommunalen Krankenhäusern der Region als Peinlichkeit betrachtet werden. Alle notwendigen Planungen für die Sanierung und den Neubau der notleidenden Kliniken sind weit voran geschritten; zahlreich Konzepte sind im Detail ausgearbeitet. Nur wenn Bund und Länder die Finanzmittel für die bauliche Erneuerung des Universitätsklinikums im Laufe des kommenden Jahrzehnts beisteuern, wird die Fakultät in der nationalen und internationalen Kompetition bestehen können und die Chance haben, die Vision eines herausragenden Biomedizinischen Standortes in Nordbayern zu realisieren.

*Diplomstudiengang für Molekulare Medizin.* Die Medizinische Fakultät richtete in Kooperation mit den Naturwissenschaftlichen Fakultäten I und II (Mathematik/Physik; Biologie/Chemie) einen eigenen Diplomstudiengang für Molekulare Medizin an der FAU ein. Der Studiengang läuft parallel zum Studium der Biologie. Der Unterricht soll bis zum Vordiplom in Deutscher Sprache durchgeführt werden. Während des Hauptstudiums soll die Englische Sprache dominieren. Nach dem Diplom in Molekularer Medizin soll die Promotionsmöglichkeit in einer der beteiligten Fakultäten angeboten werden. Die Fakultät hat auch an der Gestaltung einer künftigen medizinischen Approbationsordnung wesentlich mitgewirkt. Der derzeitig Entwurf einer Approbationsordnung soll Freiräume für die Gestaltung des Medizinstudiums bieten und erfordert damit Einsatz, Phantasie und Engagement der Fakultäten für den Medizinunterricht. Die künftige Approbationsordnung wird voraussichtlich für die Fakultäten größere Handlungspielräume bei der Gestaltung des Studiums einräumen und Modellstudiengänge erlauben. Die Möglichkeiten sollen genutzt werden, einen eigenen Modellstudiengang der Medizin so zu gestalten, daß das parallele Studium von Molekularer Medizin und Humanmedizin möglich wird. Es ist vorgesehen, in einem überschaubaren Zeitraum den Studienabschluß mit medizinischem Staatsexamen und Diplomprüfung in Molekularer Medizin zu erreichen. Dieser Abschluß soll es ermöglichen, entweder in der Medizinischen Fakultät zum *Dr. med.* zu promovieren oder eine Dissertationsarbeit in Molekularer Medizin an einer der beteiligten Fakultäten aufzunehmen. Die Fakultät verspricht sich von dieser Initiative, wissenschaftlichen Nachwuchs für die Arbeit in medizinischer Grundlagenforschung zu motivieren. Das Programm ist auch darauf ausgelegt, durch Studentenaustausch die Internationalisierung der Lehre zu fördern. Die Fakultät erwartet, daß damit ein attraktiver Studiengang entsteht, mit dem Studenten aus dem In- und Ausland veranlaßt werden, in Erlangen Molekulare Medizin zu studieren.

*Nikolaus Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin.* Der rasche Fortschritt auf dem Gebiet der Molekularbiologie, die Komplexität der Methoden stellen immer größere Hindernisse für junge klinische Forscher beim Aufbau international kompetitiver Forschungsgruppen auf dem Gebiet der Molekularen Medizin dar. Daher hat die Medizinische Fakultät auf Initiative des früheren Universitätspräsidenten Prof. Nikolaus Fiebiger beschlossen, ein klinisch-molekulares Forschungszentrum einzurichten, welches feste Arbeitsgruppen (Lehrstühle, Extraordinariate) mit drittmittelgeförderten Nachwuchs und Projektgruppen in einer Organisationseinheit verbindet. Es sollen junge, forschungsaktive Kliniker auf einer festen Infrastruktur eine technische und wissenschaftliche Umgebung vorfinden, welche zur Durchführung konkurrenzfähiger klinisch-molekularbiologischer Forschungsprojekte die zeitgemäßen Methoden ohne zeitraubende Aufbauarbeiten ermöglichen. Das Niko-

capital for the renovation of the University Hospital during the next decade, the Medical Faculty will have a chance to realize the vision of an outstanding biomedical location in Northern Bavaria and to stand the national and international competition.

*Novel course of Molecular Medicine.* In collaboration with the Faculties for Natural Sciences I and II (Mathematics/Physics; Biology/Chemistry), the Medical Faculty is establishing a novel study at the University of Erlangen-Nürnberg, *Molecular Medicine*. The lessons are in German language until the prediploma. Afterwards, the English language will dominate. The possibility to prepare doctoral theses in one of the participating faculties is offered after the diploma. The Medical Faculty has participated on the shaping of a future medical approbation directive. The current draft of a approbation directive shall offer space for the shaping of the study in medicine and necessitates readiness, imagination and engagement of the faculty for the lessons in medicine. The future approbation directive will probably give the faculties more latitude for acting in shaping the study. Possibilities shall be used to shape an own model study in medicine in a way that the parallel study of Molecular Medicine and conventional Human Medicine is compatible. This degree shall enable to prepare doctorate thesis either at the Medical Faculty (M.D.) or at the other participating faculties. The Medical Faculty expects much of this initiative to motivate scientific junior staff for scientific work in medical basic research. The program is planned to foster the internationalization of teaching by exchange of students. The Medical Faculty expects the rise of an attractive study which cause students at home and abroad to study Molecular Medicine in Erlangen.

*Nikolaus Fiebiger-Center for Molecular Medicine.* The rapid progress in the field of molecular biology, the complexity of methods represent ever increasing impediments for young clinical researchers to establish internationally competitive research groups in the field of Molecular Medicine. Initiated by the former president of the University, Professor Nikolaus Fiebiger, the Medical Faculty has, therefore, decided to establish a clinical molecular research center which connects established research groups (chairs, associate professors) with extramurally funded junior staff and project groups within a common organization unit. Research active clinicians shall find a technical and scientific environment in a tight infrastructure which enables to conduct competitive clinical molecular biological research projects with up-to-date methodologies without their time consuming establishment. The Nikolaus Fiebiger-Center will be launched in fall 1999. The allotment of space by the management of the university follows after hearing of a internationally recruited Scientific Board for a limited time period. The long termed placement of two Chairs for Experimental Medicine (Connecting Tissue Research and Molecular Oncology), two associate professorships (Department for Immunology of the Department for Medicine III and a professorship of the Chair for Genetics of the Faculty for Natural Science II) is planned. The heads of the research groups may be university professors, funded professorships or junior staff scientists. In addition, laboratory space is available for projects of the Interdisciplinary Center for Clinical Research and other extramurally funded research projects. The research groups are embedded in a cooperation program which is attended by the internationally recruited Scientific Board.

*Interdisciplinary research center.* Nearly all medical faculties of Germany applied for the competitive program Health 2000 and, as a consequence, eight interdisciplinary research centers were established in 1996. The Medical Faculty succeeded to settle one Interdisciplinary Center on the topic *Genesis, Diagnostics, and Therapy of Inflammation Processes* which had been deduced from previous achievements of the Medical Faculty. The chosen research foci were (A) microbial agents and inflammatory diseases, (B) acute and chronic inflammation processes of the vascular system, and (C) therapy research in inflammatory diseases. In an interdisciplinary entire context, the chosen foci complete already existing research activities at the chairs of the Medical Faculty. By establishing the interdisciplinary center, a strengthened contribution to the entire concept of an intensified clinical research shall be made in the future. Eight hospitals and seven institutes of the theoretical and theoretical clinical areas are currently participating on the interdisciplinary center. The Interdisciplinary Clinical Research Center serves as a crystalization point for collaborations and serves the targeted and result-dependent transmission of funds of the University Hospital from the grant for teaching and research into a research focus program.

*Establishment of novel chairs.* Having the enlargement of the planned research foci in mind, the Medical Faculty sets priorities for the establishment of novel chairs in the fields of bioinformatics, genomics, and neuropathology. The establishment of a Department for Endocrinology and Reproduction Medicine at the Clinic for Gynecology and Obstetrics is a matter of discussion in the context of building supplements. The establishment of a Department for Rheumatology has be realized the Department for Orthopaedics and Ortopaedic Surgery to strengthen the research focus Rheumatology. In general, the Medical Faculty is open-minded towards the concept of an establishment of independent functional areas as departments according to §52 of the Bavarian University Law, if they represent attractive research directions and if they

laus Fiebiger-Zentrum wird gegen Ende 1999 an die Nutzer übergeben. Es ist eine zentrale Einrichtung der Fakultät. Die Räumlichkeiten des Gebäudes werden den Nutzern von der Universitätsleitung nach Anhörung des international besetzten Wissenschaftlichen Beirats auf Zeit zugewiesen. Derzeit ist vorgesehen, zwei Lehrstühle für experimentelle Medizin (Bindegewebsforschung und Molekulare Tumorforschung) sowie zwei Extraordinariate (Abteilung für Immunologie der Medizinischen Klinik III mit Poliklinik und ein Extraordinariat des Lehrstuhls für Genetik der Naturwissenschaftlichen Fakultät II) längerfristig in dem Gebäude unterzubringen. Die Leiter dieser Arbeitsgruppen können Professoren der Universität sein, Stiftungsprofessoren oder Nachwuchswissenschaftler. Daneben stehen Laborflächen für Projekte des Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung und andere drittmittelgeförderte Forschungsvorhaben zur Verfügung. Die Arbeitsgruppen sind in ein Kooperationsprogramm eingebunden, welches vom international besetzten Wissenschaftlichen Beirat betreut wird.

*Interdisziplinäres Klinisches Forschungszentrum.* Aufgrund einer Ausschreibung, an der sich fast alle Medizinische Fakultäten der BRD beteiligten, wurden im Jahr 1996 im Rahmen des Programmes *Gesundheit 2000* acht Interdisziplinäre Klinische Forschungszentren an Medizinischen Fakultäten eingerichtet. Im Rahmen dieses Programmes gelang es, an der Medizinischen Fakultät der FAU ein Interdisziplinäres Zentrum zum Thema *Genese, Diagnostik und Therapie von Entzündungsprozessen* anzusiedeln, das sich aus den Vorleistungen der Medizinischen Fakultät ableitete. Die gewählten Forschungschwerpunkte bezogen sich auf (A) Mikrobielle Erreger und entzündliche Erkrankungen, (B) Akute und chronische Entzündungsprozesse des Gefäßsystems und (C) Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen. Im fachübergreifenden Gesamtthema komplettieren die gewählten Schwerpunkte bereits bestehender Forschungsaktivitäten in den Lehrstühlen der Fakultät. Mit der Etablierung des Interdisziplinären Zentrums soll auch künftig ein verstärkter interdisziplinärer Beitrag zum Gesamtkonzept einer intensivierten klinischen Forschung geleistet werden. Am Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung beteiligen sich derzeit acht Kliniken sowie sieben Institute aus dem theoretischen und klinisch-theoretischen Bereich. Das Interdisziplinäre Klinische Forschungszentrum dient als Kristallisationspunkt für Kooperationen und dient dem Zweck, Mittel des Klinikums aus dem Zuschuß für Lehre und Forschung gezielt und leistungsabhängig in ein Schwerpunktprogramm zu leiten.

*Einrichtung neuer Lehrstühle.* Im Hinblick auf den Ausbau der geplanten Forschungsschwerpunkte sieht die Fakultät derzeit Prioritäten für die Einrichtung neuer Lehrstühle auf dem Gebieten ihrer dezidierten Forschungsschwerpunkte, so Bioinformatik, Genomik und Neurobiologie. An der Universitäts-Frauenklinik ist im Zusammenhang mit der baulichen Ergänzung die Einrichtung einer Abteilung für Endokrinologie und Reproduktionsmedizin in der Diskussion. Zur Stärkung des Forschungsschwerpunktes Rheumatologie wurde an der Klinik für Orthopädie mit orthopädischer Chirurgie eine Abteilung für Rheumatologie eingerichtet. Generell ist die Fakultät offen gegenüber dem Konzept, eigenständige Funktionsbereiche als Abteilungen nach § 52 des Bayerischen Hochschulgesetzes einzurichten, wenn sie attraktive Forschungsrichtungen verkörpern und in Übereinstimmung mit der Weiterbildungsordnung stehen. Dabei soll einerseits eine übermäßige Zersplitterung der klinischen Kernfläche vermieden werden, andererseits sollen sich wissenschaftlich attraktive Disziplinen ungehindert entfalten können.

*Örtliche Kooperationen.* Für den Aufbau von tragfähigen Forschungsstrukturen der Medizinischen Fakultät sind örtliche Kooperationen von herausragender Bedeutung. Dazu zählt nicht nur der Verbund mit den leistungsfähigen Betrieben der Medizintechnik, vor allem Unternehmensbereich Medizintechnik der Siemens AG. Hierzu gehören auch zahlreiche Interaktionen mit den Lehrstühlen der Technischen Fakultät (Materialwissenschaften, Informatik) und der Naturwissenschaftlichen Fakultäten I und II (Mathematik/Physik; Biologie/Chemie). Besondere Bedeutung für die Strukturierung von wissenschaftlichen Konzepten hat die Einrichtung von Sonderforschungsbereichen, welche die örtliche Kooperationsstruktur zwischen den Lehrstühlen der Medizinischen Fakultät und Forschungseinrichtungen benachbarter Institutionen fördern. Fünf Sonderforschungsbereiche werden überwiegend von Einrichtungen der Medizinischen Fakultät getragen. Dies sind der SFB 263 *Immunologische Mechanismen bei Infektionen, Entzündungen und Autoimmunität*, der SFB 353 *Pathologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung*, der SFB 466 *Lymphoproliferation und virale Immundefizienz*, der SFB 539 *Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom* und der SFB 1682 *Pathogenese der Nierenerkrankung.* Darüber hinaus ist die Medizinische Fakultät an dem SFB 473 *Schaltvorgänge der Transkription* sowie dem SFB über *Bildverarbeitung* beteiligt. Ein weiterer Sonderforschungsbereich ist geplant, der sich spezifisch mit Medizinischer Bildgebung befassen soll.

*Das Franz Penzoldt-Zentrum für Medizinische Forschung* befindet sich in Planung. Es soll als interdisziplinäre Einrichtung in einem Neubau an der Palmsanlage geschaffen werden. Das Zentrum soll unter Leitung eines Professors der Medizinischen Fakultät stehen; ein entsprechendes Nutzungskonzept wurde von der Medizinischen Fakultät verabschiedet. Die Finanzierung beruht auf einem *Logis-System* durch die Einwerbung von Drittmitteln für Projekte, deren tierexperimenteller Teil in dem Zentrum durchgeführt wird. Mit der baulichen Realisierung dieses Forschungszentrums sollen die bisherigen Mißstän-

are in accordance with the directive for advanced training. On the one hand unappropriate dissipation of clinical areas shall be avoided, on the other hand scientific attractive disciplines shall develop without obstacles.

*Local collaborations* are of extraordinary relevance for the enlargement of consolidated research structures of the Medical Faculty. This is true for a league of capable companies in medicine technique and especially for the enterprise area Medicine Technique section of Siemens AG. This is true as well for numerous interactions with the Chairs of the Technical Faculty (Material Sciences, Informatics) and of the Faculties of Natural Sciences I and II (Mathematics/Physics; Biology/Chemistry). The establishment of DFG Project Center Grants is of especial relevance for structuring scientific concepts. Research Centers foster the local collaboration structure between chairs of the Medical Faculty and research institutions of neighboured institutions. Five DFG Project Center Grants are predominately carried from institutions of the Medical Faculty. It is the SFB 263 *Immunological Mechanisms in Infections, Inflammations, and Autoimmunity*, the SFB 353 *Pathology of Pain Development and Pain Processing*, the SFB 466 *Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency*, the SFB 539 *Glaucomas including Pseudoexfolation Syndrome*, and the SFB 1682 *Pathogenesis of Kidney Diseases*. Moreover, the Medical Faculty participates on the SFB 473 *Switch Processes of Transcription* and the SFB *Image Processing*. A further SFB specifically on *Medical Imaging* is planned.

*The Franz Penzoldt-Center* is in the planning stage which shall be created as interdisciplinary institution in a new builing in the Palmsanlage. The Center shall be under the guidance of a professor of the Medical Faculty. A corresponding usage concept has been by the Medical Faculty ratified. The financing is based on a *logis* system by fund raising for projects whose animal experimental parts will be performed in the Center. The realization of this research center aims to remove the bad grievances in animal maintenance which currently burden the experimental settings of the Medical Faculty. Currently, the especial problem with animal experimentation is that there are no external local institutions too in which it might be possible to perform animal experiments under appropriate conditions. The missing of research institutions outside the university is especially unfavorable in this point. The Franz Penzoldt-Center as a central animal laboratory is, therefore, of highest priority for the Medical Faculty.

*Interdisciplinary research institutions.* A number of further interdisciplinary research institutions were established during the past years. One example is the Tumor Center with the Bavarian Cancer Register which creates an interdisciplinary union of institutions in the field of oncology at the Medical Faculty as well as of other local clinics and physisians. The task of the Tumor Center is to foster scientific and practical work on detection of tumors in their earliest stages, diagnostics, therapy, patient care, data processing amd to stimulate novel developments of clinical cancer research. The collaborators of the center perform the basic documentation for all cancerous diseases in the University Hospital and attend the documentation und biostatistical evaluation of clinical studies in cancer research. The registration of all new disease cases in the region is due to the execution of the Bavarian Cancer Register Law. The Central Registry of the Epidemiological Cancer Register of the State of Bavaria is affiliated to the Tumor Center since August,1st 1997. This Registry collects all data of documented new cases of tumor diseases from all Bavarian Tumor Centers. The Registry is supervised by the board of the University Medical Hospital und will contribute to strengthen the research focus Epidemiology at the Medical Faculty.

*The Perinatal Center of the University of Erlangen-Nürnberg* was founded by a proclamation of the State of Bavaria to optimize medical care of high-risk pregnancies und births within the region. It is a organisational union of highly specialized institutions of different branches. It is the aim is to guarantee the overlapping care of high-risk pregnancies untiol the neonatological treatment. The Division for Paediatric Surgery of the Surgical Hospital, Department for Urology, Department for Neurosurgery, the Department for Maxillofacial Surgery, and the Institute for Human Genetics participate on this Center. Though the Perinatal Center meets the state-of-the-art standards, the builing substance of the Department for Gynaecology and Obstetrics is unsatisfactory. The enlargement of the Department for Obstetrics at the Hospital for Gynaecology and Obstetrics shall serve the consolidation of the center.

*The Center for Reproduction Medicine* – founded in November 1996 – serves to provide a spatial and organisational basis for interdisciplinary research and therapy in the field of sterility which meets modern demands. The Department for Gynaecology and Obstetrics, the Department for Dermatology (Andrology), and the Department for Urology take part on this Center. The further enlargement of this center in the Department for Gynaecology and Obstetrics is planned in 1999. The long term goal is to unify reprodoctive medical laboratories and operation units after the operation unit in construction part Ib will be functioning.

de in der Tierhaltung beseitigt werden, welche die Versuchsprogramme der Fakultät derzeit belasten. Die besondere Problematik bei Tierversuchen besteht derzeit darin, daß es auch ausserhalb der Medizinischen Fakultät keine größeren Einrichtungen gibt, in denen es möglich wäre, auf kooperative Basis Tierversuche unter angemessenen Bedingungen in der Region durchzuführen. Das Fehlen außeruniversitärer Forschungseinrichtungen macht sich hier besonders ungünstig bemerkbar. Daher ist der Ausbau des Franz Penzoldt-Zentrum als zentrales Tierlabor für die Medizinische Fakultät von besonders vorangiger Bedeutung.

*Interdisziplinäre Forschungseinrichtungen.* Eine Reihe weiterer interdisziplinärer Forschungseinrichtungen wurden in den zurückliegenden Jahren an der Medizinischen Fakultät eingerichtet. Hierzu zählt das Tumorzentrum mit der Bayerischen Krebsregisterstelle, welches den Rahmen für einen freiwilligen interdisziplinären Zusammenschluß der Einrichtungen auf dem Gebiet der Onkologie in der Medizinischen Fakultät schafft, an dem sich auch weitere Kliniken und Ärzte der Region beteiligen können. Das Tumorzentrum hat die Aufgabe, wissenschaftliche und praktische Arbeiten der Früherkennnung, Diagnostik, Therapie, Nachsorgedatenerfassung, Datenverarbeitung zu fördern sowie neue Entwicklungen der Klinischen Tumorforschung anzuregen. Die Mitarbeiter des Zentrums leisten die Basisdokumentation für alle Krebserkrankungen im Universitätsklinikum und betreuen die Dokumentation und biostatistische Auswertungen von klinischen Studien in der Tumorforschung. In der Ausführung des Bayerischen Krebsregistergesetzes obliegt dem Tumorzentrum die Erfassung aller Neuerkrankungen in der Region. Dem Tumorzentrum ist seit 1. August 1997 die Zentrale Registerstelle des Epidemiologischen Krebsregisters für Bayern angegliedert. Diese Stelle sammelt die Daten der dokumentierten Tumorneuerkrankungen aus allen bayerischen Tumorzentren. Die Registerstelle untersteht dem Vorstand des Universitätsklinikums und wird dazu beitragen, den Schwerpunkt Epidemiologie an der Medizinischen Fakultät zu stärken.

*Das Perinatal-Zentrum* der FAU wurde 1985 durch Erlaß des Freistaates Bayern gegründet, um die medizinische Versorgung von Hochrisiko-Schwangerschaft und -Geburten innerhalb der Region zu optimieren. Es handelt sich dabei um den organisatorischen Zusammenschluß hochspezialisierter Einrichtungen verschiedener Fachgebiete. Ziel ist es, die überlappende Versorgung von Hochrisiko-Schwangerschaften bis zur Neonatologischen Behandlung sicherzustellen. An dem Zentrum beteiligen sich darüber hinaus die Abteilung für Kinderchirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik, die Urologische Klinik sowie die Neurochirurgische Klinik, die Klinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie sowie das Institut für Humangenetik. Das Perinatal-Zentrum der Medizinischen Fakultät befindet sich zwar vom medizinischen Standard auf der Höhe der Zeit, doch ist die bauliche Situation in der Universitäts-Frauenklinik noch unbefriedigend. Der Ausbau der Geburtshilflichen Abteilung der Universitäts-Frauenklinik soll entscheidend der Konsolidierung des Zentrums dienen.

*Das Zentrum für Reproduktionsmedizin,* im November 1996 gegründet, dient dem Ziel, der interdisziplinären Forschung und Therapie auf dem Gebiet der Sterilität eine räumliche und organisatorische Basis zu verschaffen, die modernen Anforderungen entspricht. Beteiligt sind die Klinik für Frauenheilkunde, die Dermatologische Klinik (Anthrologie), sowie die Urologische Klinik. Der weitere Ausbau der Koordinationsstelle ist in der Universitäts-Frauenklinik ab 1999 vorgesehen. Das langfristige Ziel ist die Zusammenfassung reproduktionsmedizinischer Laboratorien und Operationseinrichtungen, nachdem der Operationstrakt durch Fertigstellung des Bauabschnitts Ib in Funktion genommen werden kann.

*Das Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE)* stellt einen Verbund in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik und der ihr nachfolgenden interventionellen Therapie dar. Es geht auf eine Zusammenarbeit der Neurologischen und der Neurochirurgischen Klinik zurück. Mit seiner über zehnjährigen Geschichte gehört das ZEE zu den erfahrensten Zentren in Deutschland und deckt als Grad-IV-Zentrum die höchste Versorgungsstufe für therapieresistente Epilepsiekranke in Süddeutschland ab. In der Intensivmonitoring-Einheit an der Neurologischen Klinik werden im Zuge einer multimodalen Diagnostik Video-EEG-Analysen mit Bildgebungsbefunden der Neuroradiologie und der Nuklearmedizin sowie mit den Testergebnissen eines eigenen neuropsychologischen Dienstes zu Zwecken der Lokalisation epileptischer Foci abgeglichen. Richtungsweisende Entscheidungen zu Diagnostik und Therapie fallen in einer interdisziplinären Fallkonferenz, in welcher Epileptologen, Neurochirurgen und Neuropsychologen zusammen mit Nuklearmedizinern und Neuroradiologen ihre Sichtweise einbringen. Die derart um das Problem "Epilepsie" vernetzten Erfahrungen haben zu Forschungsansätzen geführt, aus welchen klinische Standards abgeleitet werden konnten. So hat das Iktuale Spect seinen festen Platz in der Epileptologie gefunden. Neuere diagnostische Ansätze wie die MR-Spektroskopie und die Magnetencephalographie folgen nach. Auch in der Therapie der Anfallserkrankungen besteht das Ziel, das vorhandene Methodenspektrum zu erweitern. Mit der Vagusstimulation und der fokalen Radiotherapie werden innovative Therapieverfahren angewandt; bislang nicht therapierbaren Patienten erschliessen sich neue Optionen zu Heilung und Linderung. Gemeinsam ist den Forschungsansätzen die Suche nach validen, patientenschonenden Verfahren der Epilepsiebehandlung. Die Versorgung anfallskranker Kinder und Jugendlicher übernimmt die Klinik für Kinder und Jugendliche, so dass alle Altersgruppen in Erlangen versorgt werden können.

*The Center Epilepsy Erlangen (ZEE)* represents a union in presurgical epilepsy diagnostics and its subsequent interventional therapy. This traces back to a collaboration of the Department for Neurology and Department for Neurosurgery. With a decade-spanning history, the ZEE belongs to the most experienced centers in Germany and covers as Grade-IV-Center the highest care level for therapy resistant epileptic patients in Southern Germany. In the course of multimodal diagnostics, the intensive monitoring unit of the Department for Neurologery compares video-EEG-analyses with imaging data from the Department for Neuroradiology and Department for Nuclear Medicine and test results of an own neurophsychological service, in order to localize epileptic foci. Direction marking decisions concerning diagnostics and therapy are made in an interdisciplinary case conference to which epipleptologists, neurosurgeons, and neuropsychologists contribute their points of view. These multifaceted experiences around the problem "epilepsy" have led to research concepts to deduce clinical standards. As an example, the Ictual Spect has taken a well established position in epileptology. More recent diagnostic concepts like MR-spectroscopy and magnetoencephalography succeed. The aim of therapy of attack diseases is also to enlarge the spectrum of methods. The application of vagus stimulation and focal radiotherapy is innovative. New options of cure and alleviation are revealed for thus far untreatable patients. The search for valid epilepsy treatment techniques for careful patient management is a common feature of these research concepts. The Department for Children and Adolescents cares for attack ill children and adolescents. Thus, all age groups can be supplied in Erlangen.

*The Institute for Preventive Medicine of Kidney, Hypertension, and Heart Diseases* has been founded by the Chair for Internal Medicine IV in May 1994. The main task is to develop qualified concepts of prevention for patients, physicians, and institutions and to evaluate them by means of scientific criteria. With a special emphasis on *Diabetes mellitus*, the institute concentrates on the prevention of acute and chronic kidney, hypertension, and heart diseases including their causes. Since prevention in the field of kidney, hypertension, and heart diseases is not sufficiently perceived by the university, the Institute for Preventive Medicine will supplement and assist the spectrum of engagement of the university. Focus of the Institute for Preventive Medicine thus far was the development, establishment, and evaluation of an integrated care concept for high-risk patients with kidney, hypertension or metabolism diseases, the representative epidemiological survey of 5,000 Nürnberg citizens concerning prevention behavior and planning a hypertony traning. Self-help groups and quality workshops with settled physicians in the fields hypertony, Diabetes as well as kidney transplantation and dialysis are supported by the institute and are important partners for the performance, networking, and scientific evaluation of preventive concepts. These concepts will be continued and enlarged in the years to come. The corresponding foci of the Department for Internal Medicine I (Diabetes, metabolism) and II (Angiology), the Department for Neurology (stroke), and the Eye Hospital (Retina alterations) shall be integrated. The Institute for Preventive Medicine of Kidney, Hypertension, and Heart Diseases is financing its work (projects and research plans) by extramural fund raising. According to a decision of the Medical Faculty, the institute is affiliated to the university.

*The Center for Rheumatism Erlangen* has been established with promotion of the Federal Ministry for Health in 1992. The primary goal of the Center for Rheumatism is to improve the care of patients suffering from rheumatism by interdisciplinary collaborations between different clinics and institutes inside and outside of the university, settled physicians, and representatives of mecial assistance professions.
From the beginnings, a careful documentation has been built up in the Center for Rheumatism. Currently, this documentation comprises more than 4,000 persons. The multifarious, clinically oriented activities are visible in monthly held member meetings, advanced training courses, and cooperation meetings. Since 1993, the Federal Ministry for Education and Research has been established a promotion program for a clinically oriented basic research about rheumatic topics which is associated the Centers for Rheumatism. Since that time, the scientific interdisciplinary work has been fostered in leagues for rheumatism research. Four centers – including Erlangen – have been admitted to this promotion program. Thus far, this research activity was established in the League for Rheumatism Research. Currently, the activites are integrated in the Interdisciplinary Center for Clinical Research. The Center for Rheumatism will, thus, become a connecting link for all institutes and hospitals of the University Erlangen-Nürnberg which are concerned on rheumatism in research and clinical topics. With a major focus, this is valid for the Department for Internal Medicine III and for the Department for Orthopaedic Rheumatology of the Orthopaedic Hospital.

*The Neuromuscular Center Erlangen-Nürnberg-Rummelsberg* represents an interdisciplinary center for research, diagnosis, and treatment of neuromuscular diseases. It is pursued in cooperation with the German Society for Muscle Patients (DGM). The Neurological Clinic, the Department for Children and Adolescents, the Department of Orthopaedics, and the Institute for Human Genetics, the Department for Neurology in Nürnberg, the Department for Neurology and the Orthopaedic Clinic in Rummelsberg, and the Clinic for Neurological Rehabilitation in Herzogenaurach are members of the center. Special consultation hours are held in some of these locations. Moreover, the members regularily meet for he

*Das Institut für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen* wurde im Mai 1994 von Seiten des Lehrstuhls für Innere Medizin IV gegründet. Es sieht seine Hauptaufgabe darin, mit universitärer Entwicklungskapazität qualifizierte Präventionskonzepte für Patienten, Ärzte und Institutionen zu entwickeln und nach wissenschaftlichen Kriterien zu evaluieren. Hierbei konzentriert sich das Institut auf die Prävention akuter und chronischer Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen einschließlich ihrer Ursachen, insbesondere *Diabetes mellitus*. Da Prävention im Bereich der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen bisher von Seiten der Universität nicht hinreichend wahrgenommen werden konnte, wird das Institut für Präventive Medizin das Spektrum universitären Engagements zunehmend ergänzen und unterstützen. Bisheriger Schwerpunkt des Instituts für Präventive Medizin war die Entwicklung, Etablierung und Evaluierung eines integrierten Betreuungskonzepts für Hochrisiko-Patienten mit Nieren-, Hochdruck- und Stoffwechsel-Krankheiten, die repräsentativen epidemiologischen Erhebungen bei 5000 Nürnberger Bürgern zum Präventionsverhalten und die Konzeption einer Hypertonieschulung. Selbsthilfegruppen und Qualitätsarbeitskreise mit niedergelassenen Ärzten (Internisten und Hausärzten) im Bereich Hypertonie, Diabetes sowie Nierentransplantation und Dialyse werden vom Institut unterstützt und sind wichtige Partner in der Durchführung, Vernetzung und wissenschaftlichen Evaluierung präventiver Konzepte. Diese Projekte werden in den kommenden Jahren fortgeführt und systematisch erweitert. Die jeweiligen Schwerpunkte der Medizinischen Kliniken I (Diabetes, Stoffwechsel), der Medizinischen Klinik II (Angiologie), der Neurologischen Klinik (Schlaganfall) und der Augenklinik (Netzhautveränderungen) sollen eingebunden werden. Das Institut für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen wird seine Arbeiten (Projekte und Forschungsvorhaben) auch weiterhin durch die Einwerbung von Drittmitteln und Projektgeldern finanzieren. Das Institut ist entsprechend einem Beschluß der Medizinischen Fakultät an die Universität angegliedert. Die Fakultät unterstützt und begrüßt ähnliche Aktivitäten in anderen Schwerpunkten der Präventiven Medizin.

*Das Rheumazentrum Erlangen* wurde 1992 mit Förderung des Bundesministeriums für Gesundheit etabliert. Primäres Ziel des Rheumazentrums ist es, durch interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Kliniken und Institute der Universität, extrauniversitärer klinischer Einrichtungen, niedergelassener rheumatologisch tätiger Ärzte und Vertretern medizinischer Assistenzberufe die Versorgung rheumakranker Personen zu verbessern. Im Rahmen des Rheumazentrums wurde von Anfang an eine sorgfältige Dokumentation aufgebaut. Derzeit umfaßt diese Dokumentation über 4000 Personen. Durch monatlich stattfindende Mitgliedertreffen – ergänzt durch weitere Fortbildungsveranstaltungen und Kooperationsveranstaltungen mit der Rheumaliga – läßt sich eine vielfältige, klinisch orientierte Aktivität belegen. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat seit 1993 ein den Rheuma-zentren assoziiertes Förderprogramm für eine klinisch orientierte Grundlagenforschung über den rheumatischen Formenkreis eingerichtet. In Rheumaforschungs-Verbünden wird seit dieser Zeit die wissenschaftliche interdisziplinäre Arbeit gefördert. Vier Zentren - darunter Erlangen - wurden in diese Förderung aufgenommen. Bisher war diese Forschungsaktivität im Rheumaforschungsverbund etabliert; derzeit wird sie in das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung integriert. Somit wird das Rheumazentrum ein Bindeglied für alle Institute und Kliniken der FAU, die sich mit der Rheumatologie in Forschung und Klinik beschäftigen. Schwerpunktmäßig gilt dies für die Medizinische Klinik III und für die Abteilung für Orthopädische Rheumatologie der Orthopädischen Universitätsklinik.

*Das Neuromuskuläre Zentrum Erlangen-Nürnberg-Rummelsberg* ist ein interdisziplinäres Zentrum zur Erforschung, Diagnose und Behandlung von neuromuskulären Krankheiten; es wird in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) e.V. betrieben. Mitglieder des Zentrums sind die Neurologische Klinik mit Poliklinik, die Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche, die Orthopädische Klinik im Waldkrankenhaus und das Institut für Humangenetik, die Neurologische Klinik am Städtischen Klinikum Nürnberg, die Neurologische und die Orthopädische Klinik des Krankenhauses Rummelsberg und die Neurologische Rehabilitationsklinik Herzogenaurach. An den genannten Orten werden teilweise Spezialsprechstunden abgehalten. Darüber hinaus treffen sich die Mitglieder in regelmäßigen Abständen zu Fallbesprechungen, Initiierung gemeinsamer Forschungsprojekte sowie zu wissenschaftlichen Vorträgen mit dem Ziel, eine langfristig tragfähige Struktur aufzubauen.

*Das Sozialpädiatrische Zentrum* wurde für die Schwerpunkte Mukoviszidose, schwer therapierbare Epilepsien, *Spina bifida* sowie Neuromuskuläre Erkrankungen eingerichtet; es ist der Universitätsklinik für Kinder und Jugendliche angegliedert und im Erdgeschoß des Bettenhauses untergebracht. Betreut werden Patienten mit komplexen Krankheitsbildern, die mit einer lebenslangen Behinderung verbunden sind. Es steht ein interdisziplinäres Team zur Verfügung, das individuelle Therapie- und Rehabilitationskonzepte erarbeiten und realisieren kann, die den Betroffenen den bestmöglichen Einsatz ihrer Fähigkeiten und eine größtmögliche Selbständigkeit erlauben. Die umfassende interdisziplinäre Behandlung unter besonderer Berücksichtigung des psychosozialen Bereichs begünstigt entscheidend die Möglichkeiten der Rehabilitation und damit die Prognose. Die derzeitige Beschränkung auf die vier genannten Patientengruppen hat praktisch-organisatorische Gründe;

discussion of cases, initiation of common research projects as well as for scientific lectures, in order to establish a long term consolidated stucture.

*The Center for Socialpaediactrics* has been established for the foci mucoviscidosis, hardly treatable epilepsies, *Spina bifida*, and neuromuscular diseases. It is affiliated to the Department for Children and Adolescents and located in the main floor of the bed house. The center takes care of life long disabled patients with complex diseases. An interdisciplinary team is available which can realize individual therapy and rehabilitation concepts to allow affected persons most optimal use of their abilities and a greatest possible independence. The comprising interdisciplinary treatment with special consideration of the psychosocial area fosters the possibilities of rehabilitation and, thus, prognosis in a decisive manner. The current limitation to the four listed patient groups has practical-organizational reasons. In long terms it is planned to integrate patients with other diagnoses like Infantile Cerebroparesis or serious inherited heart defects. The direct affiliation to a university hospital which is unique in the State of Bavaria has important advantages: the interdisciplinary collaboration with numerous branches in the union of the University Hospital creates the prerequisites for patient care at the highest level. It supplements and enlarges already existing interdisciplinary projects like the Perinatal Center and the Epilepsy Center, but also collaborations with the Department for Orthopaedics, the Department for Urology, and others. The scientific evaluation of present data and the conduction of practice-accompanying studies which is possible and necessary in the framework of an institution of a university will coin the work of the Center for Socialpaediatrics and influence the quality of patient care.

*Center for Medical Technique.* In the framework of the hightechnology initiative of the State of Bavaria it is planned to establish a Center for Medical Technique in direct neighborhood to the Central of the Medical Technique Section of Siemens AG. Two chairs will belong to the Center for Medical Technique: the Chair for Medical Physics and the Chair for Biomedical Technique of the Faculty for Natural Science I (Mathematics/Physics). The building for these chairs will be located in direct neighborhood to the Innovation Center for Medical Technique and Pharma (IZMP) which will be approached by the project management of the Fraunhofer Management Society. The Center for Medical Technique shall develop an integrated concept with the fundamentals of novel medicine technological procedures and simultaneously form a functional unit with spin-off companies from the university. The Chair for Medical Physics will coordinate an advanced study for Medical Physics and Technology. Further chairs will participate on this study (Diagnostic Radiology, Neurosurgery, Nuclear Medicine, Radiation Therapy, Internal Medicine II). This advanced study is destinated to engineers and technicians which may acquire medical basic knowledge.

*ELAN-Funds.* After of the state government placed resources at the disposal of the Medical Faculty for the focussed and result-dependent supply of research and teaching, the Medical Faculty established the ELAN-Funds. The ELAN-Funds supplies extramural fund raising of scientists from the University Medical Hospital by disposing the tenth part of the grants for the infrastructure. Furthermore, a comprising program for single projects was established. The ELAN-Funds provide resources for the work of a research management, a study management and the coordination of clinical studies. The establishment of the ELAN-Funds is another sign for the commitment of the Medical Faculty to a scientific result-oriented principle. The Medical Faculty regards a systematic and objective comparison of results as the basis for locally balanced research investments at the Medical Faculties in the State of Bavaria.

mittel- und langfristig ist vorgesehen, Patienten mit anderen Diagnosen wie beispielsweise Infantiler Zerebralparese oder schweren angeborenen Herzfehlern miteinzubeziehen. Die - in Bayern bisher einmalige - direkte Zugehörigkeit zu einer Universitätsklinik bietet wesentliche Vorteile: So schafft die interdisziplinäre Kooperation mit zahlreichen Fachgebieten im Verbund des Klinikums der Universität letztlich erst die Voraussetzung für eine Versorgung auf höchstem Niveau; sie ergänzt und erweitert die bereits bestehende fachübergreifende Zusammenarbeit, beispielsweise im Rahmen des Perinatalzentrums und des Epilepsiezentrums, aber auch mit der Orthopädischen Universitätsklinik, der Urologischen Universitätsklinik und anderen. Die im Rahmen einer universitären Institution mögliche und notwendige wissenschaftliche Auswertung vorhandener Daten und die Durchführung praxisbegleitender Studien wird die Arbeit des Sozialpädiatrischen Zentrums über den Versorgungsauftrag hinaus prägen und langfristig die Qualität der Versorgung für diese Patientengruppen wesentlich beeinflussen.

*Medizintechnik-Zentrum.* Im Rahmen der Hochtechnologie-Initiative des Freistaates Bayern ist vorgesehen, ein Medizintechnik-Zentrum in unmittelbarer Nähe der Zentrale des Unternehmensbereich Medizintechnik der Siemens AG zu errichten. Zu diesem Medizintechnik-Zentrum werden zwei Lehrstühle zählen, der Lehrstuhl für Medizinische Physik (Prof. W. Kalender) und der Lehrstuhl für Biomedizinische Technik der Naturwissenschaftlichen Fakultät I (Mathematik/Physik). Der Neubau für diese Lehrstühle wird in unmittelbarer Nähe eines Innovations- und Gründerzentrums für Medizintechnik und Pharma (IZMP) sein, der in der Projektträgerschaft durch die Fraunhofer Management-Gesellschaft errichtet werden wird. Das Medizintechnik-Zentrum soll damit in einem integrativen Konzept die Grundlagen neuer medizintechnischer Verfahren erarbeiten und gleichzeitig die funktionelle Einheit mit neugegründeten Firmen aus dem Umfeld der Universität bilden. Der Lehrstuhl für Medizinische Physik wird die Koordination eines Aufbaustudiengangs für Medizinische Physik und Technik übernehmen, an dem eine Reihe weiterer Lehrstühle der Medizinischen Fakultät (Diagnostische Radiologie, Neurochirurgie, Nuklearmedizin, Strahlentherapie, Medizinische Klinik II) beteiligt sein werden. Zielgruppe sind Ingenieure und Techniker, die sich in einem Aufbaustudiengang Grundlagen medizinischer Fragestellungen aneignen können.

*ELAN-Fonds.* Nachdem die Staatsregierung eigene Mittel für die fokusierte leistungsabhängige Unterstützung von Forschung und Lehre zur Verfügung stellte, wurde von der Medizinischen Fakultät der *ELAN-Fonds* eingerichtet. Der *ELAN-Fonds* unterstützt Drittmittel-Einwerbungen durch Wissenschaftler des Universitätsklinikums, in dem er für die Infrastruktur jeweils pauschal ein zehntel des Förderbetrages zur Verfügung stellt. Weiterhin wurde im Rahmen des *ELAN-Fonds* ein umfangreiches Förderprogramm für Einzelprojekte eingerichtet und es wurden Mittel angelegt, die Arbeit eines Forschungsreferats, eines Lehrreferats und einer Studienstelle für klinische Forschung zu gewährleisten. Auch mit der Einrichtung des *ELAN-Fonds* bekennt sich die Medizinische Fakultät zum wissenschaftlichen Leistungsprinzip und sieht darin die Basis, dass ein systematischer und objektiver Leistungsvergleich künftig zur Grundlage für regionalausgeglichene Forschungsinvestitionen an den Medizinischen Fakultäten des Freistaates Bayern werden kann.

# Inhalt


2 Vorwort des Dekans

4 Einleitung

## A Vorklinische Institute

Anatomisches Institut
28 *Lehrstuhl für Anatomie I*
32 *Lehrstuhl für Anatomie II*

Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie
37 *Lehrstuhl für Physiologie*

Institut für Physiologie und Kardiologie
44 *Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)*

Institut für Biochemie
54 *Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin*
61 *Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie*

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie
68 *Lehrstuhl für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie*

Institut für Geschichte der Medizin
74 *Lehrstuhl für Geschichte der Medizin*

## B Klinisch-Theoretische Institute

Pathologisch-Anatomisches Institut
79 *Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie*

Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
86 *Lehrstuhl für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie*

Institut für Klinische und Molekulare Virologie
91 *Lehrstuhl für Klinische Virologie*

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
99 *Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie*

Institut für Humangenetik
109 *Lehrstuhl für Humangenetik*

Institut für Rechtsmedizin
118 *Lehrstuhl für Rechtsmedizin*

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
124 *Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin*

Institut für Medizinische Physik
137 *Lehrstuhl für Medizinische Physik*

Institut für Gerontologie
142 *Lehrstuhl für Innere Medizin V (Gerontologie)*

Orthopädische Klinik mit Poliklinik
152 *Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie*
158 *Abteilung für Orthopädische Rheumatologie*

# Table of Contents


3 Preface

5 Introduction

## A Non-Clinical Institutions

Anatomical Institute
28 *Chair for Anatomy I*
32 *Chair for Anatomy II*

Institute for Physiology and Experimental Pathophysiology
37 *Chair for Physiology*

Institute for Physiology and Cardiology
44 *Chair for Physiology (Vegetative Physiology)*

Institute for Biochemistry
54 *Chair for Biochemistry and Molecular Medicine*
61 *Chair for Biochemistry and Pathobiochemistry*

Institute for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology
68 *Chair for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology*

Institute for the History of Medicine
74 *Chair for the History of Medicine*

## B Clinical Theoretical Institutions

Pathological-Anatomical Institute
79 *Chair for General Pathology and Pathological Anatomy*

Institute for Clinical Microbiology, Immunology, and Hygienics
86 *Chair for Hygienics and Medical Microbiology*

Institute for Clinical and Molecular Virology
91 *Chair for Clinical Virology*

Institute for Experimental and Clinical Pharmakology and Toxicology
99 *Chair for Pharmacology and Toxicology*

Institute for Human Genetics
109 *Chair for Human Genetics*

Institute for Forensic Medicine
118 *Chair for Forensic Medicine*

Institute and Policlinic for Occupational, Social, and Environmental Medicine
124 *Chair for Occupational and Social Medicine*

Institute for Medical Physics
137 *Chair for Medical Physics*

Institute for Gerontology
142 *Chair for Internal Medicine V (Gerontology)*

Orthopaedic Clinic and Policlinic
152 *Chair for Orthopaedics and Orthopaedic Surgery*
158 *Department for Orthopaedic Rheumatology*

# Inhalt

## C Universitätsklinikum


**Medizinische Klinik I mit Poliklinik**
163 *Lehrstuhl für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Stoffwechselkrankheiten, Pneumologie, Endokrinologie, Infektiologie und Hepatologie)*

**Medizinische Klinik II mit Poliklinik**
174 *Lehrstuhl für Innere Medizin II (Kardiologie und Angiologie)*

**Medizinische Klinik III mit Poliklinik**
184 *Lehrstuhl für Innere Medizin III (Immunologie, Rheumatologie, Hämatologie und Internistische Onkologie)*
385 *Abteilung für Molekulare Immunologie*

**Medizinische Klinik IV mit Poliklinik**
198 *Lehrstuhl für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie)*

**Nuklearmedizinische Klinik mit Poliklinik**
208 *Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin*

**Institut für Diagnostische Radiologie**
212 *Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie*

**Chirurgische Klinik mit Poliklinik**
218 *Lehrstuhl für Chirurgie*
235 *Abteilung für Kinderchirurgie*
238 *Abteilung für Unfallchirurgie*
243 *Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie*

**Urologische Klinik mit Poliklinik**
248 *Lehrstuhl für Urologie*

**Klinik für Anästhesiologie**
252 *Lehrstuhl für Anästhesiologie*

**Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule**
259 *Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde*

**Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie**
267 *Lehrstuhl für Strahlentherapie*

**Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche**
274 *Lehrstuhl für Kinderheilkunde*

**Dermatologische Klinik mit Poliklinik**
283 *Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten*

**Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke**
295 *Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde*
305 *Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie*

**Augenklinik mit Poliklinik**
309 *Lehrstuhl für Augenheilkunde*

**Neurologische Klinik mit Poliklinik**
320 *Lehrstuhl für Neurologie*

**Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik**
331 *Lehrstuhl für Neurochirurgie*
340 *Abteilung für Neuroradiologie*

**Psychiatrische Klinik mit Poliklinik**
344 *Lehrstuhl für Psychiatrie*
351 *Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie*
353 *Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychopathometrie*

# Table of Contents

## C University Hospital


**Department for Medicine I and Policlinic**
163 *Chair for Medicine I (Gastroenterology, Hepatology, Metabolic Diseases, Endocrinology, Pulmonology and Infectiology)*

**Department for Medicine II and Policlinic**
174 *Chair for Medicine II (Cardiology and Angiology)*

**Department for Medicine III and Policlinic**
184 *Chair for Medicine III (Immunology, Rheumatology, Haematology, and Oncology)*
385 *Department for Molecular Immunology*

**Department for Medicine IV and Policlinic**
198 *Chair for Medicine IV (Nephrology and Hypertensiology)*

**Nuclear Medical Department and Policlinic**
208 *Chair for Clinical Nuclear Medicine*

**Institute for Diagnostic Radiology**
212 *Chair for Diagnostic Radiology*

**Department for Surgery and Policlinic**
218 *Chair for Surgery*
235 *Department for Paediatric Surgery*
238 *Department for Accident Surgery*
243 *Department for Transfusion Medicine and Haemostaseology*

**Urological Department and Policlinic**
248 *Chair for Urology*

**Department for Anaesthesiology**
252 *Chair for Aenaesthesiology*

**Department for Obstetrics Gynaecology and Policlinic, Out-patient Department, School of Midwifery**
259 *Chair for Obstetrics and Gynaecology*

**Department for Radiation Therapy and Policlinic**
267 *Chair for Radiation Therapy*

**Department for Children and Adolescents and Policlinic**
274 *Chair for Paediatrics*

**Dermatological Department and Policlinic**
283 *Chair for Skin and Veneral Diseases*

**Ear, Nose, Throat Department and Policlinic**
295 *Chair for Otorhinolaryngology*
305 *Department for Phoniatrics and Paediatric Audiology*

**Department for Ophthalmology (Univ. Eye Hospital and Clinic)**
309 *Chair for Ophthalmology*

**Neurological Department and Policlinic**
320 *Chair for Neurology*

**Neurosurgical Department and Policlinic**
331 *Chair for Neurosurgery*
340 *Department for Neuroradiology*

**Psychiatric Department and Policlinic**
344 *Chair for Psychiatry*
351 *Department for Child and Adolescent Psychiatry*
353 *Department for Medical Psychology and Psychopathometry*

# Inhalt


Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
356 *Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie*

Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
365 *Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnerhaltung, Parodontologie und Kinderzahnheilkunde*

Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
369 *Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnärztliche Prothetik*

Poliklinik für Kieferorthopädie
374 *Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie*

D Nikolaus Fiebiger-Zentrum für Molekulare Medizin

Institut für Experimentelle Medizin
377 *Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung)*
385 *Abteilung für Molekulare Immunologie*

E Sonderforschungsbereiche und Forschergruppe mit Beteiligung der Medizinischen Fakultät

389 Sonderforschungsbereich 263: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität

390 Sonderforschungsbereich 353: Pathobiologie der Schmerzentstehung Und Schmerzverarbeitung

391 Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz

392 Sonderforschungsbereich 473: Schaltvorgänge der Transkription

393 Sonderforschungsbereich 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom

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

395 Klinische Forschergruppe: Molekulare Regulationsmechanismen in glomerulären Zellen der Niere

F 396 Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung

G Graduiertenkollegs

398 Graduiertenkolleg: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität

399 Graduiertenkolleg: Pathobiologie der Schmerzentstehung, Schmerzverarbeitung und Schmerzbekämpfung

400 Graduiertenkolleg: Kontrolle der Transkription - Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten

401 Graduiertenkolleg: Dreidimensionale Bildanalyse und –synthese

# Table of Contents


Department and Policlinic for Maxillofacial Surgery
356 *Chair for Maxillofacial Surgery*

Policlinic for Operative Dentistry and Periodontology
365 *Chair for Operative Dentristry, Periodontology, and Paediatric Dentristry*

Policlinic for Prosthetic Dentistry
369 *Chair for Prosthetic Dentristry*

Policlinic for Orthodontics
374 *Chair for Orthodontics*

## D Nikolaus Fiebiger-Center for Molecular Medicine

Institute for Experimental Medicine
377 *Chair for Experimental Medicine I (Connective Tissue Research)*
385 *Department for Molecular Immunology*

## E DFG Project Center Grants and Research Groups with Participation of the Medical Faculty

389 DFG Project Center Grant 263: Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity

390 DFG Project Center Grant 353: Pathobiology of Pain Development and Processing

391 DFG Project Center Grant 466: Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency

392 DFG Project Center Grant 473: Switch Processes of Transcription

393 DFG Project Center Grant 539: Glaucomas Including Pseudoexfoliation Syndrome

394 DFG Project Center Grant 603: Model-based Analysis and Visualization of Complex Sceneries and Sensory Data

395 Clinical Research Group: Molecular Regulation Mechanisms in Glomerular Kidney Cells

## F 396 Interdisciplinary Center for Clinical Research

## G Graduate Courses

398 Graduate Course: Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity

399 Graduate Course: Pathology of Pain (Its Inception, Coping Stragegies, and Combatting Pain)

400 Graduate Course: Transcription Control – Various Strategies for Dealing with Bacterium and Eucaryote

401 Graduate Course: Three Dimensional Image Analysis and Synthesis

# Anatomisches Institut
# Lehrstuhl für Anatomie I

## Anatomical Institute
## Chair for Anatomy I

**Krankenhausstraße 9, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22265**
**Fax: ++499131/85-22863**
**E-Mail: winfried.neuhuber@rzmail.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
Prof. W. Neuhuber

### Hochschullehrer / Professor

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Neuhuber, Winfried, *Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | | Lab. 22835, Off. 22264 |

### Forschungsschwerpunkte

- Extrinsische Innervation des Gastrointestinaltrakts und assoziierter Organe
- Enterisches Nervensystem
- Autonome Innervation des Auges
- Innervation bei Mißbildungen des Harntrakts
- Zellbiologie von Phagozytoseprozessen und Zytoskelett-Substratinteraktionen

### Research Focus

- Extrinsic innervation of the gastrointestinal-tract and associated organs
- Enteric nervous system
- Autonomic innervation of the eye
- Innervation of lower urinary tract malformations
- Cell biology of phagocytosis and cytoskeleton/substrate interactions

## Funktionelle Morphologie des Autonomen Nervensystems

Vom Lehrstuhlinhaber werden Studien zur autonomen Innervation des Verdauungstrakts, der ableitenden Harnwege und des Auges durchgeführt bzw. koordiniert. Methodisch kommen vor allem neuronale Tracingtechniken und Immunzytochemie zur Anwendung.
Ein Hauptaugenmerk liegt dabei auf dem Studium der Innervationsverhältnisse des Ösophagus. Gemeinsam mit Dr. Jürgen Wörl konnten wir erstmalig zeigen, daß die quergestreifte Ösophagusmuskulatur nicht nur vom N. vagus über cholinerge motorische Endplatten, sondern zusätzlich auch von lokalen, enterischen Ganglien über nitrerge und peptiderge Mechanismen versorgt wird. Dieser Umstand weist auf eine Sonderstellung der Ösophagusmuskulatur und eine größere als bisher angenommene Komplexität der Steuerung des Schluckaktes hin. Die afferente, sensorische Innervation wird gemeinsam mit Dr. Michael Kressel und Dipl.-Biol. Ulrike Eichhorn untersucht. Hier sind es vor allem afferente Endigungsstrukturen des N. vagus um myenterische Ganglien, die wahrscheinlich neben einer mechanosensorischen Funktion noch andere integrative Aufgaben im lokalen neuronalen Netzwerk übernehmen. Wir konnten zeigen, daß diese Endigungsstrukturen, die sogenannten Intra-Ganglionären Laminären Endigungen (IGLEs) sich nicht nur im Ösophagus finden, sondern im gesamten vom N. vagus innervierten Magen-Darmtrakt die prominenteste sensorische Endigungsformation darstellen. Der vagal-afferenten Innervation des Verdauungstrakts kommt nicht nur für die reflektorische Steuerung von Motilität und Sekretion eine eminente Bedeutung zu, sie trägt auch wesentlich zur Steuerung des Verhaltens und von immunologischen Prozessen bei.
Studien am Darmwand- oder Enterischen Nervensystem selbst werden gemeinsam mit Dr. Axel Brehmer betrieben. Der enge Zusammenhang zwischen Morphologie von Perikaryon und Dendritenbaum, sowie der axonalen Projektion zu bestimmten Zielgebieten und der Funktion eines Neurons ist für das Zentralnervensystem etabliert. Ein vergleichbar solides Gebäude existiert für das Enterische Nervensystem noch nicht, zumal Speziesunterschiede den Blick trüben. Um Erkenntnisse zu gewinnen, die auch für den Menschen relevant sind, werden unsere Untersuchungen an einer anderen omnivoren Spezies, nämlich dem Schwein anstelle der meist verwendeten Kleinnager durchgeführt. Durch die Kombination einer speziellen Versilberungstechnik mit Histochemie, und von Immunzytochemie und neuronalem Tracing wird eine funktionell relevante verfeinerte Typisierung enterischer Neurone erreicht. Die Synaptologie enterischer Neurone wird zudem auch mittels ultrastruktureller Histo- und Immunzytochemie erarbeitet.
Die Innervation der Leber wurde in letzter Zeit gemeinsam mit Dr. Astrid Markus vor allem in Hinblick auf ihre Verquickung mit dendritischen Zellen studiert. Dieser Schnittstelle kommt möglicherweise große Bedeutung bei neuroimmunmodulatorischen Vorgängen zu.
Die autonome Innervation des Auges rückte ins Zentrum unseres Interesses, da die zahlreichen lokalen Ganglienzellen in der Aderhaut des menschlichen Auges an Analogien mit dem komplexen lokalen Darmwandnervensystem denken ließen. Da die Kenntnis der Innervation der Aderhaut ein Schlüssel zum Verständnis der Pathogenese der Glaukomerkrankung ist, sind von Untersuchungen dieser Ganglienzellen neue Einblicke in die Genese dieser häufigsten Erblindungsursache zu erwarten. Gemeinsam mit Falk Schrödl werden diese choroidalen Neurone bei Mensch und Ente mittels Immunzytochemie, Elektronenmikroskopie und Tracingtechniken näher charakterisiert.
Mißbildungen der ableitenden Harnwege können heute durch aufwendige Rekonstruktionsoperationen behandelt werden. Dieser Aufwand ist nur sinnvoll, wenn ein günstiges funktionelles Ergebnis erwartet werden kann. Dies wiederum steht und fällt mit einer intakten Innervation. Wir konnten, in Zusammenarbeit mit der Urologischen Klinik, erstmalig mittels Immunzytochemie zeigen, daß die häufigere Form der Blasenekstrophie nahezu intakte Innervationsverhältnisse aufweist, die kloakale Ekstrophie hingegen ein pathologisches Innervationsmuster zeigt. Dieser Befund spielt für die Wahl der operativen Strategie eine entscheidende Rolle.

## Functional Anatomy of the Autonomic Nervous System

Studies on the autonomic innervation of the digestive tract, the lower urinary tract and the eye are performed and coordinated by the chairman of the department. Neuronal tracing techniques and immunocytochemistry are the methods used. A main focus is the innervation of the esophagus. Together with Dr. Jürgen Wörl, we could demonstrate a coinnervation of the striated musculature of the esophagus by nitrergic and peptidergic enteric neurons. This coinnervation is unusual among striated muscle fibers and indicates a greater than heretofore assumed complexitiy of the neuronal control of swallowing. The afferent innervation of the esophagus is studied in collaboration with Dr. Michael Kressel and Dipl. Biol. Ulrike Eichhorn. Afferent vagal terminals around myenteric ganglia fulfil most likely mechanosensory and probably also other integrative functions. Studies on the enteric nervous system are performed by Dr. Axel Brehmer. A close correlation between perikaryal and dendritic morphology, axonal projection and function is well established in the central nervous system, but is still a matter of debate in the enteric nervous system. In order to gain insights relevant also for the human enteric nervous system, we prefer another omnivorous species, i.e., the pig as a model instead of the commonly used small rodents. Silver impregnation combined with histochemistry, and neuronal tracing combined with immunocytochemistry are utilized to accomplish morphological neuronal typing of functional relevance.

Electron microscopy is used to establish the synaptology of enteric neurons. Liver innervation is studied mainly with respect to neuro-immune interaction (Dr. Astrid Markus). Ganglion cells in the choroid of the eye suggest a local, intrinsic network analogous to the enteric nervous system. These neurons are investigated in order to gain new insights into the neuronal control of intraocular pressure which is crucial in glaucoma pathophysiology (Falk Schrödl). The innervation of the malformed urinary bladder is studied in order to provide a rationale for choosing reconstructive or ablative surgical strategies in these patients. Reconstruction of the extrophic urinary bladder is meaningful only in case of normal innervation. We have shown, in collaboration with the Department of Urology, that the "classic" type of bladder extrophy meets this criterion while the so-called "cloacal extrophy" does not.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Hans-Rudolf Berthoud, Pennington Biomedical Research Center, University of Louisiana, Baton Rouge, LA, USA

Dr. Nadine Clerc, CNRS, Marseille, France

Prof. Gian-Luca Ferri, Istituto di Citomorfologia, Universitad di Cagliari, Cagliari, Italia

Prof. Robert Mayr, Anatomisches Institut 2, Universität, Wien, Österreich

Prof. Jean-Pierre Timmermans, Institute of Histology and Cell Biology, RUCA, Antwerpen, Belgium

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 353 "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung" (Teilprojekt B9)

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 539 "Glaukome, einschließlich PEX" (Teilprojekt B II.3)

Deutsche Forschungsgemeinschaft (KR 1665/2-1)

Graduiertenkolleg "Schmerz"

Wilhelm-Sander-Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 96.036.1/2)

Johannes und Frieda Marohn Stiftung

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Adriaensen D., Timmermans J.-P., Brouns I., Berthoud H.-R., Neuhuber W.L., & Scheuermann D.W. (1998). Pulmonary intraepithelial vagal nodose afferent nerve terminals are confined to neuroepithelial bodies: an anterograde tracing and confocal microsopy study in adult rats. Cell Tissue Res. 293:395-405.

Bergua A., Mayer B., & Neuhuber W.L. (1996). Nitrergic and VIPergic neurons in the choroid and ciliary ganglion of the duck Anis carina. Anat. Embryol. 193:239-248.

Berthoud H.-R., Patterson L.M., Willing A.E., Mueller K., & Neuhuber W.L. (1997). Capsaicin-resistant vagal afferent fibers in the rat gastrointestinal tract: anatomical identification and functional integrity. Brain Res. 746:195-206.

Berthoud H.-R., Patterson L.M., Neumann F., & Neuhuber W.L. (1997). Distribution and structure of vagal afferent intraganglionic laminar endings (IGLEs) in the rat gastrointestinal tract. Anat. Embryol. 195:183-191.

Brehmer A., & Beleites B. (1996). Myenteric neurons with different projections have different dendritic tree patterns: a morphometric study in the pig ileum. J. Auton. Nerv. Syst. 61:43-50.

Brehmer A. & Stach W. (1997). Morphological classification of NADPH-positive and -negative neurons in the porcine small intestine. Cell Tissue Res. 287:127-134.

Brehmer A., Schrödl F., & Neuhuber W. (1997). Mucosal innervation of the pig small intestine. A preliminary report. Biogenic Amines 13:251-257.

Brehmer A., Stach W., Krammer H.-J., & Neuhuber W.L. (1998). Distribution, morphology and projctions of nitrergic and non-nitrergic submucosal neurons in the pig small intestine. Histochem. Cell Biol. 109:87-94.

Dütsch M., Eichhorn U., Wörl J., Wank M., Berthoud H.-R., & Neuhuber W.L. (1998). Vagal and spinal afferent innervation of the rat esophagus: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study with special emphasis on calcium binding proteins. J. Comp. Neurol . 398:289-307.

Kressel M. (1998) Tyramide amplification allows anterograde tracing by horseradish peroxidase-conjugated lectins in conjunction with simultaneous immunohistochemistry. J. Histochem. Cytochem. 46:1-7.

Markus A.M.A., Köckerling, F., & Neuhuber W.L. (1998). Close anatomical relationships between nerve fibers and MHC class II expressing dendritic cells in the rat liver and extrahepatic bile duct. Histochem. Cell Biol. 109:409-415.

Neuhuber W.L., Kressel M., Stark A., & Berthoud H.-R. (1998). Vagal efferent and afferent innervation of the rat esophagus as demonstrated by anterograde DiI and DiA tracing: focus on myenteric ganglia. J. Auton. Nerv. Syst. 70:92-102.

Rösch W., Christl A., Strauß B., Schrott K.-M., & Neuhuber W.L. (1997). Comparison of preoperative innervation pattern and postreconstructive urodynamics in the exstrophy-epispadias complex.Urol. Int. 59:6-15.

Wörl J., Mayer B., & Neuhuber W.L. (1997). Spatial relationships of enteric nerve fibers to vagal motor terminals and the sarcolemma in motor endplates of the rat esophagus. A confocal laser scanning and electron microscopic study. Cell Tissue Res. 287:113-118.

Wörl J., Fischer J., & Neuhuber W.L. (1998). Non-vagal origin of galanin-containing nerve terminals innervating striated muscle fibers of the rat esophagus.Cell Tissue Res. 292:453-461.

## Zellbiologie

Sowohl die Untersuchungen spezieller Phagozytoseprozesse als auch die Studien zur Zell/Substrat-Interaktion ranken sich um Grundfragen der funktionellen Organisation des Zytoskeletts und seiner Interaktion mit Membranrezeptoren. PD Dr. Michael Rittig studierte vor allem am Modell der Aufnahme von Borrelia burgdorferi durch humane Phagozyten das Phänomen der sogenannten Coiling-Phagozytose, bei der die Erreger der Lyme-Arthritis durch spiralisierende Pseudopodien aufgenommen werden, ohne daß es zur Bildung von Phagolysosomen kommt. Dieser Umstand hat wahrscheinlich wichtige Konsequenzen für die Präsentation von Borrelien-Antigenen über den MHC Klasse I- bzw. Klasse II-Weg, die zur Stimulation von CD8+ bzw. CD4+ T Zellen führt, was wiederum für die Pathophysiologie der Lyme-Arthritis bedeutsam ist. Er konnte durch den Vergleich mit der Phagozytose anderer Erreger neue Hypothesen über das Zustandekommen dieses ungewöhnlichen Aufnahmemechanismus formulieren und erste Schritte zur Aufklärung der dabei beteiligten Signaltransduktionskaskaden unternehmen. Dr. Michael Kressel untersucht das Neurofibromatose Typ 2 (NF2) Tumor Suppressor-Protein Merlin/Schwannomin. Die subzelluläre Verteilung verschiedener Isoformen dieses Proteins wurde in humanen Fibroblasten mit immunzytochemischen und molekularbiologischen Methoden studiert. Die Lokalisation von Merlin im Aktin-reichen kortikalen Zytoskelett, insbesondere von Filopodien und an Zell/Substrat-Adhäsionspunkten deutet auf eine wichtige Funktion dieses Proteins bei der Regulation des Zellwachstums hin. Dieser Forschungsbereich steht auch mit seiner methodischen Expertise (konfokale Laserscanning-Mikroskopie, Elektronenmikroskopie) anderen Arbeitsgruppen außerhalb des Instituts kollaborativ zur Verfügung.

## Cell biology

Studies on phagocytosis and cell/substrate interactions share basic issues of cytoskeletal functional organization as a common denominator. The uptake of Borrelia burgdorferi by human phagocytes occurs predominantly by a process called "coiling phagocytosis". This mechanism is characterized by spiralized pseudopodia and the lack of phagolysosome formation. PD Dr. Michael Rittig could elucidate important mechanisms and factors involved in these processes. Dr. Michael Kressel utilizes morphological and molecular biological techniques to study subcellular distribution and function of the tumor suppressor protein merlin/ schwannomin. Its location within the actin-rich cortical cytoskeleton at cell/substrate adhesion points suggests involvement in regulation of cell growth. In addition, the methodological know how of this research area (confocal laser scanning microscopy, electron microscopy) is available at a collaborative basis also for research groups outside this Institute.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Joseph Butterfield, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

Dr. Luis Filgueira, Anatomisches Institut der Universität, Zürich, Schweiz

Prof. Peter Groscurth, Anatomisches Institut der Universität, Zürich, Schweiz

Dr. Isabelle Maridonneau-Parini, CNRS, Toulouse, France

Prof. Paola Ricciardi-Castagnoli, CNR, Milano, Italia

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft (SCHM 1201/2-1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Baum W., Steininger H., Bair H.-J., Beckr W., Hansen-Hagge T.E., Kressel M., Kremmer E., Kalden J.R., & Gramatzki M. (1996). Therapy with CD7 monoclonal antibodyy TH-69 is highly effective for xenografted human T-cell ALL. Br. J. Haematol. 95:327-338.

Filgueira L., Nestl, F.O., Rittig M., Joller H.I., & Groscurth P. (1996). Human dendritic cells phagocytose and process Borrelia burgdorferi. J. Immunol. 157: 2998-3005.

Priem S., Rittig M.G., Kamradt T., Burmester G.R., & Krause A. (1997). An optimized PCR leads to rapid and highly selctive detection of Borrelia burgdorferi in patients wit Lyme borreliosis. J. Clin. Microbiol. 35: 685-690.

Priem S., Burmester G.R., Kamradt T., Wolbart K., Rittig M., & Krause A. (1998). Detection of Borrelia burgdorferi by PCR in synovial membrane, but not in synovial fluid from patients wit persisting Lyme arthritis after antibiotic therapy. Ann. Rheum. Dis. 57:118-121.

Rescigno M., Citterio S., Thery C., Rittig M., Medaglini D., Pozzi G., Amigorena S., & Ricciardi-Castagnoli P. (1998). Bacteria-induced neo-biosynthesis, stabilization and surface expression of functional class I molecules in mouse dendritic cells. Proc. Natl Aad. Sci. USA 95:5229-5234.

Rittig M.G., Kuhn K.H., Dechant C.A., Gauckler A., Modolell M., Ricciardi-Castangnoli P., Krause A., & Burmester G.R. (1996). Phagocytes from both vertebrate and invertebrate species use "coiling" phagocytosis. Dev. Comp. Immunol. 20: 393-406.

Rittig M., Jagoda J.C., Wilske B., Murgia R., Cinco M., Repp R., Burmester G.R., & Krause A. (1998). Coiling phagocytosis discriminates between different spirochetes and is enhanced by phorbol myristate acetate and granulocate/maccrophage colony-stimulating factor. Infect. Immun. 66:627-635.

Rittig M., Schröppel K., Seack K.H., Sander U., Ndiaye N.D., Maridonneau-Parini I., Solbach W., & Bogdan C. (1998). Coiling phagocytosis of trypanosomatids and fungal cells. Infect. Immun. 66:4331-4339.

Schmidt-Weber C.B., Rittig M., Buchner E., Hauser I., Schmidt I., Palombo-Kinne E., Emmrich F., & Kinne R.W. (1996). Apoptotic cell death in activated monocytes following incorporation of clodronate-liposomes. J. Leucocyte Biol. 60: 230-244.

Schmucker B., Ballhausen W.G., & Kressel M. (1997). Subcellular localization and expression pattern of the neurofibromatosis type 2 protein merlin/schwannomin. Eur. J. Cell. Biol. 72: 46-53.

Schrell U.M.H., Rittig G., Koch U., Marschalek R., & Anders M. (1996). Hydroxyurea for treatment of unresectable meningiomas. Lancet 348: 888-889.

Schrell U.M.H., Rittig M.G., Anders M., Kiesewetter F., Marschalek R., Koch U.H., & Fahlbusch R. (1997). Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. Part I. Inhibition of primary human meningioma cells in culture and in meningioma transplants by induction of the apoptotic pathway. J. Neurosurg. 86: 840-844.

Schrell U.M.H., Rittig M.G., Anders M., Koch U.H., Marschalek R., Kiesewetter F., & Fahlbusch R. (1997). Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. Part II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. J. Neurosurg. 86: 845-852.

Sprenger H., Krause A., Kaufmann A., Priem S., Fabian D., Burmester G.R., Gemsa D., & Rittig M.G. (1997). Borrelia burgdorferi induces chemokines in human monocytes. Infect. Immun. 65: 4384-4388.

**Anhang / Appendix**

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. Michael Rittig: Experimentelle Modelle der Coiling Phagozytose. Antrittsvorlesung: 23.11.1998.

**Dissertationen / Doctorate theses**

Dütsch, Matthias, cand. med. (27.06.1997)

Fink, Thomas, cand. med. (09.06.1998)

Gehr, Jonas, cand. med. (20.03.1996)

Müller, Bert, cand. med. (09.07.1997)

Reichel, Birgit, cand. med. (28.01.1998)

Seibold, Ralf, cand. med. (30.07.1997)

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Dr. Michael Rittig: Fachanatom (1997)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Winfried L. Neuhuber

Editorial Board "Histochemistry and Cell Biology"

Editorial Board "Acta histochemica"

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Eye-Gut-Meeting, 21./22.02.1997

2. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Handtherapie (gemeinsam mit der Abteilung für Handchirurgie der FAU), 14.11.1997

Osteosynthesen an der Hand. Operationskurs der DGH (gemeinsam mit der Abteilung für Handchirurgie der FAU), 23./24.01.1998

"Zygoma Fixtur"-Kurs (gemeinsam mit der Klinik für Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie der FAU), 30./31.10.1998

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßige anatomische Fortbildungen für die Deutsche Gesellschaft für Manuelle Medizin (FAC) und die Arbeitsgemeinschaft für Manuelle Medizin

Regelmäßige anatomische Demonstrationen für medizinisches Fachpersonal

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Konfokales Laserscanning-Mikroskop Biorad MRC 1000

Transmissionselektronenmikroskop Zeiss 906

Rasterelektronenmikroskop Philips SEM 515 (gemeinsam mit dem Institut für Pathologische Anatomie)

# Anatomisches Institut
# Lehrstuhl für Anatomie II

## Anatomical Institute
## Chair for Anatomy II

**Universität Erlangen-Nürnberg**
**Universitätsstraße 19, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22864**
**Fax: ++499131/85-22862**
**E-Mail: anat2.gl@anatomie.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
Prof.Dr.med. Elke Lütjen-Drecoll
Tel.: ++499131/85-22865,
Fax: ++499131/85-22862
E-Mail: anat2.gl@anatomie.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Lütjen-Drecoll, Elke<br>*(Leiterin der Institution / Chairman of the Department)* | Prof.Dr.med. | anat2.gl | Off. 22865 |
| Eichhorn, Michael | Prof.Dr.med. | M.Eichhorn | Off. 22830 |
| Tamm, Ernst *(ab 1.11.1999)* | Prof.Dr.med. | ertamm | Off. 26745 |

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Pathogenese des Glaukoms
- Entwicklung des Auges
- Gliazellen

### Research Focus

- Molecular pathogenesis of glaucoma
- Development of the eye
- Glial cells

## Glaukom

Das Glaukomproblem ist schon seit Jahren ein Forschungsschwerpunkt des Anatomischen Institutes. Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor beim primär chronischen Glaukom ist der erhöhte Augeninnendruck, der hauptsächlich auf einer vermehrten Ablagerung von extrazellulärem Material in der Kammerwasserabflußregion des Auges beruht. In Zusammenarbeit mit **Doug Johnson** von der Mayo Clinic Rochester/USA, der uns Spenderaugen mit den jeweiligen klinischen Diagnosen schickt, werden die ultrastrukturellen und immunhistochemischen Besonderheiten des extrazellulären Materials der verschiedenen Glaukomformen untersucht und quantitative Daten mit den klinischen Daten korreliert **(Dr. J. Gottanka).** An Zell- und Organkulturen des vorderen Augenabschnittes wird mit morphologischen und biochemischen Verfahren der Frage nachgegangen, welche Faktoren die Zellen zur Synthese der beim Glaukom auftretenden Veränderungen veranlassen **(Dr. U. Welge-Lüßen)**. Die Erhöhung des Augeninnendruckes führt zur Schädigung des N. opticus und damit letztlich zu Gesichtsfeldausfällen und Erblindung. Mit immunhistochemischen Methoden werden Veränderungen im hinteren Augenabschnitt von Spenderaugen untersucht, wobei nicht nur der Nervenfaserverlust und das extrazelluläre Material, sondern auch das Gefäßsystem und dessen Veränderungen als eventuell kausale Faktoren des Glaukoms analysiert werden **(Dr. A. May, Dr. M. Selbach)**. Im Primatenzentrum in Madison/Wisconsin/USA wird von **Prof. Kaufman** bei Rhesusaffen durch Laserkoagulation des Kammerwasserabflußgewebes der Augeninnendruck erhöht und dadurch glaukomatöse Veränderungen des hinteren Augenabschnittes induziert. Die Tiere werden eingehend physiologisch und ophthalmologisch untersucht. An diesen Tieren werden bei uns dann mit rasterelektronenmikroskopischen Methoden Gefäßausgüsse des hinteren Augenabschnittes untersucht sowie mit immun- und elektronenmikroskopischen Methoden die morphologischen Veränderungen der Strukturen des hinteren Augenabschnittes analysiert, so daß erstmals Aussagen über den zeitlichen Ablauf der Glaukomveränderungen möglich geworden sind **(Dr. A. May, Dr. M. Selbach)**.

## Glaucoma

Glaucoma disease has been in the focus of research at the Department for many years. One main factor involved in the pathogenesis of glaucoma is the elevated intraocular pressure (IOP) due to an increase in extracellular material in the aqueous humor outflow pathways. In collaboration with the Mayo Clinic Rochester/USA (Dr. D. Johnson) we analyze the composition of the extracellular material in the outflow pathways of donor eyes suffering from different kinds of glaucoma. The clinical data are correlated with the quantitative and qualitative data obtained by electronmicroscopy and immunohistochemistry (Dr. J. Gottanka). We were able to establish monolayer cultures derived from the anterior eye segments of human eyes. The influence of various factors on the synthesis of these cells is investigated by morphological and biochemical methods (Dr. U. Welge-Lüßen). We hope to find the factors responsible for the formation of those components of the extracellular matrix, responsible for glaucoma disease.
Increase in IOP causes degeneration of the optic nerve and visual field loss. The morphological changes of the optic nerve are analyzed and correlated with the changes in the anterior eye segment. In addition morphological changes of the vasculature of the choroid, optic nerve and the changes of the neuronal retina are analyzed (Dr. J. Gottanka, Dr. A. May). In the primate center in Madison/Wisconsin/USA Dr. Kaufman lasercoagulates the outflow tissues in non human primate eyes so that the IOP of these eyes is elevated. The posterior segments of these eyes develop glaucomatous changes. For the first time a correlation of morphological changes with different stages and severities of glaucomatous changes is possible (Dr. A. May, Dr. M. Selbach).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Paul Kaufman, Dept. of Ophthalmology, University of Madison-Wisconsin, Wisconsin, USA

Prof. Dr. Doug Johnson, Ophthalmology Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota, USA

Prof. Dr. Sohan Singh Hayreh, Department of Ophthalmology, University of Iowa, Hospitals & Clinics, Iowa City, IA, USA

Prof.Dr. Albert Alm, Dept. of Ophthalmology, University Hospital, Uppsala University, Uppsala, Sweden

Prof. Dr. Futa, Department of Ophthalmology, Kumamoto University Medical School, Honjo, Kumamoto City, Japan

Dr. Naohiko Furuyoshi, Dr. Micki Furuyoshi, Department of Ophthalmology, Kumamoto University, School of Medicine, Honjo, Kumamoto City, Japan

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Dr 124/6-1 bis 124/6-3 (August 90 bis Oktober 96) Glaukom

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 539:"Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom" (Teilprojekt BI.1)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 539: "Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom" (Teilprojekt BII.2)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Engelbrecht-Schnür A., Siegner A., Prehm P., Lütjen-Drecoll E. (1997) Dexamethasone treatment decreases hyaluronan-formation by primate trabecular meshwork cells in vitro. *Exp. Eye Res.* 64:539-543.

Furuyoshi N., Furuyoshi M., Futa R., Gottanka J., Lütjen-Drecoll E. (1997) Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of juvenile glaucoma. *Ophthalmologica* 211:140-146.

Gottanka J., Flügel-Koch C., Martus P., Johnson D.H., Lütjen-Drecoll E. (1997) Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 38/12:2435-2446.

Gottanka J., Johnson D.H., Martus P., Lütjen-Drecoll E. (1997) Severity of optic nerve damage in eyes with POAG is correlated with changes in the trabecular meshwork. *Journal of Glaucoma* 6:123-132.

Johnson D, Gottanka J, Flügel C, Hoffmann F, Futa F, Lütjen-Drecoll E (1997) Ultrastructural changes in the trabecular meshwork of human eyes treated with corticosteroids. *Arch. Ophthalmol.* 115:375-383.

Lütjen-Drecoll E. (1996) Einfluß lokal applizierter antiglaukomatöser Pharmaka auf die Morphologie der Kammerwasserabflußwege. *Search on Glaucoma*, Bd.4, Nr.3.

Lütjen-Drecoll E. (1997) Pathomorphologie der Kammerwinkelregion beim Glaukom. *Brosch. Glaukom - eine Standortbestimmung.*

Lütjen-Drecoll E., Rohen J.W. (1996) Morphology of aqueous outflow pathways in normal and glaucomatous eyes. In: *The Glaucomas, Basic Sciences*, Second Edition. Ritch R., Shields M.B., Krupin T. (eds.). St Louis, Missouri: Mosby, 89-123.

May C.A., Hayreh S.S., Furuyoshi N., Ossoinig K., Kaufman P.L., Lütjen-Drecoll E. (1997) Choroidal ganglion cell plexus and retinal vasculature in monkeys with laser-induced glaucoma. *Ophthalmologica* 211:161-171.

Polansky J.R., Fauss D.J., Chen P., Chen H., Lütjen-Drecoll E., Johnson D., Kurtz R.M., Ma Z.-D., Bloom E., Nguyen T.D. (1997) Cellular pharmacology and molecular biology of the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response gene product. *Ophthalmologica* 211/3:126-139.

Siegner A., May C.A., Welge-Lüßen U., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (1996) B-crystallin in the primate ciliary muscle and trabecular meshwork. *European Journal of Cell Biology* 71:165-169.

Tamm E.R., Siegner A., Baur A., Lütjen-Drecoll E. (1996) Transforming growth factor-1 induces -smooth muscle-actin expression in cultured human and monkey trabecular meshwork. *Exp. Eye Res.* 62:389-397.

## Altern und altersbedingte degenerative Erkrankungen

Das Auge ist ein Organ, an dem Alterungsprozesse besonders gut studiert werden können, da auf engstem Raum sehr verschiedene Gewebsformationen vorkommen, die sich deutlich in dem Verlauf der Alterungsvorgänge unterscheiden. Die Untersuchungen des Institutes konzentrieren sich vor allem auf die Fragestellung, welche Faktoren die Altersvorgänge beeinflussen. Eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Altersprozessen spielen verschiedene Formen von Streß, wie z.B. oxidativer Streß. Von Chaperoninen, wie dem αB-Crystallin, ist bekannt, daß sie zur Erhaltung der Tertiärstruktur von verschiedenen zellulären Proteinen und Enzymen bei Streßsituationen beitragen. Ein Forschungsschwerpunkt in diesem Projekt betrifft deshalb Expression und Induktion von Streßproteinen im Auge. In den Zellen der Augenlinse, die sich im Kernbereich nicht mehr teilen und denen sogar die Zellorganellen zur Proteinbiosynthese fehlen, spielt αB-Crystallin wahrscheinlich eine wesentliche Rolle dafür, daß die Zellen trotzdem zeitlebens erhalten und transparent bleiben können. Wir untersuchen, ob dieses Protein auch in anderen nicht lentikulären Zellen vorkommt (Dr. Flügel-Koch, Dr. A. May) und ob die Expression von Streßproteinen bei degenerativen Erkrankungen und im Alter verändert ist. In Gewebekultur wird der Einfluß verschiedener Faktoren auf die Expression von Streßproteinen in Zellen verschiedener okulärer Gewebe mit biochemischen und morphologischen Methoden untersucht (Dr. A. Siegner, Dr. U. Welge-Lüßen). Die Untersuchungen werden in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Biochemie und Molekularbiologie der Universität Nijmegen/Holland durchgeführt. Auch die Altersveränderungen des extrazellulären Materials laufen im Auge sehr unterschiedlich ab. Während der Akkommodationsapparat mit Ziliarmuskel und Zonula schon früh seine Funktionsfähigkeit einbüßt, bleibt das Bindegewebe der Kornea häufig zeitlebens durchsichtig. Wir untersuchen die strukturellen Besonderheiten dieser Gewebe in verschiedenen Stadien der Degeneration und suchen nach den Faktoren, die das Auftreten sog. normaler Altersveränderungen verhindern.

## Aging and Age-related ocular diseases

The eye contains a variety of tissues of which the time course of their aging processes differs considerably. Studying those processes in the different ocular tissues might lead to understanding of a number of age-related eye diseases. The effects of factors upon the aging process is studied with a major focus on the protective action of the chaperone-like proteins which provide stress resistance to many cell types and are involved in the correct folding of a number of cellular proteins and enzymes. In the eye lens αB-crystallin acts as a chaperon presumably preventing unfolding of cellular proteins. These cells, which in the center of the lens in addition to being non deviding lack cell organelles necessary for protein biosynthesis, can survive and stay translucent throughout life. We investigate whether also other nonlenticular cells contain αB-crystallin and which factors can increase αB-crystallin expression in vitro (Dr. Flügel-Koch, Dr. A. May). These studies are performed in close collaboration with the institute of Biochemistry and Molecular Biology, University Nijmegen/ Holland (Prof. Bloemendal).The age related changes of the extracellular material also show marked differences in the various eye tissues. We investigate the mechanisms underlying the pronounced age related changes occurring in the tissues of the accommodation system and compare them with those of the cornea which morphologically remains nearly unchanged throughout life. We search for factors responsible for these differences in the aging process (Dr. A. Siegner, Dr. U. Welge-Lüßen, Dr. A. May).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Hans Bloemendal, Department of Biochemistry, Nijmegen, Holland

Prof. Dr. Berndt Ehinger, Department of Ophthalmology, University Hospital, Lund, Sweden

Prof. Dr. Bron, Nuffield Laboratory of Ophthalmology, Oxford, England

Prof. Dr. Maraini, Institute of Ophthalmology, Parma, Italy

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator and coordinator Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*
European Commission Brussels, Medical Research, "Ocular Models for Aging and Age-related diseases" Biomed II PL 96 1593

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*
Akademie der Wissenschaften und der Literatur "Alternsforschung" Nr. III.C2-I

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Lütjen-Drecoll E., May C.A., Polansky J.R., Johnson D.H., Bloemendal H., Nguyen T.D. (1998) Localization of the stress protein B-crystallin and trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein in normal and glaucomatous trabecular meshwork. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39/3:517-525.

May C.A., Arnold B., Welge-Lüssen U., Arnold W., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (1998) B-crystallin in the mammalian inner ear. *Karger, ORL* 60:121-125

Samuel U., Lütjen-Drecoll E., Tamm E.R. (1996) Gap junctions are found between iris sphincter smooth muscle cells but not in the ciliary muscle of human and monkey eyes. *Exp. Eye Res.* 63:187-192.

Siegner A., May C.A., Welge-Lüßen U., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (1996) B-crystallin in the primate ciliary muscle and trabecular meshwork. *European Journal of Cell Biology* 71:165-169.

Tamm E.R., Lütjen-Drecoll E. (1996) Ciliary body. *Microscopy Research and Technique* 33:390-439.

Welge-Lüßen U., Eichhorn M., Bloemendal H., Lütjen-Drecoll E. (1998) Classification of human scleral spur cells in monolayer culture. *European Journal of Cell Biology* 75:78-84.

Lütjen-Drecoll E, May CA, Polansky JR, Johnson DH, Bloemendal H, Nguyen TD (1998).
Localization of the stress protein αB-crystallin and trabecular meshwork inducible glucocorticoid response protein in normal and glaucomatous trabecular meshwork.
Invest Ophthalmol Vis Sci, Vol 39, No. 3: 517-525.

## Netzhautdegeneration

Degenerative Netzhauterkrankungen stellen eine häufige Erblindungsursache dar. An Tiermodellen mit unterschiedlichen Formen hereditärer Netzhautdegeneration (rd-Mäuse mit einem primären Photorezeptordefekt, RCS-Ratten mit primärem Phagozytosedefekt des retinalen Pigmentepithels, und an Norrie-Mäusen mit einen Knock-out des Norrie-Gens) werden mit immunhistochemischen, ultrastrukturellen und rasterelektronenmikroskopischen Methoden Art und Abfolge der Veränderungen der neuronalen Netzhaut, des retinalen Pigmentepithels und der Aderhaut untersucht (**Prof. Dr. M. Eichhorn, Dr. Th. Neuhardt, Dr. A. May, Dr. M. Rexer, Dr. M. Richter**). Aus der Kenntnis der Abfolge der Veränderungen könnten sich neue Therapiekonzepte entwickeln. Zusätzlich werden an diesen Augen Veränderungen des vorderen Augenabschnittes untersucht, die Rückschlüsse darauf zulassen wie Faktoren der Netzhaut Wachstum und Morphologie des vorderen Augenabschnittes beeinflussen (**Dr. J. Gottanka, Prof. Dr. M. Eichhorn**). Aus USA sind uns Spenderaugen von Patienten mit verschiedenen Formen von hereditären Netzhautdegenerationen zur Verfügung gestellt worden. Ein Vergleich der morphologischen Veränderungen dieser Augen mit den verschiedenen Tiermodellen läßt auf eine Klärung der kausalen Faktoren, die bei den verschiedenen menschlichen hereditären Netzhautdegenerationen eine Rolle spielen, hoffen.

## Retinal degeneration

Hereditary retinal degeneration is a common cause for blindness. We investigate morphological changes of the neuronal retina, retinal pigmented epithelium and choroid in animal models with different kinds of hereditary retinal degeneration: rd-mice with a primary photoreceptor defect, RCS-rats with a phagocytic defect of the retinal pigmented epithelium and Norrie mice with a knock-out of the Norrie-gene. The changes are investigated using corrosion cast preparations of the vasculature, immunohistochemistry of whole mount preparations and sections and electron-microscopy (Prof. Dr. M. Eichhorn, Dr. A. May, Dr. M. Rexer, Dr. M. Richter). We hope that knowledge about the sequence of events will open up perspectives for new therapeutic concepts. In addition in these eyes morphological changes in the anterior eye segment are investigated. The correlation between changes in the posterior and anterior eye segment can help to understand how factors of the neuronal retina can influence eye growth and morphology of the anterior eye segment (Dr. J. Gottanka, Prof. Dr. M. Eichhorn). From the USA we received donor eyes from donors with different kinds of hereditary retinal degeneration. Comparison of morphological changes in these donor eyes with those obtained from the different animal models can help to differentiate between the different kinds of human forms of the disease.

**Kooperationen / Collaborations**

Ann Milam, Ph.D., Department of Ophthalmology, School of Medicine, University of Washington, USA

Matthew La Vail, Ph.D., Beckman Vision Center, UCSF School of Medicine, San Francisco, USA

Joe G.. Hollyfield, M.D., Cleveland Clinic Foundation, Research Institute, Cleveland/Ohio, USA

Alan M. Laties, M.D., Department of Ophthalmology, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll, Prof. Dr. M. Eichhorn*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, SPP "Erbliche Netzhautdegenerationen" Dr 124/3-3

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Eichhorn M., Schreckenberger M., Tamm E.R. Lütjen-Drecoll E. (1996) Carbonic anhydrase activity is increased in retinal pigmented epithelium and choriocapillaris of RCS rats. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 234:258-263.

Flügel-Koch C., May C.A., Lütjen-Drecoll E. (1996) Presence of a contractile cell network in the human choroid. *Ophthalmologica* 210:296-302.

Horneber M., Gottanka J., Milam A.H., Lütjen-Drecoll E. (1996) Alterations in anterior segment dimensions in eyes with retinitis pigmentosa. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 234:71-78.

May C.A., Horneber M., Lütjen-Drecoll E. (1996) Quantitative and morphological changes of the choroid vasculature in RCS rats and their congenic controls. *Exp. Eye Res.* 63:75-84.

Tamm E.R, Lütjen-Drecoll E. (1997) Nitrergic nerve cells in the primate ciliary muscle are only present in species with a fovea centralis. *Ophthalmologica* 211/3:201-204.

Richter M, Gottanka J, May CA, Welge-Lüßen U, Berger W, Lütjen-Drecoll E (1998)
Retinal vasculature changes in Norrie disease mice.
Invest Ophthalmol Vis Sci, Vol 39, No12: 2450-2457.

Rexer M, May CA, Lütjen Drecoll E (1998).
Changes in choroidal innervation in Royal College of Surgeons rats with hereditary retinal degeneration.
Acta Anatomica 162: 112-118.

## Immunprivileg des Auges

Die Vorderkammer des Auges, der Glaskörper und der subretinale Spalt zeichnen sich durch eine immunologische Sonderstellung aus. In diesen immunprivilegierten Kompartimenten können histoinkompatible Transplantate lange oder unbegrenzt verweilen, ohne abgestoßen zu werden. Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID) ist ein bei Versuchstieren gut etabliertes Modell zur Untersuchung des okulären Immunprivilegs. Nach Injektion von Antigen in die Vorderkammer des Auges und anschließender intrakutaner Immunisierung bleibt allergische Reaktion vom verzögerten Typ aus. Voraussetzungen für die immunologische Sonderstellung der Augenvorderkammer werden in enger Zusammenarbeit mit dem Labor von **W. Streilein/Boston/USA** untersucht. Injektionsversuche zur Auslösung von ACAID werden an Tiermodellen mit hereditären Netzhautdegenerationen und Tieren in verschiedenen Altersstufen durchgeführt, um zu analysieren, ob Netzhautdegeneration, Erblindung oder Alter das Immunprivileg der Augenvorderkammer beeinflussen. Mit morphologischen Methoden wird im Auge in verschiedenen Zeitabständen nach Vorderkammerinjektion von Antigen der Austritt immunkompetenter Zellen und deren Weg untersucht, um Aufschlüsse über intraokuläre Mechanismen zu erhalten, die für das ACAID-Phänomen verantwortlich sind **(Dr. C. Wagner, Dr. U. Welge-Lüßen)**. In vitro wird der Einfluß verschiedener Faktoren auf die Expression von Adhaesionsmolekülen und verschiedener Komponenten der extrazellulären Matrix auf die Migration immunkompetenter Zellen untersucht **(Dr. C. Wagner, Dr. U. Welge-Lüßen)**. In enger Zusammenarbeit mit Prof. Ehinger, Augenklinik Lund/Schweden wird die Reaktion der Gewebe in den verschiedenen Augenkompartimenten nach Transplantation heterologer Netzhäute untersucht.

## Immuneprivilege in the eye

Anterior chamber, vitreous cavity and subretinal space belong to the immuneprivileged compartments of the eye. Anterior chamber associated immune deviation (ACAID) is well established in laboratory rodents as experimental control for the immunprivilege of the anterior eye segment. In close collaboration with W. Streilein, Boston, USA, we investigate the factors responsible for the immune privilege of the anterior chamber. ACAID experiments are performed in rodent strains with different types of hereditary retinal degeneration in different age groups in order to investigate the influence of retinal degeneration, blindness or aging on the immune privilege. To study the mechanisms that are evoked during elicitation of ACAID we use the intraocular processes at different time intervals after antigen inoculation with morphological methods. Our interest is focussed on immunocompetent cells and their pathways leaving the eye (Dr. C. Wagner, Dr. U. Welge-Lüßen). Using tissue culture methods the expression of adhaesion molecules and components of the extracellular matrix which could influence migration of immunocompetent cells are studied (Dr. C. Wagner, Dr. U. Welge-Lüßen). In close cooperation with Prof. Ehinger (Department of Ophthalmo-logy, Lund/ Sweden) we investigate reaction of tissues in different eye compartments after transplantation of heterologous retinal grafts.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. W.J. Streilein, Schepens Eye Research Inst., Boston MA, USA

Prof. Dr. B. Ehinger, Department of Ophthalmology, University Hospital of Lund, Lund, Sweden

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. E. Lütjen-Drecoll*
IZKF (Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung an der FAU Erlangen) Teilprojekt B9 "Funktionelle Morphologie der Kammerwasserabflußwege und deren Bedeutung für die Immunreaktion des Auges"

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Engelbrecht-Schnür A., Siegner A., Prehm P., Lütjen-Drecoll E. (1997) Dexamethasone treatment decreases hyaluronan-formation by primate trabecular meshwork cells in vitro. *Exp. Eye Res.* 64:539-543.

Tamm E.R., Siegner A., Baur A., Lütjen-Drecoll E. (1996) Transforming growth factor-1 induces -smooth muscle-actin expression in cultured human and monkey trabecular meshwork. *Exp. Eye Res.* 62:389-397.

**Anhang / Appendix**

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

1996 "Endre Balasz Price" XII. ICER-Kongreß in Japan

1997 Wahl zur Vizepräsidentin der Akademie für Wissenschaft und Literatur, Mainz

1996/97 Heisenberg Stipendium (Ta 115/8-1)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Internationales Symposium"Basic Aspects of Glaucoma Research IV"

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Elektronenmikroskope Zeiss EM 902 und Zeiss EM 109

Rasterelektronenmikroskop Cambridge Stereoscan 90

Gefriereinbettung Baltec FSU 010

Lumi-Imager (Hofmann-La Roche)

# Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie
# Lehrstuhl für Physiologie

## Institute for Physiology and Experimental Pathophysiology
## Chair for Physiology

**Universitätsstraße 17, D-91054 Erlangen**
**Tel.: +499131/85-22295**
**Fax.: +499131/85-22497**
**http://www.physiologie1.uni-erlangen.de**
**E-Mail: reinwald@physiologie1.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
Priv.-Doz. Dr. Clemens Forster
Tel.: ++499131/85-22492
Fax.: ++499131/85-22497
E-Mail: forster@physiologie1.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Handwerker, Hermann<br>*(Leiter des Instituts / Chairman of the Department)* | Prof.Dr.med. | | 22400 |
| Meßlinger, Karl | Prof. Dr. med. | | 22483 |
| Reeh, Peter | Prof. Dr. med. | | 22228 |
| Spreng, Manfred | Prof Dr. rer. nat. | | 22297 |
| Finkenzeller, Peter | apl. Prof. Dr. rer. nat | | 22888 |
| Forster, Clemens | Priv.-Doz. Dr. sc. hum. | | 22492 |
| Kress, Michaela | Priv.-Doz. Dr. med. | | 22490 |
| Schmelz, Martin | Priv.-Doz. Dr. med. | | 22692 |
| Kohllöffel, Lothar | Dr. Ing., Ph.D. | | 22495 |
| Sauer, Susanne | Dr. rer.nat. | | 26729 |

### Forschungsschwerpunkte

- Schmerz und Nozizeption
- Mikroneurographie und Mikrodialyse der Haut
- Membranphysiologie
- sensorische Neurone
- trigeminale Nozizeption
- funktionelle Kernspintomographie
- EEG-Analyse
- Epilepsie-Monitoring

### Research Focus

- Pain and nociception
- Microneurography
- microdialysis of the skin
- physiology of the cell mebrane
- physiology of sensory neurons
- trigeminal nociception
- functional magnetic resonance imaging
- EEG analysis
- monitoring of epileptic brain activity

## Mikroneurographie und Mikrodialyse zur Untersuchung von Schmerz und Hyperalgesie

Die **Mikroneurographie** ist eine Technik zur Ableitung von einzelnen Nervenfasern beim wachen Probanden. Sie wurde in unserer Arbeitsgruppe eingesetzt um Aktivierungsmuster von Nozizeptoren durch physikalische und chemische Reize zu erfassen. Von besonderer Bedeutung sind dabei sog. "schlafende Nozizeptoren", welche im Normalzustand nicht durch mechanische Reize aktivierbar sind, aber durch oberflächliche Entzündungen "aufgeweckt" werden können und dann mechanisch empfindlich werden. Diese Sensibilisierung stellt eine Grundlage der Überempfindlichkeit bei Entzündungen dar. Der Fasertyp der stummen Nozizeptoren zeichnet sich gegenüber den herkömmlichen sog. polymodalen Nozizeptoren durch niedrigere Leitungsgeschwindigkeiten, größere Innervationsgebiete und eine stärkere aktivitätsinduzierte Hyperpolarisation aus. Eine Untergruppe dieser Faserklasse läßt sich zudem durch Histamin langandauernd erregen, wobei die Aktivität der Juckempfindung der Probanden entspricht. Damit wurde erstmals die Existenz von spezifischen "Juckrezeptoren" beschrieben.
Die dermale **Mikrodialyse** ermöglicht die Messung von Mediatorkonzentrationen in der menschlichen Haut durch in die Haut eingebrachte, perfundierte Kapillaren. Durch die Verwendung großporiger Membranen gelang der Nachweis von Neuropeptidfreisetzung im Axonreflex-Erythem. Dagegen konnte durch die Analyse von Mastzellmediatoren (Tryptase, Histamin) keine Beteiligung von Mastzellen am Axonreflex-Erythem nachgewiesen werden. Derzeit wird die dermale Mikrodialyse zur Messung von spezifischen Markern der Zellaktivierung (Mastzelltryptase, b-Thromboglobulin-Thrombozyten, ECP-eosinophile Granulocyten) eingesetzt. Außerdem wird die Mikrodialyse verwendet, um die Mediatoren des Juckreizes beim atopischen Ekzem (Dr. G. Heyer, Dermatol. Univ. Klinik), die Histaminfreisetzung durch Anästhetika (Dr. W. Koppert, Anästhesiol. Univ. Klinik) sowie die transdermale Penetration von Lösungsmitteln (Prof. Dr. M. Fartasch, Dermatol. Univ. Klinik, Prof. Dr. H. Drexler, Inst. Arbeitsmed. Univ. Aachen) zu untersuchen.

## Microneurography and dermal microdialysis for the study of pain and hyperalgesia

**Microneurography** is a technique for recording of single unit nerve fibers in awake humans. It is used to investigate responsiveness of nociceptors to physical and chemical stimuli. We focused on "silent" nociceptors which are mechanoinsensitive under physiological conditions but can be sensitized by superficial inflammation. Sensitization of "silent" nociceptors is regarded as neurophysiological basis of inflammatory hyperalgesia. Silent nociceptors are characterized by low conduction velocity, large innervation territories and distinct activation induced hyperpolarisation. A subpopulation of silent nociceptors responds vigorously to histamine iontophoresis in parallel to the itch sensation of the subjects. The discovery of "itch" receptors might put an end to the discussion on specificity of the itch sensation. Dermal **microdialysis** can be used to measure local mediator concentrations in vivo by perfusing intradermal microcapillaries. Large pore size membranes (cut off 3000 kD) enabled analysis of neuropeptide release in the axon reflex erythema. In contrast, no release of mast cell mediators (tryptase, histamine) was detected in the axon reflex. In ongoing experiments microdialysis is used to detect sepcific marker proteins for cell activation (tryptase – mast cells, b-thromboglobuline–platelets, ECP-eosinophilic granulocytes). In addition, we investigate mediators responsible for pruritus in atopic dermatitis patients (cooperation with Dr. G. Heyer, Dept. Dermatol. FAU), histamine liberation by anaesthetics (cooperation with Dr. W. Koppert, Dept. Anesth. FAU) and percutaneous absorption of solvents (cooperation with Prof. Dr. M. Fartasch, Dermatol. Dept. Dermatol FAU, Prof. Dr. H. Drexler, Dept. Occupat. Medicine,. Univ. Aachen).
(Dr. Martin Schmelz)

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. E. Torebjörk, Dept. of Clinical Neurophysiology, University Uppsala, Sweden

Prof. M.K. Church, School of Medicine, University Southampton, U.K.

Dr. L.J. Petersen, Division of Clinical and Experimental Microdialysis, Copenhagen, Denmark

Prof. C. Belmonte, Dept. Neuroscience, University Miguel Hernandez., Alicante, Spain

Prof. R.H. La Motte, Dept. Anesthesiol, Yale University, New Haven, CT, USA

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 353: "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung". (Teilprojekt C1, C4)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Bickel A, Dorfs S, Schmelz M, Forster C, Uhl W, Handwerker HO (1998) Effects of antihyperalgesic drugs on experimentally induced hyperalgesia in man. *Pain 76*, 317-325.

Birklein F, Claus D, Riedl B, Neundörfer B, Handwerker HO (1997) Effects of cutaneous histamine application in patients with sympathetic reflex dystrophy. *Muscle Nerve 20*:1389-1395.

Birklein F, Sittl R, Spitzer A, Claus D, Neundörfer B, Handwerker HO (1997) Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain 69*:49-54.

Ebersberger A, Ringkamp M, Reeh PW, Handwerker HO (1997) Recordings from brain stem neurons responding to chemical stimulation of the subarachnoid space. *J.Neurophysiol. 77*:3122-3133.

Heyer G, Dotzer M, Diepgen TL, Handwerker HO (1997) Opiate and H1 antagonist effects on histamine induced pruritus and alloknesis. *Pain 73*:239-243.

Heyer G, Koppert W, Martus P, Handwerker HO (1998) Histamine and cutaneous nociception: Histamine-induced responses in patients with atopic eczema, psoriasis and urticaria. *Acta Derm.Venereol.(Stockh.) 78*:123-126.

Koppert W, Likar R, Geisslinger G, Zeck S, Schmelz M, Sittl R (1998) Peripheral antihyperalgesic effect of morphine to heat, but not to mechanical stimulation in healthy volunteers following UV-B irradiation. *Anesth.Analg.* accepted:

Koppert W, Zeck S, Sittl R, Likar R, Knoll R, Schmelz M (1998) Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in human. *Anesthesiology* in press:

Rukwied R, Nischik M, Forster C, Heyer G, Handwerker HO (1997) Flare responses of atopic eczema patients analysed with true colour images. *Inflamm.Res. 46*:336-341.

Schmelz M, Luz O, Averbeck B, Bickel A (1997) Plasma extravasation and neuropeptide release in human skin as measured by intradermal microdialysis. *Neurosci.Lett. 230*:1-4.

Schmelz M, Osiander G, Blunk J, Ringkamp M, Reeh PW, Handwerker HO (1997) Intracutaneous injections of platelets cause acute pain and protracted hyperalgesia. *Neurosci.Lett.* 226:171-174.

Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Handwerker HO, Torebjörk HE (1997) Specific C-receptors for itch in human skin. *J.Neurosci. 17*:8003-8008.

Schmelz M, Schmidt R, Bickel A, Torebjork HE, Handwerker HO (1998) Innervation territories of single sympathetic C fibers in human skin. *J.Neurophysiol. 79*:1653-1660.

Schmelz M, Zeck S, Raithel M, Rukwied R (1998) Mast cell tryptase in dermal neurogenic inflammation. *Clin.Exp.Allergy* accepted:

Schmidt R, Schmelz M, Ringkamp M, Handwerker HO, Torebjörk HE (1997) Innervation territories of mechanically activated C nociceptor units in human skin. *J.Neurophysiol. 78*:2641-2648.

## Das primäre nozizeptive Neuron – Transduktion, Integration und Sensibilisierung

Die beiden Arbeitsgruppen konzentrieren sich auf die Untersuchung des primären nozizeptiven Neurons, seine elektrophysiologischen und neurochemischen Antworten auf verschiedene noxische und chemische Reize. Isolierte ex vivo Präparationen und kultivierte Spinalganglienzellen werden benutzt, um die Entladung von Aktionspotentialen, Ionenströme durch Zellmembranen, Veränderungen des intrazellulären Kalziums und die Freisetzung der Neuropeptide Substanz P und CGRP zu studieren. Das Ziel ist es, die Mechanismen der nozizeptiven Transduktion und Integration und Möglichkeiten pharmakologischen Eingreifens aufzuklären. Ein spezielles Thema ist die Sensibilisierung, wie sie von gewissen Entzündungsmediatoren, z.B. Bradykinin, hervorgerufen wird. Dies schließt den Anstieg des intrazellulären Kalziumspiegels und verschiedener Proteinkinaseaktivitäten mit ein, und es steht im Zusammenhang mit dem potenten ionotropen Capsaicin/pH-Rezeptor. Dieser Rezeptor-Kanal-Komplex ist von aktuellem Interesse, da er in allen Membranabschnitten des nozizeptiven Neurons vorkommt, wo er Hitzeempfindlichkeit zusätzlich zu seiner chemischen Erregbarkeit mit sich bringt. Ein Antagonismus zur Sensibilisierung kommt möglicherweise dem Acetylcholin zu, das aus extraneuronalen Quellen freigesetzt wird; die dazugehörigen Rezeptoren und Mechanismen werden zur Zeit erforscht.

## The primary nociceptive neuron – transduction, integration and sensitization

The two research groups focus on the primary nociceptive neuron, its electrophysiological and neurochemical responses to various noxious and chemical stimuli. Isolated ex vivo preparations and cultured dorsal root ganglion cells are used to study action potential discharge, ionic membrane currents, changes in intracellular calcium and release of the neuropeptides substance P and calcitonin gene-related peptide. The aim is to elucidate the nociceptive transduction and integration mechanisms and possibilities to interfere with, pharmacologically. A specific topic is the mechanism of sensitization such as induced by certain inflammatory mediators, e.g. bradykinin. It involves increase of intracellular calcium level and different proteinkinase activities, and it is related to the potent ionotropic capsaicin/pH-receptor. This receptor-channel complex is of actual interest, since it is expressed in all aspects of the nociceptive neuron´s membrane, where it conveys heat sensitivity in addition to chemical responsiveness. A possible antagonism to sensitization results from acetylcholin released from extraneuronal sources; receptors and mechanisms involved are under investigation.
(Prof. Dr. med. Peter W. Reeh)
(Priv.-Doz. Dr. med. Michaela Kress)

**Kooperationen / Collaborations**

S.N. Lawson, University of Bristol

J. Wood, University College London

L. Vyklicky, Acad. Sciences, Prague

G. Bove, Harvard University, USA

G. Pethö, University of Pecs, Hungary

P. McNaughton, King´s College London

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 353: "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung" (Teilprojekte B12 und A10); Graduiertenkolleg "Schmerz"; Europ. Kommission (CIPA CT-93-0226); Sander-Stiftung (AZ 96.058.1); Humboldt-Stiftung (IV-UNG 1052838 STP: G. Pethö).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Steen, K.H., Reeh, P.W., Kreysel, H.W.: Dose-dependant competitive block by topical acetylsalicylic and salicylic acid of low pH-induced cutaneous pain. *Pain 64* (1996) 71-82.

Wegner, H., Reeh, P.W., Brehm, S., Kreysel, H.W., Steen K.H.: Diltiazem blocks the pH-induced excitation of rat nociceptors together with their mechanical and electrical excitability, in vitro. *J. Neurophysiol. 75* (1996) 1-10.

Steen, K.H., Steen, A.E., Kreysel, H.W., Reeh, P.W.: Inflammatory mediators potentiate pain induced by experimental tissue acidosis. *Pain 66* (1996) 163-170.

Kress, M., Rödl, J., Reeh, P.W.: Stable analogs of cyclic AMP but not cyclic GMP sensitize unmyelinated primary afferents in rat skin to mechanical and heat stimulation but not to inflammatory mediators, in vitro. *Neurosci. 74* (1996) 609-617.

Kress, M., Fetzer S., Reeh, P.W., Vyklicky, L.: Low pH facilitates capsaicin responses in isolated sensory neurons of the rat. *Neurosci. Lett. 211* (1996) 5-8.

Zeilhofer, H.U., Reeh, P.W., Swandulla, D., Kress, M.: Ca2+ permeability of the sustained proton-induced cation current in adult rat dorsal root ganglion neurons. *J. Neurophysiol. 76* (1996) 2834-2840.

Issberner, U., Reeh, P.W., Steen, K.H.: Pain due to tissue acidosis: a mechanism for inflammatory and ischemic myalgia? *Neurosci. Lett.* 208 (1996) 191-194.

Kress, M., Reeh, PW.: More sensory competence for nociceptive neurons in culture. *Proc. Natl Acad. Sci. USA 93* (1996) 14995-14997.

Schmelz, M., Kress, M.: Topical acetylsalicylate attenuates capsaicin induced pain, flare and allodynia but not thermal hyperalgesia. *Neurosci. Letters* (1996) 214: 72-74.

Kress, M., Reeh, PW., Vyklicky, L.: An interaction of inflammatory mediators and protons in small diameter dorsal root ganglion neurons. *Neurosci. Lett. 224* (1997) 37-40.

Stefanidis, D., Reeh, P.W., Steen, K.H.: Acetylsalicylic acid reduces pH-induced excitation of rat cutaneous nociceptors, in vitro. *Primary Sensory Neuron 2* (1997) 77-94.

Veelken, R., Leonard, M., Stetter, A., Hilgers, K.F., Mann, J.F.E., Reeh, P.W., Geiger, H., Luft, F.C.: Serotonin 5-HT3 sensitive pulmonary afferent fibers modulate renal sympathetic nerve activity in rats. *Am. J. Physiol. 272* (1997) H 979 - H 986.

Ebersberger, A., Ringkamp, M., Reeh, P.W., Handwerker, H.O.: Recordings from Brain Stem Neurons Responding to Chemical Stimulation of the Subarachnoid Space. *J. Neurophysiol. 77* (1997) 3122-3133.

Schmelz, M., Osiander, G., Blunk, J., Ringkamp, M., Reeh, P.W., Handwerker, H.O.: Intradermal injections of human platelets cause acute pain and protracted hyperalgesia. *Neurosci. Lett. 226* (1997) 171-174.

Kress, M., Petersen, M., Reeh, P.W.: Methylene blue induces ongoing activity in rat cutaneous primary afferents and depolarization of DRG neurons via a photosensitive mechanism. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 356* (1997) 619-625.

Zeilhofer, H.U., Kress, M., Swandulla, D.: Fractional Ca2+ currents through capsaicin- and proton-activated ion channels in rat dorsal root ganglion neurones. *J. Physiol.* (1997), 503.1, pp. 67-78

Vyklicky, L., Knotková-Urbancová, H., Vitásková, Z., Vlachová, V., Kress, M., Reeh, P.W.: Inflammatory mediators at acidic pH activate capsaicin receptors in cultured sensory neurons from newborn rat. *J. Neurophysiol. 79* (1998) 670-676.

Sauer, S.K., Schäfer, D., Kress, M., Reeh, PW.: Stimulated prostaglandin E2 release from rat skin, in vitro. *Life Sci. 62* (1998) 2045-2055.

Kress, M., Guthmann, C., Averbeck, B., Reeh, P.W.: Calcitonin-gene-related peptide and prostaglandin E2 but not substance P release from rat skin upon antidromic nerve stimulation, in vitro. *Neurosci.* (1998) in press.

Ebersberger, A., Averbeck, B., Messlinger, K., Reeh, P.W.: Release of substance P, calcitonin-gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation, in vitro. *Neurosci.* (1998): in press.

Dittert, I., Vlachová, V., Knotková, H., Vitásková, Z., Vyklicky, L., Kress, M., Reeh, P.W.: A technique for fast application of heated solutions of different composition to cultured neurons. *J. Neurosci. Meth.* (1998) in press.

## Trigeminale Nozizeption - periphere und zentrale Mechanismen der Kopfschmerzentstehung

Primäre Kopfschmerzen, wie sie z.B. bei der Migräne vorkommen, sind mit nozizeptiven Vorgängen in der harten Hirnhaut (Dura mater encephali) und in den sensorischen Kernen des trigeminalen Hirnstamms verbunden. Es wird angenommen, daß das trigeminale nozizeptive System durch absteigende schmerzhemmende Mechanismen kontrolliert wird. In diesem Projekt werden die Vorgänge auf den verschiedenen Ebenen des trigeminalen Systems tierexperimentell untersucht.
Der elektrophysiologischen Teil des Projekts befaßt sich mit den Eigenschaften von Neuronen im trigeminalen Hirnstamm (hier im spinalen trigeminalen Nucleus), die von den primären Afferenzen der Dura mater erregt werden. Dabei werden die Antworten dieser Neurone auf noxische Reizung eines freigelegten Areals der Dura mater registriert, wobei Reize verabreicht werden, die bei der Kopfschmerzentstehung möglicherweise eine wichtige Rolle spielen: mechanische Stimuli, saures Milieu, Entzündungsmediatoren, Stickstoffoxid, "cortical spreading depression". Im gleichen Modell wird untersucht, an welchem Wirkort und auf welche Weise Kopfschmerztherapeutika (nicht-steroidale Analgetika, Serotonin-Rezeptoragonisten) die Aktivität der Hirnstammneurone beeinflussen und ob sie ihre Wirkung über das absteigende antinozizeptive System entfalten.
Ein weiterer Teil des Projekts untersucht periphere Mechanismen in den Hirnhäuten, die bei Aktivierung der primären afferenten Nervenfasern ablaufen, und die als bedeutungsvoll für die Kopfschmerzentstehung diskutiert werden. Vorhergegangene Experimente haben ergeben, daß bei Stimulierung der Hirnhäute proinflammatorische Neuropeptide (Substanz P, CGRP) sowie andere Entzündungsmediatoren (Prostaglandine) in der Dura mater freigesetzt werden, was zu einer neurogenen Entzündungsreaktion mit verstärkter Durchblutung und Exsudation von Blutplasma aus den Gefäßen führt. Die Reizbedingungen dieser neurogenen Reaktion und ihre Beeinflußbarkeit durch Kopfschmerztherapeutika werden mit Hilfe der Laser-Doppler-Flußmessung anhand der auftretenden Durchblutungsänderungen in der Dura mater registriert. Die freigesetzten Entzündungsmediatoren können durch Superfusion der Dura mater in vitro und durch Mikrodialyse in vivo aus dem Gewebe gewonnen und mit Hilfe eines Enzym-Immunassays quantitativ bestimmt werden.
Wesentliche strukturelle Voraussetzungen für die vermuteten nozizeptiven Mechanismen bei der Kopfschmerzentstehung sind bisher unklar. So werden in einem morphologischen Teil des Projekts die Beziehungen zwischen Nervenfasern, Blutgefäßen und Mastzellen in den Hirnhäuten mit Methoden der Laserscanning-Mikroskopie untersucht. Außerdem wird durch transganglionäres Tracing der Verlauf der Hirnhautafferenzen verfolgt, um die für die elektrophysiologischen Untersuchungen wichtigen Projektionen im Hirnstamm zu lokalisieren.

## Trigeminal nociception - peripheral and central mechanisms of headache

Primary headaches such as migraine pain are thought to result from nociceptive mechanisms in the cranial meninges and in the nuclei of the trigeminal brainstem, which are under control of descending antinociceptive systems. These mechanisms are examined in this project using the rat as an experimental model.
In an electrophysiological preparation the response properties of neurons in the spinal trigeminal nucleus with afferent input from the cranial dura mater are examined. Noxious stimuli applied to the dura, which may be involved in the generation of headaches (e.g., mechanical stimuli, acidic solutions, inflammatory mediators, substances acting on the nitric oxide metabolism, cortical spreading depression), are tested. Other questions are where and how substances used in therapy of headaches (NSAIDs, 5-HT receptor agonists) are acting, regarding peripheral and central sites and descending antinociceptive systems.
In another preparation peripheral mechanisms involved in the activation of meningeal nociceptors are studied. Noxious stimulation of meningeal afferents has been shown to release neuropeptides and other inflammatory substances such as prostaglandins in the dura mater leading to plasma extravasation and increased blood flow. The effects of headache therapeutics on this neurogenic inflammation is studied using Doppler flowmetry. The substances released

are collected by superfusion or microdialysis and analyzed using enzyme immunoassays.
Morphological studies are performed to clarify important structural conditions underlying the mechanisms of headaches. The structural relations of nerve fibers, blood vessels and mast cells are studied using laser scanning microscopy. Transganglionic tracing is used to localize the projection neurons of meningeal afferents in the trigeminal brainstem.
(Prof. Dr. med. Karl Messlinger)

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. R.F. Schmidt, Physiologisches Institut der Universität Würzburg

Prof. H.-G. Schaible, Institut für Physiologie der Universität Jena

Prof. A. Sato, Department of Autonomic Nervous System, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo

Prof. K. Mizumura, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University Furocho, Nagoya

Prof. B.J. Sessle, Faculty of Dentistry, University of Toronto

Dr. R. Burstein, Harvard Institute of Medicine, Boston

Dr. A.M. Strassman, Department of Anesthesia, Beth Israel Hospital, Boston

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 353: "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung". (Teilprojekt B3)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Kurosawa M, Meßlinger K, Pawlak M, Schmidt RF (1995) Increase of meningeal blood flow after electrical stimulation of rat dura mater encephali is mediated by calcitonin gene-related peptide. Brit J Pharmacol 114: 1397-1402

Carmody J, Pawlak M, Meßlinger K (1996) Lack of a role for substance P in the control of dural arterial flow. Exp Brain Res 111: 424-428

Schaible H-G, Ebersberger A, Peppel P, Beck U, Meßlinger K (1997) Release of immunoreactive substance P in the trigeminal brain stem nuclear complex evoked by chemical stimulation of the nasal mucosa and the dura mater encephali - a study with antibody microprobes. Neuroscience 76: 273-284

Messlinger K, Hotta H, Pawlak M, Schmidt RF (1997) Effects of the 5-HT1 receptor agonists, sumatriptan and CP 93,129, on dural arterial flow in the rat. Eur J Pharmacol 332: 173-181

Ebersberger A, Averbeck B, Messlinger K, Reeh PW (in press) Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation, in vitro. Neuroscience

Schepelmann K, Ebersberger A, Pawlak M, Oppmann M, Messlinger K (in press) Response properties of trigeminal brain stem neurons with input from dura mater encephali in the rat. Neuroscience

## Lokalisation an der Schmerzverarbeitung beteiligter Hirnareale mittels fMRI

Die funktionelle Kernspintomographie (fMRI) ist eine nicht invasive Methode zur Detektion von Durchblutungsänderungen im menschlichen Hirn. Lokal begrenzte Änderungen der Durchblutung treten auf, wenn einzelne Hirnregionen verstärkt aktiviert werden. Somit läßt sich feststellen, welche Hirnareale an der Verarbeitung bestimmter Reize oder Aufgaben beteiligt sind. Das Ziel dieses Projektes ist es, die Hirnareale zu identifizieren, die an der Verarbeitung von Schmerzreizen beteiligt sind. Dabei soll auch untersucht werden, wie sich die Aktivierung diese Regionen bei verschiedenen Reizmodalitäten und unter den Einfluß von Analgetika verändert.
Zur Auswertung der fMRI-Sequenzen wird Software entwickelt, die die durchblutungsbedingten Signaländerung im MR-Signal detektiert und mittels statistischer Methoden die betroffenen Hirnregionen abgrenzt. Die Überlagerung der Meßsequenzen auf ein hoch aufgelöstes dreidimensionales Tomogramm des Hirns des Probanden erleichtert die anatomische Identifikation der Hirnareale. Alternativ werden die Daten mit Hilfe eines elektronischer Atlas (Thurfjell, Bohm, Bengtson: Computerized brain atlas CBA) ausgewertet. Im Rahmen des Projektes werden außerdem spezielle Reizgeräte entwickelt, mit denen mechanische und thermische Reize im MR-Gerät appliziert werden können.

## Localisation of brain areas that are involved in the processing of pain by fMRI

Functional magnetic resonance imaging (fMRI) is used as a non invasive method to locate changes in cerebral blood flow. These changes occur if certain regions of the brain increase their neuronal activity. With this method it can be determined which areas of the brain are involved in the processing of certain stimuli or tasks. The aim of this project is to identify those brain areas that are involved in the processing of painful stimuli. It will also be examined how the activation of the different regions depends on modality or intensity of the stimuli and on the pretreatment with analgesics.
Software is developed to analyze the fMRI sequences in order to find the blood flow related changes in the MR signal. Statistical methods are used to depict the brain areas which show significant changes in the signal. The sequences are overlayed to a three dimensional high resolution MRI tomogram of the brain of the subject. This allows the identification of the anatomical structures more easily. As an alternative the MRI slices are analyzed using a digital map of the brain (Thurfjell, Bohm, Bengtson: Computerized brain atlas CBA). Spezial stimulator devices are developed which can be used in the MR environment for the application of mechanical and thermal painful stimuli.
(Priv.-Doz. Dr. Clemens Forster)

**Kooperationen / Collaborations**

Radiologische Klinik der Universitätskliniken, Homburg/Saar

Institut für Graphische Datenverarbeitung, Universität Erlangen

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 353: "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung". (Teilprojekt C1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

C. Forster, R. Ringler, L. Kohlloeffel, E. Mueller, and H. O. Handwerker. Functional Magnetic Resonance Imagaing of Regional Brain Activity During Painful Stimuli. Europ.J.Physiol. 433:R33, 1997.

R. Ringler, C. Forster, L. Kohlloeffel, E. Mueller, and H. O. Handwerker. Functional Imaging: Activation of human brain cortex areas by pain stimuli. ISBET 9771, 1997. (Abstract)

R. Ringler, C. Forster, M. Backens, L. Kohlloeffel, and H. O. Handwerker. Changes of Cerebral Blood Flow During Painful Stimuli Measured by Fast Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). Europ.J.Physiol. 435 (Suppl): P29-11, 1998.

## Epilepsie-Monitoring

*a) Diagnosegerechte Mehrfachverarbeitung von Langzeit-EEG/ECoG sowie MEG-Registrierungen an Epilepsiepatienten*

Für die Optimierung von Lokalisationsangaben stehen in der präoperativen Epilepsiediagnostik neben bildgebenden Verfahren vor allem die anfallsensitive EEG-Ableitung und das mit Cortexoberflächenelektroden bzw. Tiefenelektroden registrierte Elektrocortikogramm mehrkanalig zur Verfügung.
Es werden Programmsysteme entwickelt und an Patientendaten validiert, die in den großen Datenmengen (46 - 470 MByte/h) typische Kurzzeit-Anfallszeichen (Spikes: 60-200ms) mit komplexen, artefakteliminierenden, auf neuronalen Netzstudien beruhenden Detektionsverfahren ermitteln.
Zusätzlich sind unüberwacht lernende Klassifikatoren für gekoppelte, schnellere (bis 2 s) Veränderungen der Hintergrundaktivität des Gehirns in der Testphase, sowie Mustererkennungs- und Clusteringverfahren für charakteristische, klinisch relevante Muster über längere Abschnitte (s - min) im Einsatz.
Detailierte Umfeldanalysen (Inter und Intrakanallatenzen, Propagationsanalysen) epileptiformer Ereignisse schließen sich an.

*b) Latenzvariabilität evozierter Potentiale bei Epilepsiepatienten*

Bihemispherische Studien von Latenzvariabilitäten akustisch evozierter Potentiale mit Hilfe komplexer Signaldetektionsalgorithmen werden an mehrkanaligen EEG- und MEG-Registrierungen von links- und rechtstemporalen Epileptikern durchgeführt.

*c) Untersuchung von Sprachperzeptionsänderungen nach Resektionen*

Unter Einsatz eines computerisierten Reimtestverfahrens wird versucht, Störungen der Perzeption atomarer Sprachstrukturen (Phonemperzeption) bei unterschiedlichen Epilepsien und insbesondere nach Resektion der betroffenen Hirnareale zu analysieren.

*d) Epilepsie-Tutorial*

Im Zusammenhang mit richtiger Diagnose und Medikation bzw. Einbezug von Spezialisten wird im Rahmen eines europäischen Gesamtprojektes ein computergestütztes Multimedia-Lernprogramm über die Epilepsieproblematik entwickelt, welches für niedergelassene Ärzte als auch Familienangehörige von Epilepsiepatienten Hilfestellung geben soll. Dies ist zunächst als CD ROM verfügbar und soll später in Verbindung mit einer Datenbank und entsprechenden Datennetzen für Erweiterungen und Ergänzungen offen sein.
Die Module des Systems gliedern sich in Einführung, Grundlagen, Differential-Diagnose, Erfassung von Patientendaten, Therapie, Epilepsie in der Kindheit, Ratschläge für Ärzte und Betreuer. Ausführliches Glossar, Suchmaschine, Markierungsmöglichkeiten, Roadmaps usw. sind neben umfangreicher interner Verknüpfung enthalten.

## Epilepsy Monitoring

*a) Multiple processing of long-term EEG/ECoG as well as MEG registrations of patients suffering from epilepsy appropriate for preoperative diagnosis*

As far as the preoperative epilepsy diagnostic is concerned, apart from imaging methods, the EEG showing seizure and the registered multi-channel electrocorticogram with cortex surface electrodes and depth electrodes respectively, are available in order to optimize focus localisation.
Computer programs are developed and validated with the data of patients; out of the huge amount of data (46 - 470 MByte/h) those programs detect typical short-term seizure symptoms (Spikes: 60 - 200 ms) with complex, artefact eliminating detection processes that are based on studies with neuronal nets.
In addition, unsupervised learning classification systems for joined, faster (up to 2 s) changes of the background activity of the brain during the test period as well as methods of pattern detection and clustering for characteristical, clinical relevant patterns over a longer period are used.
Detailed analysis (inter- and intra-channel latencies, propagation analysis) of epileptic patterns are added.

*b) Latency variability of evoked potentials in patients suffering from epilepsy*

Bi-hemispherical studies of latency variabilities of acoustically evoked potentials with complex signal detection algorithms are carried out on multi-channel EEG and MEG registrations of left and right temporal epileptic patients.

*c) Investigation of speech perception changes after resections*

With the help of a computerized rhyme test procedure it is tried to analyse disorders of perception of atomic speech structures (phoneme perception) of different epilepsies and especially after resection of the affected brain areas.

*d) Epilepsy Tutorial*

As a part of an European joint project and together with the right diagnosis and medication including specialists, a computer-based multimedia learning program about the problematic nature of epilepsy will be developed. This is supposed to support general practitioners and also family members of patients suffering from epilepsy.
For the time being this program is available on CD ROM. In the future it will be possible to extend and supplement it in connection with a data base system and a corresponding data network.

The modules of the system are divided into introduction, basics, differential diagnosis, recordings of patient data, therapy, epilepsy during childhood, advices for doctors and for persons taking care of epilepsy patients. A detailed glossary, search engine, marking possibilities, roadmaps etc. are included along with complex internal linkings.
(Prof. Dr. Manfred Spreng)

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. P. Chauvel, Hopital Pontchaillou, Université de Rennes, Rennes, Frankreich

Prof. C. Binnie, Maudley Hospital, Kings College, London, England

Prof. T. Paiva, ISTEL-Inst. do Sono, Chronobiologia e Telemedicina, Lisbon, Portugal

Prof. A. Rosa, Instituto Superior Técnico, Lisbon, Portugal

Prof. K. Nielson, University of Aalborg, Dänemark

Prof. T. Sagales, Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spanien

Dr. F. Pinto, Hospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal

Prof. M. Sande-Lemos, Centro Estudos Egas Monet, Lisbon, Portugal

Prof. T. Keranen, Tampere University Hospital, Tampere, Finnland

Prof. S. Smirne, San Raffaele Hospital, Mailand, Italien

Prof. M. Billiard, Hopital Gui de Chauliac, Montpellier, Frankreich

**Finanzierung / Funding**

DFG "Erweitertes Epilepsie-Monitoring und Sprachperzeptions- änderungen bei Resektionen" Förderungskennzeichen: SP 280/2-3

European Community: "Telematic project: European Neurological Network:Epilepsy tutoring" Förderungskennzeichen: HC 1014 (HC), WP03, A 2.2.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Spreng M (1996) Wohin geht die Medizintechnik? - Beispiele technologischer Trends. *Medizinprodukte Journal* 3: 3-7

Hellmann G, Kuhn M, Prosch M, Spreng M (1996) Extensible biosignal (EBS) file format: Simple method for EEG data exchange. *EEG clin. Neurophysiol.* 98: 426-431

Hofmann WG, Spreng M (1997) Unsupervised classification of EEG from subdural seizure recordings. *Brain Topography* 10: 121-132

Spreng M, Hellmann G, Kittner R, Prosch M, Stefan H (1997) Quantitative studies of latency variability of auditory evoked single EP- and EMF-complexes in temporal epilepsys. In: Witte H., Zwiener U., Schack b:, Doering A. (eds) Quantitative and Topological EEG and MEG analysis. Druckhaus Mayer, Jena, pp. 220-222

Hofmann WG, Prosch M, Robeck S, Spreng M (1997) Automatic classification of background activity during electrical stimulation for epilepsy surgery. In: Witte H.,

Zwiener U., Schack b:, Doering A. (eds) Quantitative and Topological EEG and MEG analysis. Druckhaus Mayer, Jena, pp. 245-247

Hellmann G, Prosch M, Spreng M (1997) Three years experience with an extensible biosignal (EBS) file format for data exchange. In: Witte H., Zwiener U., Schack B:, Doering A. (eds) Quantitative and Topological EEG and MEG analysis. Druckhaus Mayer, Jena, pp. 254-256

Josefiak K, Laukemann P, Hellmann G, Prosch M, Spreng M, Stefan H (1997) Evaluation of quantified spike determination in interictal scalp EEG using TEMPLAS software. In: Witte H., Zwiener U., Schack b:, Doering A. (eds) Quantitative and Topological EEG and MEG analysis. Druckhaus Mayer, Jena, pp. 298-300

Hellmann G, Stefan H, Eberhard F, Spreng M, Buchfelder M (1997) Comparison of spike detection in ECoG using TEMPLAS software with visual evaluation. In: Witte H., Zwiener U., Schack B., Doering A. (eds) Quantitative and Topological EEG and MEG analysis. Druckhaus Mayer, Jena, pp. 304-306

Schickentanz T, Hellmann G, Niemann H, Spreng M (1997) Klassifizierung und Clusterung von elektroenzephalographischen Registrierungen mittels Grammatiken in der Epilepsiediagnostik. In: Paulus E, Wahl FM (eds) Mustererkennung '97, Informatik Aktuell, Springer, Heidelberg/New York pp. 545-552

Spreng M (1998) Neuronal networks subserving pre- and postoperative acoustic signal processing: Test of plasticity using a rhyme-test. In: Stefan H., Andermann F (eds) Advances in Neurology - Plasticity and Epilepsy:Dynamic aspects of brain function. Lippincott-Raven, New-York, pp. 123-131

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. Clemens Forster: Analyse der Funktionen markloser Nervenfasern der menschlichen Haut. Antrittsvorlesung: 23.02.96

Priv.-Doz. Dr. Michaela Kress: Untersuchungen an isolierten Spinalganglien-Neuronen der Ratte zur Transduktion von chemisch-noxischen Einflüssen an Nozizeptoren. Antrittsvorlesung:15.07.1998

Priv.-Doz. Dr. Martin Schmelz: Funktion und räumliche Organisation verschiedener Klassen von C-Nozizeptoren in menschlicher Haut - Ergebnisse von Mikroneurographie und Mikrodialyse. Antrittsvorlesung: 17.12.1998

**Dissertationen / Doctorate theses**

Beate Averbeck: Mechanismen der Neuropeptid- und Prostaglandinfreisetzung in vitro inHaut, Pleura und kultivierten Ganglienzellen (Promotion in der Nat.Fak.)

Matthias Baumgärtel: Immunzytochemische Untersuchungen der neuropeptidergen Innervierung der Dura mater encepahli bei der Ratte

James Blunk: Thrombozyten-induzierter Schmerz und Hyperalgesie: Wirksame Fraktionen und Vergleich mit Leukozyten.

Steffen Fetzer: Elektrophysiologische Untersuchungen mit der Patch-Clamp-Technik zu Wirkungen und Wechselwirkungen von Capsaicin und Protonen auf kultivierte sensorische Neurone der Ratte - Hinweise auf unterschiedliche Ionenkanäle (Promotion in der Nat.Fak.)

Jean-Pierre Greiff: Unterschiedliche Organisation von oberflächlicher und tiefer neurogener Vasodilatation der menschlichen Haut - Einfluß von Zyklooxygenasehemmung und fehlende Wirkung von k-Opioidrezeptor-Agonisten

Stephan Günther: Capsaicin- und Protonen-induzierte Hitzesensibilisierung von Nozizeptoren-Mechanismen

Christian Gutmann: Antidrome Nervenstimulation setzt CGRP, SP und PGE2 aus Rattenhaut frei, in vitro

Torsten Hoffmann: UVA und UVB-induzierte Entzündungsreaktion und Hyperalgesie beim Menschen

Oliver Luz: Dermale Mikrodialyse der neurogenen Entzündung am Menschen.

Gunther Osiander: Thrombozyten induzierter Schmerz und Hyperalgesie. Zeitgang von Hyperalgesie- und Entzündungsparametern.

Joachim Rödl: Stabile Analoga von zyklischem AMP aber nicht von cGMP sensibilisierende unmyelinisierte primäre Afferenzen in der Rattenhaut, in vitro

Roman Rukwied: Untersuchungen zu peripheren Mechanismen beim Puritus mittels moderner bildgebender Verfahren und Mikrodialyse (Promotion in der Nat.Fak.)

Susanne Sauer: Wechselwirkungen von Entzündungsmediatoren in der Rattenhaut, in vitro-elektrophysiologische Untersuchungen an Nozizeptoren und Freisetzung von Prostaglandin E2 (Promotion in der Nat.Fak.)

Susanne Zeck: Mikrodialytische Untersuchungen zur Mastzellaktivierung beim Menschen

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. Hermann O. Handwerker:
Ehrendoktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität Uppsala, 1997

Priv.-Doz. Martin Schmelz:
Dermatology Reserach Fellowship "Microneurography and dermal microdialysis in humans: the study of pruritus"; 1999 EADV/Yamanouchi Europe
Serturner Preis, 1999 (zusammen mit Drs. Sittl und Koppert, Anaesthesiologie)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Internationaler Workshop des DFG-Sonderforschungsbereiches 353: Erlangen Autumn School in Pain Research, 12.-13. Oktober 1998.

Int. Satellite Symposium of the European Forum of Neurosciences on "Molecular and Cellular basis of peripheral nociception", Berlin, 3. Juli 1998.

# Institut für Physiologie und Kardiologie
# Lehrstuhl für Physiologie (Vegetative Physiologie)

## Institute for Physiology and Cardiology
## Chair for Physiology (Vegetative Physiology)

**Waldstr. 6, 91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22301**
**Fax: ++499131/85-22770**
**http://www.uni-erlangen.de/ipk**
**E-Mail: kessler@ipk.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
Kessler, M.,
Tel.: ++499131/85-22300,
Fax: ++499131/85-22770,
kessler@ipk.med.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Kessler, Manfred<br>*(Leiter der Institution / Chairman of the Department)* | Prof. Dr. med. | kessler@ipk.med.uni-erlangen.de | 852 2300 |
| Bauer, Rudolf | Dieter, Prof. Dr. | r.d.bauer@rzmail.uni-erlangen.de | 852 2730 |
| Höper, Jens | Prof. Dr. † | | |

### Forschungsschwerpunkte

- **Optische Verfahren:**
  Entwicklung innovativer optischer Sensoren für quantitative Bestimmungen von Streuung ($\mu_s$) und Absorption ($\mu_a$) in Geweben in situ.
- **Elektrochemische Verfahren:**
  Entwicklung einer neuen Generation von potentiometrischen Elektroden für die Messung von $H_2O_2$, $H_2$ und $O_2$.
  Entwicklung eines Glucosesensors für die nicht-invasive Messung der Glucose an der buccalen Schleimhaut des Diabetikers.
- **Gewebeforschung:**
  Physiologie und Pathophysiologie der komplexen Multikomponenten-Systeme menschlicher und tierischer Organe in situ unter Verwendung optischer und elektrochemischer Sensoren.
- **3D-Imaging des Gewebes:**
  Darstellung und Deutung von funktionellen 3D-Bildern des Gewebes im Hinblick auf Diagnostik, Langzeitmonitoring und kontrollierte Therapie in zellulären Systemen.
- **Neubildung von Blutgefäßen:**
  Angiogenese an Hühnerembryonen und am Dottersack-Gefäßsystem der Area vasculosa bei Norm-, Hypo- und Hyperoxie.
  Einfluß von Medikamenten der onkologischen Therapie und Radiotherapie auf die Gefäßneubildung implantierter Tumoren.

### Research Focus

- **Optical systems:**
  Development of optical sensors for a quantitative determination of scattering ($\mu_s$) and absorption ($\mu_a$) in tissue in situ.
- **Electrochemical systems:**
  Development of a new generation of potentiometric electrodes for the measurement of $H_2O_2$, $H_2$ and $O_2$.
  Development of a glucose-sensor for a non-invasive glucose measurement at the oral mucosa of diabetics.
- **Research in tissue:**
  Physiology and Pathophysiology of the complex multi-component-systems of in situ organs of humans and mammals by use of optical and electrochemical sensors.
- **3D-Imaging of tissue:**
  Presentation and interpretation of functional 3D-Images of tissue, regarding diagnostics, long-term monitoring and controlled therapy in cellular systems.
- **Regeneration of blood vessels:**
  Angiogenesis of chicken embryos and the vascular system of the yolk sac of the area vasculosa during normoxia, hypoxia and hyperoxia.
  The influence of medicaments of the onkological therapy as well as of the radiotherapy on the vascular reformation of implanted tumors.

## I. Optische Verfahren (Optisches Monitoring im Gewebe in situ)

**1. Absolutmessung der intrakapillären Hämoglobinkonzentration ($\mu_a$)**

Bei optischen Messungen im Gewebe beeinflußt das intrakapilläre Hämoglobin durch seinen hohen Absorptionskoeffizienten die spektralen Komponenten des Gewebes sehr stark. Für alle Bestimmungen von optischen Parametern in Kapillaren und Zellen, durch Multikomponenten-Analyse, muß deshalb die lokale Konzentration des Hämoglobins quantitativ erfaßt werden. Ein Schwerpunkt unserer Grundlagenforschung war es, innovative Verfahren für die Quantifizierung des intrakapillären Hämoglobins als Konzentration pro Volumeneinheit zu erarbeiten. Verschiedene Verfahren mit unterschiedlichem Meßaufwand konnten entwickelt werden, die es ermöglichen (mit Hilfe von eichbaren Gewebesensoren) relative wie auch absolute Konzentrationsbestimmungen des Hämoglobins erstmals zu realisieren.

**2. Funktionelles 3D-Imaging der kapillären Versorgungsparameter Hb, $HbO_2$ und $O_2$-Konzentration im menschlichen und tierischen Gewebe**

In allen Organen bestehen auf kapillärer Ebene ausschließlich Gradientenfelder aller meßbaren Parameter. Dies gilt auch für sämtliche Ionen des interstitiellen Raums, die ebenfalls Gradientenfelder erzeugen. Nach Erfassung meßbarer Gewebeparameter an verschiedenen, stochastisch gewonnenen Punkten (> 300), können die einzelnen Größen (Pigmente und Chromophoren) als prozentuale Häufigkeitsverteilungen (Histogramme) dargestellt werden.
Histogramme von optischen Meßwerten, die im Gewebe menschlicher Organe ermittelt werden, entsprechen stark verschlüsselten Informationsmustern, deren stochastische Botschaft von visuellen Systemen des Zentralnervensystems nicht sonderlich gut detektiert und memoriert werden kann. Wird hingegen die stochastische Verteilung durch Ermittlung einer exakten zwei- und dreidimensionalen Zuordnung der lokalen Meßstellen in eine Bildsprache übersetzt, dann lassen sich funktionelle Strukturen rekonstruieren, die für das menschliche Gehirn auf einen Blick erkennbar werden und die in den neuronalen Speichern als Bilder sehr viel besser engrammierbar sind. Darüber hinaus bedeutet dies aber auch, daß man dank eines räumlichen Imagings quantitativer Meßwerte im Mikrokosmos von Kapillaren und Zellen das dynamische Verhalten der verschiedenen Parameter erfassen kann (z.B. Hb, $HbO_2$, $O_2$-Gehalt, Cytochrome, FAD, Kapillardurchblutung). Die Kenntnisse, die auf diesen Gebieten im Rahmen unserer Grundlagenforschung erarbeitet wurden, dürften in den kommenden Jahren wichtige neue Felder für ein quantitatives, optisches Gewebemonitoring eröffnen.

**3. Quantitative Bestimmung der Lichtstreuung ($\mu_s$) im subzellulären Raum**

Die Streuung, die durch Einstrahlung von elektromagnetischen Wellen im sichtbaren (500-630 nm) und infrarotnahen Bereich (700-850 nm) in intaktes Gewebe in situ entsteht, mußte von uns im Hinblick auf Absorptionsmessungen (Hb, Mb, Cytochrome, Melanin u.a.) zunächst als spektrale Fehlerfunktion behandelt werden. Systematische Analysen von Streuspektren verschiedener Organe ließen jedoch zunehmend erkennen, daß die Lichtstreuung des Gewebes hauptsächlich durch eine Wechselwirkung der eingestrahlten elektromagnetischen Wellen mit den subzellulären Strukturen hervorgerufen wird. Darüber hinaus konnten wir feststellen, daß die verschiedenen Zellbestandteile (z.B. Zellkerne, Mitochondrien, endoplasmatisches Reticulum, Golgi Apparat, Lysosome, Vesikel u.a.) sich als sehr dynamische, funktionelle Streustrukturen erfassen lassen. Deshalb ist es möglich, durch spektrale Messungen des rückgestreuten Lichtes bei Zu- und Abnahme der Zellfunktion ganz erhebliche quantitative Veränderungen zu erfassen werden, die auf strukturelle Veränderungen im subzellulären Raum zurückzuführen sind. Dies gilt besonders auch für den Übergang aus einer physiologischen Kontrollsituation in einen pathophysiologischen Zustand der Zellen.

**4. Quantitative Bestimmung der Lichtstreuung in der 3D-Streukammer**

Unsere Beobachtungen an intakten Zellen waren Anlaß für den Beginn einer detaillierten Analyse der Lichtstreuung an verschiedenen strukturellen Komponenten des Cytosols. Entsprechende Untersuchungen an isolierten Mitochondrien, die wir in sehr leistungsfähigen, neuentwickelten 3D-Streukammern durchführten, ließen erkennen, daß Größenveränderungen der Mitochondrien die jeweiligen Streumuster, die durch Imaging erstellt wurden, grundsätzlich und erheblich beeinflußten.
Am arbeitenden Herzen in situ fanden wir starke Veränderungen der Lichtstreuung bei Zu- und Abnahme der oxidativen Phosphorylierung , die ebenfalls durch Größenveränderungen der Mitochondrien entstanden sein dürften.

**5. Funktionelles Imaging von Streubildern intakter Zellen in situ**

Ein weitergehendes Fenster der Erkenntnis zellulärer Mechanismen wurde durch ein Imaging der Streusignale im subzellulären Raum aufgetan. Dabei erzielten wir eine optische Auflösung, die uns hoffen läßt, daß wir in absehbarer Zeit in der Lage sein werden, am Gewebe in situ Streubilder zu gewinnen, die Aufschluß über funktionelle Strukturveränderungen im mikroskopischen Bereich des Subzellularraums geben könnten.

**6. Wechselwirkung von Lichtwellen in physiologischen Multipolsystemen hoher Teilchendichte. Physikalisch-Mathematische Rekonstruktion**

Das Meßvolumen von Lichtwellen-Leitern muß für die Bestimmung absoluter Konzentrationen von Gewebepigmenten und zugeführten Chromophoren bekannt sein. Die Größe dieses Erfassungsvolumens wird durch eine Vielzahl von Parametern bestimmt. Besonders stark wird das optische Systems des Gewebes durch die Veränderungen der Lichtstreuung ($\mu_s$) im Subzellularraum beeinflußt. Eine laufende Erfassung und Verrechnung von $\mu_s$ ist deshalb unerläßlich. Eine Vielzahl von Autoren bemühte sich auf der Basis physikalischer Modelle Algorithmen zu entwickeln, die eine mathematische Bestimmung von µs ermöglichen sollten. Mit erheblichem Aufwand untersuchten wir deshalb die Frage, ob und inwieweit tatsächliche, durch Streuung und Absorption hervorgerufenen räumliche Strukturen auf zellulärer Ebene, die wir durch empirische Messung mit geeichten optischen Verfahren ermittelten, auf der Basis von physikalisch-mathematischen Modellrechnungen rekonstruiert werden können. Leider zeigte es sich, daß sich die derzeitigen physikalischen Modelle die komplexen Multikomponentensysteme intakter Gewebe nicht hinreichend beschreiben lassen. Vielmehr müssen die verschiedenen optischen Streu- und Absorptionsgrößen des Gewebes, die meist als nicht lineare Funktionen erfaßbar sind, für definierte Randbedingungen empirisch bestimmt werden. Die strukturellen Streu- und Absorptionskoordinaten des Gewebes, die aus den spatial verteilten Meßspektren mit hohem Rechenaufwand extrahiert werden können, lassen sich für ein räumliches Imaging einsetzen. Auf dieser Basis einer großen Zahl empirisch ermittelter Datenfiles konnten dreidimensionale Strukturen intakter Gewebe mit Hilfe leistungsfähiger Rechner rekonstruiert werden. Die eindrucksvollen Bilder zeigen strukturbezogene Funktionsparameter der verschiedenen Gewebe. Der in jüngster Zeit geprägte Begriff einer **funktionellen Struktur** darf deshalb für die Charakterisierung von solchen, durch optische Messungen von $\mu_s$ und $\mu_a$ entstandenen Zell- und Gewebebildern ohne Vorbehalt eingesetzt werden.

**7. Quantitative Bestimmung der Kapillardurchblutung durch Korrektur von Laser-Doppler-Signalen**

Die Kapillardurchblutung der menschlichen und tierischen Organe weist eine starke räumliche Heterogenität auf. Dadurch entstehen Zonen sehr hoher Durchblutung, die man als Bereiche kapillärer Shunts definieren kann. Deren physiologische Bedeutung besteht darin, dass unter Ruhebedingungen 70-80% der Organdurchblutung als schnell verfügbare Einsatzreserve durch die kapillären Shunts fließt. Die hohe Shuntdurchblutung führt dazu, dass im Venenblut der Organe die $O_2$-Sättigung ca. 75% beträgt. Bei Zunahme des Organstoffwechsels kann die $O_2$-Reserve des zirkulierenden Bluts völlig utilisiert werden. Ein solcher Verbrauch von $O_2$-Reserven erfolgt auch unter pathophysiologischen Bedingungen (z.B. arterielle Hypoxie, Abnahme der Kapillardurchblutung), wobei es dann durch Drosselung der kapillären Shunts zu einer starken Veränderung der lokalen Verteilung kommt. Es wird damit ersichtlich, dass beim Risikopatienten den Verteilungsmustern der Kapillardurchblutung eine große Bedeutung zukommt.

Leider gibt es derzeit keine einfach anwendbare Verfahren für eine quantitative Messung der Kapillardurchblutung. Wir begannen deshalb Entwicklungsarbeiten mit dem Ziel, durch Kombination unserer optischen Meßverfahren mit der Laser-Doppler-Technik ein quantitatives Meßverfahren der Kapillardurchblutung zu realisieren. In einer ersten Phase befaßten wir uns mit dem Aufbau eines Doppler-Geräts zur Messung der Fließgeschwindigkeit von Erythrocyten in den Sinusoiden der perfundierten Leber bei unterschiedlichen Erythrocytenkonzentrationen und Fließgeschwindigkeiten. Ein zweiter Schritt galt der Analyse der Störsignale, die durch die Braun'sche Molekularbewegung, sowie Streuung der elektromagnetischen Wellen im Gewebe entstehen

## I. Optical systems (Optical monitoring of tissue in situ)

**1. Absolute measurements of the intracapillary hemoglobin concentration ($\mu_a$)**

During optical measurements in tissue, the intracapillary hemoglobin has great influence on the spectral components of tissue because of its high absorption coefficient. Therefore, for all determinations of optical parameters in capillaries and cells with multi-component analysis, the local hemoglobin concentration has to be recorded quantitatively. One focal point of our basic research was to work out innovative methods for the quantification of the intracapillary hemoglobin as concentration per volume unit. Several methods with different measuring expenditures could be developed, which made it possible (by help of calibrated tissue sensors) to realize for the first time the relative as well as the absolute concentration determinations of hemoglobin.

**2. Functional 3D-Imaging of the capillary supply parameter Hb, $HbO_2$ and $O_2$- concentration in tissue of humans and mammals**

In all organs on capillary level, only gradient fields of the measurable parameters exist. This is also applicable for all ions of the interstitial field, which produce gradient fields as well. After recording measurable tissue parameters at stochastically obtained points (> 300), the single values (pigments and chromophores) can be plotted as proportional frequency distribution (histograms).

Histograms of optical data gained in tissue of human organs, correspond to rather encoded information patterns, whose stochastical message of visual systems cannot be detected and memorized very well by central nervous system. However, is the stochastical distribution translated into

pictures by the determination of an exact two- and three-dimensional attribution, it is possible to reconstruct functional structures which will become recognizable for human brain at a glance and can be engrammed as pictures in the neuronal store much better. Moreover, this also means that thanks to spatial imaging of quantitative values in the microcosm of capillaries and cells, it is possible to record the dynamic action of different tissue parameters (e.g. Hb, $HbO_2$, $O_2$-value, cytochrome, FAD, capillary flow). The knowledge which we achieved in this domain in the course of our basic research should open up new important fields for a quantitative, optical tissue monitoring within the next years.

**3. Quantitative determination of the light-scattering ($\mu_s$) in the subcellular space**

The scattering which was caused by irradiation of electromagnetic waves in the visible (500-630 nm) and near infra-red range (700-850 nm) into intact tissue in situ had to be considered first of all as a spectral error function.
Through systematic analysis of scattering spectra of different revealed that the light scattering of tissue is mainly caused by an interaction between the irradiated electromagnetic waves and the subcellular structures. Moreover, we found out that different cellular parts (e.g. nucleus, mitochondria, Golgi-apparatus, lysosomes, vesicles, and others) can be recorded as very dynamic, functional scattering structures. Therefore it is possible by spectral measurements of back-scattered during increase and decrease of the cell function, to record pronounced quantitative changes of scattering which are attributed to structural changes in the subcellular area. This is especially applicable to for the transition of a physiological control situation to a pathophysiological state of cells.

**4. Quantitative determination of light-scattering in the 3D-scattering chamber**

Our observations obtained in intact cells were the reason for the beginning of a detailed analysis of the light-scattering at different structural components of the cytosol.
Corresponding investigation of isolated mitochondria , which we carried out in very efficient, newly developed 3D-scattering chambers, showed that changes is the size of mitochondria had a basic and important influence on the particular scattering patterns.
At the working heart in situ we found strong alterations of the light scattering during the increase and decrease of oxidative phosphorylation, which are probably also caused by the change of size of mitochondria.

**5. Functional imaging of scattering pictures of intact cells in situ**

A completely new field of knowledge concerning cellular mechanisms was opened by an imaging of the scattering signals in the subcellular space. While doing that, we achieved an optical decomposition which let us hope that we will be able in the near future to gain scattering images at the tissue in situ which could give us further information about changes of functional structures in the microcosm of the subcellular area.

**6. Interaction of light-waves in physiological multi-pole systems of high consistency of particles. Physical-mathematical reconstruction**

For the determination of the absolute concentration of tissue pigments and added chromophores, the measuring volume of light-guides has to be known. The size of this recording volume is determined by many parameters. Especially the change of the light-scattering ($\mu_s$) in the subcellular area strongly influences the optical system of tissue. Therefore, a continuos recording and calculation of $\mu_s$ is a must. Many authors tried on the basis of physical models to develop algorithms, which should enable a mathematical determination of µs. Therefore we investigated with great expense the question whether and how far actual, by scattering and absorption produced, three-dimensional structures on the cellular level, which we recorded by empiric measurements with calibrated optical sensors, can be reconstructed on the base of physical-mathematical model calculation. Unfortunately it showed that the present physical models are not able to describe the complex multi-component systems of intact tissue sufficiently. What is more, the different optical scattering- and absorption-coefficients of tissue, which are hardly recordable as linear functions, have to be determined empirically for definite border conditions.
The structural scattering and absorption coordinates of tissue, which can be extracted from recorded spectra that are spatially distributed due to highly expended calculations, can be used for a three-dimensional imaging. Based on a high number of empirically determined data files, the three-dimensional structures of intact tissue could be reconstructed by using efficient computers. The impressive pictures show structure-related functional parameters of different tissues. Therefore, the recently formed term "functional structure" may be used for the characterization of such images gained by optical measurements of µs and µa without any prejudice.

**7. Quantitative determination of the capillary flow by correction of Laser-Doppler-Signals**

The capillary flow of organs in humans and mammals shows a strong three-dimensional heterogeneity. This causes zones of high flow, which can be defined as capillary shunts. The physiological meaning is that during static conditions 70-80% of the organic circulation flows through the capillary shunts as a fast available reserve. The high shunt flow is responsible for the $O_2$-saturation of ca. 75% in the venous blood of organs. While increasing the organ metabolism, the $O_2$-reserve of the circulating blood can be utilized completely. Such a consumption of $O_2$-reserves also occurs

under pathophysiological conditions (e.g. arterial hypoxia, decrease of capillary flow), rare a slow down of the capillary shunts leads to a strong alteration of the local distribution. Therefore it becomes obvious that the distribution patterns of the capillary flow are very important for critically ill patients.
Unfortunately at present there is no method for a quantitative measurement of capillary flow which can be easily applied. That is the reason why we started developing work with the aim to realize a quantitative measuring method of capillary flow by combining our optical measuring methods with Laser-Doppler-technique. The first stage concerned the construction of a Doppler-device for measuring the flow speed of erythrocytes in the sinusoids of perfused liver with different concentrations of erythrocytes and flow speeds. The second step concentrated on the analysis of interfering signals, which are caused by the Braun's molecular movement as well as by scattering of electromagnetic waves.

**Finanzierung / Funding**

Diehl-BGT, Überlingen

Haushalt/Budget

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Kessler, M., Krug, A., Höper, J.: Non-invasive topographical investigation of functional parameters in the human skin. Progress in Biomedical Optics. Proceedings of Advances in Laser and Light Spectroscopy to Diagnose Cancer and Other Disease III: Optical Biopsy SPIE-The International Society for Optical Engeneering. Vol. 2679, 29-30 January 1996, San Jose, California.

Kessler, M., Höper, J., Christea, P., Albert-Hehn, B., Krug, A.: Functional images of local $O_2$ contents and $O_2$ gradients in intact human skin. Progress in Biomedical Optics. Proceedings of Optical Biopsies and Microscopic Techniques. SPIE-The International Society for Optical Engeneering. Vol. 2926,S. 84-93, 7-9 September 1996, Vienna, Austria.

Krug, A., Kessler, M.: Validation and improvements of an algorithm for the determination of hemoglobin oxygenations, based on spectral data recorded by a tissue spectrophotometer. Progess in Biomedical Optics. Proceedings of Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue: Theory, Instrumentation, Model, and Human Studies II. SPIE-The International Society for Optical Engineering. Vol. 2979, S. 344-354, 9-12 February 1997, San Jose, California.

Van Huffel, S., Kessler, M., Krug, A.: Model validation and improved determination of chromophore concentrations in quantitative spectrophotometry. Progess in Biomedical Optics. Proceedings of Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue: Theory, Instrumentation, Model, and Human Studies II. SPIE-The International Society for Optical Engineering. ol. 2979, S. 589-598, 9-12 February 1997, San Jose, California.

## II. Elektrochemische Meßverfahren

### 1. Potentiometrie von $H_2O_2$, H2, $O_2$

Am Institut wurde eine neue Generation elektrochemischer Sensoren entwickelt, mit denen $H_2O_2$, $H_2$ und $O_2$ durch potentiometrische Messungen bestimmt werden können. Entscheidende neue Eigenschaften dieser Sensoren gegenüber konventionellen polarographischen Verfahren sind:

a) Minimaler Verbrauch der jeweiligen chemischen Spezies beim Meßvorgang.
b) Extrem hohe Langzeitstabilität.
c) Nernst'sches Verhalten.

### 2. Optimierung eines Glucosesensors für Messungen an der buccalen Schleimhaut des Diabetikers

Für die Messung der Glucosekonzentration auf der buccalen Schleimhaut des Diabetikers wurde ein neuer Glucosesensor entwickelt. Es handelt sich dabei um eine Enzymelektrode. Der innovative Ansatz besteht u.a. darin, dass eine großflächige Goldelektrode von einer protonenpermeablen Ionenmembran abgedeckt wird. Das bei der Enzymreaktion entstehende $H_2O_2$ wird an der Goldanode oxidiert. Dabei entstehen Protonen, die ein Potential in der Ionenmembran erzeugen, das durch Potentiometrie gemessen wird. Dank des innovativen Meßverfahrens ist der Glucoseverbrauch des Sensors außerordentlich niedrig.

## II. Electrochemical measuring methods

### 1. Potentiometry of $H_2O_2$, $H_2$ and $O_2$

A new generation of electrochemical sensors was developed at the institute which can be used for the determination of $H_2O_2$, $H_2$ and $O_2$ by potentiometric measurements. Important new characteristics of these sensors compared to conventional polarographic methods are:

a) Minimal consumption of the specific chemical species during measurement.
b) Extremely high long-term stability.
c) Nernst's behaviour.

### 2. Optimization of a glucose sensor for measurements at the buccal mucosa of diabetics

For measuring the glucose concentration at the buccal mucosa of diabetics, a new glucose sensor was developed. It concerns an enzyme electrode. The innovative step was to cover an extensive gold-electrode with an ion-membrane permeable for protons. The $H_2O_2$ which develops during the enzyme-reaction will be oxidized at the gold-anode. At the same time protons are produced which create a potential in the ion-membrane that can be measured by potentiometry. Thanks to the innovative measuring method, the glucose consumption of the sensor is exceptionally low.

**Finanzierung / Funding**

Haushalt/Budget

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Patent: PCT/DE 97/01114 "Membrane electrode for measuring the glucose concentration in fluids." Anmelder und Erfinder: Kessler Manfred

## III. Gewebeforschung

**1. Langzeitperfusion der Rattenleber**
Durch Verwendung einer kontrollierten Sheila-Pumpe, eines geschlossenen Perfusionssystems, sowie eines sehr effizienten Oxygenators konnten wir unser Perfusionssystem ganz erheblich verbessern. Auch das Perfusionsmedium wurde durch Optimierung der ionalen Zusammensetzung, des osmotischen und onkotischen Drucks, sowie des mittleren Molekulargewichts der Hydroxyäthylstärke, unseren höheren Anforderungen angepaßt. Zusätzlich überwachten wir $O_2$-Versorgung, Flußverteilung und $O_2$-Verbrauch im Gewebe der perfundierten Leber mit optischen und elektrochemischen Gewebesensoren. Es gelang uns durch die verschiedenen Maßnahmen konstante, physiologische Verhältnisse während einer Perfusionszeit von 20 Stunden zu erreichen.

**2. Bestimmung von Goldstandard-Spektren im sichtbaren (VIS) und infrarotnahen (NIR) Bereich in Leber, Haut, Skelettmuskel und Gehirn**
Im Sinne unserer empirischen Strategie bestimmten wir Eichwerte für die Oxygenierung des Hämoglobins in Abhängigkeit von der Hämoglobinkonzentration ($Hb\mu_a$) und unterschiedlichen Streukoeffizienten ($\mu_s$). Für die Eichung der Oxygenierungswerte verwendeten wir Eichgase und Gewebeelektroden. Die ermittelten optischen Meßwerte wurden statistisch evaluiert und in dreidimensionale Matrizen eingetragen.
Die Berechnung der absoluten Meßwerte erfolgt auf der Basis unserer Eichwerte mit Hilfe von schnellen Auswertalgorithmen.

**3. Kritische Versorgungsbedingungen $HbO_2$, $pO_2$, Cytochrome und Durchblutung im Gewebe)**
In verschiedenen Organen untersuchten wir kritische Versorgungsbedingungen des Gewebes, nach deren Unterschreiten eine protektive Drosselung der Organfunktion bzw. des $O_2$-Verbrauchs beobachtet werden kann.
Zur Vorbereitung von Untersuchungen am isoliert perfundierten Gewebe bzw. am Organ in situ führten wir zunächst Küvettenmessungen an reduzierten Systemen, d.h. an Gewebehomogenaten oder an isolierten Mitochondriensuspensionen unter Verwendung von optischen und elektrochemischen Sensoren durch. Die Spektren der reduzierten Systeme wurden ohne und mit Zusatz von Hämoglobin unterschiedlicher Konzentrationen aufgenommen und für die Interpretation der Gewebespektren verwendet.
Analysen der kritischen zellulären $O_2$-Versorgungsbedingungen zeigten, dass die autonome, lokale Regulation innerhalb der kapillären Versorgungseinheiten des Gewebes meist durch den zellulären Sauerstoffdruck ($pO_2$) am venösen Ende von low-flow Kapillaren ausgelöst wird. Eine funktionelle Synchronisation der Zellen innerhalb eines Organs entsteht durch zelluläre Signalketten. Ein Feedback innerhalb der einzelnen Organe durch neuronale Signale konnte dabei nicht beobachtet werden.
Untersuchungen am arbeitenden Herzen von Ratte und Hund ließen erkennen, dass die zeitliche Kinetik der Signalausbreitung über Distanzen von mehreren Zentimetern durch zelluläre Signalketten in Größenordnungen von 50-100 msec. liegt. Unsere bisherigen Untersuchungen sprechen dafür, dass zelluläre Sauerstoffsensoren, deren Funktion in Mitochondrien und intakten Geweben nachweisbar ist, auch in allen Organen in situ die lokale Kapillardurchblutung und den regionalen $O_2$- und Energieverbrauch regelnd beeinflussen können.

**4. Optische Messungen am arbeitenden Herzen in situ während isovolumetrischer Hämodilution**
Am arbeitenden Herzen des narkotisierten Hundes wurden mit Hilfe von flexiblen Lichtleitsystemen optische Messungen zur Bestimmung der Hämoglobinkonzentration und -oxygenierung durchgeführt. Sinn dieser Untersuchung war es, durch isovolumetrische Hämodilution die Hb-Konzentration im Myocard schrittweise abzusenken und dabei die Beziehung zwischen Hb-Konzentration im Blut und im Gewebe zu untersuchen. Besonders wichtiges Resultat dieser Studie war die Erkenntnis, dass sich das Meßvolumen der Lichtleiter durch Hämodilution stark verändert.

## III. Tissue research

**1. Long-term perfusion of rat liver**
By using a controlled Sheila-pump, a closed perfusion system as well as a very efficient oxygenator we were able to improve our perfusion system considerably. Also the perfusion medium was adjusted to a higher standard by optimizing the ion-composition, the osmotic and oncotic pressure as well as the medium molecular weight of hydroxyethylstarch. Moreover, we monitored $O_2$-supply, flow distribution and $O_2$-consumption in the tissue of perfused liver by using optical and electrochemical tissue sensors. We were able to reach constant, physiological conditions during a perfusion time of 20 hours because of these different measures.

**2. Determination of gold-standard spectra in the visible (vis) and near-infrared (nir) range of liver, skin skeletal muscle and brain**
Following our empiric strategy, we determined calibration values for the hemoglobin oxygenation as a function of hemoglobin concentration (Hbμa) and different scattering coefficients (μs). For calibrating the oxygenation values we used calibration gases and tissue electrodes.
The obtained optical values were evaluated statistically and recorded in three-dimensional matrices. The absolute measuring values were calculated on the base of our calibration values with fast evaluation algorithms.

### 3. Critical supply conditions ($HbO_2$, $pO_2$, cytochromes and blood circulation in tissue)

We investigated in different organs supply conditions of tissue which where below a critical threshold. Under such conditions a protective decrease of the organ function and the $O_2$-consumption could be monitored.
To prepare the investigations at the isolated perfused tissue or organ in situ, we started with cuvette measurements at reduced systems, which means at tissue homogenates or at isolated mitochondria suspensions by use of optical and electrochemical sensors. The spectra of the reduced systems were recorded with and without the adding of hemoglobin with different concentrations and used for the interpretation of tissue spectra.
Analyses of the critical cellular $O_2$-supply conditions showed, that the autonomous local regulation within the capillary supply units of tissue is mostly caused by the cellular oxygen pressure ($pO_2$) at the venous end of low-flow capillaries. A functional synchronization of cells within an organ appears because of cellular signal chains. A feedback through neuronal signals within the single organs could not be recorded.
Investigations on the working heart of rat and dog showed us that the temporal kinetics of the signal propagation over a distance of several centimeters by cellular signal chains lies in a range of 50-100 msec. The investigations we made so far give evidence that cellular oxygen sensors, which function is detectable in mitochondria and intact tissue, can also influence the local capillary flow and the regional $O_2$- and energy consumption in all organs in situ in a regulating way.

### 4. Optical measurements at working heart in situ during isovolumetric hemodilution

At the working heart of the anesthetized dog, optical measurements for the determination of the hemoglobin concentration and oxygenation were taken by use of flexible light-guide systems. The purpose of these experiments was to decrease the Hb-concentration in myocardium gradually by isovolumetric hemodilution in order to investigate the relation between Hb-concentration in blood and in tissue. The important result of this study was the discovery that measuring volume of light-guides strongly changes as a function of hemodilution.

**Finanzierung / Funding**

Diehl-BGT, Überlingen

Haushalt/Budget

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Kessler, M., Krug, A., Höper, J.: Non-invasive topographical investigation of functional parameters in the human skin. Progress in Biomedical Optics. Proceedings of Advances in Laser and Light Spectroscopy to Diagnose Cancer and Other Disease III: Optical Biopsy SPIE-The International Society for Optical Engeneering. Vol. 2679, 29-30 January 1996, San Jose, California.

Krug, A., Kessler, M., Khuri, R., Lust, R., Chitwood, R.: Investigation of local heterogeneity of HbO2 and Hb in working dog heart in situ under isovolemic hemodilution and critical coronary stenosis. Progress in Biomedical Optics. Proceedings of Optical and Imaging Techniques for Biomonitoring II. SPIE-The International Society for Optical Engeneering. Vol. 2927,S. 119-129, 7-9 September 1996, Vienna, Austria.

Douplik, A. Yu., Kessler, M., Kakihana, Y., Krug, A.: Noninvasive investigation of skin local hypothermia influence upon local oxygenation and hemoglobin concentration.

Progess in Biomedical Optics. Proceedings of Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue: Theory, Instrumentation, Model, and Human Studies II. SPIE-The International Society for Optical Engineering. Vol. 2979, S. 375-377, 9-12 February 1997, San Jose, California.

Kakihana, Y., Kessler, M., Douplik, A. Yu., Krug, A.: Stable and reliable measurement of intracapillary hemoglobin-oxygenation in human skin by EMPHO II. Progess in Biomedical Optics. Proceedings of Optical Tomography and Spectroscopy of Tissue: Theory, Instrumentation, Model, and Human Studies II. SPIE-The International Society for Optical Engineering. Vol. 2979, S. 378-389, 9-12 February 1997, San Jose, California.

Kakihana, Y., Kessler, M., Krug, A., Yamada, H., Oda, T., Yoshimura, N.: Dynamic changes in intracapillary hemoglobin oxygenation in human skin following various temperature changes. Microvascular Research, Vol. 56, No. 2, September 1998.

## IV. 3D-Imaging von Versorgungsparametern im Gewebe in situ

### 1. Funktionelle 3D-Strukturen von Hb, $HbO_2$, $O_2$-Gehalt in Mikrovolumen ($mm^3$) der perfundierten Leber

Am Institut wurde ein digitales, computergesteuertes Abtastsystem für ein Imaging funktioneller Strukturen des Gewebes entwickelt. Quantitative, optische Messungen von Gewebeparametern mit großer Empfindlichkeit ermöglichen die Konstruktion von 3D-Bildern von sehr hoher Qualität. Auf der Basis solcher 3D-Bilder können funktionelle Zustände und deren Änderungen sehr schnell, d.h. oft auf einen Blick erkannt werden. Im Hinblick auf ein Gewebemonitoring beim Risikopatienten, wie auch bei intraoperativen Messungen, bei denen sich unter pathophysiologischen Bedingungen die Bilder oft rasch wechseln, dürften solche bildgebende Verfahren bedeutungsvoll werden.

### 2. Veränderungen funktioneller Strukturen der Leber durch Extrakte chinesischer Heilpflanzen

Beim derzeitigen Stand der Technik ist es für den behandelnden Arzt häufig sehr schwierig, den genauen Wirkungsort und –Mechanismus eines Medikaments zu erkennen. Wenn sich durch Blutuntersuchungen oder globale Messungen keine entsprechenden Hinweise ergeben, dann muß er häufig das erkrankte Organ als blackbox behandeln.
Untersuchungen an der perfundierten Leber unter Verwendung von Ligustrazine, einem Extrakt aus einer chinesischen Heilpflanze, zeigten, dass dank unserer neuen Imagingmethoden am Wirkungsort der Droge im Organ des Patienten auf der Basis der bildhaften funktionellen Strukturen, eine sehr genaue Therapiekontrolle durchführbar ist. So konnte durch 3D-Imaging von $HbO_2$, Hb, $O_2$-Gehalt und Durchblutung in der Leber der komplexe Wirkungsmechanismus des vasoaktiven Ligustrazines visualisiert und quantifiziert werden.

**3.Quantitatives 3D-imaging der intrakapillären Versorgungsparameter der menschlichen Haut**
Auf der Basis neuer optischer Technik wurde es möglich, auch in der menschlichen Haut die Kapillarbäumchen der Epidermis durch quantitatives Imaging als 3D-Bilder hoher Qualität darzustellen. Aus den funktionellen Strukturen der Haut läßt sich ableiten, dass mit zunehmendem Lebensalter gesunder Probanden die Diffusionsleitfähigkeit der Epidermis ganz erheblich abnehmen kann. Die dadurch entstehende Verminderung der $O_2$-Diffusion aus der Luft in die Epidermis wird partiell durch eine Angiogenese neuer Hautkapillaren kompensiert.

## IV. 3D-Imaging of supply parameters in tissue in situ

**1. Functional 3D-structures of Hb, $HbO_2$ and $O_2$-content in the microvolume ($mm^3$) of perfused liver**
At the institute we developed a digital, computer driven scanning device for an imaging of functional structures in tissue. Quantitative, optical measurements of tissue parameter with high sensitivity enable the construction of 3D-images of very high quality. Based on such 3D-images it is possible to detect the functional states and their alterations at one glance. Regarding tissue monitoring of critically ill patients, as well as intra-operative measurements, where the images often change quickly under pathophysiological conditions, such imaging systems will become significant.

**2. Alterations of functional structures of liver using extracts of Chinese herbs**
According to the latest technological developments it is sometimes very difficult for physicians in charge to recognize the exact range of action and the working mechanism of a medicament. If blood investigations give no further hints, he often has to treat the affected organ as blackbox. Investigations at perfused liver by using Ligustracine, an extract of a Chinese herb, showed that thanks to our new imaging methods at the place of activity of the drug at the organ of the patient, it is possible to practice an exact therapy control. Thus because of 3D-imaging of $HbO_2$, Hb, $O_2$-content and capillary flow in the liver, the complex working mechanism of vasoactive Ligustracine could be visualized and quantified.

**3. Quantitative 3D-imaging of intracapillary supply parameter of human skin**
Based on new optical techniques it became possible to present also the capillary trees of epidermis in human skin by quantitative imaging as 3D-images of high quality. From the functional structures of skin you can draw the conclusion that with increasing age of healthy test subjects the diffusion conductivity of epidermis can decrease considerably. The decrease of $O_2$-diffusion from the air to the epidermis is partially compensated by angiogenesis of new skin capillaries.

**Finanzierung / Funding**
Haushalt/Budget

## V. Angiogenese

Ein Mißverhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf induziert in gewissem Umfang eine individuelle Anpassung des Gefäßsystems. Dazu gehören Mechanismen, welche zur Neubildung von Gefäßen oder zu einer Änderung der Sauerstoff-Bindungs-Kapazität des Blutes führen. Hypoxie gilt, insbesondere in Verbindung mit einem gesteigerten Metabolismus, als bedeutender angiogenetischer Stimulus. Eine Hyperoxie hingegen kann die Angiogenese hemmen. So führte Gewebehypoxie infolge vermehrter Muskelarbeit zur Neubildung von Muskelkapillaren (Brodal et al., 1977), während Hyperoxie die Gefäßeinsprossung in einen experimentellen Cornea-Defekt verzögert (Culton et al., 1990).
An Hühnerembryonen wurde der Einfluß verschiedener Sauerstoffkonzentrationen während der Bebrütung untersucht. Die Mehrzahl dieser Studien befaßt sich mit dem Gefäßsystem der Chorioallantoismembran (CAM) während der zweiten und dritten Bebrütungswoche. Das Dottersack-Gefäßsystem der Area vasculosa bietet gegenüber dem CAM den Vorteil, dass es bereits nach 3 bis 4 Bebrütungstagen einfach und übersichtlich dargestellt werden kann. Es ist möglich, die Entwicklung und Ausbreitung eines flächigen Kreislaufsystems zu beobachten.
Die bisherigen Untersuchungen dienten der Entwicklung eines quantifizierbaren in vivo Modells der Area vasculosa des fertilisierten Hühnereis zu Grundlagenuntersuchungen der Angiogenese sowie der Untersuchung klinische relevanter Fragestellungen. Hierzu gehört z.B. der Einfluß des Sauerstoffgehaltes auf die flächige Entwicklung sowie die Gefäßdichte der Dottersackmembran, der Einfluß verschiedener Medikamente aus der onkologischen Therapie (Amifostine, Interferon), Einfluß der Radiotherapie auf die Gefäßneubildung und Auswirkung von Tumorzellwachstum auf die Gefäßdichte.
Für die Untersuchungen standen fertilisierte Eier der Rassenkreuzung White-Plymoth-Rocks X Sussex zur Verfügung. Die Bebrütung erfolgte bei 37,8 $\pm$ 0,1 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 60-65% vom ersten Tag an.
Nach Eröffnung des Eies fertigten wir für die spätere Bestimmung der Gefäßdichte sowie des Durchmessers der Area vasculosa fotografische Aufnahmen an. Anhand der Übersichts- und Detailaufnahmen wurden der größte Querdurchmesser der Area vasculosa und die Gefäßdichte ermittelt. Die Bestimmung der Gefäßdichte erfolgte in Anlehnung an die von Glazier et al. (1967) für das Lungengewebe beschriebene Methode. Zusätzlich wurde, in Zusammenarbeit mit FORWISS, Uni-

versität Erlangen, als ergänzende, morphologische Methode ein computergestütztes Analyseverfahren zur Bestimmung der Gefäßdichte entwickelt. Darüber hinaus wurde die Endothelzellproliferation mit PCNA immunhistochemisch bestimmt. Diese Arbeiten erfolgen in Kooperation mit dem Institut für Pathologie, Universität Leipzig.
Um mögliche metabolische Veränderungen des Gewebes zu untersuchen, die als Ursache einer Gefäßneubildung diskutiert werden, entwickelten wir einen in-vivo Test, basierend auf der Spaltbarkeit eines Tetrazoliumsalzes (WST-1, Boehringer Mannheim) und adaptierten ihn für das Modell der Area vasculosa. Die entsprechenden Messungen erfolgten mit dem EMPHO.

## V. Angiogenesis

A disproportion of oxygen supply and demand induces to a certain extend an individual adaptation of the vascular system. This includes mechanisms which initiate tissue regeneration or a change in the oxygen bond capacity of blood. Hypoxia is, especially in connection with an increasing metabolism, an important angiogenetic stimulus. Hyperoxie, however, can slow down angiogenesis. Thus tissue hypoxia led to formation of new muscle capillaries, due to increasing muscle work (Brodal et al., 1977), while hyperoxia slows down the vascular sprouting in an experimental Cornea-defect (Culton et al., 1990).
The influence of different oxygen concentrations was investigated at chick embryos during incubation. The majority of these studies concerned the vascular system of the chorioallantois-membrane (CAM) during the second and third incubation week. Compared to the CAM, the vascular system of the yolk sac of the area vasculosa has the advantage that it can be represented clearly and in a simple way even after 3 or 4 days of incubation. It is possible to watch the development and the spreading of a two-dimensional circulation system.
The previous investigations served the development of a quantifiable in-vivo model of the area vasculosa of a fertilized chicken egg as basic angiogenetic investigations as well as the analysis of clinical relevant questions. This includes e.g. the influence of oxygen supply on the two-dimensional development as well as the vascular density of the yolk sac membrane, the influence of different medicaments from oncologic therapy (Amifostine, Interferon), influence of radiotherapy on angiogenesis and the effect of tumor growth on the vascular density.
For the investigations we used fertilized eggs from the crossbreeding White-Plymoth-Rocks x Sussex. From the first day the incubation took place at 37,8 ± 0,1 °C and a relative humidity of 60-65%.
After opening the egg we took photographic pictures in order to determine later the vascular density as well as the diameter of the area vasculosa. According to the general and detailed pictures, we determined the biggest transverse diameter of the area vasculosa and the vascular density. The determination of the vascular density followed the method described by Glazier et al. (1967) used for pulmonary tissue. In addition to that, a computer-based analyzing system for determination of vascular density was developed in cooperation with FORWISS, University of Erlangen, as an additional, morphological method. Moreover, the endothelial cell proliferation was determined immunehistochemically with PCNA. These examinations were performed in cooperation with the Institute of Pathology, University of Leipzig.
To investigate possible metabolic alterations of tissue, which were discussed as being the reason for tissue regeneration, we developed an in-vivo test based on the cleavage of a tetrazoliumsalt (WST-1, Boehringer Mannheim) and adapted it to the model of the area vasculosa. The relating measurements were done by EMPHO.

**Finanzierung / Funding**

Pharma-Service, Laupheim

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Plasswilm L., Höper J. Radiobiologische in-vivo Untersuchung zur Angiogenese am Dottersackgefäss-System des Hühnerembryos. Strahlenther. Onkol. May 1996; 172; 260-264

Höper J., Höper K. Influence of hypoxia and hyperoxia on embryo weight and enlargement and vascular density of the area vasculosa. Proceedings of the III. International Workshop on Investigations of Perinatal Development of Birds. Ed.: H. Tönhardt, R. Lewin, FU Berlin, 69-79 (1997)

Höper J. Spectrophotometric in vivo determination of local mitochondrial metabolism by use of a tetrazolium salt. Physiological-Measurement. Feb 1997; 18 (1); 61-66

Demir R., Höper J. Effect of beta interferon on vascular density, mitochondrial metabolism and alkaline phosphatase in normoxia and hypoxia. Adv-Exp-Med-Biol. 1997; 428; 415-24

Haas JP.; Höper K., Leipold G., Dorr HG., Höper J. Oxygen saturation of intracapillary hemoglobin in patients with systemic JCA (Stil's disease). Adv-Exp-Med-Biol. 1997; 428; 409-413

Höper K., Dorr HG., Höper J. Peripheral oxygen supply in children during therapy with human growth hormone (hGH). Adv-Exp-Med-Biol. 1997; 428; 377-383

Höper J., Jahn H., Demir R., Höper K. Influence of environmental oxygen concentration on enlargement and vascular density of the area vasculosa in chick embryos. Adv-Exp-Med-Biol. 1997; 428; 169-172

Plasswilm L., Höper J. In vivo investigations of vascular density and local mitochondrial metabolism after irradiation. Adv-Exp-Med-Biol. 1997; 428; 115-122

Höper J., Kessler M., Abi-Raad R., Funk R. Oxygen dependant regulation of capillary flow. Fact or fiction? Adv-Exp-Med-Biol. 1997; 428; 415-424

**Kooperationen / Collaborations**

1. B. Chance, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA
2. A. Mayevsky, Bar-Ilan-University, Ramat Gan, Israel
3. D. Harrison, Dryburn Hospital, Durham, Great Britain
4. P.D. Cristea, Politehnica University of Bucharest, Romania
5. A. Douplick, Russian Academy of Science, Moscow, Russia
6. Y. Kakihana, Kagoshima University Hospital, Japan
7. F.Y. Zhuang, China-Japan-Friendship-Hospital, Beijing, China
8. Surgery Dept., China-Japan-Friendship-Hospital, Beijing, China
9. Shantou University, Shantou City, China

**Anhang / Appendix**

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

1. Prof. Dr. M. Kessler: Ehrendoktor des Dept. of Hemorheology, China-Japan-Friendship-Hospital, Peking, China

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

05.-08.10.1997: Arbeitstagung Kloster Banz

27./28.03.1998: Optical Sensor Update im Institut

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

2 Oxyscan

optisches 3D-Imaging im Gewebe in situ

# Institut für Biochemie
# Lehrstuhl für Biochemie und Molekulare Medizin

## Institute for Biochemistry
## Chair for Biochemistry and Molecular Medicine

**Fahrstr. 17, D-91054 Erlangen**
**http://www.biochem.uni-erlangen.de**
**Leitung / Chair: Prof. Dr. C.-M. Becker, Prof. Dr. K. Brand**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. C.-M. Becker**

### Hochschullehrer / Professors

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Becker, Cord-Michael | Prof. Dr. med. | C.-M.Becker@biochem.uni-erlangen.de | ++499131/85-24190 |
| Ogilvie, Adaling | Prof. Dr. med. | A.Ogilvie@biochem.uni-erlangen.de | ++499131/85-24185 |

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Grundlagen der zellulären Reizverarbeitung
- Struktur, Genetik und Regulation des hemmenden Glycinrezeptors
- Proteinstruktur und Funktion des NMDA-Rezeptors
- Rezeptor-vermittelte Pathomechanismen des ZNS
- Funktion und Metabolismus extrazellulärer Nukleotide

### Research Focus

- Molecular basis of cellular signal transduktion
- Structure, genetics and regulation of the inhibitory glycine receptor
- Structure and function of the NMDA receptor protein complex
- Receptor mediated mechanisms of CNS disorders
- Function and metabolism of extracellular nucleotides

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Biochemie und Molekulare Medizin befassen sich mit molekularen Mechanismen der Signaltransduktion, wobei Aminosäurerezeptoren (Glycin, Glutamat) und das purinerge System im Vordergrund des Interesses stehen.

## Regulation und molekulare Pathologie von Neurotransmitter-Rezeptoren

Neurotransmitter-Rezeptoren sind die Vermittler der postsynaptischen Signaltransmission. Unsere Arbeitsgruppe befaßt sich mit den molekularen Mechanismen der Signalübertragung im ZNS und der Pathogenese synaptischer Transmissionsstörungen. Störungen des inhibitorischen Glycinrezeptors führen zu Krämpfen oder hypertonen Bewegungsstörungen. Demgegenüber soll der Untergang von Neuronen nach Schlaganfall oder Hirntrauma auf eine exzessive Aktivierung des NMDA-Rezeptors, eines Subtyps des exzitatorischen Glutamatrezeptors, zurückzuführen sein. Beide Rezeptoren gehören zu den ligandengesteuerten Ionenkanälen.

## Regulation and Molecular Pathology of Neurotransmitter Receptors

Neurotransmitter receptors are the carriers of postsynaptic signal transmission. Our group is interested in the molecular mechanisms of CNS signal transduction and the pathogenesis of synaptic transmission disorders. Dysfunction of the inhibitory glycine receptor results in seizures and hypertonic motor disorders. In contrast, neuronal cell death following stroke or neurotrauma has been attributed to an excessive activation of the NMDA receptor, a subtype of the excitatory glutamate receptor. Both receptors are ligand-gated ion channels.

## Proteinstruktur und Genetik des inhibitorischen Glycinrezeptors

Ansprechpartner: Prof. C.-M. Becker
Die Aminosäure Glycin ist ein wichtiger Neurotransmitter des zentralen Nervensystems. Der inhibitorische Glycinrezeptor ist an der Kontrolle des Muskeltonus durch Interneurone in Rückenmark und Hirnstamm entscheidend beteiligt. Blockade dieses Rezeptors durch das antagonistisch wirkende Alkaloid Strychnin führt zu Myoklonien, einer ausgeprägten Übererregbarkeit durch taktile und akustische Reize, sowie zu Krampfanfällen. Der Glycinrezeptorkomplex ist ein oligomeres Protein, das aus mehreren transmembranären Untereinheiten besteht, die von unterschiedlichen Genen kodiert werden (z. B. *GLRA1*, *GLRA3*, *GLRB*).
Der Glycinrezeptorkomplex existiert in Form von zwei majoritären Varianten, die einer ausgeprägten Entwicklungsregulation unterliegen. Im Rückenmark erwachsener Säugetiere findet sich die adulte Rezeptorisoform $GlyR_A$. Sie setzt sich aus ligandenbindenden α1-Untereinheiten sowie aus strukturellen ß-Untereinheiten zusammen. Fünf Untereinheiten bilden dabei einen rosettenförmigen Proteinkomplex, der als Ionenkanal die postsynaptische Membran durchspannt. In Rückenmark und Hirnrinde neugeborener Ratten und Mäuse überwiegt dagegen die neonatale Isoform $GlyR_N$, welche α2-Untereinheiten enthält. Im Rückenmark wird $GlyR_N$ während der frühen Postnatalentwicklung vollständig durch $GlyR_A$ ersetzt.
Die Primärstruktur der verschiedenen Untereinheiten dieses oligomeren Proteins ist bei Ratte, Maus und Mensch durch cDNA-Klonierung aufgeklärt worden. Der Glycinrezeptor gehört zu einer Genfamilie von ligandengesteuerten Ionenkanälen, die auch die Untereinheiten von $GABA_A$- und nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, sowie des 5-$HT_3$ Serotoninrezeptors umfaßt. Die α-Untereinheiten des Glycinrezeptors zeichnen sich durch eine ausgedehnte N-terminale Domäne mit Bindungsstellen für Glycin und Strychnin aus, auf die vier hydrophobe Transmembranregionen (TM 1-4) folgen. Die Zahl der klonierten Rezeptorunterheiten übertrifft die Komplexität der biochemisch unterscheidbaren Isoformen.
Während die α4-Gene im ZNS der Ratte nur geringgradig exprimiert werden, trägt alternatives Spleißen von α1-, α2- und α3-Transkripten signifikant zum Variantenreichtum der Glycinrezeptor-Untereinheiten bei. Die verschiedenen Untereinheiten wurden in rekombinanten Expressionsstudien intensiv charakterisiert. Chromosomale Lokalisationen von Glycinrezeptor-Genen sind bei der Maus *(Glra1-4, Glrb)* und beim Menschen *(GLRA1-3, GLRB)* bekannt. Aufklärung von Genstruktur und chromosomaler Lokalisation zeigten, dass Glycinrezeptorgene als "Cluster" mit anderen Neurotransmitterrezeptor-Genen vorliegen. Durch Nutzung bekannter Gensequenzen als molekulare Sonden konnte die Glycinrezeptorexpression in Neuronen und Gliazellen erfolgreich analysiert werden.

## Protein structure and genetics of the inhibitory glycine receptor

Contact: Prof. C.-M. Becker
The amino acid glycine is an important neurotransmitter of the central nervous system. The inhibitory glycine receptor plays a crucial role in neuronal regulation of muscle tone by small interneurons in spinal cord and brain stem. Blockage of glycine receptor function by the antagonistic alkaloid strychnine results in myoclonus, excessive startle reactions provoked by tactile and acoustic stimuli, as well as seizures. The glycine receptor complex of spinal cord is a multi-subunit protein composed of several transmembrane polypeptides, each encoded by distinct genes (e.g. *GLRA1*, *GLRA3*, *GLRB*).

The glycine receptor comprizes two major protein isoforms displaying pronounced developmental regulation. The receptor variant $GlyR_A$ prevailing in spinal cord of adult mammals consists of ligand-binding α1 and structural ß subunits. Five subunit polypeptides form a rosette-shaped ion channel complex spanning the postsynaptic membrane. The receptor variant $GlyR_N$ prevails in spinal cord and cerebral cortex of newborn rats and mice; it contains an α2- rather than the α1- polypeptide as a ligand binding subunit. $GlyR_N$ in spinal cord is completely replaced by $GlyR_A$ during postnatal development.
The primary structures of the subunit polypeptides constituting the oligomeric receptor complex have been elucidated for rat, mouse, and human by cDNA cloning. Theses studies show that the glycine receptor belongs to a gene family of ligand gated ion channels which also comprizes $GABA_A$, nicotinic acetylcholine receptor and 5-$HT_3$ serotonin receptor subunits. Glycine receptor α subunits are characterized by a large N-terminal domain carrying binding sites for glycine and strychnine, which is followed by four hydrophobic transmembrane regions (TM 1-4). The number of receptor subunits identified by molecular cloning exceeds the complexity of protein isoforms distiguishable by biochemical techniques. While CNS expression of the α4 subunit genes is low, alternative splicing of α1, α2, and α3 transcripts significantly contributes to the heterogeneity of glycine receptor subunits. These subunit variants have been extensively characterized in recombinant expression experiments. Chromosomal loci of glycine receptor subunit genes have been identified for both, mouse *(Glra1-4, Glyrb)* and human *(GLRA1-3, GLRB)*. Elucidation of their structure and chromosomal localization revealed that most of these genes exist in clusters with other neurotransmitter subunit genes. Using known sequences as molecular probes, glycine receptor expression was successfully analyzed in neurons and glial cells.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker*
Mutations of glycine receptor subunit genes associated with hypertonic motor disorders. Koordination: P. Ascher (Paris). Biomed 2, Europäische Kommission.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Becker, C.-M., Langosch, D. (1998) The inhibitory glycine receptor. In: *Amino acid neurotransmission* (Hrsg.: Stephenson, F.A., Turner, A.J.) Portland, S. 93-112.

Breitinger, H.-G., Becker, C.-M. (1998) The Inhibitory Glycine Receptor: Prospects for a Therapeutic Orphan? *Curr. Pharm. Design* 4, 315-334.

Kirchhoff, F., Mülhardt, C., Pastor, A., Becker, C.-M., Kettenmann, H. (1996) Expression of glycine receptor subunits in glial cells of the rat spinal cord. *J. Neurochem.* 66, 1383-1390.

Milani, N., Mülhardt, C., Weber, R.G., Lichter, P., Kioschis, P., Poustka, A., Becker, C.-M. (1998) The human glycine receptor ß subunit gene (GLRB): Structure, refined chromosomal localization, and population polymorphism. *Genomics* 50, 341-345.

Nikolic, Z., Laube, B., Weber, R.G., Lichter, P., Kioschis, P., Poustka, A., Mülhardt, C., Becker, C.-M. (1998) The human glycine receptor subunit ?3: GLRA3 gene structure, chromosomal localization, and functional characterization of alternative transcripts. *J. Biol. Chem.* 273, 19708-19714.

Wässle, H., Koulen, P., Brandstätter, J.H., Fletcher, E.L., Becker, C.-M. (1998) Glycine and GABA receptors in the mammalian retina. *Vis. Res.* 38, 1411-1430.

## Glycinrezeptor-Krankheiten bei Mensch und Maus

Ansprechpartner: Prof. C.-M. Becker
Aufgrund der Ähnlichkeit des klinischen Bildes mit einer subletalen Strychninvergiftung galten Glycinrezeptorstörungen bereits seit längerem als Kandidatenmechanismen für die Entstehung hypertoner Bewegungsstörungen. Tatsächlich haben Untersuchungen an Mausmutanten gezeigt, dass Glycinrezeptordefekte zu erblichen neurologischen Störungen führen. Dementsprechend läßt sich auch die menschliche Bewegungsstörung Hyperekplexie auf Mutationen des GLRA1-Gens zurückführen.

*Das spastische Gen der Maus: $Glrb^{spa}$.* Das auf dem murinen Chromosom 3 lokalisierte spastische (spa) Gen ist ein Mutantenallel des Glrb-Gens, in dessen Intron 5 sich ein LINE-1 Element eingenistet hat. Diese DNA-Elemente sind innerhalb des Genoms von Säugetieren mobile "springende" Gene, die den Retroviren strukturell verwandt sind. Die Insertion bei der spastischen Maus stört das normale Spleißen der prä-mRNA der ß-Untereinheit und führt zu einem "Exon Skipping" (Überspringen von Exons). Diese Funktionsstörung ist jedoch unvollständig: da noch Restmengen der normalen mRNA mit voller Transkriptlänge gebildet werden, läuft die Synthese von GlyRA weiter, allerdings werden weniger als 30% der beim Wildtyp vorhandenen Rezeptormenge erreicht. In Zusammenarbeit mit den Gruppen von Hans Weiher (München) und Heinrich Betz (Frankfurt/Main) konnte am Modell der *spastischen* Maus die molekulargenetische Therapierbarkeit von Rezeptordefekten mit Methoden des *genomischen Gentransfers* gezeigt werden. In Übereinstimmung mit dem postulierten numerischen Rezeptordefekt wurde der normale Phänotyp durch Keimbahntransfer eines für die ß-Untereinheit kodierenden Transgens in die Mauslinie *spastic* wieder hergestellt.

*Mutantenallele des Glra1-Gens der Maus.* Die *spasmodische (spd)* Maus trägt ein pathologisches Allel des *Glra1*-Gens (Chr 11), bei dem eine Missense-Mutation die Substitution des Aminosäurerestes Alanin 52 durch Serin nach sich zieht. Wie elektrophysiologische Analysen an rekombinanten α1(A52S)-Rezeptoren gezeigt haben, ist die Agonistenbindung der mutierten Rezeptoren deutlich reduziert. Der *spasmodische* Genort ist der chromosomalen Region 5q31.3 des menschlichen Genoms hochgradig homolog (d.h. syntän). Das Allel $Glra1^{spd\text{-}ot}$ trägt eine Mikrodeletion, die zu einem Leserasterverlust führt. Diese Mutation liegt dem Phänotyp der *oscillator*-Maus zugrunde, der in der dritten Lebenswoche letal wirkt. Biochemische Untersuchungen zeigten, dass das $GlyR_A$ Protein im ZNS von homozygoten *oscillator*-Mäusen vollständig fehlt und das *oscillator*-Gen somit ein funktionelles Nullallel des *Glra1*-Gens darstellt.

*Mutationen des GLRA1-Gens bei Hyperekplexie: Hinweise auf Funktion und Regulation des Glycinrezeptors beim Menschen. Hyperekplexie* (startle disease, stiff baby syndrome) ist eine menschliche Bewegungsstörung, für die rezessive und dominante Erbgänge beobachtet wurden. Bei betroffenen Familien fanden sich zahlreiche Missense-Mutationen, die zu Aminosäureaustauschen in der Nähe der Transmembransegmente führen. Rekombinante Expressionsstudien zeigten, dass derartige Mutationen die Transmitterbindung und / oder die Ionenleitfähigkeit der mutierten Rezeptorkanäle beeinträchtigen und damit einen partiellen Funktionsverlust hervorrufen. Die Analyse von Rezeptorvarianten kann zudem wesentlich zur Aufklärung der Proteindomänen beitragen, die an der Rezeptor-Kanalfunktion beteiligt sind. Die kürzlich von uns identifizierte Rezeptormutante $\alpha1^{P250T}$ weist stark verminderte Chloridströme und eine massive Beschleunigung der Desensitisierung auf, während die Glycinbindung wenig betroffen ist. Aufgrund von Strukturberechnungen ist zu vermuten, dass die durch die Mutation hervorgerufene Substitution des Prolinrestes 250 eine anguläre Peptidstruktur des Rezeptors stört und damit den geöffneten Kanalzustand destabilisiert. Das *GLRA1*-Allel P250T charakterisiert somit einen intrazelluläre Kontrollfunktion der Kanalschleuse des Glycinrezeptors.
Bei zwei Kindern mit der rezessiven Krankheitsvariante der Hyperekplexie konnten wir Nullallele des *GLRA1*-Gens identifizieren, die sich durch Deletionen der Exons 1 - 6 auszeichnen. Da beide Kinder für die Mutation homozygot sind, kommt es zu einem vollständigen Verlust der Genfunktion von *GLRA1*. Im Gegensatz zur letalen *"knockout"* -Situation bei der *oscillator*-Maus tolerieren die betroffenen Kind diesen Totalausfall erstaunlich gut. Offenbar wird der Totalverlust der α1-Untereinheit des Glycinrezeptors beim Menschen effektiv kompensiert. Aus weitergehenden Untersuchungen derartiger Kompensationsmechanismen sollten sich interessante Hinweise für die Entwicklung und Anwendung von Therapeutika bei Bewegungsstörungen und Epilepsien ergeben.

## Human and murine glycine receptor diseases

Contact: Prof. C.-M. Becker
Based on its clinical similarity to sublethal strychnine poisoning, glycine receptor dysfunction has long been considered a candidate mechanism of hypertonic motor disorders. Studies on mutant mice have indeed shown that glycine receptor defects result in hereditary neurological defects. Accordingly, mutations of the human GlyR gene GLRA1 underlie the human motor disorder *hyperekplexia*.

*The spastic gene of the mouse: $Glrb^{spa}$.* The *spastic (spa)* gene located on murine chromosome 3 is a mutant allele of the Glrb gene where a LINE-1 element has inserted into intron 5. LINE-1 elements are transposable, mobile elements in the mammalian genome that are structurally related to retroviruses. This insertion interferes with the normal splicing of ß subunit pre-mRNA leading to exon skipping. This process, however, is incomplete. Residual formation of wildtype, full-length ß transcripts still exists, and therefore synthesis of $GlyR_A$ continues at a slow rate reaching less than 30 % of the wildtype level. In collaboration with the groups of Hans Weiher (München) and Heinrich Betz (Frankfurt/Main), transgenic techniqes were used to rescue the spastic phenotype: Consistent with the postulated numerical receptor defect, genomic transfer of a ß subunit cDNA construct succesfully restored the normal phenotype.

*Mutant alleles of the murine Glra1 gene.* The *spasmodic (spd)* mouse carries a mutant allel of Glra1 (Chr 11) where a missense mutation encodes the substitution of alanine 52 by serine. Electrophysiological analysis revealed that agonist affinity is significantly reduced in recombinant α1(A52S) receptors. The *spasmodic* locus is linked by synteny homology to the chromosomal region 5q31.3 of the human *GLRA1* gene. The $Glra1^{spd-ot}$ allele carries a microdeletion predicting a translational frame shift. It underlies the *oscillator* phenotype of the mouse which is lethal during the third postnatal week. Biochemical analysis showed that $GlyR_A$ protein is completely absent from the CNS of homozygotic mutants characterizing oscillator as a functional null allele of *Glra1*.

*Hyperekplexia mutations of the GLRA1 gene: Clues to glycine receptor function and regulation in the human. Hyperekplexia* (startle disease, stiff baby syndrome) is a congenital motor disorder which exists as both, a recessive and a dominant form. In families suffering from hyperekplexia, a variety of *GLRA1* missense mutations were found. All of these mutations give rise to substitutions of amino acid residues clustering around transmembrane segments M1 and M2. Where analyzed, heterologous expression shows that these mutations impair agonist affinities and / or chloride conductances of the mutant receptor channels encoded, resulting in a partial loss of function. Moreover, analysis of receptor variants significantly contributes to the characterization of protein domains involved in receptor-channel function. We recently identified the mutant receptor $\alpha1^{P250T}$ which showed a strong reduction of chloride currents and a dramatically accelerated desensitization. In contrast, glycine binding was largely unaffected. Topological analysis predicted the substitution of proline 250 to disturb an angular polypeptide structure, thereby destabilizing open channel conformations. Thus, the *GLRA1* mutant allele P250T defines an intracellular determinant of glycine receptor channel gating.
In two cases of recessive hyperekplexia, we identified a null allele of *GLRA1* characterized by a deletion of exons 1 through 6. Born to consanguineous parents, the affected

children are homozygous for *GLRA1*$^{null}$ alleles consistent with a complete loss of gene function. Despite this *"knockout"* situation, both children displayed relatively mild symptoms. In contrast to the lethal effect of the null allele *Glra1*$^{spd\text{-}ot}$ in the *oscillator* mouse, the complete loss of the glycine receptor α1 subunit is tolerated in the human suggesting that the loss of glycine receptors is effectively compensated. A better understanding of these compensatory mechanisms should result in improved therapeutic strategies for motor disorders and epilepsy.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker*
Entwicklung von Methoden und Modellen zur molekulargenetischen Therapie hereditärer Bewegungsstörungen. BMBF-Schwerpunkt Gentherapie, Koordination: C.-M. Becker (Erlangen).

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker*
Mutations of glycine receptor subunit genes associated with hypertonic motor disorders. Koordination: P. Ascher (Paris). Biomed 2, Europäische Kommission.

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker*
DFG-Schwerpunkt Molekulare Physiologie der Synapse. Koordination: C.-M. Becker (Erlangen), A. Konnerth (Homburg/Saar). DFG Be 1138/3-1.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Brune, W., Weber, R.G., Saul, B., von Knebel Doeberitz, M., Grond-Ginsbach, C., Kellermann, K., Meinck, H.-M., Becker, C.-M. (1996) A GLRA1 null mutation in recessive hyperekplexia challenges functional role of glycine receptors. *Am. J. Hum. Gen.* 58, 989-997.

Hartenstein, B., Schenkel, S., Kuhse, J., Besenbeck, B., Kling, C., Becker, C.-M., Betz, H., Weiher, H. (1996) Low level expression of glycine receptor ß subunit transgene is sufficient for phenotype correction in spastic mice. *EMBO J.* 15, 1275-1282.

Kling, C., Koch, M., Saul, B., Becker, C.-M. (1997) The frameshift mutation oscillator (Glra1$^{spd\text{-}ot}$) produces a complete loss of glycine receptor ?1 polypeptide in mouse central nervous system. *Neuroscience* 78, 411-417.

Koch, M., Kling, C., Becker, C.-M. (1996) Increased startle responses in mice carrying mutations of glycine receptor subunit genes. *Neuroreport* 7, 806-808.

Saul, B., Kuner, T., Sobetzko, D., Brune, W., Hanefeld, F., Meinck, H.-M., Becker, C.-M. (1999) Novel GLRA1 missense mutation (P250T) in dominant hyperekplexia defines an intracellular determinant of glycine receptor channel gating. *J. Neurosci.* 19, 869-877.

## Der NMDA-Rezeptor

Ansprechpartner: Dr. M. Herkert
Während durch molekulare Klonierung eine ganze Genfamilie von NMDA-Rezeptor-Untereinheiten gefunden wurde, ist über die Komplexstruktur dieses wichtigen Rezeptorproteins noch wenig bekannt. Während der Entwicklung treten Veränderungen der Rezeptorzusammensetzung auf, die zu funktionell unterschiedlichen Rezeptorpopulationen führen. Untersuchungen mit Hilfe von Antikörpern gegen synthetische NMDA-Rezeptor- Peptide zeigten, dass der NMDA-Rezeptor als ein oligomerer Komplex mit einem Molekulargewicht von bis zu 690 kDa existiert. Bei unreifen Neuronen war dieser Rezeptor in axonalen Wachstumskegeln stark angereichert, während reife Neurone eine synaptische Lokalisation des Rezeptors aufwiesen. Dieses Verteilungsmuster deutet auf eine Beteiligung von NMDA-Rezeptoren am Neuritenwachstumstum und der Ausbildung zellulärer Verbindungen hin.

Die exzessive Freisetzung von Glutamat und anderen agonistischen Metaboliten bei Schlaganfall, Neurotrauma und möglicherweise auch neurodegenerativen Krankheiten soll zu einer ungehemmten Aktivierung von NMDA-Rezeptoren führen. Diese Bedingungen lösen einen massiven Calciumeinstrom in das Zytosol aus, der wiederum zum Zelltod führt. Im Einklang mit diesem Modell läßt sich dieser exzitotoxische Zelltod durch Inhibitoren des NMDA-Rezeptors verhindern. In laufenden Studien werden diese exzitotoxischen Rezeptormechanismen an Zellkulturmodellen für Neurotrauma, Critical-Illness-Neuropathie (Form der Lähmung bei Schwerkranken) und Glaukomen untersucht.

## The NMDA-Rezeptor

Ansprechpartner: Dr. M. Herkert
While cDNA cloning has led to the identification of a complete family of NMDA receptor subunit genes, the complex structure of this important receptor protein is not fully understood. Alterations in subunit composition are developmentally regulated, leading to functionally distinct receptor populations. Following the generation of antibody probes against synthetic peptide sequences, we analysed NMDA receptor complex formation. The receptor existed as a multimeric complex of up to 690 kDa molecular weight which, in immature neurons, was highly enriched in axonal growth cones. In mature cells, however, the receptor displayed a synaptic localization. This pattern suggests that NMDA receptors contribute to neurite outgrowth and cell connectivity.
Excessive release of glutamate and other agonistic metabolites during stroke, neurotrauma and, possibly, in neurodegenerative disease results in an excessive activation of NMDA receptors. This condition leads a massive influx of calcium into the cytosol, triggering mechanisms of cell death. In agreement with this model, this excitotoxic cell death can be prevented by application of NMDA receptor antagonists. Our current studies focus on the role of these excitotoxic receptor mechanisms in cell culture models of CNS trauma, critical illness neuropathy, and glaucoma.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker*
Reinigung eines exzitotoxischen Faktors aus dem Serum von Patienten mit Critical Illness-Neuropathie. Johannes und Frieda Marohn-Stiftung.

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. C.-M. Becker*
Rezeptormechanismen der posttraumatischen Exzitotoxizität. BMBF-Schwerpunkt Neurotraumatologie Südwest, Koordination: J. Dichgans, L. Ackermann (Tübingen).

*Projektleiter/Principal Investigators: Dr. M. Herkert, Prof. C.-M. Becker*
SFB 539 Glaukome einschließlich Pseudoexfoliationssyndrom.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Charton, J.P., Herkert, M. Becker, C.-M., Schröder, H. (1998) Cellular and subcellular localization of the 2B-subunit of the NMDA receptor in the adult rat telencephalon. *Brain Res.* 816, 609-617.

Herkert M., Röttger, S., Becker, C.-M. (1998) The NMDA receptor subunit NR2B of neonatal brain: Complex formation and enrichment in axonal growth cones. *Eur. J. Neurosci.* 10, 1553-1562.

Storch-Hagenlocher, B., Becker, C.-M., Hacke, W. (1996) Calciumantagonisten bei neurologischen Erkrankungen. In: Calciumantagonisten: Forschung und Klinik, Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft (Hersg.: Kübler, W., Tritthart, H.A.), Steinkopf: Darmstadt, S. 273-284

## Das Purinerge Signalsystem (Purinerge Rezeptoren, Signaltransduktion, Metabolismus extrazellulärer Nukleotide)

*Ansprechpartner: Prof. A. Ogilvie*

Extrazelluläres ATP und andere Nukleotide regulieren die Funktion vieler Zellen und Organe über membrangebundene purinerge Rezeptoren (P2Rs). Die angeschlossenen Signaltransduktionsketten haben Einfluß auf ganz unterschiedliche Prozesse wie Regulation des Blutdrucks, der Thrombozytenaggregation, Schmerzentstehung, Differenzierung oder zellulärer Antworten während der Entzündungsreaktion. Ziele unserer Arbeiten sind die Definition und Charakterisierung gewebespezifischer P2-Rezeptoren. Ein weiterer Fokus liegt auf der biochemischen Analyse membrangebundener Ecto-Nucleotidasen, die das Purinerge Signalsystem modulieren.

## The purinergic signaling system (Purinergic receptors, signal transduction, metabolism of extracellular nucleotides)

*Contact: Prof. A. Ogilvie*

Extracellular ATP and other nucleotides regulate the function of various cells and organs via membrane-bound purinergic receptors (P2Rs). The receptor-coupled signaling systems exhibit significant influences on a variety of essential processes such as regulation of blood pressure, hemostasis, pain development, cell differentiation, and defined cellular reactions during tissue inflammation. The goals of our investigation are to define and to characterize the tissue-specific P2 receptors as well as their signal transduction systems. Another focus of research is the biochemical analysis of membrane-bound ectonucleotidases which modulate the purinergic signaling system.

## Apoptotische, cytotoxische und adaptive Signalwege in wachsenden und differenzierenden eukarytischen Zellen unter Stressbedingungen

*Ansprechpartner: Prof. A. Ogilvie*

Extrazelluläre Nukleotide in hoher Konzentration, ebenso wie bioaktive Calcium-Phosphat-Keramiken, die als Knochenersatz in der Medizin eingesetzt werden, aber auch chemisch synthetisierte Fettsäureozonoide, haben cytostatische oder cytotoxische Wirkung auf eine Vielzahl normaler und transformierter Zellen. Die Ziele unserer Untersuchungen sind die quantitative Analyse solcher wachstumshemmenden Effekte, die ganz unterschiedliche Reaktionsketten in den Zellen auslösen, die dann zu Differenzierung, Apoptose oder Nekrose führen können. Die möglicherweise beteiligten Rezeptoren, die angebundenen Signalsysteme, die entscheidenden biochemischen Reaktionsschritte werden untersucht. Mechanismen, die zu Anpassungs- und Resistenzphänomen der Zellen gegenüber jenen Stress-Situationen führen, sollen aufgeklärt werden.

## Apoptotic, cytotoxic, and adaptive pathways of growing and differentiating eucaryotic cells under stress conditions

*Contact: Prof. A. Ogilvie*

Extracellular nucleotides at high concentrations, as well as bioactive calcium phosphate ceramics, which are used as bone implantation material in surgery, and also ozonized fatty acids exhibit cytostatic or even cytolytic effects on a variety of normal and transformed cells growing in culture. The goals of our investigations are the quantitative analysis of those growth inhibitory effects leading to quite diverging cellular reactions such as differentiation, apoptosis, and necrosis. The potential receptors involved, the coupled signaling systems, as well as the significant biochemical reactions are investigated. The mechanisms leading to cellular adaptation and resistance to those stress situations shall be elucidated.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigators: Prof. P. Reeh, Prof. A. Ogilvie*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 353 "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung", (Teilprojekt B12).

*Projektleiter/Principal Investigators: Prof. H. Handwerker, Prof. G. Geisslinger, Prof. A. Ogilvie*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 353 "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung", (Teilprojekt Z2).

*Projektleiter/Principal Investigators: Prof. H. Oel (Institut für Werkstoffwissenschaften; LS Glas und Keramik)*
AIF Arbeitsgemeinschaft Industrieller Forschungen

*Projektleiter/Principal Investigators: Prof. A. Ogilvie, Dr. G. Steidl*Carstens-Stiftung (Projekt "Untersuchungen zur Wirkung langkettiger Ozonide auf eukaryontische (humane) Zellen, Pilz- und Tumorzellen: Biochemische und zellbiologische Effekte")

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Bläsius R., Weber R.G., Lichter P., & Ogilvie A. (1998). A novel orphan G protein-coupled receptor primarily expressed in the brain is localized on human chromosomal band 2q21. *J. Neurochem.* 70: 1357-1365.

Wiendl H., Schneider C., & Ogilvie, A. (1998). Nucleotide metabolizing ectoenzymes are upregulated in A 431 cells periodically treated with cytostatic ATP leading to partial resistance without preventing apoptosis. *Biochim. Biophys. Acta* 1404(3): 282-298.

Otto B. & Ogilvie A. (1998). The response of peritoneal macrophages after implantation of several ceramics as measured by the change of ectoenzyme activity. *Biomaterials* 19: 1049-1055.

Schulze-Lohoff E., Ogilvie A., & Sterzel R.B. (1996). Extracellular nucleotides as signaling molecules for renal mesangial cells. *J. Auton. Pharmacol.* 16: 381-384.

Ogilvie A., Bläsius R., Schulze-Lohoff E., & Sterzel R.B. (1996). Adenine dinucleotides: a novel class of signaling molecules. *J. Auton. Pharmacol.* 16: 325-328.

## Anhang / Appendix

### Personalia

### Berufungen / Appointments

Prof Cord-Michael Becker:
Ablehnung eines Rufs auf die C4-Professur für Klinische Neurobiologie, Medizinische Fakultät, Universität Heidelberg (1998)

### Dissertationen / Doktorate theses

Mülhardt, Cornel (1996) Molekularbiologische Charakterisierung der spastischen Mutation der Maus. Dissertation, Fakultät für Biologie, Universität Heidelberg.

Saul, Brigitta (1996) Pathologische Allele des $\alpha$1-Gens des inhibitorischen Glycinrezeptors bei humanen und murinen Bewegungsstörungen. Dissertation, Fakultät für Biologie, Universität Heidelberg.

Milani, Nicoletta (1997) Il recetore inibitorio umano per la glicina; clonaggio e caratterizzazione del gene GLRB, analisi mutazionale die geni GLRA1 e GLRB in individui affetti da iperekplexia. Dissertation, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Genova.

Nikolic, Zeljko (1998) Molekulare und funktionelle Charakterisierung des humanen Glycinrezeptor-Gens GLRA3

Bläsius, Rainer, Dipl. Biochem.: Klonierung neuer G-Protein-gekoppelter Rezeptoren aus der Gruppe der purinergen P2Y-Nukleotidrezeptoren (1998)

Giannakis, Nikolaos, cand. med.; Stickstoffmonoxid und extrazelluläres ATP induzieren die Differenzierung humaner promyelozytärer Leukämiezellen (Linie HL 60) in Richtung Monozyten/Makrophagen (1998)

Wiendl, Heinz, cand. med.; Untersuchungen zum zytotoxischen Effekt von extrazellulärem Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) (1996)

### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses

Internationale Titiseekonferenz;
Neurologinal Diseases: Models, molecules, and mechanisms
Titisee (Schwarzwald), 15.-19.10.1997

Störungen der Membranfunktion - Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung. Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie: Studiengruppe Molekulare Medizin. Berlin, 08.05.1998

New strategies and perspectives in understanding CNS disorders
German-Israeli foundation for scientific research und development
17th GIF-Minerva Symposium. Jerusalem, 25.-28.05.1998

### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Peptid-Synthesegerät (Millipore)

DNA-Sequenzierautomat (Applied Biosystems)

Phospoimager (Molecular Dynamics, Storm 860)

MALDI-TOF-Massenspektrometer (Bruker Daltoniks, Biflex)

# Institut für Biochemie
# Lehrstuhl für Biochemie und Pathobiochemie

## Institute for Biochemistry
## Chair for Biochemistry and Pathobiochemistry

**Fahrstr. 17, D-91054 Erlangen**
**http://www.biochem.uni-erlangen.de**
**Leitung / Chair: Prof. Dr. K. Brand**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. K. Brand**

### Hochschullehrer / Professors

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Brand, Karl | Prof. Dr. med. | K.Brand@biochem.uni-erlangen.de | ++499131/85-24620 |
| Hannappel, Ewald | Prof. Dr. rer. nat. | EH@biochem.uni-erlangen.de | ++499131/85-24187 |
| Fischer, Werner | Prof. Dr. med. | W.Fischer@biochem.uni-erlangen.de | |

### Forschungsschwerpunkte

- Kontrolle von Zellproliferation und -differenzierung
- Aerobe Glykolyse: ein Schutzmechanismus proliferierender Zellen vor reaktiven Sauerstoffformen
- Redox-regulierte Sp1- und Sp3 -vermittelte Genexpression glykolytischer Enzyme im Zellzyklus von Lymphocyten
- Strukturaufklärung von Glykosylphosphatidylinositol-Ankern
- Molekulare Funktionen von ß-Thymosinen für die Dynamik des Aktin-Zytoskeletts
- Reinigung, Strukturanalyse und Biosynthese von Lipoteichonsäure (LTA), Teichonsäure (TA), Peptidoglykan und Membranlipiden grampositiver Bakterien.

### Research Focus

- Control of cell proliferation and differentiation
- Aerobic glycolysis by proliferating cells: a protective mechanism against reactive oxygen species
- Redox-regulated Sp1 and Sp3 mediated gene expression of glycolytic enzymes during the cell cycle of lymphocytes
- Structural analysis of glycosylphosphatidyl anchors
- Molecular functions of ß-thymosins governing dynamic of actin cytoskeleton
- Purification, structural analysis, and biosynthesis of lipoteichoic acid (LTA), teichoic acid (TA), peptidoglycan and membrane lipids of grampositive bacteria.

## Reaktive Sauerstofformen (ROS) im Zellzyklus von Lymphocyten

*Ansprechpartner: Prof. K. Brand*
Unser Labor berichtete, dass Glucose für die Induktion der glykolytischen Enzyme und die Proliferation von Mitogen-aktivierten Rattenthymocyten essentiell ist (Greiner E.F., Guppy M., & Brand K. (1994) J. Biol. Chem. 269, 31484-31490). Wir konnten in nachfolgenden Versuchen zeigen: (1) Ruhende Thymocyten decken ihren ATP-Bedarf hauptsächlich durch oxidativen Abbau der Glucose (88%), während Primärkulturen proliferierender Thymocyten 86% des ATP-Bedarfs durch glykolytischen Abbau von Glucose zu Lactat produzieren und nur 14% durch Oxidation zu CO2 und Wasser. (2) Im Gegensatz zu unstimulierten, ruhenden Thymocyten ist die Produktion von reaktivem Sauerstofformen (ROS) – ausgelöst durch Phorbolester (PMA) – in proliferierenden Zellen nahezu aufgehoben. (3) Übereinstimmend mit diesem Befund konnte keine Bildung von ROS in proliferierenden menschlichen promyeloischen HL-60-Zellen gefunden werden, während es in differenzierten, nicht-proliferierenden HL-60-Zellen zu einer sehr deutlichen durch PMA initiierten Produktion von ROS kam. (4) Die Bildung von ROS in ruhenden Zellen wird durch Pyruvat, einem Produkt der aeroben Glykolyse konzentrationsabhängig reduziert, was auf eine Funktion von Pyruvat als "Scavenger" von $H_2O_2$ hinweist. (5) Die Atmungskette ist ein möglicher Entstehungsort für ROS, da durch Inhibitoren des mitochondrialen Elektronentransportes (Rotenon, Myxothiazol) die Produktion von ROS in ruhenden Thymocyten stark eingeschränkt wird. Diese Ergebnisse werden dahingehend interpretiert, dass die Umschaltung von proliferierenden Zellen auf aerobe Glykolyse ein Schutzmechanismus ist, um den oxidativen Stress während der Phasen des Zellzyklus zu minimieren, in denen maximal gesteigerte Biosynthesen und Zellteilung ablaufen.

## Reactive Oxygen Species (ROS) During the Cell Cycle of Lymphocytes

*Contact: Prof. K. Brand*
Our laboratory has reported that glucose is essential for glycolytic enzyme induction and proliferation of mitogen-activated rat thymocytes (Greiner E.F., Guppy M., Brand K. (1994) *J. Biol. Chem.* 269, 31484-31490). In further studies we could show that: (1) Resting thymocytes meet their ATP demand mainly by oxidative glucose breakdown (88%), whereas primary cultures of proliferating thymocytes produce 86% by glycolytic degradation of glucose to lactate and only 14% by oxidation to $CO_2$ and water. (2) In contrast to non-stimulated resting thymocytes, production of phorbolester (PMA) primed reactive oxygen species (ROS) in the proliferating cells is nearly abolished. (3) Consistent with this finding, no ROS formation is observed in proliferating human promyelocytic HL-60 cells, whereas differentiated, non-proliferating HL-60 cells exert a marked response upon priming with PMA. (4) The observed reduction of ROS formation by resting thymocytes incubated with pyruvate, a product of aerobic glycolysis suggests a function of pyruvate as an $H_2O_2$ scavenger. (5) The respiratory chain is a potential origin for ROS because inhibitors of the mitochondrial electron transport (rotenon, myxothiazol) strongly reduce $H_2O_2$ production by resting thymocytes. The results are discussed in the context of aerobic glycolysis by proliferating cells being a means to minimize oxidative stress during the phases of the cell cycle where maximally enhanced biosynthesis and cell division do occur.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Michael Guppy, The University of Western Australia, Nedlands, Australia

Prof. Dr. Richard Christopherson and Prof. Dr. Philipp Kuchel, The Sydney University, Sydney, Australia

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. K. Brand*
Wilhelm Sander-Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 88.031.1)
Wilhelm Sander-Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 95.072.1)
Sofie Wallner-Stiftung (1992, 1996 und 1998)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Brand K.A. & Hermfisse U. (1997). Aerobic glycolysis by proliferating cells: a protective strategy against reactive oxygen species. *FASEB J.* 11: 388-395.

Brand K. (1997). Aerobic glycolysis by proliferating cells: Protection against oxidative stress at the expense of energy yield. Review in: *J. Bioenergetics and Biomembranes* 29: 355-364.

## Transkriptionelle Regulation der Genexpression von Aldolase A und Pyruvatkinase M2 im Zellzyklus von Lymphocyten.

*Ansprechpartner: Dr. rer. nat. Roland Netzker*
In Mitogen-stimulierten Rattenthymocyten kommt es zu einem 8- bis 10fachen Anstieg der mRNA-Spiegel von Aldolase A und Pyruvatkinase M2 während der S-Phase des Zellzyklus (Netzker R., Hermfisse U., Wein K.H., Brand K. (1994) *Biochim. Biophys. Acta* 1224: 371-376 und Netzker R., Greiner E., Eigenbrodt E., Noguchi T., Tanaka T., & Brand K. (1992) *J. Biol. Chem.* 267: 6421-6424). Dies weist auf eine transkriptionelle Regulation dieser Enzyme hin. Durch DNAse-Footprinting und Einsatz von Antikörpern in Mobility Shift-Analysen konnten im AH1-Promotor der Aldolase A fünf Bindungsstellen für die aktivierenden Transkriptionsfaktoren Sp1 und Sp3 und eine Bindungsstelle für AP1 und im Promotor von Pyruvatkinase M2 fünf Bindungsstellen für Sp1 und Sp3 identifiziert werden. Durch gerichtete Mutagenese der cis-regulatorischen Elemente sowie durch Deletionen der 5´ flankierenden Region der Aldolase A- und Pyruvatkinase M-Gene konnte in Reportergen-Analysen ermittelt werden, dass im Falle der Aldolase A alle sechs und im Falle der Pyruvatkinase M2 drei dieser cis-regulatorischen Elemente an der Promotoraktivierung beteiligt sind. Nach Mutation aller identifizierter regulatorischer Elemente besitzt der Aldolase AH1-Promotor nur noch eine Restaktivität von weniger als 10%,

während der Pyruvatkinase M-Promotor noch etwa ein Drittel der Ausgangsaktivität behält. Dies läßt sich auf vermutlich zwei noch nicht identifizierte Transkriptionsfaktoren zurückführen, deren Bindungsstellen im Promotor durch Deletionsanalysen lokalisiert wurden.
Beide Promotoren werden durch Sp1 wie auch durch Sp3 stimuliert, wie sich in Cotransfektions-Experimenten mit Drosophila SL2-Zellen, die kein Sp1 und Sp3 haben, zeigte. Dies ermöglicht eine koordinierte Expression beider Gene, die z.B. durch Änderung des Redoxzustandes der Zelle vermittelt werden kann.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. K. Brand*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Br 612/15-2)
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung (BRA/96)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Hermfisse U., Schäfer D., Netzker R., & Brand K. (1996). The aldolase A promoter in proliferating rat thymocytes is regulated by a cluster of Sp1 sites and a distal modulator. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 225: 997-1005.

Netzker R., Weigert C., & Brand K. (1997). Role of stimulatory proteins Sp1 and Sp3 in the regulation of transcription of the rat pyruvate kinase M gene. *Eur. J. Biochem.* 245: 174-181.

Netzker R., Fabian, D., Weigert, C., & Brand, K. (1999). Functional studies by site-directed mutagenesis on the role of Sp1 in the expression of the pyruvate kinase M and aldolase A genes. *Biochim. Biophys. Acta 1444: 231-240.*

## Transcriptional Regulation of the Genexpression of Aldolase A and Pyruvate Kinase M2 in the Cell Cycle of Lymphocytes

*Contact: Dr. rer. nat. Roland Netzker*
During the cell cycle of mitogen-stimulated rat thymocytes, an 8 to 10 fold induction of glycolytic enzymes and a corresponding increase in the mRNA levels has been observed (Netzker R., Hermfisse U., Wein K.H., & Brand K. (1994) *Biochim. Biophys. Acta* 1224: 371-376 and Netzker R., Greiner E., Eigenbrodt E., Noguchi T., Tanaka T., & Brand K. (1992) *J. Biol. Chem.* 267: 6421-6424). This prompted us to study the transcriptional regulation of the rat aldolase A and pyruvate kinase M genes by DNAse I footprinting and by mobility shift assays in the presence of specific antibodies. Furthermore, the identified binding sites were evaluated by site-directed mutagenesis and deletions of the 5´flanking regions of both genes. In the aldolase AH1 promoter, five binding sites for Sp1 and Sp3 and a TPA responsive element were shown to be essential for transcriptional regulation. More than 90% of the promoter activity can be attributed to these regulatory elements. In the pyruvate kinase M promoter three out of the five binding sites of Sp1 and Sp3 turned out to be functional in the reporter gene analysis. After complete disruption of all of these regulatory elements a third of the wild-type promoter activity remains, pointing to the presence of additional activating elements. These elements are localised by deletion analysis, but the corresponding transcription factors are not identified.Both promoters are stimulated by Sp1 as well as Sp3 as judged by co-transfection experiments of Drosophila SL2 cells. Therefore, the Sp1- and Sp3-directed transcription provides a means for common regulatory mechanism of the aldolase A and the pyruvate kinase M genes which e.g. by changes of the cellular redox state can affect gene expression mediated by these transcription factors.

## Modulation der DNA-Bindungseffizienz des Transkriptionsfaktors Sp1

*Ansprechpartner: Prof. K. Brand*
Westernblot-Analysen ergaben, dass Sp1 in gleicher Konzentration sowohl in Kernextrakten aus ruhenden als auch in den aus proliferierenden Thymocyten vorliegt. In Gelretardationsanalysen wurde jedoch mit Kernextrakten aus proliferierenden Zellen eine höhere DNA-Bindungsintensität erhalten als mit ruhenden Zellen. Mit Wasserstoffperoxid konnte die Bindungseffizienz deutlich verringert und mit Dithioerythritol wieder voll hergestellt werden. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Bindung von Sp1 an seine Konsensus-Sequenz einer Redoxregulation unterliegt. Während der Zellzyklusphasen von Thymocyten konnten unterschiedliche Peroxidanionen-Konzentrationen mit Hilfe der Phorbolester-initiierten Chemilumineszenz nachgewiesen werden. Ruhezellen bilden im Gegensatz zu proliferierenden Zellen Peroxidanionen. Zusammengefaßt erklären diese Ergebnisse, warum es in der S-Phase zu einer Sp1-vermittelten Steigerung der Expression glykolytischer Enzyme kommen kann. In vivo-Untersuchungen an Primärkulturen von Rattenthymocyten haben die postulierte Redoxregulation der Expression am Beispiel der Aldolase, Pyruvatkinase und Lactatdehydrogenase bestätigt. Ein zusätzlicher Mechanismus zur Modulation der Bindungsaffinität von Sp1 scheint die durch Glucose beeinflußbare Interkonvertierung zu sein. Es konnte gezeigt werden, dass Glucose die Dephosphorylierung von Sp1 fördert und die Genexpression der glykolytischen Enzyme steigert.

## Modulation of the DNA-binding efficiency of the transcription factor Sp1

*Contact: Prof. K. Brand*
Western blot analyses showed that nuclear extracts from resting and proliferating rat thymocytes contain the same amount of Sp1. However, mobility shift assays revealed that the DNA-binding efficiency of Sp1 is increased when nuclear extracts from proliferating compared to resting cells were used. Hydrogen peroxide added to nuclear extract from

proliferating cells decreased the Sp1 DNA-binding activity, whereas dithioerythritol fully restores it. These results suggest a redox-regulated binding efficiency of Sp1 to its consensus sequence. During the cell cycle phases of thymocytes changes in the concentrations of peroxide anions have been observed. In contrast to proliferating thymocytes generation of reactive peroxide anions could be measured by chemiluminescence in non-stimulated resting cells upon priming with phorbolester. Taken together these results can explain why during the S-phase a Sp1 mediated increase of glycolytic enzymes does occur. In-vivo studies with primary cultures of rat thymocytes confirmed the postulated redox regulation of the expression in case of aldolase, pyruvate kinase, and lactate dehydrogenase. An additional mechanism for modulating the DNA-binding affinity of Sp1 appears to be glucose-mediated dephosphorylation of Sp1 which also leads to enhanced gen expression of glycolyic enzymes.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. K. Brand*
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung (BRA/96 und 98)

**Ausgewählte Publikationen / References**

Schäfer D., Hamm-Künzelmann B., Hermfisse U., & Brand, K. (1996). Differences in DNA-binding efficiency of Sp1 to aldolase and pyruvate kinase promoter correlate with altered redox states in resting and proliferating rat thymocytes. *FEBS Lett.* 391: 35-38.

Hamm-Künzelmann B., Schäfer D., Weigert C., & Brand K. (1997). Redox-regulated expression of glycolytic enzymes in resting and proliferating rat thymocytes. *FEBS Lett.* 403: 87-90.

Schäfer D., Hamm-Künzelmann B., & Brand K. (1997). Glucose regulates the promoter activity of aldolase A and pyruvate kinase M2 via dephosphorylation of Sp1. *FEBS Lett.* 417: 325-328.

## Strukturaufklärung von Glykosylphosphatidylinositol-Ankern

*Ansprechpartner: Prof. E. Hannappel*
Obwohl mehr als 150 verschiedene Glykosylphosphatidylinositol (GPI) verankerte Proteine auf dem cDNA-Niveau durch Consensus-Sequenzen identifiziert worden sind, wurden wegen der komplizierten Chemie nur wenige GPI-Ankerstrukturen molekular aufgeklärt. In einem gemeinsamen Projekt mit der Arbeitsgruppe von Prof. A. Horn (Institut für Biochemie, Universität Jena) haben wir Methoden zur Detektion von GPI-Ankerstrukturen durch reverse-phase HPLC entwickelt, die Zuckeranalysatoren der Firma Dionex in der Preisklasse von über DM 150.000 in diesem Arbeitsgebiet überflüssig machen. Unsere gemeinsamen Arbeiten sowie die Nutzung der Matrix-unterstützten Laserdesorptions-Massenspektrometrie führten zur Strukturaufklärung von 8 verschiedenen GPI-Ankern der alkalischen Phosphatase.

## Structural Analyses of Glycosylphosphatidyl anchors

*Contact: Prof. E. Hannappel*
Although over 150 different potentially glycosylphosphatidyl (GPI) anchored proteins have been identified at the cDNA level thus far the GPI anchors of only a limited number have been characterized. In a joint project with the group of Prof. A. Horn (Institute of Biochemistry, University of Jena, FRG) we developed methods to determine the molecular structure of GPI anchors by reverse-phase HPLC replacing sugar analysators (Dionex) in the price range of 150.000 DM. Our joint efforts, together with confirmatory results obtained by matrix-assisted laser desorption mass spectrometry (MALDI-MS), led to the elucidation of 8 different GPI anchors of alkaline phosphatase.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigators Prof. W. Fischer, Prof. E. Hannappel*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fi 218/6-2)

**Ausgewählte Publikationen / Seldcted References**

Armesto J., Hannappel E., Leopold K., Fischer W., Bublitz R., Langer L., Cumme G. A., & Horn. A. (1996). Microheterogeneity of the hydrophobic and hydrophilic part of the glycosylphosphatidylinositol anchor of alkaline phosphatase from calf intestine. *Eur. J. Biochem.* 238: 259-269.

Stuible H. P., Meier, S., Wagner, C., Hannappel E., & Schweizer E. (1998). A novel phosphopantetheine-protein transferase activating yeast mitochondrial acyl carrier protein. *J. Biol. Chem.* 273: 2234-2239.

## Molekulare Mechanismen der Dynamik des Aktin-Zytoskeletts

*Ansprechpartner: Prof. E. Hannappel*
Polymerisierung und Depolymerisierung von Aktin spielen eine wesentliche Rolle beim Umordnen des Zytoskeletts (Proliferation, Zellbewegung, Metastasierung von Tumoren). In Vertebraten bilden Thymosin $ß_4$ und $ß_4$-artige Peptide mit monomerem G-Aktin Komplexe und regulieren zusammen mit Profilin die Aggregation zu polymerem F-Aktin. Der Komplex zwischen G-Aktin und Thymosin $ß_4$ ist relativ schwach, so dass bereits die Mutation oder chemische Modifikation eines Aminosäurerestes zu relevanten Änderungen der Stabilität des G-Aktin–ß-Thymosin Komplexes führen kann. Ebenfalls destabilisiert die Verkürzung des C- oder N-Terminus der ß-Thymosins den Komplex mit G-Aktin.
Toxine, wie die Dipyridyle Paraquat und Diaquat, verschieben das Gleichgewicht zwischen monomerem und polymerem Aktin zugunsten von polymerem Aktin und führen intrazellulär zur Bildung von Stressfasern. Die Dipyridyle sollen dabei ihre Wirkung über toxische Sauerstoffradikale entfalten. Wir konnten zeigen, dass ohne Beteiligung von toxischen Sauerstoffspezies der Komplex von G-Aktin mit ß-Thymosinen abhängig von der Konzentration und der Wirkdauer instabiler wird und damit die Ausbildung von Stressfasern in der Zelle

erklären kann. In laufenden Untersuchungen soll geklärt werden, inwieweit andere Umweltchemikalien durch diesen Mechanismus die Dynamik des Aktin-Zytoskeletts schädigen können.
In Prostatakarzinomen wurde durch mRNA-Subtraktionsanalyse ein spezielles ß-Thymosin (ß15) nachgewiesen, das in gesundem Gewebe nicht vorkommen und mit der Metastasierungstendenz des Tumors korrelieren soll. Da alle Zellen große Mengen an ß-Thymosinen enthalten, scheint eine zusätzliche Expression eines weiteren Mitgliedes aus der ß-Thymosin-Familie zunächst nicht bemerkenswert. Die Existenz dieses "Tumor-spezifischen" ß-Thymosins wurde bisher nur durch Northern-Blots und immunhistochemisch nachgewiesen. Zur genaueren Untersuchung dieses ß-Thymosins haben wir Peptidantikörper gegen die C-terminalen Sequenzen von $ß_4$, $ß_{10}$ und dem "Tumor-spezifischen" $ß_{15}$-Thymosin erzeugt. Diese Peptidantikörper sollen in weiteren immunhistochemischen Untersuchungen eingesetzt werden. Durch den Einsatz der Matrix-unterstützten Laserdesorptions-Massenspektrometrie (MALDI) soll die Existenz von Thymosin $ß_{15}$ bewiesen werden und geeignetes Material für seine Isolierung und physikochemische Untersuchungen gefunden werden.

## Molecular Mechanisms of the Dynamic of Actin Cytoskeleton

*Contact: Prof. E. Hannappel*

Polymerization and depolymerization are important players in rearrangements of the actin cytoskeleton necessary for proliferation, cell motility or tumor cells to metastasize. Thymosin $ß_4$ and $ß_4$-like peptides of vertebrates form complexes with G-actin and regulate together with profilin the polymerization of G-actin to filamentous F-actin. The G-actin–thymosin $ß_4$ complex is rather weak. Therefore, mutation or chemical modifications of an amino acid residue of thymosin $ß_4$ leads to substantial alterations in the stability of the complex with G-actin. Likewise small truncations of the C- or the N-terminus of ß-thymosins destabilize the complex with G-actin.
Some toxins like the dipyridyls paraquat and diquat shift the equilibrium between monomeric and polymeric actin favoring the polymeric, filamentous F-actin. Treatment of cells with dipyridyls provoke the formation of stress fibers. Dipyridyls are supposed to generate toxic oxygen radicals acting on the cytoskeleton. We showed that the stability of the G-actin–thymosin $ß_4$ complex is attenuated in a concentration and time dependent manner by dipyridyls independent of the formation of toxic oxygen radicals. In further studies we will elucidate whether other chemicals present in the environment act similarly on the actin cytoskeleton.
It has been shown by differential display that a special ß-thymosin ($ß_{15}$) is present in cells with a propensity to metastasize. Since all cells contain high amounts of ß-thymosins the expression of just another peptides of the ß-thymosin family seems not very remarkable. The existence of this "tumor-specific" ß-thymosin has been shown until now only by northern-blot analysis and immunhistochemistry. To study the function of the various ß-thymosins in more detail we generated peptide antibodies against the C-terminal part of thymosin $ß_4$, $ß_{10}$, and $ß_{15}$. These peptide antibodies will be used in additional immunochemical studies. We will use matrix-assisted laser desorption mass spectrometry (MALDI-TOF) to prove the existence of thymosin $ß_{15}$ at the protein level and to identify biological material appropriate for the isolation and physicochemical characterization of thymosin $ß_{15}$.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Graziella Cappelletti, Deparment of Biology, University of Milan, Italy

Prof. Joanna Bakala, Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, Gif sur Yvette, France

Prof. Anna Koffer, Department of Physiology, University College, London, England

Prof. Angel Mozo-Villarias, Unitat de Biofisica, Facultat de Medicina, Universitat de Lleida, Leida, Spain

Dr. M. Terashima, Department of Biochemistry, Shimane Medical University, Izumo, Japan

Prof. Dr. Thomas F. Huff, Department of Microbiology and Immunology, Virginia Commonwealth University, Richmond / Virginia USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. E. Hannappel*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ha 1148/4-2)
Deutsche Krebshilfe, Dr. Mildred Scheel (10-1262-Ha I)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Huff T., & Hannappel E. (1997). Oxidation and reduction of thymosin $ß_4$ and its influence on the interaction with G-actin studied by reverse-phase HPLC and post column derivatization with fluorescamine. *Anal. Chim. Acta* 352: 249-256.

Huff T., Müller C., & Hannappel E. (1997). HPLC and post-column derivatization with fluorescamine: isolation of actin-sequestering ß-thymosins by reverse-phase HPLC. *Anal. Chim. Acta* 352: 239-248.

Huff T., Müller C.S.G., & Hannappel E. (1997). C-terminal truncation of thymosin $ß_{10}$ by an intracellular protease and its influence on the interaction with G-actin studied by ultrafiltration. *FEBS Lett.* 414: 39-44.

Ballweber E., Hannappel E., Huff T., & Mannherz H.G. (1997). Mapping the binding site of thymosin $ß_4$ on actin by competing with G-actin binding proteins indicates negative cooperativity between binding sites located on opposite subdomains of actin. *Biochem. J.* 327: 787-793.

Ballweber E., Giehl K., Hannappel E., Huff T., Jockusch B.M., & Mannherz H.G. (1998). Plant profilin induces actin polymerization from actin–ß-thymosin complexes and competes directly with ß-thymosins and with negative cooperativity with DNase I for binding to actin. *FEBS Lett.* 425: 251-255.

Huff T., Cappelletti G., & Hannappel E. (1998). The dipyridyls paraquat and diquat attenuate the interaction of G-actin with thymosin $ß_4$. *FEBS Lett.* 425: 495-498.

## Struktur und physikalisch chemische Eigenschaften von LTA und TA

*Ansprechpartner: Prof. W. Fischer*

Voraussetzung für die Testung biologischer Eigenschaften der Lipoteiconsäuren (LTA) und Teichonsäuren (TA) ist die chemische Reinheit und definierte Struktur der Präparationen. Die von uns entwickelte hydrophobe Interaktions-Chromatographie (HIC) ist mittlerweile Standardmethode.

Röntgen-Kleinwinkelstreuung zeigt, dass LTAs unterschiedlicher Struktur in wässriger Lösung Micellen bilden. Zum Einbau in die Membran benötigen sie daher Bilayer-bildende Lipide. In diese eingebaut, üben sie einen stabilisierenden Effekt auf die Bilayer-Struktur aus. In Pneumokokken-LTA und -TA ruft der 2-Acetamido-4-amino-2,4,6-tridesoxy-D-galaktose-Rest einen konformations*de*stabilisierenden Effekt hervor, der die Interaktion mit Antikörpern und bakteriellem Protein beeinflußt.

## Structure and physicochemical properties of LTA and TA

*Contact: Prof. W. Fischer*

Prerequisite for testing biological properties of lipoteichoic acids (LTA) and teichoic acids (TA) is the purity of the preparations and a detailed knowledge of structure. The hydrophobic interaction chromatography (HIC) introduced by us has in the meantime become the standard procedure. Small angle X-ray scattering revealed that LTAs of various structures uniformly adopt micelle organization in aqueous dispersion. To be inserted into the cytoplasmic membrane, they require bilayer-forming membrane lipids. Once inserted, they exert long-range stabilizing effects on the membrane structure. In pneumococcal LTA and TA, the 2-acetamido-4-amino-2,4,6-trideoxy-D-galactosyl residue exerts a conformation-destabilizing effect which is proposed to modify the interaction with antibodies and bacterial proteins.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. W. Fischer*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fi 218/4-8)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Fischer W. (1996).Molecular analysis of lipid macroamphiphiles by hydrophobic interaction chromatography. *J. Microbiol. Meth.* 25:129-144.

Klein R.A., Hartmann R., Egge H., Behr T., & Fischer W. (1996). The aqueous solution structure of a lipoteichoic acid from *Streptococcus pneumoniae* strain R6 containing 2,4-diamino-2,4,6trideoxy-galactose: evidence for conformational mobility of the galactopyranose ring. *Carbohyd. Res.* 281:79-98.

Gutberlet T., Frank J., Bradaczek H., & Fischer W. (1997). Effect of lipoteichoic acid on thermotropic membrane properties. *J. Bacteriol.* 179:2879-2883.

Fischer W., Markwitz S., & Labischinski, H. (1997). Small-angle x-ray scattering analysis of pneumococcal lipoteichoic acid phase structure. *Eur. J. Biochem.* 244: 913-917.

Fischer W. (1997). Pneumococcal lipoteichoic acid and teichoic acid. Microb. *Drug Resistance* 3: 309-325.

Tomasz A. & Fischer W. (1999). Pneumococcal cell walls. In: Grampositive Pathogens. (Fischetti, ed.). American Society for Microbiology. In press.

## Rolle von LTA und TA für die Bakterienphysiologie und bei Infektionen

*Ansprechpartner: Prof. W. Fischer*

In den Poly(glycerinphosphat)-LTAs beeinflußt die Substitution mit positiv geladenen D-Alaninestern die Aktivität der autolytischen Enzyme, was in Enterokokken z. B. zur Penicillintoleranz führt. Eine Mutante von *Streptococcus pneumoniae* die im Gegensatz zum Wildtyp die Fähigkeit erwarb, in Abwesenheit von Cholin zu wachsen, hat cholinfreie LTA und TA. Die Folge ist, dass die Zellwandhydrolasen inaktiv bleiben, was fehlende Teilung der Zellen zur Folge hat, diese gegen b-Lactam-Antibiotica tolerant macht und zum Verlust von an Phosphocholin assoziierten, für die Virulenz wichtigen Oberflächenproteinen führt. Die Mutante ist außerdem von Bedeutung, da sie den bisher nicht lokalisierten Regulationsmechanismus betrifft, der Cholin für Pneumokokken zum essentiellen Nahrungsfaktor macht. Der Cholineinbauweg ist ein Target für neue Antibiotica gegen Pneumokokken.
Die früher gefundene Stimulation von Makrophagen zur Sekretion proinflammatorischer Cytokine wurde in einem Kurzreview zusammengefaßt (Fischer, 1996). Außerdem binden LTAs mit bestimmten Glykosylsubstituenten an das Mannosebindende Protein, wobei der Komplex zur Antikörper-unabhängigen Aktivierung der Komplement-Kaskade führt (angeborene Immunität). Negativ geladene Lipoteichonsäuren und Bakterien mit negativ geladener Oberfläche werden vom Scavenger-Rezeptor der Makrophagen erkannt, wobei sich besonders klare Beziehungen zwischen Struktur und Aktivität ergaben. Hohe infektionsbiologische Bedeutung besitzt das interzelluläre Adhaesin von S*taphylococcus epidermidis*, da es zur Biofilmbildung in intravasalen Kathedern, künstlichen Herzklappen, peritonealen Dialysekathedern etc. führt. Die im Biofilm akkumulierten Bakterien verursachen hohe Morbidität und Mortalität.

## Role of LTA and TA in bacterial physiology and infections

*Contact: Prof. W. Fischer*

The substitution of poly(glycerophosphate) LTAs with positively charged alanine ester modifies the activity of autolysins which e.g. renders enterococci penicillin-tolerant. A mutant of *Streptococcus pneumoniae* that acquired the capability to grow in the absence of exogenous choline lacks phosphocholine substituents on LTA and TA. As a consequence, cell wall hydrolases remain inactive which causes cells to not separate after cell division, to become tolerant against b-lactam antibiotics, and to lose phosphocholine-associated surface proteins which are virulence factors. Moreover, the mutation apparently switched off the regulatory mechanism which renders choline an essential growth factor for pneumococci. The incorporation pathway of choline is a promising target for new antibiotics.

The earlier discovered stimulation of macrophages to secrete proinflammatory cytokines has been summarized (Fischer, 1996). Later on, it was shown that LTAs with certain glycosyl substituents are recognized by the mannose-binding protein of human serum which leads to an antibody-independent activation of the complement cascade (innate immunity). Negatively charged LTAs and bacteria that contain them bind to the scavenger receptor of macrophages, and in this case another clear structure-function relationship became apparent. The intracellular adhesin of *Staphylococcus epidermidis* plays an important role, as it causes multilayered biofilm formation in implanted biomaterials like intravascular catheders, peritoneal dialysis catheders, prosthetic heart valves etc. Due to this aggregation, *S. epidermidis* causes substantial morbidity and mortality.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. L. Gutmann, Lab.Recherche Moléculaire sur les Antibiotiques, Université Paris, Frankreich

Prof. K. Joiner, Lab. Clin. Investigation, Dept. Intern. Medicine, Yale University, New Haven, USA

Dr. M. Perego, Scripps Research Institute, La Jolla, California, USA

Prof. E. Tuomanen, Dept. of Infectious Diseases, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, USA

Prof. Dr. J. Yother, Department Microbiology, University Alabama, Birmingham, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. W. Fischer*
Deutsche Forschungsgemeinschaft Fi 218/4-8
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (BMBF 01KI9401/2)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Fischer W. (1997). Lipoteichoic acid and teichoic acid biosynthesis. Targets of new antibiotics? *Biospektrum.* Sonderband: 47-50.

Fischer W. (1996). Biological activities of lipoteichoic acids in the mammalian host. In: The immune consequences of trauma, shock and sepsis. Mechanisms and therapeutic approaches. Vol. 1., MOF, MODS and SIRS, basic mechanisms in inflammation and tissue injury, (Faist E., Baue A.E., & Schildberg F.W., eds.) pp. 791-803, Pabst Science Publ., Lengerich, Berlin.

Polotsky V.Y., Fischer W., Ezekowitz R.A.B., & Joiner K. (1996). Interactions of human mannose-binding protein with lipoteichoic acids. *Infect. Immun.* 64: 380-383.

Greenberg J., Fischer W., & Joiner K. (1996). Influence of lipoteichoic acid structure on recognition by the macrophage scavenger receptor. *Infect. Immun.* 64: 3318-3325.

Gutmann L., Al-Obeid S., Billot-Klein D., Ebnet E., & Fischer W. (1996). Penicillin tolerance and modification of lipoteichoic acid associated with expression of vancomycin resistance in VanB type *Enterococcus faecium* D366. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 257-259

Mack D., Fischer W., Krokotsch A., Leopold K., Hartmann R., Egge H., & Laufs R. (1996). The intracellular adhesin involved in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* is a linear b-1,6-linked glucosaminoglycan: Purification and structural analysis. *J. Bacteriol.* 178: 175-183.

Wecke J., Madela K., & Fischer W. (1997). The absence of D-alanine from lipoteichoic acid and wall teichoic acid alters surface charge, enhances autolysis, and increases susceptibility to methicillin in *Bacillus subtilis. Microbiology* 143: 2953-2960.

Yother J., Leopold K., White J., & Fischer W. (1998). Generation and properties of a *Streptococcus pneumoniae* mutant which does not require choline or analogs for growth. *J. Bacteriol.* 180: 2093-2101.

Fischer W. (1999). Pneumococcal lipoteichoic acid and teichoic acid: In: Molecular Biology and Mechanisms of disease. Update for the 1990s. (A. Tomasz, ed.) Mary Ann Liebert Publisher. In press.

## Substituierte Cardiolipine

*Ansprechpartner: Prof. W. Fischer*
Die drei angeführten Arbeiten beschreiben neue, physiologisch und taxonomisch wichtige Lipide.

## Substituted cardiolipins

*Contact: Prof. W. Fischer*
The three reports describe new physiologically and taxonomically important lipids.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. W. Fischer*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fi 218/7-1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Fischer W. & Arneth-Seifert D. (1998). D-Alanylcardiolipin, a major component of the unique lipid pattern of *Vagococcus fluvialis. J. Bacteriol.* 180:2950-2957.

Peter-Katalinić J. & Fischer W. (1998). D-Glucopyranosyl-, D-alanyl-, and L-lysylcardiolipin from gram-positive bacteria. Analysis by fast atom bombardment mass spectrometry. *J. Lipid Res.* 39: 2286-2292.

Fischer W. & Leopold K. (1999). The polar lipids of four listeria species containing L-lysylcardiolipin, a novel lipid structure. *Int. J. Syst. Bacteriol.:* 49, 653-662

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Weigert, Cora, Apothekerin: Funktionelle Charakterisierung des cis-regulatorischen Elements-150 bis –116 des Pyruvatkinase M Promotors (24.03.1997)

Fabian, Daniela, Dipl. Biol.: Funktionelle Charakterisierung der aktivierenden cis-Elemente des AH1-Promotors der Aldolase A (14.05.1998)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Karl Brand
Kontaktperson der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie
Wissenschaftlicher Beirat der Wilhelm Sander-Stiftung (bis Juli 1997) Editorial Advisory Board "European Journal of Biochemistry"
Ehrenmitglied der Japanischen Biochemischen Gesellschaft

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Symposium anläßlich der Verabschiedung von Herrn Prof. Dr. Fischer. Das Janus-Gesicht eukaryoter Abwehrmechanismen. Erlangen, 27.02.1998

# Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie
# Lehrstuhl für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

## Institute for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology
## Chair for Medical Informatics, Biometry, and Epidemiology

**Waldstraße 6, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22750**
**Fax: ++499131/85-22721**
**http://www.rrze.uni-erlangen.de/docs/FAU/fakultaet/med/nke/imsd/**
**E-Mail: martus@imbe.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**PD Dr. rer. nat. P.Martus**
**Tel.: ++499131/85-22750**
**Fax: ++499131/85-22721**
**E-Mail: martus@imbe.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Gefeller, Olaf<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. rer.nat. | gefeller | 22750 |
| Martus, Peter<br>*(kommissarischer Leiter bis 31.12.1998 / Chairman of the Department until 31.12.1998)* | PD Dr. rer. nat. | martus | 22720 |
| Gunselmann, Wilfried<br>*(Extern/external)* | Prof. Dr. rer.nat. | | 22750 |

### Forschungsschwerpunkte

- Statistische Methoden für paarige Daten
- Statistische Modelle in der Ophthalmologie
- Biometrische Modellbildung in Kooperationen mit unterschiedlichen klinischen und nicht-klinischen Einrichtungen der Fakultät

### Research Focus

- Statistical Methods for paired data
- Statistical Models in Ophthalmology
- Biometrical Modelling in cooperation with several clinical and non clinical institutions of the faculty

## SFB Glaukome einschließlich Pseudo-exfoliationssyndrom (PEX)

Am im August 1997 gegründeten Sonderforschungsbereich 539 (Glaukome einschließlich Pseudoexfoliationssyndrom, Sprecher: Prof. Dr. med. G.O.H. Naumann), beteiligt sich das Institut mit dem Teilprojekt C1 "Biometrie und Informatik". Im Rahmen dieses Teilprojekts werden statistische Modelle zur Pathogenese, Diagnose, Verlaufskontrolle und Prognose der Glaukomerkrankungen entwickelt. Die für statistische Auswertungen notwendige hohe Zahl von Meßdaten an Patienten und gesunden Vergleichsprobanden wird durch das vom Institut betreute und mitkonzipierte "Erlanger Glaukomregister" bereitgestellt. In diesem Register wird die Langzeitbeobachtung von Patienten dokumentiert und so die Möglichkeit eröffnet, statistisch abgesicherte Aussagen zur extrem langsam progredienten Glaukomerkrankung zu erhalten. Daneben wird sämtlichen Arbeitsgruppen biometrische Beratung angeboten. Ausgeprägte Kooperationen bestehen mit den Teilprojekten der Sinnesphysiologie (A1), der Biomorphometrie (A2) und der Anatomie (BI.1).
Die methodische Forschung betrifft statistische Verfahren für paarige Daten, Diagnose und Verlaufsmodelle, sowie die Konstruktion neuer Algorithmen zur Gesichtsfelduntersuchung. Im einzelnen untersuchten wir Diskriminanzmodelle für augenbezogene Merkmale und die Aussagekraft von Informationen des Partnerauges für die Klassifizierung des ausgewählten Auges. In multivariaten Ansätzen prüften wir den Informationsgehalt diagnostischer Verfahren als Ergänzung zu oder als Ersatz für etablierte Verfahren. Semiquantitative Methoden der Papillenmorphometrie wurden weiterentwickelt. Anhand von Varianzkomponentenansätzen konnte die Eignung von Verfahren zur Krankheitsverlaufsbeschreibung quantifiziert werden. Mit Hilfe neuronaler Netze werden derzeit neue Auswertungsalgorithmen für Gesichtsfeld- und Papillenprüfung entwickelt. Für die Verlaufsanalyse von Gesichtsfelddaten wird aktuelle statistische Forschung (GEE-Verfahren) mit der Erstellung benutzerfreundlicher Softwaretools, die in der klinischen Routine Anwendung finden können, verknüpft.

## SFB Glaucomas including Pseudoexfoliation Syndrome (PEX)

The institute is member of the "Sonderforschungsbereich (SFB) 539" (Glaucoma, including pseudoexfoliation syndrome, speaker: Prof. Dr. med. G.O.H. Naumann, project C1, biometry and informatics), which was founded in august 1997. In this project statistical models are developed, which are relevant for the pathogenesis, diagnosis, prognosis and measuring of the progress of the disease. The empirical basis of our investigations is comprised by the "Erlangen Glaucoma Registry". In this registry the longterm follow up of patients is documented which allows to find statistically valid results concerning the long term course of the slowly progredient glaucoma disease. We extensively cooperate with the projects "physiology", "biomorphometry" and "anatomy". Additionally the institute offers statistical consulting to all the other groups of the SFB.
Our own research concerns statistical methods for paired data, diagnostic models, modelling of the course of disease, and the construction of new algorithms for perimetry. We investigate discriminatory models for eye related measurements and the information obtainable from the fellow eye while classifying the selected eye. We examine the diagnostic value of new procedures, supporting or replacing established procedures. Semiquantitative methods concerning classification of optic nerve head photographs have been improved. Using variance component models we were able to quantify the value of new procedures in describing the course of disease in already diagnosed patients. Using neuronal networks new algorithms are developed which allow the evaluation of perimetric visual field testing and optic nerve head classification. In a project concerning long term progress of visual field defects we combine statistical research (GEE-method) with the development of software tools which are comfortable for use in clinical routine.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. rer.nat. P.Martus*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (SFB 539, Sprecher: Prof. Dr. GOH Naumann)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Gottanka J., Johnson D.H., Martus P., Lüthjen-Drecoll E. Severity of optic nerve damage in eyes with POAG is correlated with changes in the trabecular meshwork. J-Glaucoma. 6:123-32 (1997).

Gottanka J., Flügel Koch C., Martus P., Johnson D.H., Lüthjen-Drecoll E. Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome. Invest-Ophthalmol-Vis-Sci. 38:2435-46 (1997).

Horn F., Mardin C., Korth M., Martus P. Quadrant pattern ERG with SLO stimulation in normals and glaucoma patients. Graefes-Arch-Clin-Exp-Ophthalmol. 234 Suppl 1: S174-9 (1996).

Jünemann A., Horn F., Martus P., Jonas J.B., Korth M. Sinnesphysiologie und Papillenbiomorphometrie: Korrelationen bei Normalpersonen. Klin-Monatsbl-Augenheilkd. 209:286-91 (1996).

Martus P., Korth-M., Nguyen N.X. Die Wertigkeit des Blau-auf-Gelb VEP für die Frühdiagnose bei Glaukomverdacht. Biostatistische Überlegungen und Ergebnisse. Ophthalmologe.94:277-81 (1997).

Martus P., Korth M., Horn F., Jünemann A., Wisse M. Jonas J.B. A multivariate sensory model in glaucoma. Invest-Ophthalmol-Vis-Sci.39:1567-74 (1998).

Martus P. Statistical methods for the evaluation of diagnostic measurements concerning paired organs. Stat in Med, in print.

Nguyen N.X., Kuchle M., Martus P., Naumann G.O.H. Quantification of blood-aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open-angle glaucoma. J Glaucoma. 8:18-23 (1999).

## Statistische Modelle in der Ophthalmologie

Unabhängig vom Sonderforschungsbereich besteht eine enge Kooperation mit der Universitäts Augenklinik mit Poliklinik der Universität Erlangen Nürnberg (Direktor: Prof. Dr. med. G.O.H. Naumann). Diese Kooperation betrifft Untersuchungen zum Pseudoexfoliationsyndrom und zur Langzeitbeobachtung nach Kataraktchirurgie (OA Prof. Dr. med. M. Küchle, Dr. med. N.X. Nguyen) und Hornhauttransplantation (OA PD Dr. med. U. Schönherr, OA Dr. med. B. Seitz) sowie die Evaluierung diagnostischer Verfahren bei Kleinkindern und Kindern (OA Dr. med. G. Gusek-Schneider).

## Statistical Models in Ophthalmology

Separately from the "Sonderforschungsbereich" we have established an intensive cooperation with our university eye hospital (Chairman and Professor: Prof. Dr. med. G.O.H. Naumann). This cooperation concerns studies of the pseudoexfoliation syndrome (OA Prof. Dr. med. M. Küchle, Dr. med. N.X. Nguyen), corneal transplantations (OA PD Dr. med. U. Schönherr, OA Dr. med. B. Seitz) and the evaluation of diagnostic devices for infants and children (OA Dr. med. G. Gusek-Schneider).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Küchle M., Amberg A., Martus P., Nguyen N.X. Naumann G.O.H. Pseudoexfoliation syndrome and secondary cataract. Br-J-Ophthalmol. 81:862-6 (1997).

Küchle M., Nguyen N.X., Martus P., Freissler K., Schalnuss R. Aqueous flare in retinitis pigmentosa. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 236:426-33 (1998).

Küchle M., Mardin C.Y., Nguyen N.X., Martus P., Naumann G.O.H. Quantification of aqueous melanin granules in primary pigment dispersion syndrome. Am J Ophthalmol 126:425-31 (1998).

Kus M.M., Küchle M., Langenbucher A., Seitz B., Nguyen N.X., Blüthner K., Martus P., Wassmuth R., Naumann G.O.H. Design and preliminary results of the Erlanger non-high-risk penetrating-keratoplasty study. Klin Monatsbl Augenheilkd. 213:207-12 (1998).

Nguyen N.X., Martus P., Küchle M. Eine klinische Vergleichsstudie zur Tyndallometrie mittels zweier Laser-Flare-Meter. Klin-Monatsbl-Augenheilkd. 209:89-93 (1996).

Schönherr U., Martus P., Händel A., Naumann G.O.H. Transplantatreaktion nach Keratoplastik wegen Keratokonus. Häufigkeit und Risikofaktoren. Ophthalmologe. 93: 227-31 (1996).

## Kooperationen mit klinischen und nicht-klinischen Einrichtungen der Fakultät

Am Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie erfolgen neben den beschriebenen größeren Projekten wissenschaftliche Kooperationen mit einer Vielzahl von klinischen und nichtklinischen Einrichtungen der Fakultät. Besonders hervorzuheben ist die Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie (Vorstand: Prof. Dr. med. R. Sauer), die unterschiedliche Felder der onkologischen und nichtonkologischen Radiotherapie umfaßt. Im einzelnen wurde an klinischen Studien zum Hypophysenadenom, Kopf/Halskarzinomen, Rektumkarzinom, Mammakarzinom und zum Blasenkarzinom mitgewirkt. Der Grundlagenforschung zuzuordnende Projekte betreffen Untersuchungen zur Sauerstoffpartialdruckmessung in Tumor- und gesundem Gewebe, die neue Erkenntnisse über den Schutz vor radiotherapeutischen Nebenwirkungen unter hypoxischen Bedingungen erbringen sollen. In einer randomisierten klinischen Studie wird die Anwendung des Radioprotektors WR.2721 während der Radiochemotherapie von Blasentumoren und von Kopf/Hals-Tumoren geprüft. In mehreren klinischen Studien wird die Radiotherapie benigner Erkrankungen (Bestrahlung von "Tennisellenbögen" und Hüften nach Prothesenimplantation) untersucht. Die methodische Forschung betrifft die Verbindung demographischer Daten zum Überleben in der Gesamtbevölkerung mit Überlebensdaten aus klinischen Studien.

In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik I mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. E.G. Hahn, Arbeitsgruppe PD Dr. J. Hochberger) wurden Labor- und klinische Studien zu einem neuartigen Multiligatursystem zur Behandlung ösophagogastrischer Varizen bei portaler Hypertension durchgeführt. Im Gegensatz zu den bislang eingesetzten Einzelligatursystemen erlaubt es das Multiligatursystem, bis zu fünf Ligaturringe nacheinander zu applizieren, ohne den Applikator aus der Speiseröhre entfernen und neu bestücken zu müssen. Mit derselben Arbeitsgruppe wurde in einer "in vitro" Studie ein neuer Festkörper-Laser (frequenzverdoppelter Doppelplus ND:YAG-Laser, FREDDY) für die Laserlithotripsie von Gallensteinen mit bereits etablierten Lasersystemen hinsichtlich der Fragmentationsrate und der Faserabbrandrate verglichen.

Daneben kooperiert das Institut mit den Arbeitsgruppen von PD Dr. D. Becker (Vergleich von Ultraschallmessungen mit anderen Diagnoseverfahren), Dr. med. B. Mayinger (Vergleichende Evaluation von Gastroskopiesystemen) und PD Dr. med. H.T. Schneider, Dr. med. T. Rabenstein (Analyse von Risikofaktoren bei endoskopischen Sphinkterotomietechniken) an der Medizinischen Klinik I.

Mit der Klinik mit Poliklinik für Kinderheilkunde (Direktor: Prof. Dr. med. W. Rascher) wurden mehrere Projekte gemeinsam durchgeführt:

Das Institut betreut die in Erlangen angesiedelten Teilbereiche des von der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) durchgeführten multizentrischen "Late Effect Surveillance System" (L E S S) Projekts zur Dokumentation und strukturierten Erfassung möglicher Spätfolgen antineoplastischer Therapie im Kindesalter (Gruppe Prof. Dr. med. Beck, Dr. med. T. Langer).

Das Institut war biometrisches Zentrum einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie, in der die Wirksamkeit des "Erlanger Silberkatheters" (Gruppe Prof. Dr. med. J.P. Guggenbichler, Dr. med. M. Böswald) geprüft wurde. Dieser zentrale Venenkatheter reduziert durch eine spezielle Silberbeschichtung die Zahl katheter-induzierter Infektionen.

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Rechtsmedizin (Vorstand: Prof. Dr. Med. P.L. Betz, Gruppe Dr. med. R. Hausmann) wurden Studien zur Alkoholbegutachtung von Blutproben, zur räumlichen Verteilung genetischer Polymorphie (populationsbezogen), zur Feststellung des Todeszeitpunkts anhand okularer Untersuchungen sowie zur standardisierten Auswertung von Gewebeschnitten mit Hilfe bildgebender Verfahren durchgeführt.
In Zusammenarbeit mit der psychiatrischen Klinik mit Poliklinik betreute das Institut (kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. A. Barocka, Gruppe: PD Dr. med. T. Loew) ein Projekt zur "Computergestützten Qualitätssicherung in der Positiven Psychotherapie". Dieses Projekt wurde mit dem Richard-Merten-Preis ausgezeichnet.
Laufende Projekte betreffen die Ätiologie und Diagnose (MEG-Messungen) bei Schizophrenen und den Zusammenhang dieser Erkrankung mit der Händigkeit der Patienten (Gruppe Dr. med. W. Sperling).
Das Institut übernahm die biometrische Betreuung des Modellprojekts zur interdisziplinären ambulanten Schmerzversorgung in Mittelfranken (MIDAS), das unter Federführung der Neurologischen Klinik mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. med. B. Neundorfer, Gruppe PD Dr. E. Lang) durchgeführt wird.
Weitere Zusammenarbeiten bestanden oder bestehen mit folgenden Einrichtungen:

Institut für Physiologie und Kardiologie
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Kessler, Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. J. Höper)

Institut für Humangenetik
(Direktor: Prof. Dr. med. R.A. Pfeiffer, Gruppe Prof. Dr. rer. nat. E. Gebhart)

Chirurgische Klinik mit Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Hohenberger, Arbeitsgruppe Dr. med. B. Reingruber)

Medizinische Klinik IV mit Poliklinik
(Direktor: Prof. Dr. med. R. Sterzel, Arbeitsgruppe Prof. Dr. med. R. Schmieder)

Dermatologische Klinik
(Direktor: Prof. Dr. med. G. Schuler, Arbeitsgruppe Dr. med. G. Heyer)

Poliklinik für Kieferorthopädie
(Direktor: Prof. Dr. med. U.Hirschfelder)

Institut für Klinikhygiene, Medizinische Mikrobiologie und Klinische Infektiologie, Klinikum Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. H.M. Just. Arbeitsgruppe Dr. med. R. Ziegler)

Daneben führt das Institut zahlreiche biometrische Beratungen durch, die hier im Einzelnen nicht aufgeführt werden.

## Cooperation with preclinical and clinical institutions of the Medical Faculty

The Institute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology cooperates in many projects with the preclinical and clinical institutions of the Medical Faculty. An extensive cooperation between our institute and the department of radiooncology (chairman and professor: Prof. Dr. med. R. Sauer) concerning radiooncological studies and studies of benign diseases has been established. In detail we are working on hypophysis adenoma, head and neck cancers, rectal carcinoma, mamma carcinoma, and bladder cancer. Basic research concerns investigations of oxygenisation in tumor and normal tissue in order to obtain insight into the protection from radiotherapeutic side effects und hypoxia conditions. In a randomised clinical study the application of the radioprotector WR.2721 during radio-chemo-therapy of bladder tumors and head/neck tumors is being investigated. The radiotherapy of benign diseases (low dose radiation of "tennis ellbows" and hips after transplantation) is investigated in several studies. Methodological investigations concern the combination of demographical data with clinical survival data.
In cooperation with the Department of Medicine I (Chairman: Prof. Dr. E.G. Hahn, group PD Dr. J. Hochberger) several laboratorial and clinical studies have been performed to evaluate a new multiligature system for treatment of esophagogastric varices. In contrast to established systems, the new one permits the simultaneous application of at most 5 ligature rings, without removal of the applicator from the esophagus. Another project investigates new laser techniques in the therapy of gallstones (Frequency doubled double-pulse neodymium-YAG Laser, FREDDY). Further cooperation has been performed with the group of PD. Dr. D. Becker, concerning studies of ultrasound and other diagnostic techniques and PD Dr. med. H.T. Schneider, Dr. med. T. Rabenstein concerning risk factors of endoscopic sphincterotomy techniques.
In collaboration with the Department of Pediatrics (Director: Prof. Dr. med. W. Rascher) several studies have been conducted: The German Society of Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) has built up the "Late Effects Surveillance System (LESS)". Our institute supervises the Erlangen part of this multicentre project. Aim of this project is the documentation of late effects of antineoplastic therapy in children (Group: Prof. Dr. med. Beck, Dr. med. T. Langer). In a multicentre study, the "Erlangen Silberkatheter" has been evaluated. This catheter reduces the number of catheter-induced infections by using a silver coating of the catheter material. Our institute was the biostatistical centre of the project (Group: Prof. Dr. med. J.P. Guggenbichler, Dr. med. M.Böswald).
Together with the Department of Psychiaty (Chairman: Prof. Dr. med. A. Barocka, Group: PD Dr. med. T. Loew) the project "Computer aided Quality-assurance in positive

psychotherapy" was performed. This project was rewarded with the "Richard-Merten Preis". In an ongoing project we investigate etiology and diagnosis (MEG measurements) of schizophrenic patients and the association of this disease with left handedness (Group: Dr. med. W. Sperling).
In cooperation with the Institute of Forensic Medicine (Director: Prof. Dr. Med. P.L. Betz, group of Dr. R. Hausmann) several studies have been conducted, concerning determination of blood alcohol, population based studies concerning spatial patterns of genetical polymorphism, time of death, standardized evaluation of histological specimen by using image processing techniques.
The institute cooperates with the Department of Neurology (Chairman: Prof. Dr. med. B. Neundorfer, Group PD Dr. E. Lang) in the MIDAS Project, an interdisciplinary project concerning primary care of patients suffering from different forms of pain. This project is located in the region "Middle-Franconia".
Further collaborations exist with the following institutions:
Department of Physiology and Cardiology
(Chairman: Prof. Dr. med. M. Kessler, Group Prof. Dr. med. J. Höper)
Department of Human Genetics
(Chairman: Prof. Dr. med. R.A. Pfeiffer, Group Prof. Dr. rer. nat. E. Gebhart)
Department of Surgery
(Chairman: Prof. Dr. med. W. Hohenberger, Groups Dr. med. B. Reingruber, Dr. med. B. Mayinger)
Department of Medicine IV
(Chairman: Prof. Dr. med. R. Sterzel, Group Prof. Dr. med. R. Schmieder)
Department of Dermatology
(Chairman: Prof. Dr. med. G. Schuler, Group Dr. med. G. Heyer)
Department of Orthodontics
(Chairman: Prof. Dr. Med. U.Hirschfelder)
Department of Hygiene, Medical Mikrobiology and Clinical Infectiology, Hospital Nuremberg
(Chairman: Prof. Dr. Med. H.M. Just. Group Dr. Med. R. Ziegler)
The institutes consults in many projects, which have not been listed in detail.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Arutyunyan R, Martus P., Neubauer S., Birkenhake S., Dunst J., Sauer R., Gebhart E. Intercellular distribution of cytogenic changes detected by chromosome painting in irradiated blood lymphocytes of cancer patients. Experimental Oncology 20:223-8 (1998).

Birkenhake S., Martus P., Kuhn R., Schrott K.M., Sauer R. Radiotherapy alone or radiochemotherapy with platin derivatives following transurethral resection of the bladder. Organ preservation and survival after treatment of bladder cancer. Strahlenther Onkol 174:121-7 (1998).

Birkenhake S., Leykamm S., Martus P., Sauer R. Concomitant radiochemotherapy with 5-FU and cisplatin for invasive bladder cancer. Acute toxicity and first results. Strahlenther Onkol.175:97-101 (1999).

Böswald M., Lugauer S., Regenfus A., Braun G.G., Martus P., Geis C., Scharf J., Bechert T., Greil J., Guggenbichler J.P. Reduktion Katheter-assoziierter Infektionen durch Verwendung eines neuartigen silberimprägnierten zentralvenösen Katheters. Infection 26:S61-6 (1998).

Budde K. Waiser J. Ceska M. Katalinic A. Kurzdorfer M. Neumayer H.H. Interleukin 8 expression in patients after renal transplantation. Am J Kidney Dis. 29:871-80 (1997).

Fehm T., Maimonis P., Weitz S., Teramoto Y., Katalinic A., Jäger W. Influence of circulating c erbB 2 serum protein on response to adjuvant chemotherapy in node positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 43:87-95 (1997).

Fehm T., Maimonis P., Katalinic A., Jäger W.H. The prognostic significance of c erbB 2 serum protein in metastatic breast cancer. Oncology. 55:33-8 (1998).

Ficker J.H., Dertinger S.H., Siegfried W., König H.J., Pentz M., Sailer D., Katalinic A., Hahn E.G. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. Eur Respir J. 11:14-9 (1998).

Ficker J.H., Wiest G.H., Lehnert G., Fischer C.J., Katalinic A., Hahn E.G. "Auto CPAP" Therapie des obstruktiven Schlafapnoe Syndroms. Eine prospektive randomisierte Untersuchung wahrend der Therapie Einleitung. Dtsch Med Wochenschr. 122:1482-8 (1997).

Ficker J.H., Müller D., Wiest G., Lehnert G., Dertinger S.H., Katalinic A., Hahn E.G. Nasale CPAP Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms mit exspiratorischer Druckreduktion: Eine prospektive randomisierte Untersuchung zur Akzeptanz der Behandlung während der Therapieeinleitung. Pneumologie. 51: 586-91 (1997).

Grabenbauer G.G., Fietkau R., Buchfelder M., Meyer M., Baumann J., Hensen J., Rummelt V., Fahlbusch R., Sauer R. Hormoninaktive Hypophysenadenome: Resultate und Spätfolgen nach Operation und Radiotherapie, Strahlentherapie und Onkologie 172: 193-7 (1996).

Grabenbauer G.G., Matzel K.E., Schneider I.H.F., Meyer M. Wittekind C., Matsche B., Hohenberger W., Sauer R. Sphincter Preservation with Chemoradiation in Anal Canal Carcinoma: abdomino-perineal resection in selected cases? Dis Colon Rectum 41:441-50 (1998).

Hausmann R., Martus P. Zur forensischen Verwertbarkeit offen gelagerter Blutproben für die Alkoholbegutachtung. Blutalkohol 33:281-8 (1996).

Heckmann J.G.; Hilz M.J., Katalinic A., Marthol H., Muck Weymann M. Neundörfer B. Myogenic cerebrovascular autoregulation in migraine measured by stress transcranial Doppler sonography. Cephalalgia. 18:133-7 (1998).

Heckmann J.G., Muck Weymann M., Katalinic A., Hilz M.J., Claus D. Neundorfer B. TCD Ergometer Test bei Patienten mit chronischem Kopfschmerz vom Spannungstyp (CKST). Nervenarzt. 69:131-6 (1998).

Heyer G., Koppert W., Martus P., Handwerker HO. Histamine and cutaneous nociception: histamine-induced responses in patients with atopic eczema, psoriasis and urticaria. Acta Derm Venereol 78:123-6 (1998).

Hochberger J., Reh H., Horning F., Martus P., Hahn E.G. Speed band multiligature of esophagogastric varices--results of 159 acute and elective treatments in 60 patients. Biomed Tech (Berl) 42 Suppl:496-7 (1997).

Hochberger J., Tschepe J., Stein R., Helfmann J., Bayer J., Schaedel D., Tex S., Ell C., Martus P., Mueller G., Hahn E,G. Frequenzverdoppelter Doppelpuls-Neodym-YAG-Laser (FREDDY) für die Lithotripsie von Gallengangsteinen - Ein effektiver und kostenguenstiger neuer Festkoerperlaser mit piezo-akustischem Stein-Gewebe-Detektion-System (paSTDS) Lasermedizin,12,S.51-7 (1996).

Keilholz L., Seegenschmiedt M.H., Lotter M., Martus P. Schulz-Wendtland R. Sauer R. Effect of dose per pulse, pulse duration, and total exposure time of pulsed dose rate brachytherapy: Results of an in vitro model. J Brachytherapy Int. 14:59-69 (1998).

Kuhr M., Hohmann D., Schramm M., Martus P. Radiographic evaluation of the upper cervical spine in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis. Eur-Spine-J. 5:107-11 (1996).

Loew T.H., Siegfried W., Martus P., Tritt K., Hahn E.G. 'Functional relaxation' reduces acute airway obstruction in asthmatics as effectively as inhaled terbutaline. Psychother-Psychosom. 65:124-8 (1996).

Loew T.H., Sohn R., Martus P., Tritt K., Rechlin T. "Functional Relaxation"-Somatopsy chotherapeutic interventions reduce tension headaches. A prospective placebo controlled randomised study. Alt Ther Health Med, in print.

Loew T.H., Siegfried W., Bohmann H., Martus P., Tritt K., Hahn E.G. Efficiency of "functional relaxation"-in comparison to terbutaline and a "placebo relaxation" method in patients with acute asthma. A randomized prospective placebo controlled experimental investigation. Psychother Psychosom, in print.

Lugauer S., Regenfus A., Böswald M., Martus P., Geis C., Bechert T., Greil J., Guggenbichler J.P. Sicherung der klinischen Diagnose einer Katheter-assoziierten Infektion anhand eines Bewertungsscores. Infection 26:S53-8 (1998).

Martus P., Birkenhake S., Sauer R. The age correction of survival probabilities in cancer studies Strahlenther-Onkol. 174:1-6 (1998).

Martus P., Geis C., Lugauer S., Böswald M., Guggenbichler J.P. Datenmanagement und Biometrie der klinischen Studie des Erlanger "Silberkatheters". Infection 26:S67-74 (1998).

Mayinger B., Strenkert B., Martus P., Kunz B., Hahn E.G., Hochberger J. Einmalschutzhülle für die flexible gastroenterologische Endoskopie: Prospektiv vergleichende Evaluation eines neuen Gastroskopsystems (=Endosheath) im Vergleich zum Standard-Fasergastroskop. Z Gastroenterol. 1998 Jun;36(6):501-7.

Meisner M., Tschaikowsky K., Schnabel S., Schmidt J., Katalinic A., Schüttler J. Procalcitonin influence of temperature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalcitonin concentrations. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 35:597-601 (1998).

Nkenke E., Hirschfelder U., Martus P., Eberhard H. Evaluation of the bond strength of different bracket-bonding systems to bovine enamel. Eur-J-Orthod. 19: 259-70 (1998).

Reh H., Horning F., Brather R., Martus P., Hahn E.G., Hochberger J. In vitro comparison of various single and multi-ligators for treatment of esophagogastric varices. Biomed Tech (Berl) 42: Suppl:309-10 (1997).

Reinhardt F. Katalinic A. Neundörfer B. Befragung zum Alkoholkonsum und Ergebnisse von Untersuchungen biologischer Alkoholismusmarker im Rahmen einer neurologisch arbeitsmedizinischen Studie bei Industriearbeitern. Versicherungsmedizin. 48:101-3 (1998).

Rödel C., Fietkau R., Keilholz L., Grabenbauer G.G., Kessler H., Martus P., Sauer R.

Akuttoxizität der simultanen Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Strahlenther-Onkol. 173:415-21 (1997).

Sauer R., Birkenhake S., Kuhn R., Wittekind C., Schrott K.M., Martus P. Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 40:121-7 (1998).

Schmieder R.E., Martus P., Klingbeil A. Reversal of left vetricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies see comments. JAMA. 275:1507-13 (1996).

Schmieder R.E., Schlaich M.P., Klingbeil A.U., Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). Nephrol Dial Transplant 13:564-9 (1998).

Schneider W., Gjuric M., Katalinic A., Buhr W., Wolf S.R. The value of methylprednisolone in the treatment of an experimental sensorineural hearing loss following drill induced ossicular chain injury: a randomized, blinded study in guinea pigs. Acta Otolaryngol Stockh. 118:52-5 (1998).

Schneider H.T., May A., Benninger J., Rabenstein T., Katalinic A., Hahn E.G., Ell C. Technischer und klinischer Erfolg der extrakorporalen Stosswellenlithotripsie bei Pankreasgangsteinen. Med Klin. 91:66-71 (1996).

Seegenschmiedt M.H., Keilholz L., Martus P., Kuhr M., Wichmann G., Sauer R. Epicondylopathia humeri. Indikation, Technik, klinische Ergebnisse der Radiotherapie Strahlenther-Onkol. 173:208-18 (1997).

Seegenschmiedt M.H., Keilholz L., Martus P., Goldmann A., Wölfel R., Henning F., Sauer R. Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. Int-J-Radiat-Oncol-Biol-Phys. 39:161-71 (1997).

Seegenschmiedt M.H., Klautke G., Walther E., Feldmann H.J., Katalinic A., Stuschke M., von Lieven H., Vaupel P. Wassergefilterte Infrarot A Hyperthermie, kombiniert mit Radiotherapie bei forgeschrittenen und rezidivierten Tumoren. Erste Ergebnisse einer multizentrischen Phase I II Studie. Strahlenther Onkol. 172:475-84 (1996).

Seegenschmiedt M.H., Keilholz L., Stecken A., Katalinic A., Sauer R. Radiotherapie beim plantaren Fersensporn. Indikation, Technik, klinische Ergebnisse bei unterschiedlichen Dosiskonzepten. Strahlenther Onkol. 172:376-83 (1996).

Seegenschmiedt M.H., Keilholz L., Katalinic A., Stecken A., Sauer R. Heel spur: radiation therapy for refractory pain results with three treatment concepts. Radiology. 200:271-6 (1996).

Sperling W., Barocka A., Kalb R., Suss S., Katalinic A. Influence of season on manifestation of schizophrenic subtypes. Psychopathology 30:200-7 (1997).

Sperling W., Martus P., Barocka A. Non-Right-Handedness and obstretical complications in paranoid hallucinatory schizophrenics. Psychopathology, in print.

Strnad V., Kamprad F., Jahns J., Meyer M., Böhme R., Madaj-Sterba P., Kirschner M. Sauer R. Regression des Yoshida-Sarkoms unter Normoxie und Hypoxie nach fraktionierter Betrahlung, Strahlentherapie und Onkologie 172:141-5 (1996).

Strnad V., Kamprad F., Jahns J., Madaj-Sterba P., Kirschner M., Meyer M., Böhme R., Birkenhage S., Sauer R. Hypoxie-Radiotherapie: Veränderungen in der Sauerstoffpartialdruckverteilung im Tumor und im gesunden Gewebe unter akuter respiratorischer Hypoxie, Strahlentherapie und Onkologie 172: 427-33 (1996).

Strnad V., Kamprad F., Jahns J., Kirschner M., Meyer M., Kirschner M., Madaj-Sterba P., Riepl M., Böhme R., Sauer R. Reoxygenierung im Yoshida-Sarkom unter unterschiedlich fraktionierter Bestrahlung, Strahlentherapie und Onkologie 172:619-25 (1996).

Strnad V., Keilholz L., Kirschner M., Meyer M., Sauer R. Sauerstoffdruckverteilung in Lymphknotenmetastasen und die Veränderungen während akuter respiratorischer Hypoxie, Strahlentherapie und Onkologie 173:267-71 (1996).

Tannapfel A., Katalinic A., Kockerling F., Wittekind C. The prediction of lymph node metastases in colorectal cancer by expression of the nucleoside diphosphate kinase/nm23 H1 and histopathological variables. Am J Gastroenterol. 92:1182-6 (1997).

Tannapfel A., Nusslein S., Katalinic A., Köckerling F., Wittekind C., Fietkau R. Proliferation und Apoptose vor und nach praoperativer simultaner Radiochemotherapie von Rektumkarzinomen. Strahlenther Onkol. 174:295-9 (1998).

Tannapfel A., Nusslein S., Fietkau R., Katalinic A., Kockerling F., Wittekind C. Apoptosis, proliferation, bax, bcl 2 and p53 status prior to and after preoperative radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 Jun 1. 41(3): 585-91.

Tannapfel A., Hahn H.A., Katalinic A., Fietkau R.J., Kuhn R., Wittekind C.W. Incidence of apoptosis, cell proliferation and P53 expression in renal cell carcinomas. Anticancer Res. 17:1155-62 (1997).

Tannapfel A., Hahn H.A., Katalinic A., Fietkau R.J., Kuhn R. Wittekind C.W. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma Cancer. 77:164-71 (1996).

Trollmann R., Dorr H.G., Strehl E., Katalinic A., Beyer R., Wenzel D. Growth and pubertal development in patients with meningomyelocele: a retrospective analysis. Acta Paediatr. 85:76-80 (1996).

Waiser J., Budde K., Katalinic A., Kuerzdorfer M., Riess R. Neumayer HH. Interleukin 6 expression after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant. 12:753-9 (1997).

Ziegler R., Johnscher I., Martus P., Lenhardt D., Just H.M. Controlled clinical laboratory comparison of two supplemented aerobic and anaerobic media used in automated blood culture systems to detect bloodstream infections. J Clin Microbiol 36:657-61 (1998).

## Anhang / Appendix

### Personalia

### Dissertationen / Doctorate theses

Katalinic, Gabriele, Dipl. Inf.: 20.2.1997

Knispel, Sabine, Dipl. Inf.: 2.7. 1997

Seggewies, Christof, Dipl. Inf.: 29.4.1997

Statistische Beratung für ca. 100 Doktoranden der Medizin

### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Martin Meyer: Richard Merten Preis (gemeinsam mit PD Dr. med. T.Löw, Dr. med. N.Peseschkian für die Arbeit "Computergestützte Qualitätssicherung in der Positiven Psychotherapie")

### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses

Gedenkkolloquium für Lothar Horbach am 7.6.1997

# Institut für Geschichte der Medizin
# Lehrstuhl für Geschichte der Medizin

## Institute for the History of Medicine
## Chair for the History of Medicine

**Glückstraße 10, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22308**
**Fax: ++499131/85-22852**
**http://www.gesch.med.uni-erlangen.de**
**E-Mail: Renate.Wittern@gesch.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. phil. Renate Wittern-Sterzel**
**Tel.: ++499131/85-22094,**
**Fax: ++499131/85-22852**
**E-Mail: Renate.Wittern@gesch.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Wittern-Sterzel, Renate<br>*Leiterin der Institution / Chairperson of the Department* | Prof. Dr. phil. | Renate.Wittern | Off. 22094 |
| Schnalke, Thomas | Priv.-Doz. Dr. med. | Thomas.Schnalke | Off. 23012 |
| Wiesemann, Claudia | Priv.-Doz. Dr. med. | seit 07/98 in Göttingen | (0551) 399006 |
| Ruisinger, Marion Maria | Dr. med. | Marion.Ruisinger | Off. 23011 |
| Ley, Astrid | MA | Astrid.Ley | Off. 22851 |

### Forschungsschwerpunkte

- Antike Medizin und ihre Rezeption in Mittelalter, Renaissance und Früher Neuzeit
- Medizin und Chirurgie im 18. Jahrhundert
- Medizinhistorische Museologie
- Medizin im Nationalsozialismus
- Konzepte der Medizin
- Medizinische Ethik

### Research Focus

- Ancient Medicine and its Reception in the Middle Ages, in the Renaissance, and in the Early Modern Period
- Medicine and Surgery in the 18th century
- Medical Historical Museology
- Medicine and National Socialism
- Concepts of Medicine
- Medical Ethics

## Antike Medizin und ihre Wirkungsgeschichte in Mittelalter und Renaissance

Die griechische Medizin der klassischen Zeit bildete nach wie vor einen der Schwerpunkte der Forschung am Institut für Geschichte der Medizin **(Prof. Dr. Renate Wittern-Sterzel)**. Im Vordergrund standen dabei verschiedene Grundsatzfragen, wie die der Beziehung von Philosophie und Medizin sowie von Mündlichkeit und Schriftlichkeit. Beide Problemkreise, die für die Entwicklung medizinischer Theorie und Praxis verschiedener Epochen von erheblicher Bedeutung sind, können anhand des reichen Materials, das für die klassische Zeit zur Verfügung steht, paradigmatisch untersucht und erhellt werden. Die Wirkungsgeschichte der antiken Medizin in Mittelalter und Renaissance bildet seit 1996 einen weiteren Schwerpunkt der Forschung. Im Zentrum steht hierbei die Anatomie, an deren Entwicklung die Art des Umgangs mit der antiken Tradition, die Wurzeln der wissenschaftlichen Revolution des 17. Jahrhunderts und der Kulturtransfer vom Orient in den Okzident untersucht werden. Letzteres ist Teil eines zusammen mit Mitgliedern der Philosophischen Fakultäten getragenen und von der DFG finanzierten Graduiertenkollegs zum Thema *Kulturtransfer im europäischen Mittelalter*, das im April 1999 beginnt.

## Ancient Medicine and its Impact on Medieval and Renaissance Medicine

A main research focus of the Institute for the History of Medicine concerns classical Greek medicine **(Prof. Dr. Renate Wittern-Sterzel)**. Emphasis is placed on several themes, such as the relationship of philosophy to medicine and the transition from oral tradition to written texts. Both research areas are of major relevance for the development of medical theory and practice of many epoques of history. They can be examined and elucidated in a paradigmatic manner by use of the wealth of material which is available for the classical Greek period. Since 1996, the history of the impact effected by ancient medicine on medieval and Renaissance medicine constitutes an additional research focus. In this regard, the history of anatomy is of central interest, allowing to study questions such as (1) the attitudes towards ancient medicine and the change in the appreciation of its contributions, (2) the roots of the scientific revolution in the seventeenth century and (3) the cultural transfer from the Orient to the Occident. The latter theme is part of a research proposal for a postgraduate program entitled *Cultural transfer in European middle ages* which is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft to begin in April 1999.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wittern R. (1996). Die Anfänge der griechischen Medizin. In: Philosophen der Antike I. Hrsg. v. F. Ricken. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer, 145-159.

Wittern R. (Hrsg., 1996). Hippokratische Medizin und antike Philosophie. Verh. d. VIII. Internationalen Hippokrates-Kolloquiums (Sept. 1993). Hildesheim: Olms.

Wittern R. (1998). Gattungen im Corpus Hippocraticum. In: Gattungen wissenschaftlicher Literatur in der Antike. Hrsg. v. W. Kullmann u.a. Tübingen: Gunter Narr, 17-36.

Wittern R. (1998). Die Antike in Mittelalter und Renaissance: das Beispiel Anatomie (= Karl-Sudhoff-Gedächtnisvortrag). In: Nachrichtenblatt der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaft und Technik 48, 146-159.

Wittern R. (1999). Kontinuität und Wandel in der Medizin vom 14. bis 16. Jahrhundert am Beispiel der Anatomie. In: Fortuna vitrea. Hrsg. v. W. Haug u. B. Wachinger (im Druck).

## Medizinische Korrespondenzen der Frühen Neuzeit. Wissenschaftliche Erschließung und Bearbeitung der Briefbestände in der Erlanger Trew-Sammlung

Seit mehreren Jahren bildet die wissenschaftliche Erschließung medizinischer Briefbestände der Frühen Neuzeit, die sich in den Beständen der Erlanger Trew-Sammlung befinden, ein wichtiges Segment des Forschungsspektrums des Erlanger Medizinhistorischen Instituts. Wesentliche Vorarbeiten hat hierzu **Priv.-Doz. Dr. Thomas Schnalke** geleistet, der mit seiner 1993 abgeschlossenen und 1997 mit einer Druckbeihilfe der DFG publizierten Habilitationsschrift die Korrespondenz des Initiators dieser Sammlung, Christoph Jacob Trew (1695-1769), Nürnberg, analysierte und 1995 in der Erlanger Universitätsbibliothek eine bundesweit beachtete Sonderausstellung über die anatomischen und botanischen Sammlungsbestände des *Museum Trewianum* zusammenstellte. Derzeit sind mehrere Dissertationen in Bearbeitung, die unter bestimmten Fragestellungen einschlägige Briefwechsel, etwa aus dem Bereich der höfischen Medizin im 18. Jahrhundert **(Ursula Seubert-Küfner, MA)** und aus Briefen abgeleitete Druckerzeugnisse, beispielsweise die medizinische Wochenzeitschrift *Commercium litterarium ad rei medicae et scientiae naturalis incrementum* (1731-1745), auswerten **(Tilman Rau, cand. med.)**. Seit 1996 untersucht **Dr. Marion Maria Ruisinger** eines der interessantesten Quellenkonvolute der Briefsammlung Trews, die Briefe und Briefkonzepte von Lorenz Heister, des bedeutendsten akademischen Chirurgen des 18. Jahrhunderts im deutschen Sprachraum. Diese Studie wird wesentliche Einblicke in die medizinische Praxis, die Stellung des Patienten und die Wiedereingliederung der Chirurgie in den universitären Ausbildungskanon im 18. Jahrhundert liefern.

## Medical Correspondence in the early modern period. Making available and performing research using the letters of the Erlangen Trew-Collection

For 10 years the study of early modern medical correspondence which can be found in the Erlangen Trew Collection has represented a central segment of the scientific activities of the Erlangen Institute for the History of Medicine. **Priv.-Doz. Dr. Thomas Schnalke** has played an important role by analyzing the correspondence of the initiator of this collection, the Nuremberg physician Christoph Jacob Trew (1695-1769). Priv.-Doz. Dr. Thomas Schnalke finished his 'Habilitation' on this subject in 1993 and published a revised version with the support of a subvention granted by the *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG). In 1995 he organized an exhibit with anatomical and botanical objects from the Trew Collection which gained nationwide recognition. Currently, there are several dissertations in progress. The scholars are working with special bodies of letters and investigating a range of topics, for example special aspects of court medicine in the 18th century (**Ursula Seubert Küfner, MA**) and scientific journals based on letters, for instance the first weekly appearing medical journal, the *Commercium litterarium ad rei medicae et scientiae naturalis incrementum* (1731-1745) (**Tilman Rau, cand. med.**). Since 1996 **Dr. Marion Maria Ruisinger** has been studying one of the most interesting sections of the letter collection, letters and drafts written by Lorenz Heister (1683-1758). Heister was one of the most important and well-known surgeons in 18th-century Germany. Dr. Ruisinger's work will provide crucial insights into medical practice, the position of the patient and the reintegration of surgery in academic teaching in the 18th century.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Urs Boschung, Institut für Geschichte der Medizin, Bern, Schweiz

Prof. Dr. Johanna Geyer-Kordesch, Wellcome Unit for the History of Medicine, Glasgow, Schottland

Prof. Dr. Michael McVaugh, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA

Prof. Dr. Vivian Nutton, Wellcome Institute for the History of Medicine, London, England

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. T. Schnalke:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft: Druckkostenbeihilfe (Az Schn 588/1-1) für die Publikation der Habilitationsschrift (1997)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Schnalke T. (1997). Medizin im Brief. Der städtische Arzt des 18. Jahrhunderts im Spiegel seiner Korrespondenz. Stuttgart: Steiner (Sudhoffs Archiv, Beiheft 37)

Schnalke T. (1998). Zwischen den Zeilen. Medizinische Briefwechsel im 18. Jahrhundert. In: Die Grenzen des Anderen: Medizingeschichte aus postmoderner Perspektive. Hrsg. v. T. Schnalke u. C. Wiesemann. Köln, Weimar, Wien: Böhlau, 143-165 (Sozialwissenschaftliches Forum, Bd. 28)

Schnalke T. (1999). Das Bild im Brief. Zur Funktion graphischer Elemente in medizinischen Korrespondenzen des 18. Jahrhunderts. In: Geschichte der Medizingeschichtsschreibung. Historiographie unter dem Diktat literarischer Gattungen von der Antike bis zur Aufklärung. Hrsg. v. T. Rütten. Wolfenbüttel (im Druck)

## Das "Medico-historische Cabinet". Ein Gemeinschaftsprojekt mit dem Germanischen Nationalmuseum Nürnberg

Seit 1996 kooperiert das Institut für Geschichte der Medizin, Erlangen, mit dem *Germanischen Nationalmuseum*, Nürnberg. Das Gemeinschaftsprojekt wurde im Rahmen der von **Priv.-Doz. Dr. Thomas Schnalke** ausgerichteten internationalen Tagung zur medizinhistorischen Museologie (18.-20.7.1997) offiziell etabliert und der *Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaft und Technik* im Rahmen ihrer Jahrestagung in Regensburg (26.-29. September 1997) von **Priv.-Doz. Dr. Thomas Schnalke** und **Dr. Marion Maria Ruisinger** vorgestellt. Ziel der Zusammenarbeit ist die wissenschaftliche Erschließung und Bearbeitung aller medizinhistorischen Bestände des Museums. Dabei handelt es sich um Instrumente und Gerätschaften im weitesten Sinne, Bücher, Gemälde, Münzen, Medaillen und Archivalien. Im Mittelpunkt stehen zunächst die medizinischen Objekte der Abteilung *Wissenschaftliche Instrumente*. 1997 wurde das Thema zu einer Doktorarbeit vergeben, die sich mit der Sichtung und kritischen Bearbeitung der zu dieser Abteilung gehörenden, bedeutenden historischen Brillensammlung beschäftigt (**Anja Kreßner, cand. med.**).

## The "Cabinet for the History of Medicine". A Collaboration with the "Germanisches Nationalmuseum Nürnberg"

In 1996 the Institute for the History of Medicine, Erlangen, started a collaboration with the well-known Germanisches Nationalmuseum, Nürnberg. The project was officially established during the international meeting "Medical Museology" (18.-20. July 1997) organized by Priv.-Doz. Dr. Thomas Schnalke and presented to the German Society for the History of Medicine, Science and Technology at their annual meeting in Regensburg ( 26.-29. September 1997) by Priv.-Doz. Dr. Thomas Schnalke and Dr. Marion Maria Ruisinger. It aims at the long-term inventarisation and scientific exploration of all those objects in charge of the museum which refer to the history of medicine, including instruments, books, paintings, prints, coins, medals and archival sources. For the beginning the collaboration is focused on the medical objects in the museum's department of Scientific Instruments. Since 1997 a M.D. thesis deals with the important collection of historical spectacles forming part of this department *(Anja Kreßner, cand. med.).*

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Kees S. Groos, Museum Boerhaave, Leiden, Niederlande

Priv.-Doz. Dr. Christoph Mörgeli, Medizinhistorisches Museum, Universität Zürich, Schweiz

Dr. Alan Morton, Science Museum, London, England

Priv.-Doz. Dr. Manfred Skopec, Medizinhistorisches Museum, Universität Wien, Österreich

Gretchen Worden, Mütter Museum, The College of Physicians, Philadelphia, USA

## Medizin im Nationalsozialismus

Seit 1994 widmet sich das Institut für Geschichte der Medizin auch der Beschäftigung mit besonderen Aspekten der Medizin im Nationalsozialismus. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die Erforschung der Durchführung des nationalsozialistischen Sterilisationsgesetzes im Raum Nürnberg-Fürth-Erlangen (**Astrid Ley, M.A.**). Dieser Bezirk weist die im Reichsvergleich höchste Quote abgelehnter Sterilisationsanträge auf und scheint daher besonders geeignet, die Handlungsspielräume der einzelnen, an den Erbgesundheitsverfahren beteiligten Gruppen (niedergelassene Ärzte, Amtsärzte, Behördenvertreter des sozialpolitischen Bereichs und Betroffene) auszuloten. Erste Ergebnisse wurden 1997 im Rahmen einer Ausstellung im Stadtmuseum Schwabach zur Geschichte dieser Stadt im Nationalsozialismus präsentiert.

## Medicine in National Socialist Germany

Since 1994 the Institute of the History of Medicine also deals with certain aspects of the medicine in National Socialist Germany. The central focus of research concerns the execution of the National Socialist sterilization law in the jurisdiction of the *sterilization court* Erlangen (**Astrid Ley, M.A.**). In this area the rate of compulsory sterilizations was far below the Reich's average. The area therefore seems highly suitable to analyse the particular influence of the different groups that have been involved in the sterilization proceedings (general practitioners, state doctors, officials of the welfare institutions and the people concerned). Some results of this study were presented 1997 within an exhibition in the local museum of Schwabach on the history of this town during National Socialism.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Ley A. (1997). Zur Unfruchtbarkeit verurteilt. Die Zwangssterilisation in Schwabach 1933-1945 und ihre Opfer. In: Vergessen und verdrängt? Schwabach 1918-1945. Hrsg. v. S. Weigand-Karg u.a. Schwabach: Millizer, 123-127.

Ley A (1999). Im Teufelskreis der Eugenik. Die Geschichte der Nürnbergerin Grete S. In: Bios, Zs. Biogr.-forsch. 12 (1999).

Ley A. Nationalsozialistische Erbgesundheitspflege im Spannungsfeld gesellschaftlicher Interessen. In: Medizin im Nationalsozialismus. Wege der Aufarbeitung. Hrsg. von S. Horn. Wien S. 92-107 (im Druck).

## Medizintheorie und Medizinische Ethik

Medizin- und wissenschaftstheoretische Fragen der modernen Medizin sowie die Geschichte von Konzepten und Begriffen werden seit längerem untersucht und für die Lehre aufbereitet. Innerhalb dieses medizinhistorisch-medizintheoretischen Rahmenthemas beendete **Priv.-Doz. Dr. Claudia Wiesemann** das Forschungsprojekt zur Geschichte der Sucht mit ihrer Habilitationsschrift *Die heimliche Krankheit. Zur Ideengeschichte des Suchtbegriffs in Deutschland 1750-1850*. Ein weiteres Forschungsprojekt befaßte sich mit der historischen Genese ethischer Konflikte der Gegenwart, hier insbesondere mit den sozialgeschichtlichen Bedingungen des Arzt-Patient-Verhältnisses und der Geschichte des *informed consent* auf der einen, sowie der Geschichte des Hirntod-Begriffs nach 1945 auf der anderen Seite. Ein weiterer Schwerpunkt lag auf der Erforschung aktueller medizinethischer Fragestellungen, insbesondere der Probleme des Hirntod-Begriffs und der Transplantationsmedizin sowie des Experiments am Menschen (**Priv.-Doz. Dr. Claudia Wiesemann**). Das Medizinhistorische Institut war außerdem intensiv in die Planung des Internationalen Kongresses *Medizin und Gewissen*, den die IPPNW im Oktober 1996 zum 50. Jahrestag der Eröffnung des Nürnberger Ärzteprozesses 1946 durchgeführt hat, eingebunden und hat sich auch mit mehreren Beiträgen zu verschiedenen Sektionen beteiligt (**Prof. Dr. Renate Wittern-Sterzel, Priv.-Doz. Dr. Claudia Wiesemann, Astrid Ley, MA**). Zusammen mit **Dr. Claus Rödel** aus der Universitäts-Strahlenklinik, Erlangen, organisierte **Priv.-Doz. Dr. Claudia Wiesemann** zudem anläßlich des 50. Jahrestags einen Fotowettbewerb *Medizin und Menschlichkeit*. Das Institut war auch im Jahre 1997 an dem Freiburger *First World Congress: Ethical Codes in Medicine* beteiligt.

## Medical Theory and Medical Ethics

The theory of medicine and science as well as the history of concepts and terms are both well-established research topics. Within this medical historical and theoretical frame **Priv.-Doz. Dr. Claudia Wiesemann** finished a research project on the history of addiction with her 'Habilitationsschrift' *Die heimliche Krankheit. Zur Ideengeschichte des Suchtbegriffs in Deutschland 1750-1850*. A second research project focused on the historical genesis of ethical conflicts in current times. In her study **Priv.-Doz. Dr. Claudia Wiesemann** dealt with the social historical conditions of the physician-patient relationship and the history of informed consent; in addition, she concentrated on the history of the term 'Hirntod' (brain dead). She also performed research on contemporary aspects concerning medical ethical questions, especially problems associated with the term 'Hirntod', transplantation medicine, and human experimentation. The Institute for the History of Medicine took an active part in planning the international

congress *Medizin und Gewissen* (Medicine and Conscience), held by the IPPNW in October 1996 at the 50th anniversary of the *Nürnberger Ärzteprozess* (Nuremberg Physician's Trial) in 1946. Several members of the Institute contributed with talks in this event (**Prof. Dr. Renate Wittern-Sterzel, Priv.-Doz Dr. Claudia Wiesemann, Astrid Ley, MA**). In addition, **Priv.-Doz. Dr. Claudia Wiesemann** together with **Dr. Claus Rödel**, Erlangen University Clinic of Radiology, organized the photographic contest *Medizin und Menschlichkeit* (Medicine and Humanity). In 1997 the Institute for the History of Medicine was represented by **Priv.-Doz. Dr. Claudia Wiesemann** in the Freiburg *First World Congress: Ethical Codes in Medicine*.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wiesemann C. (1996). Ist der Hippokratische Eid noch zeitgemäß? Arzt, Patient und Gesellschaft in der Medizin der Neuzeit. In: Zur ethischen Kultur der Humanmedizin. Hrsg. vom Studentenverband Ethik in der Medizin. Erlangen: Palm und Enke, 13-24 (Erlanger Studien zur Ethik in der Medizin, Bd. 3).

Wiesemann C. (1996). Reform, Revolution, Homöopathie? Hahnemann und die Medizin seiner Zeit im Widerstreit von Praxis und Wissenschaft. In: Homöopathie 1796-1996. Eine Heilkunde und ihre Geschichte. Katalog zur Ausstellung. Hrsg. v. S. Heinze. Deutsches Hygiene-Museum, Berlin: Lit.europe, 27-40.

Wiesemann C. (1996). Medizin und Menschlichkeit. In: Medizin und Menschlichkeit. 50 Jahre Nürnberger Ärzteprozeß 1946/1996. Katalog zur Fotoausstellung. Hrsg. von C. Wiesemann und C. Rödel. Erlangen: Specht, 7-16.

Wiesemann C., Frewer A. (Hrsg., 1996). Medizin und Ethik im Zeichen von Auschwitz. 50 Jahre Nürnberger Ärzteprozeß. Erlangen, Jena: Palm und Enke (Erlanger Studien zur Ethik in der Medizin, Bd. 5).

Wiesemann C. (1997): Das Recht auf Selbstbestimmung und das Arzt-Patient-Verhältnis aus sozialgeschichtlicher Perspektive. In: Geschichte und Ethik in der Medizin – Von den Schwierigkeiten einer Kooperation. Hrsg. von R. Toellner und U. Wiesing. Stuttgart, New York : Gustav Fischer, 67-90 (Jahrbuch Medizin-Ethik, Bd. 10).

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Priv.-Doz. Dr. Claudia Wiesemann, Berufung auf die C4-Professur für Ethik und Geschichte der Medizin an der Universität Göttingen (14.07.1998)

**Dissertationen / Doctorate theses**

Ruisinger, Marion Maria: Das griechische Gesundheitswesen unter König Otto (1833-1862). (01.10.1996)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Wittern-Sterzel:

Akademie gemeinnütziger Wissenschaften zu Erfurt

Deutsches Nationalkomitee IUHPS/DHS, (International Union of the History and Philosophy of Science, Division of History of Science)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. Marion Maria Ruisinger, Posterpreis der European Science Conference Coping with Sickness, Castelvecchio di Pascoli (22.-27.3.1997), Verleihung des Promotionspreises der Medizinischen Fakultät (19.07.1997)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

7. Symposium Medizinhistorische Museologie: Die medizinhistorische Sonderausstellung. Ideen – Konzepte – Projekte.
7th Meeting in Medical Historical Museology: Exhibitions on the History of Medicine. Ideas – concepts – projects.
Erlangen und Nürnberg, 18.-20.7.1997

1. Fortbildungsseminar des Fachverbands Medizingeschichte: Die griechische Medizin der klassischen Antike. Stand der Forschung, methodische Probleme und aktuelle Fragen.
1. Symposium for younger scientists: Greek Medicine of the Classic Period. State of Knowledge and Research and Methodological Problems.
Erlangen, 16.-18.10.1997

Symposium anläßlich des 50-jährigen Bestehens des Instituts für Geschichte der Medizin
Symposium on the Occasion of the Institute's 50th Anniversary
Erlangen, 20.02.1998

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Öffentliche Abendvorträge im Rahmen der "Medizinhistorischen Vortragsreihe" seit Wintersemester 1998
Public "Lectures on the History of Medicine" since November 1998

# Pathologisch-Anatomisches Institut
# Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie

## Pathological-Anatomical Institute
## Chair for General Pathology and Pathological Anatomy

**Krankenhausstraße 8-10, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22286**
**Fax: ++499131/85-24745**
**http://www.pathologie.uni-erlangen.de**
**E-Mail: sekretariat@patho.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof.Dr.med.Thomas Papadopoulos**
**Tel.: ++499131/85-23426,**
**FAX: ++499131/26860**
**E-Mail: thomas.papadopoulos@patho.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Kirchner, Thomas<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof.Dr.med. | thomas.kirchner | 22286 |
| Papadopoulos, Thomas | Prof.Dr.med. | thomas.papadopoulos | 23426 |
| Paulus, Werner | Prof.Dr.med. | seit 04/98 in Münster | (0251) 8356966 |
| Pesch, Hans-Jürgen | Prof.Dr.med. | hans-juergen.pesch | 22289 |
| Wittekind Christian | Prof.Dr.med. | seit 05/96 in Leipzig | (0341) 9715000 |
| Brabletz, Thomas | Priv.-Doz.Dr.med. | thomas.brabletz | 22856 |
| Niedobitek, Gerald | Priv.-Doz.Dr.med. | gerald.niedobitek | 22288 |

### Forschungsschwerpunkte

- Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktion
- Diagnostische und molekulare Tumorpathologie
- Spezielle Pathologie des Knorpels

## Pathologie der Immun- und Entzündungsreaktion

Die Vielzahl wissenschaftlicher Fragestellungen zu diesem Themenkomplex resultiert nicht zuletzt aus der erstaunlich großen Vielfalt an morphologischen Erscheinungsbildern von entzündlichen und immunologisch bedingten Erkrankungen, denen man in der alltäglichen klinisch-pathologischen Diagnostik begegnet. Die Fragestellungen betreffen sowohl das Verständnis zugrundeliegender Pathomechanismen entzündlicher und immunologischer Abläufe als auch die Verbesserung der Diagnostik über die Evaluierung entsprechender diagnostischer Kriterien bzw. die Entwicklung neuer methodischer Ansätze.
Das Spektrum der im Lehrstuhl durchgeführten wissenschaftlichen Untersuchungen erstreckt sich von der Untersuchung distinkter entzündlicher nosologischer Entitäten aus dem Bereich der gastrointestinalen und pulmonalen Pathologie über die Abklärung molekularer Pathomechanismen bei Infektionen bis hin zu Fragestellungen aus der Genregulation von Entzündungszellen.
Die *Helicobakter pylori (HP)*-assoziierte chronische Gastritis, eine der häufigsten bakteriell induzierten chronischen entzündlichen Erkrankungen beim Menschen, ist einer der Forschungsschwerpunkte (**Prof. Dr. Th. Kirchner; Dr. G. Faller, Prof. Dr. H. Steininger**). Im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen humorale Autoimmunreaktionen, die mit dieser Entzündung vergesellschaftet sein können und offenbar in Verbindung mit chronischen Veränderungen der Magenschleimhaut, so z.B. der Schleimhautatrophie und Metaplasie aber auch der erhöhten Karzinomentstehungsrate bei *HP*-assoziierter Gastritis stehen. Parallel hierzu geht der Lehrstuhl auch klinisch-therapeutischen Fragestellungen zur *HP*-Behandlung nach, indem er entsprechende von der Industrie geförderten klinischen Studien bezüglich der Planung und der Auswertung der histopathologischen Diagnostik betreut.

Auch entzündliche Dickdarmerkrankungen, sog. Kolitiden, die mit minimalen nur mikroskopisch sichtbaren morphologischen Veränderungen einhergehen, so z.B. die Kollagen-Colitis oder Kolitiden mit allergischer Ätiologie werden wissenschaftlich analysiert (**Dr. Th. Aigner, Dr. S. Müller, Prof. Dr. Th. Kirchner**). Ziel dieser Untersuchungen ist es, histomorphologische bzw. immunhistochemische Kriterien festzulegen, die es ermöglichen, distinkte Krankheitsentitäten aus dieser bisher wenig verstandener Gruppe von Kolitiden zu identifizieren und zu definieren.
Immunmodulierende Funktionen von ortsständigen Epithelien bei chronischen entzündlichen Prozessen werden am Beispiel der alveolären Typ II Zellen der Lunge bei chronischen interstitiellen Lungenerkrankungen analysiert (**Prof. Dr. Th. Papadopoulos**). Der Schwerpunkt der Analysen liegt in der Untersuchung der Interaktion des Alveolarepithels mit den T Lymphozyten. Dieser Fragestellung wird sowohl über *in vitro* Experimente mit Primärkulturen alveolärer Typ II Zellen als auch über *in situ* Analysen an bioptisch entnommenen Lungengewebe nachgegangen.
Eine weitere infektiologische Fragestellung, der mit *in vitro* Analysen und *in situ* Untersuchungen nachgegangen wird, betrifft den Pathomechanismus der lebenslangen Persistenz des Epstein Barr Virus in B Lymphozyten (**PD Dr. G. Niedobitek**).
Mit unterschiedlichen Apsekten der Funktion von T Lymphozyten befassen sich schließlich zwei weitere Arbeitsgruppen im Pathologischen Institut. Der transkriptionellen Kontrolle der Genregulation bei T Lymphozyten in der physiologischen und pathologischen Lymphoproliferation widmet sich die Arbeitsgruppe von **PD Dr. Th. Brabletz, Dr. A. Jung** und **Prof. Dr. Th. Kirchner.** Im Vordergrund stehen hier Analysen zu Funktion und Wirkmechanismen des transkriptionellen Repressors ZEB. Frau **Dr. I Baumann** untersucht hingegen die Rolle der T Lymphozyten bei der Pathogenese des myelodysplastischen Syndroms. Von Interesse ist hierbei der supprimierende Effekt, den T Lymphozyten auf die Zellen der Hämatopoese bei myelodysplastischen Syndromen ausüben.

## Pathology of immunity and inflammation

The large number of scientific questions concerning this subject reflects the astonishing variety of immunologic and inflammatory patterns of reactivity, which can be faced everyday in diagnostic pathology. These questions not only deal with a better understanding of pathogenesis of inflammation and immunity, but also address diagnostic problems which might be resolved by new diagnostic techniques or by defining new diagnostic criteria.

It is hardly suprising, therefore, that scientists at the Institute of Pathology are involved in a diverse spectrum of research projects within the fields of immunology and inflammation. These projects include studies of distinct nosologic entities in gastroinestinal and pulmonary pathology but also investigations on the pathogenesis of different types of infection and finally questions on gene regulation in inflammatory cells.
*Helicobacter pylori (HP)*-associated chronic gastritis which is one of the most common chronic inflammatory proccesses in man induced by bacteria, is one of the subjects of scientific investigations performed by **Prof. Dr. Th. Kirchner, Dr. G. Faller, Prof Dr. H. Steininger** and colleagues. These investigations focus on the role of *HP*-infection-associated autoimmunity in the development of chronic morphologic changes in the gastric mucosa. *HP*-induced autoimmunity and associated chronic mucosal changes like metaplasia and atrophy are supposed to correlate with the higher risk for the developement of gastric cancer in this type of chronic gastritis. In addition, clinical-morphologic studies on therapeutic protocols of *HP*-associated-gastritis are performed in cooperation with clinicians and industry.

**Dr. Th. Aigner, Dr. S Müller, Prof. Dr. Th. Kirchner** and colleagues are investigating inflammatory diseases of the large bowel, which are characterized by minimal, only microcopically visible morphological changes. Collagenous colitis and allergic colitis with eosinophilia which belong to this group of chronic inflammatory processes of the colon are extensively analyzed to develop new histomorphologic and immunohistochemical diagnostic criteria. Correlation of these criteria with data obtained by serology and clinical presentation will help to better define these poorly understood entities.

The immune modulatory functions of alveolar type II cells in chronic interstitial lung disease are investigated by **Prof. Dr. Th. Papadopoulos** and colleagues to evaluate the participation of epithelial cells in chronic inflammatory processes. These investigations focus on the interaction of type II cells and T lymphocytes. They include *in vitro* studies with primary cultures of human type II cells as well as *in situ* studies on open lung biopsies.

Another field of scientific investigations on infectious diseases are the pathomechanisms regulating persistence of Epstein Barr Virus in B lymphocytes of healthy individuals. *In situ* and *in vitro* analyses on this issue are performed by **Dr. G. Niedobitek** and colleagues.

Finally two different aspects of the function of T lymphocytes are the subjects of scientific investigations of two other groups in the institute of pathology. **Dr. Th. Brabletz, Dr. A. Jung** and **Prof. Dr. Th. Kirchner** perform analyses on transcriptional regulation of genes involved in physiological and pathological T-cell function and proliferation. Their main interest focuses on the role of the transcriptional repressor ZEB for T cell differentiation and activation.

The role of T lymphocytes on the pathogenesis on myelodysplastia is analyzed by **Dr. I. Baumann** and colleagues. This investigation focuses on the suppressory effect of T cells on hematopoesis in myelodysplastic syndroms.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Ben J. Appelmelk, Dept. of Medical Microbiology, Free University of Amsterdam, Niederlande

Dr. Dirk Claeys, ISREC, Lausanne, Schweitz

Prof. S.J. Konturek, Inst. of Physiology, Jagellonial University, Cracow, Polen

Dr. Riccardo Negrini, Spedali Civili, Brescia, Italien

Prof. H.I. Maaroos, Dr. T. Vorobjova, Dept. of Family Medicine and Dept. of Immunology, University of Tartu, Estland

Dr. D. Sorrentino, Dept. of Internal Medicine, University of Udine, Italien

Prof. L.S. Young, Institute for Cancer Studies, University of Birmingham, Großbrittanien

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. med. Th. Brabletz, Prof. Dr. Th. Kirchner*
Deutsche Forschungsgemeinschaft Sonderforschungsbereich 466: "Lympho proliferation und virale Immundefizienz" (Teilprojekt B3)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. Th. Kirchner, Dr. G. Faller*
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen: "Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik und Therapie" (Teilprojekt A5)

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. med. G. Niedobitek*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ni 312/2-1)
Deutsche Forschungsgemeinschaft,Sonderforschungsbereich 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz"(Teilprojekt C10)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. T. Papadopoulos*
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen: "Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik und Therapie" (Teilprojekt B20)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Aigner T, Neureiter D, Muller S, Kuspert G, Belke J, Kirchner T (1997): Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology 113:*136-43.

Appelmelk B.J., Faller G., Claeys D., Kirchner T., Vandenbroucke-Grauls C.M. (1998). Bugs on trial: the case of Helicobacter pylori and autoimmunity. *Immunol. Today 19:*296-9.

Becker J.C., Brabletz T., Kirchner T., Conrad C.T., Brocker E.B., Reisfeld R.A. (1995). Negative transcriptional regulation in anergic T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA 92:*2375-8.

Becker J.C., Nikroo A., Brabletz T., Reisfeld R.A. (1995). DNA loops induced by cooperative binding of transcriptional activator proteins and preinitiation complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 92:*9727-31.

Brabletz T., Jung A., Dworak O., Reymond M., Günther K., Hohenberger W., Köckerling F., Ballhausen W., Kirchner T. (1997). Nukläere Expression des Onkoproteins ß-Catenin in Rektumkarzinomen. *Verh. Dtsch. Ges. Path. 81:* 765

Claeys D., Faller G., Appelmelk B.J., Negrini R., Kirchner T.(1998). The gastric H+,K+-ATPase is a major autoantigen in chronic Helicobacter pylori gastritis with body mucosa atrophy. *Gastroenterology 115:*340-7.

Faller G., Steininger H., Appelmelk B., Kirchner T. (1998). Evidence of novel pathogenic pathways for the formation of antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori gastritis. *J. Clin. Pathol. 51:*244-5.

Faller G., Steininger H., Eck M., Hensen J., Hahn E.G., Kirchner T. (1996). Antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori gastritis: prevalence, in-situ binding sites and clues for clinical relevance. *Virchows Arch. 427:* 483-6.

Faller G., Steininger H., Kranzlein J., Maul H., Kerkau T., Hensen J., Hahn E.G., Kirchner T. (1997). Antigastric autoantibodies in Helicobacter pylori infection: implications of histological and clinical parameters of gastritis. *Gut 41:* 619-23.

Faller G., Winter M., Steininger H., Konturek P., Konturek S.J., Kirchner T. (1998).

Antigastric autoantibodies and gastric secretory function in Helicobacter pylori-infected patients with duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia. *Scand. J. Gastroenterol. 33:*276-82.

Hatz R.A., Meimarakis G., Bayerdorffer E., Stolte M., Kirchner T., Enders G. (1996). Characterization of lymphocytic infiltrates in Helicobacter pylori-associated gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.* 31: 222-8.

Kirchner T., Steininger H., Faller G. (1997). Immunopathology of Helicobacter pylori gastritis. *Digestion 58 (Suppl.):*14-6.

Konturek P.C., Bobrzynski A., Konturek S.J., Bielanski W., Faller G., Kirchner T., Hahn E.G. (1998). Epidermal growth factor and transforming growth factor alpha in duodenal ulcer and non-ulcer dyspepsia patients before and after Helicobacter pylori eradication. *Scand. J. Gastroenterol. 33:* 143-51.

Niedobitek G., Agathanggelou A., Herbst H., Whitehead L., Wright D.H., Young L.S.(1997). Epstein-Barr virus (EBV) infection in infectious mononucleosis: virus latency, replication and phenotype of EBV-infected cells. *J. Pathol. 182:* 151-9.

Niedobitek G., Kremmer E., Herbst H., Whitehead L., Dawson C.W., Niedobitek E., von Ostau C., Rooney N., Grasser F.A., Young L.S. (1997). Immunohistochemical detection of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 2A in Hodgkin's disease and infectious mononucleosis. *Blood 90:*1664-72.

Papadopoulos T., Al-Shobash M., Greiner A., Silber R.-E., Wirtz H., Dämmrich J., Müller-Hermelink H.K. (1997). Die Expression immunregulatorischer Moleküle in pulmonalen Adenocarcinomen korreliert zur Dichte der dendritischen Zellinfiltrate und zum sekretorischen Phänotyp des Tumors. *Verh. Dtsch. Ges. Path. 81:* 412.

Pohle T., Stoll R., Kirchner T., Heep M., Lehn N., Bock H., Domschke W. (1998). Eradication of Helicobacter pylori with lansoprazole, roxithromycin and metronidazole--an open pilot study. *Aliment. Pharmacol. Ther. 12:*1273-8

Steininger H., Faller G., Dewald E., Brabletz T., Jung A., Kirchner T. (1998). Apoptosis in chronic gastritis and its correlation with antigastric autoantibodies. *Virchows Arch. 433:* 13-18.

Sommer F., Faller G., Konturek P., Kirchner T., Hahn E.G., Zeus J., Rollinghoff M., Lohoff M. (1998). Antrum- and corpus mucosa-infiltrating CD4(+) lymphocytes in Helicobacter pylori gastritis display a Th1 phenotype. *Infect. Immun. 66:* 5543-6.

von Herbay A., Otto H.F., Stolte M., Borchard F., Kirchner T., Ditton H.J., Maiwald M. (1997). Epidemiology of Whipple's disease in Germany. Analysis of 110 patients diagnosed in 1965-95. *Scand. J. Gastroenterol. 32*:52-7.

## Diagnostische und molekulare Tumorpathologie

Die Forschungsschwerpunkte innerhalb der Tumorpathologie liegen im Bereich der Karzinogenese, der Erforschung einzelner Aspekte der Metastasierung und der molekularen Typisierung distinkter Gruppen maligner Tumoren mittels Immunhistochemie, *in situ* Hybridisierung und weiterer molekularbiologischer Untersuchungsmethoden.
Darüber hinaus ist der Lehrstuhl nationales Referenzzentrum für die morphologische Beurteilung kindlicher aplastischer Anämien und kindlicher Myelodysplastischer Syndrome (MDS) im Rahmen entsprechender deutscher und europäischer klinischer Studien (Deutsche SAA [Severe Aplastic Anemia]-Studie; Studie der "European Working Group on MDS in Childhood", Deutsche Sektion). Die morhologisch-diagnostische Betreuung der Studien erfolgt durch **Frau Dr. I. Baumann**.
Die Untersuchungen zur Karzinogenese befassen sich mit der viralen Karzinogenese und insbesondere mit der Rolle des Epstein Barr Virus (EBV) bei der Entstehung lymphatischer Neoplasien und solider Tumoren. Auffällig bei dem Epstein Barr Virus ist die Tatsache, dass bei einem sehr hohen Durchseuchungsgrad der Bevölkerung von weltweit über 90%, sich EBV-assoziierte Tumoren nur in einem sehr geringen Prozentsatz der infizierten Individuen manifestieren. Dieser Diskrepanz geht die Arbeitsgruppe von **PD Dr. G. Niedobitek** nach, indem sie bei gesunden, chronischen Viruträgern untersucht, wo und wie das Epstein Barr Virus persistiert und wo die Virusreplikation stattfindet.
Ein anderes Gebiet der Karzinogenese untersuchen die Gruppe von **PD Dr. Th. Brabletz, Dr. A. Jung** und **Prof. Dr. Th. Kirchner**. Sie befaßt sich mit dem Prozeß der Karzinogenese in kolorektalen Adenomen und Karzinomen und insbesondere mit der Rolle von ß-Catenin bei der Entwicklung des invasiven Phänotyps bei diesen Tumoren. Mit dem mehrstufigen Prozeß der Karzinogene im Magen befassen sich **PD Dr. G. Niedobitek** und **Dr. A. Jung.** Sie untersuchen genetische Aberrationen bei Magencarcinomen und bei prämalignen Läsionen in der Magenschleimhaut.
Mit der frühen Tumorzelldissemination bei Lungen- und Magenkarzinomen, also einem der ersten Schritte im mehrstufigen Prozeß der Metastasierung dieser Tumoren, befassen sich **Prof. Dr. Th. Papadopoulos** und **Dr. A. Dimmler**. Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der Entwicklung neuer molekularer Methoden zum Nachweis disseminierter Tumorzellen in Blut und Knochenmark. Als Basismethode bedient man sich hierbei der quantitativen reversen Transkriptase-Polymerase Kettenreaktion ( sog. RT-PCR). Die diagnostische prognostische Wertigkeit der mit den molekularen Nachweisverfahren aufgezeigten Tumorzelldissemination wird in klinisch prognostischen Studien überprüft. Die Studien erfolgen in Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Universitätsklinik.
Schließlich widmen sich weitere Analysen im Pathologischen Institut der molekularen Typisierung von Gruppen maligner Tumoren so z.B. der Chondrosarkome und anderer chondroider Tumoren in Bezug auf die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (**Dr. Th. Aigner, Dr D. Neureiter** und **Prof. Dr. Th. Kirchner**) oder der Expression von akzessorischen Molekülen auf der Zelloberfläche in pulmonalen Adenokarzinome (**Prof. Dr. Th. Papadopoulos**).

## Diagnostic and molecular tumor pathology

At the Institute of Pathology, investigations are also carried out in the diverse field of tumor pathology. Specifically, research is carried out into the process of carcinogenesis, different aspects of metastasis and molecular typing of distinct groups of malignant tumors by immunohistochemistry, *in situ* hybridization and other molecular biological techniques.
In addition the Institute has become the national reference center for histomorphologic diagnosis of severe aplastic anemias (German SAA Study) and myelodysplastic syndroms (Study of the "European Working Group on MDS in Childhood", German Section) in childhood.
Histomorphologic diagnosis of pediatric hematologic diseases is carried out by **Dr. I. Baumann** and colleagues.
Investigations on viral carcinogenesis in the Institute mainly deal with the role of the Epstein Barr Virus (EBV) for the developement of lymphatic neoplasias and solid tumors. Over 90% of the whole world population are infected with the Epstein Barr Virus but only a very low percentage of the infected individuals will develop EBV-associated malignancies. In order to elicidate the nature of this discrepancy investigations by **Dr. G. Niedobitek** and colleagues on healthy, chronically EBV-infected individuals aim to determine the site and mechanism of viral persistence and localize the site of viral replication.

Another field of carcinogenesis research in colorectal adenomas and carcinomas is investigated by **Dr. Th. Brabletz, Dr. A. Jung** and **Prof. Dr. Th. Kirchner**. The particular focus of this project is the role of ß-catenin in the development of the invasive phenotype in this group of epithelial tumors. Genomic analyses are further performed on gastric carcinomas and premalignant lesions of the gastric mucosa by **Dr. G. Niedobitek** and **Dr. A. Jung** to evaluate different pathways in the process of multistep carcinogenesis in the stomach.
**Prof. Dr. Th. Papadopoulos** and **Dr. A. Dimmler** are investigating the process of dissemination of carcinoma cells, which is an early event in the process of metastasis.

The project is focused on the establishment of new molecular biological techniques for the detection of disseminated carcinoma cells in bone marrow of patients with gastric or pulmonary adenocarcinomas. The basic technique applied is the quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR). The prognostic value and clinical relevance of detection of disseminated tumor cells by this technique is evaluated in clinical studies. These studies are performed in cooperation with the surgical clinic of the university.
Further studies in the institute are dealing with the molecular characterization of distinct groups of malignant tumors. Characterzation of the composition of the extracellular matrix in chondrosarcomas and other chondroid tumors (**Dr. Th. Aigner, Dr. D. Neureiter** and **Prof. Dr. Th. Kirchner**) and determination of accessory molecules on the cell surface of pulmonary adenocarcinomas (**Prof. Dr. Th. Papadopoulos**) are two examples of this type of investigations.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. K. K. Unni, MAYO-Foundation, Pathology, Rochester, Minnesota-USA

Prof. L.S. Young, Institute for Cancer Studies, University of Birmingham, Großbrittannien

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. med. G. Niedobitek*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ni 312/2-1)
Deutsche Forschungsgemeinschaft,Sonderforschungsbereich 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz"(Teilprojekt C10)
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung (Niedobitek/97)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. T. Papadopoulos*
Milded-Scheel-Stiftung (Antrag-Nr. 10-0982-Dä2)
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung (Papadopoulos/98)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Aigner, T., Dertinger, S., Belke, J., & Kirchner, T. (1996). Chondrocytic cell differentiation in clear cell chondrosarcoma. *Human Pathology, 27,* 1301-1305.

Aigner, T., Dertinger, S., Neureiter, D., & Kirchner, T. (1998). De-differentiated chondrosarcoma is not a "de-differentiated" chondrosarcoma. *Histopathology, 33,* 11-19.

Aigner, T., Dertinger, S., Vornehm, S.I., Dudhia, J., von der Mark, K., & Kirchner, T. (1997). Phenotypic diversity of neoplastic chondrocytes and extracellular matrix gene expression in cartilaginous neoplasms. *American Journal of Pathology, 150,* 2133-2141.

Aigner, T., Frischholz, S., Dertinger, S., Beier, F., Girkontaité, I., & von der Mark, K. (1997). Type X collagen expression and hypertrophic differentiation in chondrogenic neoplasms. *Histochemistry and Cell Biology, 107,* 435-440.

Aigner T., Neureiter D., Völker U., Belke J., Kirchner T. (1998). Epithelial-mesenchymal transdifferentiation and extracellular matrix gene expression in pleomorphic adenomas of the parotid salivary gland. *J. Pathol. 186:*178-85.

Baumann I., Nenninger R., Harms H., Zwierzina H., Wilms K., Feller A.C., Ter Meulen V., Muller-Hermelink H.K. (1996). Image analysis detects lineage-specific morphologic markers in leukemic blast cells. *Am J Clin Pathol 105:* 23-30

Betz C., Papadopoulos T., Buchwald J., Dämmrich J., Müller-Hermelink H.K. (1995). Surfactant protein gene expression in metastatic and micrometastatic pulmonary adenocarcinomas and other non-small cell lung carcinomas: detection by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Cancer Res. 55:* 4283-6.

Brabletz T., Jung A.; Kirchner T. (1998). Die Bedeutung von ß-Catenin bei der Entstehung kolorektaler Karzinome. In: *Ökosystem Darm VIII* (Herausg.: Kist M., Caspary W.F., Lentze M.J.) Springer Verlag, Berlin.

Brabletz T., Jung A., Hermann K., Günther K., Hohenberger W., Kirchner T. (1998). Nuclear overexpression of the oncoprotein beta-catenin in colorectal cancer is localized predominantly at the invasion front. *Pathol. Res. Pract. 194:* 701-4.

Günther K., Brabletz T., Kraus C., Dworak O., Reymond M.A., Jung A., Hohenberger W., Kirchner T., Köckerling F., Ballhausen W.G. (1998). Predictive value of nuclear beta-catenin expression for the occurrence of distant metastases in rectal cancer. *Dis. Colon Rectum 41:* 1256-61.

Herbst H., Samol J., Foss H.D., Raff T., Niedobitek G. (1997). Modulation of interleukin-6 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells by Epstein-Barr virus. *J. Pathol.182:* 299-306.

Hockel M., Schlenger K., Aral B., Mitze M., Schaffer U., Vaupel P. (1996). Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. *Cancer Res. 56:* 4509-15.

Kretschmer C., Murphy C., Biesinger B., Beckers J., Fickenscher H., Kirchner T., Fleckenstein B., Ruther U. (1996). A Herpes saimiri oncogene causing peripheral T-cell lymphoma in transgenic mice. *Oncogene 12:*1609-16.

Niedobitek G. (1996). The role of Epstein-Barr virus in the pathogenesis of Hodgkin's disease. *Ann. Oncol. 7 (Suppl.):* 11-7.

Niedobitek G. (1998). Epstein-Barr virus infection in the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma. *Pathologe 19:* 337-44.

Niedobitek G., Agathanggelou A., Nicholls J. (1996). Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of nasopharyngeal carcinoma: viral gene expression, tumour cell phenotype, and the role of the lymphoid stroma. *Semin. Cancer Biol. 7:* 165-74.

Niedobitek G., Kremmer E., Herbst H., Whitehead L., Dawson C.W., Niedobitek E., von Ostau C., Rooney N., Grasser F.A., Young L.S. (1997). Immunohistochemical detection of the Epstein-Barr virus-encoded latent membrane protein 2A in Hodgkin's disease and infectious mononucleosis. *Blood 90:*1664-72.

Niedobitek G., Mutimer D.J., Williams A., Whitehead L., Wilson P., Rooney N., Young L.S., Hubscher S.G. (1997). Epstein-Barr virus infection and malignant lymphomas in liver transplant recipients. *Int. J. Cancer 73:* 514-20.

Niedobitek G., Young L.S., Herbst H. (1997). Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of malignant lymphomas. *Cancer Surv. 30:*143-62.

Papadopoulos T. (1996). Detection of surfactant protein gene expression by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) identifies metastases and occult tumor spread of pulmonary adenocarcinomas. *Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 80:* LVII-LXI.

## Spezielle Pathologie des Knorpels

Der hyaline Gelenkknorpel stellt eine besondere Form des Bindegewebes mit einer hochspezialisierten extrazellulären Matrix dar. Die für die schmerzfreie Beweglichkeit der Gelenke entscheidenden Eigenschaften des Gelenkknorpels werden durch die spezifische biochemische Beschaffenheit dieser Matrix sichergestellt und durch die Gelenkknorpelzellen aufrecht erhalten. Insbesondere in einer immer älter werdenden Bevölkerung werden degenerative Erkrankungen des knorpeligen Bewegungsaparates von immer größerer Bedeutung für die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit der Bevölkerung.
Die Forschungsprojekte des Schwerpunktes **(Dr. Th. Aigner)** konzentrieren sich auf Alterationen der Knorpelmatrix sowie der Knorpelzellen im alternden und osteoarthrotisch degenerierten Gelenkknorpel. Hierzu werden neben der histomorphologischen Beurteilung etablierte Methoden der Lokalisation von Proteinenbestandteilen der Knorpelmatrix und in situ Analysen der Genexpression in den Knorpelzellen verwendet. Zudem werden differentielle Genexpressionsanalysen zur Etablierung neuer, für den Krankheitsprozess relevanter Gene eingesetzt.
Einen zweiten Schwerpunkt der Arbeiten stellen die Analysen knorpelbildender Neoplasien (**Dr. Th. Aigner,** and **Prof. Dr. Th. Kirchner**), insbesondere die verschiedenen Formen der

Chondrosarkome dar, die eine eigene Gruppe der Tumoren des Skelettsystems bilden. In einem von der Wilhelm-Sander-Stiftung geförderten Projekt wurde erstmals systematisch die Tumorzelldifferenzierung einer umfassenden Serie dieser teilweise sehr seltenen Tumoren in Kooperation mit der Mayo-Klinik (Rochester, USA) analysiert und damit die Basis für ein Verstehen der Biologie dieser Tumoren geschaffen.

## Pathology of the Cartilage

The hyaline articular cartilage represents a particular type of connective tissue with a highly specialized extracellular matrix. The properties of this matrix are essential for painless movement of the joints during life and depend on its specific biochemical structure and a balanced matrix turnover provided by the chondrocytes. Given the growing size of aged population degenerative joint disease gains an ever increasing improtance for life quality of the people. Rheumatic conditions, in particular osteoarthritis of the large joints, are in the center of the problem together with degenerative alterations of the (cartilagenous) intervertebral discs.
The research projects of **Dr. Th. Aigner** and colleagues focus both on alterations of the cartilage matrix as well as the chondrocytes, in aging and degenerating articular cartilage. Besides classical histomorphology, established methods such as localisation of gene expression products and gene expression levels in situ are also applied. Additionally gene expression profiling by differential display techniques is used in order to identify new, disease-related genes.
A second focus of the research is on the analysis of cartilage-forming skeletal neoplasms (**Dr. Th. Aigner** and **Prof. Dr. Th. Kirchner**) in particular the subvarieties of the chondrosarcomas which represent a specific group of skeletal neoplasms. A project supported by the Wilhelm-Sander-Stiftung and performed in cooperation with the MAYO-clinic in Rochester (Minnesota, USA) investigates for the first time on a systematic basis the tumor cell differentiation within these neoplasms in a comprehensive series of these tumors.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. M. Bayliss, Biochemistry, Royal Veterinary College, London, Großbritannien

Dr. A. Hall, Physiology, Edinburgh University, Großbritannien

Prof. Dr. K. E. Kuettner, Biochemistry, Rush-Presbitarian Medical Centre, Chicago, USA

Prof. Dr. R. Poole, Rheumatology, Montral, Kanada

Prof. Dr. L. Sandell, Experimental Orthopaedics, St. Louis, USA

Prof. Dr. K. K. Unni, MAYO-Foundation, Pathology, Rochester, Minnesota-USA

Dr. J. Urban, Physiology, Oxford University, Großbrittanien

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. med. T. Aigner:*
Robert Pfleger-Stiftung
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ai 20/1)
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen: "Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik und Therapie" (Teilprojekte B16 und D4)

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. med. T. Aigner, Prof. Dr. med. Th. Kirchner:*
Wilhelm Sander-Stiftung (Sachbeihilfe 96.050.1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Aigner, T., Dertinger, S., Belke, J., & Kirchner, T. (1996). Chondrocytic cell differentiation in clear cell chondrosarcoma. *Hum. Pathol. 27:* 1301-1305.

Aigner, T., Dertinger, S., Neureiter, D., & Kirchner, T. (1998). De-differentiated chondrosarcoma is not a "de-differentiated" chondrosarcoma. *Histopathol. 33:* 11-19.

Aigner, T., Dertinger, S., Vornehm, S.I., Dudhia, J., von der Mark, K., & Kirchner, T. (1997). Phenotypic diversity of neoplastic chondrocytes and extracellular matrix gene expression in cartilaginous neoplasms. *Am. J. Pathol. 150:* 2133-2141.

Aigner, T., & Dudhia, J. (1997). Phenotypic modulation of chondrocytes as a potential therapeutic target in osteoarthritis: a hypothesis. *Ann. Rheumat. Dis.156:* 287-291.

Aigner, T., Frischholz, S., Dertinger, S., Beier, F., Girkontaité, I., & von der Mark, K. (1997). Type X collagen expression and hypertrophic differentiation in chondrogenic neoplasms. *Histochem. Cell Biol. 107:* 435-440.

Aigner, T., Glückert, K., & von der Mark, K. (1997). Activation of fibrillar collagen synthesis and phenotypic modulation of chondrocytes in early human osteoarthritic cartilage lesions. *Osteoarthritis Cartilage 5:* 183-189.

Aigner, T., Greskötter, K.-R., Fairbank, J.C.T., von der Mark, K., & Urban, J. (1998). Variation with age in the pattern of type X collagen expression in normal and scoliotic human intervertebral discs. *Calcif. Tissue Int. 63:* 263-268.

Aigner, T., Vornehm, S.I., Zeiler, G., Dudhia, J., von der Mark, K., & Bayliss, M.T. (1997). Suppression of cartilage matrix gene expression in upper zone chondrocytes of osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum. 40:* 562-569.

Dürr, J., Lammi, P., Goodman, S., Aigner, T., & von der Mark, K. (1996). Identification and immunolocalization of laminin in cartilage. *Exp. Cell Res. 222:* 225-233.

Girkontaité, I., Frischholz, S., Lammi, P., Wagner, K., Swoboda, B., Aigner, T., & von der Mark, K. (1996). Immunolocalization of type X collagen in normal fetal and adult osteoarthritic cartilage with monoclonal antibodies. *Matrix Biol. 15:* 231-238.

Hambach, L., Neureiter, D., Zeiler, G., Kirchner, T., & Aigner, T. (1998). Severe disturbance of the distribution and expression of type VI collagen chains in osteoarthritic articular cartilage. *Arthritis Rheum. 41:* 986-997.

Vornehm, S.I., Dudhia, J., von der Mark, K., & Aigner, T. (1996). Expression of collagen types IX and XI as well as other major cartilage matrix components by human fetal chondrocytes in vivo. *Matrix Biol. 15:* 91-98.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Christian Wittekind

Berufung auf die C4-Professur für Pathologie an der Universität Leipzig (21.05.1996)

Prof. Werner Paulus

Berufung auf die C4-Professur für Neuropathologie an der Universität Münster (01.04.1998)

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. Gerald Niedobitek: Die Epstein-Barr-Virusinfektion in der Pathogenese von Nasopharynxkarzinomen. Antrittsvorlesung: 28.08.1998.

Priv.-Doz. Dr. Thomas Brabletz: Transkriptionale Regulation T-Zell-spezifischer Gene als Grundlage der normalen und pathologischen Lymphoproliferation. Antrittsvorlesung: 12.01.1999

**Dissertationen / Doctorate theses**

Dröder Stefanie, cand. med.: Degenerative Veränderungen von Bandscheiben der Halswirbelsäule in histochemischer und morphologischer Darstellung. (05.11.98)

Fruth Irmgard, cand. med.: Die Histomorphologie degenerativer Veränderungen der lumbalen Bandscheiben im Vergleich zu den Befunden von Discographie und Kernspintomographie. (14.07.98)

Fürst Sabine, cand. med.: Imagezytophotometrische Untersuchungen beim experimentellen Prostatakarzinom unter besonderer Berücksichtigung des Therapieeinflußes. (13.03.96)

Hahn Helmut, cand. med.: Prognostische Bedeutung von PCNA, MIB1, p53 und AgNOR beim Nierenzellkarzinom. (30.07.97)

Hoffmann Michael, cand. med.: Einzellzytophotometrische und immunhistochemische Untersuchungen mit dem Proliferationsmarker MIB 1 am Nierenzellkarzinom des Menschen. (20.03.96)

Karnahl Kerstin, dipl. med.: Untersuchungen zur Qualität der histologischen Differentialdiagnostik der Enterocolitiden (29.03.96)

Link Marion geb. Kirsch, cand. med.: Über die Bedeutung und Zuverlässigkeit der intraoperativen pathologisch-anatomischen Diagnostik. (01.12.98)

Kühn Brigitte cand. med.: Die Magenschleimhaut im bioptischen Untersuchungsgut. Analyse von 1076 Fällen. – Literaturübersicht. (19.06.96)

Schönharl Katja, cand. med.: Zusammenhänge zwischen AgNORs und pathohistologischen Parametern beim kolorekrtalen Karzinom. (04.02.97)

Strauß Martin, cand med.: Zum Quecksilbergehalt menschlicher Organe eine analytisch-statistische Untersuchung Verstorbener aus dem Raum Leipzig 1990. (13.03.96)

Wibiral Jaqueline, cand. med.: DNA-Zytometrie und Morphometrie des Oberflächenepithels der Magenschleimhaut bei Normalbefund, Gastritis, Dysplasie und Karzinom. (23.01.97)

Zöller Thomas, cand. med.: Beitrag zur DNA-Cytophotometrie des Coloncarcinoms. Einzelcytophotometrische Untersuchungen an Coloncarcinomen und –adenomen. (30.01.97)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Thomas Kirchner
Präsidium des medizinischen Fakultätentags der Bundesrepublik Deutschland
Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP)
Sprecher der Arbeitsgemeinschaft "Gastrointestinale Pathologie" der Deutschen Gesellschaft für Pathologie
Advisory Council of the European Society of Pathology
Executive Editor "Pathology in Research and Practice"
Editorial Board "Virchows Archiv"

Prof. Dr. Hans-Jürgen Pesch
Präsident der Deutschen Gesellschaft für Umwelt- und Humantoxikologie (DGUHT)
Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Osteologie (DGO)
Editorial Board "Osteologie"

PD. Dr. Gerald Niedobitek
Editorial Board "Journal of Pathology"

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Priv.-Doz.Dr. Thomas Papadopoulos

Verleihung des Rudolf-Virchow-Preises der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (Mai 1996)

Priv.-Doz. Dr. Gerald Niedobitek

Verleihung des Ria Freifrau von Fritsch-Preises (11. Juli 1998)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Organisation der Tagungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie

Internationale Akademie für Pathologie (IAP): Fortbildungsthema: Thymus-Pathologie. Bonn, 21/22.02.1997

Workshop desArbeitskreises Experimentelle Osteologie der Deutschen Gesellschaft für Osteologie. Erlangen, 5/6.11.1998

Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung "Osteoporose". Erlangen, 7.11.1998

Kolloquium der Deutschen Gesellschaft für Umwelt- und Humantoxikologie (DGUHT). Würzburg, 19/20.06.98

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Nordbayerisches Pathologen-Treffen (Berufsverband Deutscher Pathologen e.V.)

Regelmäßige klinisch-pathologische Demonstrationen zu Themen der pathologisch-anatomischen Diagnostik und Obduktionspathologie.

Die Veranstaltungen finden wöchentlich üblicherweise Freitag nachmittags während des Semesters statt.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Elektronenmikroskop (, Modell EM 109; Zeiss)

UV-Laser Mikrodissektionsgerät (Version 2.3; SL Microtest GmbH)

DNS-Sequenzierautomat (Modell 4000; Li-Cor)

"Real Time"-PCR-Gerät (Sequence Detection System, ABI prism 7700; PE Applied Biosystems)

# Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene
# Lehrstuhl für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie

## Institute for Clinical Microbiology, Immunology, and Hygienics
## Chair for Hygienics and Medical Microbiology

**Wasserturmstraße 3/5, 91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22552**
**Fax: ++499131/85-22573**
**E-Mail: roellinghoff@microbio.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Frau Christine Kubik**
**Tel.: ++499131/85-22281**
**Fax: ++499131/85-22573**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Röllinghoff, Martin<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | roellinghoff | 22551 |
| Beuscher, Horst-Ulrich | Prof. Dr. rer.nat. | beuscher | 22650 |
| Bogdan, Christian | Prof. Dr. med. | christian.bogdan | 22647 |
| Gessner, André | Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer.nat. | gessner | 22580 |
| Lohoff, Michael | Prof. Dr. med. | lohoff | 23640 |
| Solbach, Werner | Prof. Dr. med. | seit 4/97 in Lübeck | 0451-500-2800 |
| Körner, Heinrich | Dr. rer.nat. | heinrich.koerner | 22665 |
| Schröppel, Klaus | Dr. med. | klaus.schroeppel | 22577 |
| Stenger, Steffen | Dr. med. | steffen.stenger | 23647 |
| Schoerner, Christoph | Dipl. chem. Dr. med. | schoerner | 22583 |

### Forschungsschwerpunkte

- Regulation der Immunantwort bei parasitären Infektionen und Sproßpilzerkrankungen (Leishmania major, Candida albicans)
- Analyse der Immunantwort bei bakteriellen Infektionen (Borrelia burgdorferi, Helicobacter pylori, Mycobacterium tuberculosis, Yersinia spp.)
- Funktionen und Signaltransduktion von Zytokinen und Chemokinen
- Kliniknahe Forschung für die bakteriologische und parasitologische Diagnostik

### Research Focus

- Regulation of the immune response in parasitic and yeast infections (Leishmania major, Candida albicans)
- Analysis of the immune response in bacterial infections (Borrelia burgdorferi, Helicobacter pylori, Mycobacterium tuberculosis, Yersinia spp.)
- Function and signal transduction of cytokines and chemokines
- Research in the area of microbiological diagnostics

## Immunantwort bei parasitären Infektionen

Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit verschiedenen Aspekten der Infektabwehr im Modell der kutanen Leishmaniose der Maus. Wichtige Forschungsschwerpunkte sind dabei die Analyse der Abwehrmechanismen, die während der ersten 48 Stunden einer lokalen Leishmanien-Infektion ablaufen (**Prof. Dr. W. Solbach**), die Identifizierung von Signalen, Transkriptionsfaktoren und Markermolekülen bei der Th1/Th2 Differenzierung (**Prof. Dr. M. Lohoff**), die Untersuchung des Effektes eines eingeschränkten T-Zell-Repertoires bei der *L. major*-Infektion in vivo mittels einer T-Zell-Rezeptor-transgenen Maus (**Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner**), sowie die Aktivierung und Deaktivierung von Makrophagen unter besonderer Berücksichtigung der Funktion und Expressionskontrolle der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase (**Prof. Dr. C. Bogdan**).
Eine weitere Arbeitsgruppe ist an der Interaktion von *Candida albicans* mit Makrophagen und deren Einfluß auf die Abtötung der Pilzzellen und die Apoptose der Wirtszellen interessiert (**Dr. K. Schröppel**).

## Immune response to parasites

Several laboratories of the institute focus on different aspects of the immune response in the model of murine cutaneous leishmaniosis. Main topics are the analysis of the antileishmanial defense mechanisms during the first 48 hours of a local cutaneous infection (**Prof. Dr. W. Solbach**), the identification of signals, transcription factors and of marker molecules relevant for the differentiation of Th1- and Th2- cells (**Prof. Dr. M. Lohoff**), the characterization of the effect of a limited T-cell receptor repertoire in response to *L. major*-infection as tested in a T cell-receptor transgenic mouse (**Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner**), and the activation and deactivation of macrophages with particular emphasis on the function and expression of the inducible nitric oxide synthase (**Prof. Dr. C. Bogdan**).
Another group is interested in the interactions of *Candida albicans* with macrophages and their effect on the killing of yeast cells and the apoptosis of the host cells (**Dr. K. Schröppel**).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Richard Bucala, The Picower Institute for Medical Research, Manhasset, New York, USA

Dr. C. Csank, National Research Council, Canada

Prof. Dr. Roger G. Deeley, Cancer research Laboratories, Kingston, Canada

Dr. Larry Keefer, National Cancer Institute, Bethesda. USA

Dr. Pam Manning, Searle Monsanto Co., St. Louis, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. W. Solbach*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 263:
"Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität
(Teilprojekt A1)

*Projektleiter/Principal Investigator*: *Prof. Dr. M. Lohoff*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 263:
"Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität
(Teilprojekt A 3)

*Projektleiter/Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ge 671/6-1)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 263:
"Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität
(Teilprojekt A 6)

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. C. Bogdan*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Bo 996/2-1)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 263:
"Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität
(Teilprojekt A 5)
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (Teilprojekt C2)

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. K. Schröppel*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Schr 450/3-1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Blank C., Bogdan C., Bauer C., Erb K., Moll H. (1996). Murine epidermal Langerhans cells do not express inducible nitric oxide synthase. Eur. J. Immunol. 26 : 792-796.

Bogdan C., Gessner A., Solbach W., Röllinghoff M. (1996). Invasion, control and persistence of Leishmania parasites. Curr. Opin. Immunol. 8 : 517-525.

Bogdan C., Röllinghoff M. (1996). The impact of the type 1 and type 2 T helper cell concept on novel vaccine design with emphasis on protection against Leishmania parasites. In: S.H.E. Kaufmann (Hrsg): Concepts in Vaccine Development. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 205-242.

Hoerauf A., Röllinghoff M., Solbach W. (1996). Co-transfer of B cells converts resistance into susceptibility in T cell-reconstituted, Leishmania major-resistant C.B-17 scid mice by a non-cognate mechanisms. Int. Immunol. 8 : 1569-1575.

Huber M., Rutherford A., Meister W., Weiss A., Röllinghoff M., Lohoff M.(1996). TCR- and IL-1-mediated co-stimulation reveals an IL-4-independent way of Th2 cell proliferation. Int. Immunol. 8 : 1257-1263.

Solbach W., Laskay T. (1996). Evasion strategies of Leishmania. In: Tapia, F. (Hrsg): Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cutaneous leishmaniasis.
Springer, Heidelberg, pp. 25-47.

Stenger S., Donhauser N., Thüring H., Röllinghoff M., Bogdan C. (1996). Reactivation of latent leishmaniasis by inhibition of inducible nitric oxide synthase. J. Exp. Med. 183 : 1501-1514.

Bogdan C. (1997). Of Microbes, Macrophages and Nitric Oxide. Behring Inst. Mitt. 99 : 58-72.

Hoerauf A., Rascher Ch., Bang R., Pahl A., Solbach W., Brune K., Röllinghoff M., Bang H. (1997). Host cell cyclophilin is important for the intracellular replication of Leishmania major. Molecular Microbiology 24 : 421-429.

Laskay T., Wittmann I., Diefenbach A. Röllinghoff M., Solbach W. (1997). Control of Leishmania major infection in BALB/c mice by inhibition of early lymphocyte entry into peripheral lymph nodes. J. Immunol. 158 : 1246 - 1253.

Laskay T., Wittmann I., Diefenbach A., Röllinghoff M., Solbach W. (1997). In vivo blocking of L-selectin rescues BALB/c mice from fatal Leishmania major infection. Immunology Letters 57 : 89-91.

Röllinghoff M. (1997). Immunity, components of the immune system and immune response. Biologicals 25 : 165-168.

Weiss A., Waiser J., Serfling E., Nebl G., Samstag Y., Gessner A., Röllinghoff M., Lohoff M. (1997). A dominant mechanism coordinately suppresses the expression of Th2-lymphokines. Int. Immunol. 9 :1347-1353.

Bogdan, C: Leishmaniose: Prinzipien der Immunantwort und Funktion von Stickstoffmonoxid. (1998) Berl. Münch. Tierärztl. Wschr. 111 : 409-414

Bogdan, C.: The multiplex function of nitric oxide in (auto)immunity. (1998) J. Exp. Med. 187 : 1361-1365

Bogdan, C., Röllinghoff, M.: The immune response to Leishmania: mechanisms of parasite control and evasion (1998) Int. J. Parasitol. 28 : 121-134.

Bogdan C., Röllinghoff, M., Diefenbach, A.: Nitric oxide in Leishmaniosis: from antimicrobial activity to immunoregulation. In: Fang, F. (Ed.) Nitric Oxide and Infection, New York: Plenum Publ. Corp. (1998)

Huber, M., Timms, E., Mak, T.W., Röllinghoff, M., Lohoff, M.: Effective and long-lasting immunity against the parasite Leishmania major in CD8-deficient mice (1998)
Infect. Immun. 66 : 3968-3970.

Lohoff, M., Gessner, A., Bogdan C., Röllinghoff, M.: The Th1/Th2 paradigm and experimental murine leishmaniasis. (1998) Int. Arch. Allergy Immunol. 115 : 191-202.

Rittig, M.G., Schröppel, K., Seack, K.-H., Sander, U., N'Diaye, E.-N., Maridonneau-Parini, I., Solbach, W., Bogdan C.: Coiling phagocytosis of trypanosomatids and fungal cells. (1998) Infect. Immun. 66 : 4331-4339

## Immunantwort bei bakteriellen Infektionen

Am Institut wird die Immunantwort bei insgesamt 4 verschiedenen bakteriellen Infektionen studiert. Im Modell der experimentellen Yersiniose geht es um die Erforschung von *Yersinia enterocolitica*-Produkten, welche die Produktion von Tumor-Nekrose-Faktor- während der Infektion hemmen und dadurch das Überleben eines Erregers von Darminfektionen in vivo ermöglichen (**Prof. Dr. H.-U. Beuscher**). Die Immunpathogenese der Infektion mit *Helicobacter pylori*, welche beim Menschen zu einer chronischen Gastritis, zu Ulcera duodeni und zu einem erhöhten Magenkarzinom-Risiko führt, wird in einem Mausinfektionsmodell und an Magenbiopsien von Patienten untersucht (**Dr. F. Sommer, Prof. Dr. M. Lohoff, Prof. Dr. M. Röllinghoff**). Chronische Infektionsverläufe finden sich auch bei der Borreliose. Die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner und Prof. Dr. M. Röllinghoff** geht dabei der Frage nach, welche Rolle Interleukin-4, der Transkriptionsfaktor STAT6 und Prostaglandine bei einer protektiven Immunantwort gegen *Borrelia burgdorferi* spielen. Die Immunologie der Tuberkulose, der weltweit häufigsten tödlichen Infektionserkrankung, wird in der Gruppe von **Dr. S. Stenger** erforscht. Hauptthemen sind die funktionelle Charakterisierung der humanen T-Zell-Antwort in der Lunge sowie die Analyse der Interaktion von *Mycobacterium tuberculosis* mit dendritischen Zellen, die sowohl als Wirtszelle als auch als Effektorzelle für die Bakterien dienen können.

## Immune response to bacteria

At the institute the immune response to four different bacterial pathogens is investigated. In the model of experimental yersiniosis products of *Y.enterocolitica* are analysed, which inhibit the production of tumor necrosis factor during the course of the infection and thereby support the survival of the bacteria in the intestine (**Prof. Dr. H. U Beuscher**). The immunopathogenesis of *the Helicobacter pylori* infection, which in man leads to chronic gastritis, duodenal ulcers and an increased high risk for gastric cancer, is studied in a mouse model as well as with gastric biopsies obtained from patients (**Dr. F. Sommer, Prof. Dr. M. Lohoff, Prof. Dr. M. Röllinghoff**). Chronic courses of disease are also observed in borreliosis. **Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner and Prof. Dr. M. Röllinghoff** analyse the role of Interleukin 4, the transcription factor STAT6 and of prostaglandins in the protective immune response to *Borrelia burgdorferi.*
The immune response in tuberculosis, the most common bacterial infection worldwide, is studied in the group of **Dr. S. Stenger**. His main interests are the functional characterization of the human T cell response in the lung as well as the analysis of the interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with dendritic cells which function both as host and effector cells in tuberculosis.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Ion Gresser, Centre National de la Recherche Scientifique, Villejuif, France

Prof. Michael J. Grusby, Harvard School of Public Health, Boston, USA

Prof. Günter Weiss, Medizinische Klinik, Universität Innsbruck, Österreich

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. H.-U Beuscher*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Be 1005/7-1 u. /7-2)

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. M. Lohoff/ Dr. F. Sommer/ Prof. Dr. M. Röllinghoff*
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (Teilprojekt A 4)

*Projektleiter/Principal Investigator: Priv.-Doz.Dr.Dr.A.Gessner/Prof. Dr. M. Röllinghoff*
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (Teilprojekt A 2)

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. S. Stenger*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (St 925/1-1)
BMBF – Stipendienprogramm Infektionsforschung

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Beuscher H.U., Burdack S., Röllinghoff M.: (1997). Bacterial cytokine antagonists encoded by pathogenic yersiniae. Behring Inst. Mitt. 98 : 240-248.

Burdack S., Schmidt A., Knieschies E., Röllinghoff M., Beuscher H.U. (1997). Tumor necrosis factor-? expression induced by anti-YopB antibodies coincides with protection against Yersinia enterocolitica infection in mice. Med. Microbiol. Immunol. 185 : 223-229.

Csank C., Makris C., Meloche S., Schröppel K., Röllinghoff M., Dignard D., Thomas D.Y., Whiteway M. (1997). Derepressed hyphal growth and reduced virulence in a VH1 family-related protein phosphatase mutant of the human pathogen Candida albicans. Mol. Biol. Cell 8 : 2539-2551.

Weiss G., Bogdan C., Jentze M.W. (1997). Pathways for the regulation of macrophage iron metabolism in the anti-inflammatory cytokines IL-4 and Il-13. J. Immunol. 158 : 420-425.

Hoerauf, A., Hammer, St., Müller-Myhsok, B., Rupprecht, H.: Intra-abdominal Candida infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. (1998) Crit. Care Med. 26 : 2010-2015.

Schümann, J., Angermüller, S., Bang, R., Lohoff, M., Tiegs, G.: Acute hepatotoxicity of Pseudomonas aeruginosa exotoxin A in mice depends on T cells and tumor necrosis factor. (1998) J. Immunol. 161 : 5745-5754.

Sommer, F., Faller, G., Konturek, P., Kirchner, Th., Hahn, E.G., Zeus, J., Röllinghoff, M., Lohoff, M.: Antrum- and corpus mucosa-infiltrating CD4+ lymphocytes in Helicobacter pylori gastritis display a Th1 phenotype. Infect. Immun. 66 : 5543-5546.

Stenger, S., Hanson, D.A., Teitelbaum, R., Dewan, P., Niazi, K.R., Froelich, Ch. J., Ganz, T., Thoma-Uszynski, S., Melián, A., Bogdan, Ch., Porcelli, S.A., Bloom, B.R., Krensky, A.M., Modlin, R.L.: An antimicrobial activity of cytolytic T cells mediated by granulysin. (1998) Science 282 : 121 - 125

Stenger, S., Modlin, R.L.: Cytotoxic T cell responses to intracellular pathogens. (1998)

Curr. Opin. Immunol. 10 : 471-477.

## Zytokine, Chemokine und Signaltransduktion

Über die genannten Infektionsmodelle hinaus beschäftigen sich eine Reihe von Arbeitsgruppen am Institut mit grundlegenden molekularen Aspekten der intrazellulären Signaltransduktion und der Funktion von löslichen Mediatoren. Untersucht werden in dieser Hinsicht u.a. der Interleukin-4 Rezeptor und die Gamma-Kette der Typ I Rezeptor-Superfamilie (**Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner**), der Interleukin-1 Rezeptor (**Prof. Dr. H.-U. Beuscher**), und die Funktion von Stickstoffmonoxid bei der Interleukin-12 und Interferon /-Signaltransduktion (**Prof. Dr. C. Bogdan**). Die Gruppe von **Dr. H. Körner** befaßt sich mit der Rolle von Chemokinen bei der Tumor-Nekrose-Faktor-abhängigen Zellwanderung unter normalen und Infektionsbedingungen.

## Cytokines, chemokines, signal transduction

Several research groups are involved in the molecular analysis of principal aspects of intracellular signal transduction and the function of soluble mediators. Examples of interest are the interleukin 4 receptor and the common -chain of the type 1 receptor superfamily (**Priv.-Doz. Dr. Dr. A. Gessner**), the interleukin-1 receptor (**Prof. Dr. H. U. Beuscher**), and the effects of NO in interleukin 12- and interferon /-signal transduction (**Prof. Dr. C. Bogdan**). The group of **Dr. H. Körner** studies the role of chemokines in tumor necrosis factor--dependent cell migration under normal conditions and in infections.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Dave Ferrick, Rigel Pharmaceuticals, Sunnyvale, CA, USA

Prof. Dr. T.W. Mak, Amgen Institute, University of Toronto, Toronto, Kanada

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. H.-U. Beuscher*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 263: "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung auf Autoimmunität " (Teilprojekt B 1)

*Projekleiter/Principal Investigator: Dr. H. Körner*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ko 1315/3-1)

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. M. Lohoff*
Johannes und Frieda Marohn – Stiftung (LO/96)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Bacher M., Metz Ch.N., Calandra Th., Mayer K., Chesney J., Lohoff M., Gemsa D., Donnelly Th., Bucala R. (1996). An essential regulatory role for macrophage migration inhibitory factor in T-cell activation. Proc. Natl. Acad. Sci. 93 : 7849-7854.

Kopf M., Brombacher F., Köhler G., Kienzle G., Widmann K.-H., Lefrang K., Humborg C., Ledermann B., Solbach W. (1996). IL-4-deficient Balb/c mice resist infection with Leishmania major. J. Exp. Med. 184 : 1127-1136.

Bogdan C., Thüring H., Dlaska M., Röllinghoff M., Weiss G. (1997). Mechanism of suppression of macrophage nitric oxide release by IL-13. J. Immunol. 159 : 4506-4513.

Lohoff M., Ferrick D., Mittrücker H.-W., Duncan G.S., Bischof S., Röllinghoff M., Mak T.W. (1997). Interferon regulatory factor-1 is required for a T helper 1 immune response in vivo. Immunity 6 : 681-689.

Mischke R., Gessner A., Kapurniotu A. Jüttner S., Kleemann R., Brunner H., Bernhagen J. (1997). Structure activity studies of the cytokine macrophage migration inhibitory factor (MIF) reveal a critical role for its carboxy terminus. FEBS Letters 414 : 226-232.

Schulte T., Kurrle R., Röllinghoff M., Gessner A. (1997). Moleculare characterization and functional analyses of murine Interleukin-4 receptor allotypes.J. Exp. Med. 186 : 1419-1429

Diefenbach, A., Schindler, H., Donhauser, N., Lorenz, E., Laskay, T., MacMicking, J., Röllinghoff, M., Gresser, I., Bogdan. C.: Type 1 interferon (IFN-?/?) and type 2 nitric oxide synthase regulate the innate immune response to a protozoan parasite. (1998)

Immunity 8 : 77-87

Huber, M., Beuscher, H.U., Rohwer, P., Kurrle, R., Röllinghoff, M., Lohoff, M.: Costimulation via TCR and IL-1R reveals a novel IL-1-mediated autocrine pathway of T helper type 2 cell proliferation. (1998) J. Immunol. 160 : 4242-4247.

Jüttner, S., Bernhagen, J., Metz, C.N., Röllinghoff, M., Bucala, R., Gessner, A.:

Migration inhibitory factor (MIF) induces killing of Leishmania major by macrophages: dependence on reactive nitrogen intermediates and endogenous TNF-. (1998)

J. Immunol. 161 : 2383-2390.

Kleemann, R., Kapurniotu, A., Frank, R.W., Gessner, A., Mischke, R., Flieger, O., Jüttner, S., Brunner, H., Bernhagen, J.: Disulfide analysis reveals a role for macrophage migration inhibitory factor (MIF) as thiol-protein oxidoreductase. (1998)

J. Mol. Biol. 280 : 65-102.

Lohoff, M., Prechtl, S., Sommer, F., Röllinghoff, M., Schmitt, E., Gradehandt, G., Rohwer, P. Stride, B.D., Cole, S.P.C., Deeley, R.F.: A multidrug-resistance protein (MRP)-like transmembrane pump is highly expressed by resting murine T helper (Th)2, but not Th1 cells, and is induced to equal expression levels in Th1 and Th2 cells after antigenic stimulation in vivo. (1998) J. Clin. Invest. 3 : 703-710.

Mischke, R., Gessner, A., Kapurniotu, A., Jüttner, S., Kleemann, R., Brunner, H., Bernhagen, J.: Structure activity studies of the cytokine macrophage migration inhibitory facor (MIF) reveal a critical role for its carboxy terminus. (1998) FEBS Letters 414 : 226-232.

Schindler, H., Diefenbach, A., Röllinghoff, M., Bogdan C.: IFN- inhibits the production of latent transforming growth factor-1 by mouse inflammatory macrophages. (1998)

Eur. J. Immunol. 28 : 1181-1188

## Kliniknahe Forschung auf dem Gebiet der Mikrobiologischen Diagnostik

In den mikrobiologisch-diagnostischen Laboratorien des Instituts (Leitung: **OA Dr. Dipl. Chem. C. Schoerner**) werden neben den diagnostischen Routineaufgaben im Bereich der Bakteriologie, Serologie und Parasitologie mehrere Forschungsprojekte bearbeitet, die auf eine verbesserte Diagnostik bekannter Infektionserkrankungen oder auf die Etablierung von Methoden zur Erkennung "neuer" Infektionen hinzielen. Zu den derzeit besonders untersuchten Erregern zählen *Clostridium difficile* (dem Erreger der antibiotika-assoziierten Diarrhoe und Colitis), *Borrelia burgdorferi* (dem Erreger der Lyme-Erkrankung), *Chlamydia pneumoniae* (ein Verursacher atypischer Pneumonien, welcher möglicherweise auch an der Pathogenese der Arteriosklerose beteiligt ist) und *Ehrlichia spp.* (eine Gruppe von Bakterien, welche durch Zecken übertragen werden und eine Vielzahl von Krankheitsbilder auslösen kann) (**Dr. M. Ünsal, Dr. B. Baumgarten, Priv.-Doz. Dr. Dr. Gessner, Prof. Dr. C. Bogdan, Prof. Dr. M. Röllinghoff, Dr. C. Schoerner**).

## Research activities in clinical microbiology and infectious diseases

The microbiology laboratories of the institute (**OA Dr. Dipl.-Chem. C. Schoerner**) not only provide the routine diagnostic services in bacteriology, serology and parasitology for all clinical departments of the university, but are also involved in several research projects that aim to improve the diagnostic procedures for known infections and to establish methods for the detection of newly emerged diseases. The current focus is on *Clostridium difficile*, the microbial cause of antibiotic-associated diarrhoea and colitis, *Borrelia burgdorferi*, the agent of lyme disease, *Chlamydia pneumoniae*, a frequent cause of atypical pneumonia and perhaps also involved in the pathogenesis of arteriosclerosis, and *Ehrlichia spp.*, a group of bacteria that is transmitted by ticks and can lead to a variety disease states (**Dr. M. Ünsal, Dr. B. Baumgarten, Priv.-Doz. Dr. Dr. Gessner, Prof. Dr. C. Bogdan, Prof. Dr. M. Röllinghoff, Dr. C. Schoerner).**

**Finanzierung / Funding**

Friedrich Alexander Universität Erlangen

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Bogdan C., Kern P., Richter E., Tannapfel A., Rüsch-Gerdes S., Kirchner T., Solbach W. (1997). Systemic infection with Mycobacterium genavense following immunosuppressive therapy in a patient who was seronegative for human immunodeficiency virus. Clin. Infect. Dis. 24 : 1245 - 1247.

Schoerner Ch. (1997). Qualitätsmanagement in medizinischen Laboratorien - Akkreditierung medizinischer Laboratorien. Hygiene und Mikrobiologie 1 : 13-17.

Kändler, C., Fischer, E., Kandler, M., Schoerner, C., Harms, D.: Pseudomonassepsis mit bilateraler Nebennierenblutung bei einem 14 Tage altem Frühgeborenen. (1998)

Monatsschr. Kinderheilkd. 146 : 766-768.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. Werner Solbach
auf die C4-Professur für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene an die Universität Lübeck (01.04.1997)

Prof. Dr. Christian Bogdan
auf die C3-Professur für Klinische Mikrobiologie an der Universität Erlangen (01.11.1997)

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. André Gessner: Zytokine und ihre Rezeptoren bei Infektionserkrankungen
Antrittsvorlesung: 21.02.1997

**Dissertationen / Doctorate theses**

Carsten Schmidt-Weber, Dipl.-Biol.: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus von Anti-T-Zell- und Anti-Makrophagen-Therapeutika in der Adjuvansarthritis der Ratte (1996)

Angela Weiss, Dipl.-Biol.: Ein neuartiger Mechanismus zur gemeinsamen Regulation der Synthese von Interleukin (IL)-4, IL-5 und IL-6 (1996)

Horst Blum, Dipl.-Biol.: Expression und biologische Funktion der löslichen Formen von Interleukin-4-Rezeptor Komponenten (1996)

Jürgen Dingfelder, cand.med.: Untersuchungen zur Beteiligung von /-T-Lymphozyten an der Infektabwehr bei der experimentellen Leishmaniasis der Maus (1997)

Andreas Diefenbach, cand.med.: Regulation der Parasitenausbreitung bei der murinen Leishmania major-Infektion (1997)

Müzyyen Ünsal, cand.med.: Molekularbiologische Diagnostik darmpathogener Keime anhand der Beispiele enterohämorrhagische Escherichia coli und Clostridium difficile (1997)

Heike Thüring, Dipl.-Biol.: Regulation der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) bei der murinen kutanen Leishmaniose in vivo und in Maus-Makrophagen in vitro (1997)

Magda Huber, Dipl.-Biol.: Die Bedeutung kostimulatorischer Signale für die Aktivierung von Th1- und Th2-Zellen (1997)

Thomas Schulte, Dipl.-Biol.: Molekulare Charakterisierung und Untersuchungen zur Funktion des murinen Interleukin-4 Rezeptors und seines Allotyps (1997)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. Christian Bogdan:
Förderpreis der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (1995)
Hygiene-Preis der Schülke-Stiftung (1997)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. M. Röllinghoff:
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie, past president
Deutsche Gesellschaft für Parasitologie
British Society for Immunology
European Society of Clinical Microbiology
American Society for Microbiology
New York Academy of Sciences
Vorsitzender des Fachausschusses für Theoretische Medizin der DFG
Wiss. Beirat der GBF, Braunschweig
Wiss. Beirat des Infektionszentrum, Würzburg
Wiss. Beirat des Paul-Ehrlich-Instituts, Langen
Wiss. Beirat der Robert Koch-Stiftung, Berlin
Ständige Impfkommission Robert Koch-Institut, Berlin
Councilor of the International Union of Immunological Societies
Editorial Board "European Journal of Immunology", "Immunological Letters", "Immunobiology", "Int. Archives of Allergy and Immunology", "Zentralblatt für Bakteriologie"

Prof. Dr. H.U. Beuscher:
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie
Verein für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie
American Association of Immunologists
Biochemical Society (GB)

Prof. Dr. Ch. Bogdan:
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie
Deutsche Gesellschaft für Parasitologie
Gesellschaft für NO-Forschung
Editorial Board "The Journal of Experimental Medicine"

Prof. Dr. M. Lohoff:
Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie
Deutsche Gesellschaft für Immunologie
Deutsche Gesellschaft für Parasitologie
Deutsche Tropenmedizinische Gesellschaft

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Internationales Symposium des DFG-Sonderforschungsbereichs 263 "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität" 1998

Th1-/Th2-Zell-Forschung in Deutschland 1997 / 1998

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Becton Dickinson FACS Scan

Konfokales Lasermikroskop Leica

# Institut für Klinische und Molekulare Virologie
# Lehrstuhl für Klinische Virologie

## Institute for Clinical and Molecular Virology
## Chair for Clinical Virology

**Schloßgarten 4, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-23563**
**Fax: ++499131/85-22101**
**http://www.virologie.uni-erlangen.de**
**E-Mail: fleckenstein@viro.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr. rer. nat. Monika Gröne**
**Tel.: ++499131/85-25790**
**Fax: ++499131/85-22101**
**E-Mail: magroene@viro.med.uni-erlangen.de**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon | |
|---|---|---|---|---|
| Fleckenstein, Bernhard<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | fleckenstein | Lab. 2763, | Off. 3563 |
| Hauber, Joachim | Prof. Dr. rer. nat. | jmhauber | Lab. 2103, | Off. 6182 |
| Mach, Michael | Prof. Dr. rer. nat. | mlmach | Lab. 2107, | Off. 2487 |
| Plachter, Bodo | Prof. Dr. med. | seit 3/96 in Mainz | (06131) 17 36 52 | |
| Stamminger, Thomas | Prof. Dr. med. | tsstammi | Lab. 2100, | Off. 6783 |
| Biesinger, Brigitte | Priv.-Doz. Dr. med. | bebiesin | Lab. 2678, | Off. 3786 |
| Baur, Andreas | Priv.-Doz. Dr. med. | asbaur | Lab. 2106, | Off. 6784 |
| Fickenscher, Helmut | Priv.-Doz. Dr. med. | helmutfr | Lab. 6495, | Off. 3786 |
| Grassmann, Ralph | Priv.-Doz. Dr. rer. nat. | grassmann | Lab. 3013, | Off.6784 |
| Iftner, Thomas | Priv.-Doz. Dr. rer. nat. | seit 10/97 in Tübingen | (07071) 2980 246 | |
| Kirchhoff, Frank | Priv.-Doz. Dr. rer. nat. | fkkirchh | Lab. 2105, | Off. 6483 |
| Meinl, Edgar | Priv.-Doz. Dr. med. | ermeinl | Lab. 6494, | Off. 3786 |
| Überla, Klaus | Priv.-Doz. Dr. med. | seit 04/98 in Leipzig | (0341) 9714 314 | |

## Forschungsschwerpunkte

- Molekularbiologie und -diagnostik von humanpathogenen Retroviren (HIV/HTLV)
- Transkriptionskontrolle und Immunbiologie des Humanen Zytomegalovirus (HCMV)
- Molekulare Biologie von tumorinduzierenden Herpesviren (HHV-8, Herpesvirus saimiri)
- Entwicklung von Vektoren für die somatische Gentherapie
- Kliniknahe Forschung für die virologische Diagnostik

## Research Focus

- Molecular biology and diagnostic of human pathogenic retroviruses (HIV/HTLV)
- Transcriptional control and immunbiology of human cytomegalovirus (HCMV)
- Molecular biology of tumorinducing herpsviruses (HHV-8, Herpesvirus saimiri)
- Development of vectors for somatic gene therapy
- Clinical research related to innovative viral diagnostics

## Nationales Referenzzentrum für Retroviren

Am Institut für Klinische und Molekulare Virologie wurde vom Robert Koch-Institut am 1. April 1996 das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Retroviren eingerichtet. Das NRZ setzt sich aus verschiedenen Projektgruppen zusammen, deren Forschungsschwerpunkte in der Pathogenese und Klinik viraler Immundefizienz und in den Grundlagen der Biologie von Immundefizienzviren (HIV, SIV) und Humanen T-Zell-Leukämieviren (HTLV) liegen. Die Arbeit des Referenzzentrums wird unterstützt durch den im Juli 1995 an der Universität Erlangen-Nürnberg eingerichteten Sonderforschungsbereich der Deutschen Forschungsgemeinschaft mit dem Titel *Lymphoproliferation und virale Immundefizienz*. Koordiniert werden die Aktivitäten des Referenzzentrums von **Dr. Ilona Hauber**. **Dr. Klaus Korn**, **Dr. Barbara Schmidt** aus der diagnostischen Abteilung der Virologie.
Die Projektgruppe Diagnostik und Epidemiologie unter Leitung von **Dr. Klaus Korn** entwickelt neue Methoden zur Verlaufsbeobachtungen, Therapiekontrolle und Resistenz bei der HIV-Therapie. Das NRZ bietet darüberhinaus ein breites Spektrum retroviraler Diagnostik. Neue Ansätze für die AIDS-Therapie ergeben sich aus Untersuchungen von Faktoren, die für die virale Genexpression sowie die Aktivierung des viralen Erbgutes notwendig sind. In der Projektgruppe von **Prof. Joachim Hauber** werden Faktoren der retroviralen Genexpression untersucht. Das Hauptinteresse des Labors liegt in der Aufklärung der Funktion des essentiellen Regulatorproteins Rev des humanen Immundefizienzvirus (HIV-1) und dessen Kofaktoren. Das nicht essentielle Nef-Protein der Immundefizienzviren scheint ein wichtiger Pathogenesefaktor zu sein, da bei dessen Fehlen die Progression zu AIDS ausbleibt. **Priv.-Doz. Dr. Andreas Baur** untersucht die Funktion des Nef-Proteins des HI-Virus in T-Zellen. **Dr. Sabine Lang** analysiert mit der Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. Frank Kirchhoff** die Funktion des Nef-Proteins des zu HIV nahe verwandten Affenimmundefizienzvirus SIVmac. Dieses Virus kann bei Makaken eine AIDS-ähnliche Erkrankung hervorrufen und eignet sich daher gut als Tiermodell für HIV. Zu den Forschungsthemen der Projektgruppe von **Priv.-Doz. Dr. Klaus Überla** zählen die Impfstoffentwicklung, die Entwicklung von Retrovirusvektoren und Hybridviren und die Chemotherapieforschung. Die Projektgruppe zu T-Zelleukämieviren (HTLV) unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. Ralph Grassmann** befaßt sich mit molekularer Pathologie und Funktion der HTLV-I-Regulatoren Rex und Tax. Die Arbeitsgruppe von Grassmann konnte erstmals zeigen, dass das Tax-Protein die eigentliche onkogene Funktion in T-Lymphozyten ausübt.

## National Reference Center for Retroviruses

The National Referece Center for Retroviruses (NRZ) was established at the Institute of Clinical and Molecular Virology of the University Erlangen-Nuremberg by the Robert Koch-Institute (Berlin) of the German Federal Ministry of Health on April 1996. Besides innovative methods of monitoring antiviral therapy, the laboratory for viral diagnostics and epidemiology offers a broad diagnostic service. A third area of activites is the investigation of the molecular epidemiology of HIV infection (**Dr. Klaus Korn, Dr. Barbara Schmidt, Dr. Ilona Hauber**). On the search for new therapeutic approaches, a main focus of research interest concentrated *trans*-activator protein Rev of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and its cofactors. (**Prof. Joachim Hauber**). The nonessential Nef-protein of immunodeficiency viruses seems to be of pathogenetic relevance, since ist absence blocks the cinical progression of HIV-disease (**Priv.-Doz. Dr. Andreas Baur**). The function of Nef in the HIV-related rhesus monkey virus SIVmac is analysed as an animal model for HIV disease (**Dr. Sabine Lang, Priv.-Doz. Dr. Frank Kirchhoff**). The labratory of **Priv.-Doz. Dr. Klaus Überla** focusses on vaccination, development of retroviral vectors and hybrid-viruses as well as on retroviral chemotherapy. The HTLV-related research is focused on the molecular biology of the regulatory proteins Rex and Tax; it could be demonstrated for the first time that the Tax protein has oncogenic activity in T-lymphocytes (**Priv.-Doz. Dr. Ralph Grassmann**).

**Kooperationen / Collaborations**

Univ. Doz. Dr. Dorian Bevec, Novartis Forschungsinstitut, Wien, Österreich

Prof. Eric De Clercq, Prof. Jan Balzarini, Rega Institute, Leuven, Belgium

Prof. Martha M. Eibl, Institut für Immunologie, Universität Wien, Wien, Österreich

Dr. Rebeca Geffin, Department of Pediatrics, University of Miami, USA

Prof. Jae U. Jung, New England Primate Research Center, Harvard Medical School, Southborough, Massachusetts, USA

Prof. Dr. Kuan-The Jeang, Molecular Virology, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

Prof. Jay A. Levy, University of California San Francisco, USA

Prof. Bo Öberg, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden

Prof. Matija Peterlin, Howard Hughes Medical Institute, University of California, San Francisco, USA

Prof. Joseph Sodroski, Harvard Medical School, Boston, USA

Dr. Jacek Skowronski, Cold Spring Harbour Laboratory, New York, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. B. Fleckenstein:*
Robert Koch-Institut, Berlin (Grundfinanzierung des NRZ, FG 415)

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. K. Korn:*
Bayerisches Staatsministerium für Unterricht, Kultus, Wissenschaft und Kunst

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. J. Hauber:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" (Teilprojekt A1)
Graduiertenkolleg "Kontrolle der RNA Synthese - Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten" (GRK 40/3-98)
Immunologische Tagesklinik Wien (ITW)
Novartis Forschungsinstitut Wien
Wilhelm Sander Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 96.042.1)
BMBF-Stipendienprogramm Infektionsforschung

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. F. Kirchhoff:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ki 548/1-2)
BMBF-Verbund: "SIV Model in Rhesus Macaques: Studies on Pathogenesis and Vaccination". Relevance of different in vitro properties of Nef for viral pathogenicity (Teilprojekt M1, Nr. 01 KI 9766/6))
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz. (Teilprojekt A3)
Wilhelm-Sander-Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 96.020.1)
Johannes und Frieda Marohn Stiftung (KIR/97)

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. S. Lang:*
BMBF-Stipendienprogramm Infektionsforschung, AIDS-Stipendienprogramm
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" (Teilprojekt A2)
BMBF-Verbund: "SIV Model in Rhesus Macaques: Studies on Pathogenesis and Vaccination" (Teilprojekt M3, Nr. 01 KI 9766/6)

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. A. Baur:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" (Teilprojekt B1)
Pediatric AIDS Foundation, Los Angeles, USA (Nr. 50586-18-PG)
Wilhelm Sander Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 97.051.1)
Johannes und Frieda Marohn Stiftung (BAUR/94)

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. K. Überla:*
BMBF-Verbund: "SIV Model in Rhesus Macaques: Studies on Pathogenesis and Vaccination" (Teilprojekt M4, Nr. 01 KI 9766/6)
Johannes und Frieda Marohn Stiftung (Üb/96)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ue 45/1)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" (Teilprojekt B4)
Bavarian Nordic Research Insitute A/S, Glostrup, Dänemark

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. R. Grassmann:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" (Teilprojekt C3)
Wilhelm Sander Stiftung (Nr. 96.038.1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Baur A.S., Sass G., Laffert B., Wolf D., Willbold D., Cheng-Mayer C., & Peterlin B.M. (1997). The N-terminus of Nef from HIV-1 associates with a protein complex containing Lck and a serine kinase. *Immunity* 6:283-291.

Ceresto A., Diella F., Mulloy J. C., Cara A., Michieli P., Grassmann R., Franchini G., & Klotman M. (1996). p53 functional impairment and high p21$^{waf/cip}$ expression in human Tcell lymphotropic/leukemia virus type I transformed T-cells. *Blood* 88: 1551-1560.

Gröne M., Koch C., & Grassmann R. (1996). The HTLV- 1 Rex protein induces nuclear accumulation of unspliced viral RNA by avoiding intron excession and degradation. *Virology* 218: 316-325

Gundlach B.R., Reiprich S., Sopper S., Means R.E., Dittmer U., Matz-Rensing K., Stahl-Hennig C. & Überla K. (1998) Env-independent protection induced by live, attenuated simian immunodeficiency virus vaccines. *J.Virol.* 72, 7846-7851.

Gundlach B.R., Linhart H., Dittmer U., Sopper S., Reiprich S., Fuchs D., Fleckenstein B., Hunsmann G., Stahl-Hennig C., & Überla K. (1997). Construction, Replication, and Immunogenic Properties of a Simian Immunodeficiency Virus expressing Interleukin 2. *J. Virol.* 71: 2225-2232.

Hauber I., Wolf H.M., Eibl M.M., & Wahn V. (1996). More on MHC class II deficiency. *New Engl. J. Med.* 335: 977-978.

Heger P., Rosorius O., Koch C., Casari G., Grassmann R., & Hauber J. (1998) Multimer formation is not essential for nuclear export of human T-cell leukemia virus type 1 Rex trans-activator protein. *J.Virol.* 72, 8659-8668.

Jones T., Sheer D., Kapetanopoulos A., Hauber J., Bevec D., & Steinkasserer A. (1996). The Gene Coding for Human Deoxyhypusine Synthase (DHPS) Maps to Chromosome 19q13.11-p13.12. *Genomics* 35: 635-636.

Jones T., Sheer D., Bevec D., Kappel B., Hauber J., & Steinkasserer A. (1997). The human HIV-1 Rev binding-protein hRIP/Rab (HRB) maps to chromosome 2q36. *Genomics*, 40: 198-199.

Junker U., Bevec D., Barske C., Kalfoglou C., Escaich S., Dobrovnik M., Hauber J., & Böhnlein E. (1996). Intracellular Expression of Cellular eIF-5A Mutants Inhibits HIV-1 Replication in Human T Cells: A Feasibility Study. *Human Gene Therapy* 7: 1861-1869.

Kirchhoff F., Pöhlmann S., Hamacher M., Means R.E., Kraus T., Überla K., & Di Marzio, P. (1997). Simian immunodeficiency virus variants with differential T-cell and macrophage tropism use CCR5 and an unidentified cofactor expressed in CEMx174 cells for efficient entry. *J. Virol.* 71: 6509-6516.

Kirchhoff F., Greenough T.C., Haupt M., Sullivan J., & Desrosiers R.C. (1997). Activity of human immunodeficiency virus type 1 promoter/TAR regions and tat1 genes derived from individuals with different rates of disease progression. *Virology* 232: 319-331.

Lang S.M., Iafrate A.J., Stahl-Hennig C., Kuhn E.M., Nißlein T., Kaup F.-J., Haupt M. Hunsmann G., Skowronski J., & Kirchhoff F. (1997). Association of simian immunodeficiency virus Nef with cellular serine/threonine kinases is dispensable for the development of AIDS in rhesus macaques. *Nature Medicine* 3:860-865.

Mariani R., Kirchhoff F., Greenough T.C., Sullivan J.L., Desrosiers R.C., & Skowronski J. (1996). High frequency of defective *nef* alleles in a long-term survivor with nonprogressive HIV-1 infection. *J. Virology* 70: 7752-7764.

Reiprich S., Gundlach B. R., Fleckenstein B., & Überla K. (1997). Replication competent chimeric Lenti-Oncovirus with expanded host cell tropism. *J. Virol.* 71: 332.

Schmitt I., Rosin O., Rohwer P., Gossen M.,& Grassmann R. (1998) Stimulation of cyclin-dependent kinase activity and G1- to S-phase transition in human lymphocytes by the human T-cell leukemia/lymphotropic virus type 1 Tax protein. *J.Virol.* 72, 633-640.

Schmitt I., Rosin O., Rohwer P., Gossen M., Grassmann R. Stimulation of cyclin-dependent kinase (CDK 4/6) activity and G1 to S phase transition in human lymphocytes by the HTLV-1 Tax protein. *J. Virol.* 72: 633-640.

Ten Haaft P., Verstrepen B., Überla K., Rosenwirth B., & Heeney J. (1998) A pathogenic threshold of virus load defined in simian immunodeficiency virus- or simian-human immunodeficiency virus-infected macaques. *J.Virol.* 72, 10281-10285.

Thomas S.L., Oft M., Jaksche H., Casari G., Heger P., Dobrovnik M., Bevec D., & Hauber J. (1998) Functional analysis of the human immunodeficiency virus type 1 Rev protein oligomerization interface. *J.Virol.* 72, 2935-2944.

Van Dooren S., Gotuzzo E., Salemi M., Watts D., Audenaert E., Duwe S., Ellerbrok H., Grassmann R., Hagelberg E., Desmyter J., & Vandamme A.M. (1998) Evidence for a post-Columbian introduction of human T-cell lymphotropic virus in Latin America. *J.Gen.Virol.* 79, 2695-2708.

## Expertenlabor für ß-Herpesviren

Das Expertenlabor für ß-Herpesviren konzentriert sich auf die Kombination innovativer klinischer Diagnostik mit der Grundlagenforschung zu klinisch relevanten Beta-Herpesviren (Humanes Zytomegalovirus, HHV-6, HHV-7). Das humane Zytomegalovirus (HCMV) ist ein weit verbreitetes Herpesvirus. Bedeutung als Krankheitserreger hat das Virus bei ungenügender Funktion des Immunsystems, wie bei Neugeborenen, Transplantations- und AIDS-Patienten. Prof. Michael Mach und seine Arbeitsgruppe beschäftigen sich mit der Immunantwort gegen HCMV. Speziell untersucht wird, wie sich die Immunantwort in immunkompetenten im Vergleich zu immunsupprimierten Personen entwickelt und welche Faktoren zu der unvollständigen immunologischen Kontrolle des Virus beitragen. Die Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Thomas Stamminger identifiziert und charakterisiert virale Regulatorproteine, welche verantwortlich sind für spezifische biologische Eigenschaften von HCMV. Die momentan verfügbaren Chemotherapeutika gegen die HCMV-Infektion weisen ein erhebliches Nebenwirkungsspektrum auf. Daher ist es außerdem das Ziel, neue Strukturen für eine antivirale Therapie zu finden. In der Arbeitsgruppe von Dr. Frank Neipel wird die Serologie und Regulation zweier relativ neuer humaner Herpesviren (HHV-6 und HHV-7) untersucht, deren klinische Bedeutung noch in künftigen Studien endgültig zu klären sein wird.

## Expert Laboratory for ß-Herpesviruses

The expert laboratory focused on combining innovative clinical diagnostics with basic research on the clinically relevant human -herpesviruses (Human Cytomegalovirus HCMV, HHV-6, HHV-7). One major aspect of HCMV-research is focused on the humoral immune response following primary infection as well as reinfection/reactivation (**Prof. M. Mach**). Another main research interest is the definition of regulatory proteins that exert an essential function during HCMV gene expression and replication (**Prof. T. Stamminger**). Another goal is the development of new pharmacological structures for antiviral therapy. The laboratory of Dr. Frank Neipel focusses on the serlogy and regulation of the two new human herpesviruses (HHV-6 and HHV-7). The clinical relevance of these viruses is on further investigation.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Jean Bedard, BioChem Therapeutics Inc., Laval, Canada

Prof. William J. Britt, University of Alabama at Birmingham, USA

Prof. Dr. Gerd G. Maul, The Wistar Institute of Anatomy and Biology, Philadelphia, USA

Prof. Mats Ohlin, Prof. C.A.K. Borrebaeck, Lund University, Sweden

Prof. Halvor Rollag, Dr. Hilde Sindre, Institute of Microbiology, University of Oslo, Norway

Prof. Walter Schaffner, Institut für Molekularbiologie II, Universität Zürich, Schweiz.

Dr. John Sinclair, Department of Medicine, Cambridge, UK

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. M. Mach:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (MA 929/4-1)
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie. Verbundprojekt: Komplikation der Organtransplantation durch Herpesviren (01KI9601)
Wilhelm Sander-Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 92.072.2)
Wilhelm Sander-Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 97.038.1)
The European Community (BMH4-CT96-0471)
The European Community (IO4-CT-98-0407)

*Projektleiter/Prinicipal Investigator T. Stamminger:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (STA 357/31)
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie. Verbundprojekt: "Komplikation der Organtransplantation durch Herpesviren" (01 KI 9601)
Graduiertenkolleg "RNA-Synthese und -Prozessierung - Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten" (GRK 40/3-98)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 473: "Schaltvorgänge der Transkription" (Teilprojekt B2)
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen "Entzündungsprozesse - Genese, Diagnostik und Therapie" (Teilprojekt B1, Nr. 01 KS 9601/1))

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Beninga J., Kalbacher H., & Mach M. (1996). Analysis of T helper cell response to glycoprotein H (gpUL75) of human cytomegalovirus: Evidence for strain-specific T cell determinants. *J. Inf. Dis.* 173: 1051-1061.

Dal Monte, P., Bessia C., Ripalti A., Landini M. P., Topilko A., Plachter B., Virelizier J. L., & Michelson S. (1996). Stably expressed antisense RNA to cytomegalovirus UL83 inhibits viral replication. *J. Virology* 70, 2086-2094.

Gebert S., Schmolke S., Sorg G., Flöß S., Plachter B., & Stamminger T. (1997). The UL84 protein of human cytomegalovirus acts as a trans-dominant inhibitor of immediate-early mediated trans-activation that is able to prevent viral replication. *J. Virol.* 71: 7048-7060.

Gilbert M. J., Riddell S. R., Plachter B., & Greenberg P. D. (1996). Cytomegalovirus selectively blocks antigen processing and presentation of its immediate-early gene product. *Nature* 383, 720-722.

Hallas D., Neipel F., Fleckenstein B. und Müller-Hermelink H.-K. (1996). HHV-6 in lymphoproliferative disorders: a comparative study. *American Journal of Surgical Pathology* 19: 1450-1461.

Korioth F., Maul G.G., Plachter B., Stamminger T., & Frey J. (1996). The nuclear domain (ND) 10 is disrupted by the human cytomegalovirus gene product IE1. *Exp. Cell Res.* 229: 155-1.

Ohlin M., Owman H., Mach M., & Borrebaeck C.A. (1996). Light chain shuffling of a high affinity antibody results in a drift in epitope recognition. *Mol. Immunol.* 33: 47-56.

Schoppel K., Schmidt C., Einsele H., Hebart H., & Mach, M. (1998) Kinetics of the antibody response against human cytomegalovirus- specific proteins in allogeneic bone marrow transplant recipients. *J.Infect.Dis.* 178, 1233-1243.

Schoppel K., Kropff B., Schmidt Ch., Vornhagen R., & Mach M. (1997). The humoral immune response against human cytomegalovirus is characterized by a delayed synthesis of glycoprotein-specific antibodies. *J.Inf. Dis.* 175: 533-544

Schoppel K., Hassfurther E., Britt W.J., Ohlin M., Borrebaeck C.A., & Mach M. (1996). Antibodies specific for the antigenic domain 1 (AD-1) of glycoprotein B (gpUL55) of human cytomegalovirus bind to different substructures. *Virology* 21: 133-145.

Sinziger C., Plachter B., Grefte A., The T. H., & Jahn G. (1996). Tissue macrophages are infected by human cytomegalovirus in vivo. *J. Infect. Dis.* 173, 240-245.

Sorg G. & Stamminger T. (1998) Strong conservation of the constitutive activity of the IE1/2 transcriptional control region in wild-type strains of human cytomegalovirus. *J.Gen.Virol.* 79, 3039-3047.

Urban M., Klein M., Britt W.J., Hassfurther E., & Mach M. (1996).Glycoprotein H of human cytomegalovirus is a major antigen for the neutralizing humoral immune response. *J. Gen. Virol.* 77: 1537-1547.

Vornhagen, R., Hinderer W., Sonneborn H. H., Bein G., Matter L., The T. H., Jahn G., & Plachter B. (1996). IgA-specific serodiagnosis of acute human cytomegalovirus infection using recombinant viral antigens. *J. Clin. Microbiol.* 34, 1020-1023.

Wills, M. R., Carmichael A. J., Mynard K., Jin X., Weekes M. P., Plachter B., & Sissons J. G. P. (1996). The human cytotoxic T lymphocyte response to cytomegalovirus is dominated by a structural protein pp65: frequency, specificity and T cell receptor usage of pp65 specific CTL. *J. Virol.* 70: 7569-7579.

Winkler M., & Stamminger T. (1996). A specific subform of the human cytomegalovirus transactivator protein pUL69 is contained within the tegument of virus particles. *J.Virol.* 70: 8984-8987.

## Forschungs-Netzwerk Lymphotrope Herpesviren

Rhadinoviren, eine Subgruppe der Herpesviren, sind T-lymphotrope Viren und schon seit Jahren Forschungsschwerpunkt am Institut für Klinische und Molekulare Virologie. Koordiniert werden diese Arbeiten von **Prof. B. Fleckenstein.** Der Prototyp dieser Gruppe ist das aus Neuwelt-Affen stammende *Herpesvirus (H.) saimiri*. Eine Subgruppe von *H. saimiri* ist in der Lage, menschliche T-Zellen zu stabilem Wachstum zu transformieren. Wesentliche Funktionen konventioneller T-Zellen wie Antigen-Spezifität und Zytotoxizität bleiben bei der Transformation erhalten. Unser Interesse liegt darin, den molekularbiologischen Mechanismen der Transformation durch *H. saimiri* zu analysieren, um Struktur und Physiologie von T-Zellen mit diesem System zu untersuchen. Daher sind wichtige Forschungsschwerpunkte die Regulation der Proliferation und Apoptose in den transformierten humanen T-Zellen, sowie die Interaktion der potentiellen viralen Onkoproteine mit ihren zellulären Partnern der T-Zell-Signalübertragungskette **(Priv.-Doz. Dr. B. Biesinger, Priv.-Doz. Dr. H. Fickenscher, Priv.-Doz. Dr. E. Meinl)** . Ein weiterer Schwerpunkt ist die Entwicklung von sicheren und effizienten Vektoren für die somatische Gentherapie und den adoptiven Immuntransfer auf der Basis von *H. saimiri* **(Dr. A.**

**Ensser, Priv.-Doz. Dr. H. Fickenscher)**. Außerdem gilt unser Interesse neuen lymphotropen Herpesviren. Mit der Entdeckung des ersten menschlichen Vertreters der Rhadinoviren, dem humanen Herpesvirus-8 (HHV-8), ist seit Anfang 1995 ein neuer Forschungschwerpunkt entstanden. DNA dieses Virus wird in allen Formen der Kaposi´s Sarkome und speziellen B-Zell-Lymphomas gefunden. Wir sind daran interessiert, virale Genprodukte zu identifizieren, die für die Seroepidemiologie und für die Pathogenese des Virus von Bedeutung sein könnten **(Dr. F. Neipel, Dr. A. Ensser)**. Ferner werden Genomstruktur und zellhomologe Genprodukte weiterer Viren aus der Subgruppe der Rhadinoviren untersucht, die mit Lymphoproliferationen assoziiert sind **(Dr. A. Ensser)**.

## Research Network on Lymphotropic Herpesviruses

Rhadinoviruses, a subgroup of herpesviruses, have been in the focus of research interest at the Department since years. The Kaposi´s sarcoma associated human herpesvirus type 8 (HHV-8) is the first known rhadinovirus of humans. The prototype of this group is *Herpesvirus (H.) saimiri,* a T cell tropic virus of New World primates. One subgroup of *H. saimiri* transforms human T cell clones to stable growth. The transformed T cells express the surface phenotype of mature activated T cells, and they retain a structurally and functionally intact T cell receptor. We are interested in obtaining further insight into the mechanism of growth transformation by *H.saimiri* and to assess how far this system can be applied to study T cell structure and physiology. Thereby, a major focus of research is the regulation of cell death after transformation and the effects of the putative viral onco proteins on their cellular partners within the T-cell signal transduction cascade **(Priv.-Doz. Dr. B. Biesinger, Priv.-Doz. Dr. H. Fickenscher, Priv.-Doz. Dr. E. Meinl)**. Further research focuses on the development of safe and efficient rhadinoviral vector systems for somatic gene therapy and adoptive immunotherapy based on *H. saimiri* **(Dr. A. Ensser, Priv.-Doz. Dr. H. Fickenscher)**. Furthermore we are interested in new lymphotropic herpesviruses. A new area of research has been initated when the first human rhadinovirus, HHV-8, has been discovered. DNA of this virus is invariably found in all forms of Kaposi´s sarcoma and certain B-cell lymphomas. We are interested in HHV-8 gene products that are useful for recombinant sero-epidemiology and provide the basis for pathogenesis models by the Kaposi´s sarcoma associated herpesvirus **(Dr. F. Neipel, Dr. A. Ensser)**. In addition, genome structure and function of open reading frames with homology to cellular genes of the rhadinoviruses associated with lympho-proliferation are under investigation **(Dr. A. Ensser)** .

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Gabriella Campadelli-Fiume, Department of Experimental Pathology, University of Bologna, Italy

Dr. Francois Fossiez, Dr. Francine Briere, Dr. Serge Lebecque, Laboratory of Immunological Research Schering-Plough, Dardilly/Lyon, France

Dr. Jonathan Heeney, Dr. Bert A. Hart, Prof. Brigitte Rosenwirth, Biomedical Primate Research Center, Rijswijk, The Netherlands

Prof. Nic Jones, Imperial Cancer Research Fund, London, UK

Prof. Jae U. Jung, New England Primate Research Center, Harvard Medical School, Southborough, Massachusetts, USA

Dr. Kevin Moore, DNAX Research Institute, Palo Alto, USA

Prof. Shimon Slavin, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

Prof. Jürg Tschopp, Dr. Margot Thome, Institut de Biochemie, Université de Lausanne, CH

Dr. Rene de Waal Malefyt, DNAX Research Institute, Palo Alto, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. F. Neipel:*
Deutsche Krebshilfe, Dr. Mildred-Scheel-Stiftung (W134/94/Fl2)
Europäische Union, Biomed 2 Program (BMH4-CT95-1016)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Graduiertenkolleg "Kontrolle der Transkription - Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten", Teilprojekt 13 (GK 40/21-96)
Ria Freifrau von Fritsch Stiftung

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. B. Biesinger:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466, "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" (Teilprojekt B2)
Wilhelm Sander Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 96.037.1)

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. A. Ensser:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, SFB 466 "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" (Teilprojekt C1)
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (Teilprojekt C4, 01 KS 9601)

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. H. Fickenscher:*
Wilhelm Sander Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 95.0151)
Bayerische Forschungsstiftung, Forschungsverbund "Grundlagen Gentechnischer Verfahren" FORGEN
BMBF-Programm Biotechnologie 2000 (Nr. 0311177)
German-Israeli-Foundation, Jerusalem (I-489-108.02/96)

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. E. Meinl:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466: "Lymphoproliferation und virale Immundefizienz" (Teilprojekt C1)
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie, Programm Biotechnologie 2000, Projektverbund "Regulierte und eliminierbare Vektoren für die somatische Gentherapie" (Nr. 0311177)
European Community, Biomed 2 Shared Cost Action (Contract BMH4-CT96-0893)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Altare, F., Durandy, A., Lammas, D., Emile, J.F., Lamhamedi, S., Le Deist, F., Drysdale, P., Jouanguy, E., Doffinger, R., Bernaudin, F., Jeppsson, O., Gollob, J.A., Meinl, E., Segal, A.W., Fischer, A., Kumararatne, D. and Casanova, J.L. (1998) Impairment of mycobacterial immunity in human interleukin-12 receptor deficiency. *Science* 280, 1432-1435.

Bröker B. M., Kraft M. S., Klauenberg U., Le Deist F., De Villartay J.-P., Fleckenstein B., Fleischer B., & Meinl E. (1997). Activation induces apoptosis in *Herpesvirus saimiri*-transformed T cells independent of CD95 (Fas, APO-1). *Eur. J. Immunol.* 27: 2774-2780.

Burger, R., Neipel, F., Fleckenstein, B., Savino, R., Ciliberto, G., Kalden, J.R. and Gramatzki, M. (1998) Human herpesvirus type 8 interleukin-6 homologue is functionally active on human myeloma cells [see comments]. *Blood* 91, 1858-1863.

Derfuss, T., Fickenscher, H., Kraft, M.S., Henning, G., Lengenfelder, D., Fleckenstein, B. and Meinl, E. (1998) Antiapoptotic activity of the herpesvirus saimiri-encoded Bcl-2 homolog: stabilization of mitochondria and inhibition of caspase-3-like activity. *J.Virol.* 72, 5897-5904.

Ensser A., Pflanz R., & Fleckenstein B. (1997). The primary structure of Alcelaphine Herpesvirus type 1. *J. Virol.* 71: 6517-6525.

Fickenscher H., Biesinger B., Knappe A., Wittmann S., & Fleckenstein B. (1996). Regulation of the herpesvirus saimiri oncogene stpC similar to that of T cell activation genes in growth-transformed human T lymphocytes. *J. Virol.* 70: 6012-6019.

Klein J., Fickenscher H., Holliday J., Biesinger B., & Fleckenstein B. (1996). Herpesvirus saimiri immortalized γδ T cell line activated by IL-12. *J. Immunol.* 156:2754-2760.

Fickenscher H., Bökel C., Knappe A., Biesinger B., Meinl E., Fleischer B., Fleckenstein B., Bröker B. (1997) Functional phenotype of transformed human and T cells determined by different subgroup C strains of herpesvirus saimiri. *J. Virol.* 71:2252-2263.

Knappe A., Thurau M., Niphuis H., Hiller C., Wittmann S., Kuhn E.M., Rosenwirth B., Fleckenstein B., Heeney J., & Fickenscher, H. (1998) T-cell lymphoma caused by herpesvirus saimiri C488 independently of ie14/vsag, a viral gene with superantigen homology. *J.Virol.* 72, 3469-3471.

Knappe A., Hiller C., Thurau M., Wittmann S., Hofmann H., Fleckenstein B., Fickenscher H. (1997) The superantigen-homologous viral immediate-early gene ie14/vsag in herpesvirus saimiri-transformed human T cells. *J. Virol.* 71:9124-9133.

Knappe A., Hiller C., Niphuis H., Fossiez F., Thurau M., Wittmann S., Kuhn E.M., Lebecque S., Banchereau J., Rosenwirth B., Fleckenstein B., Heeney J., & Fickenscher H. (1998) The interleukin-17 gene of herpesvirus saimiri. *J.Virol.* 72, 5797-5801.

Kraft M.S., Henning G., Fickenscher H., Lengenfelder D., Tschopp J., Fleckenstein B., & Meinl, E. (1998) Herpesvirus saimiri transforms human T-cell clones to stable growth without inducing resistance to apoptosis. *J.Virol.* 72, 3138-3145.

Kretschmer, C., Murphy C., Biesinger B., Beckers J., Fickenscher H., Kirchner T., Fleckenstein B., & Rüther U. A. (1996). Herpesvirus saimiri oncogene causing peripheral T-cell lymphoma in transgenic mice. *Oncogene* 12: 1609-1616.

Lee H., Veazey R., Williams K., Li M., Guo J., Neipel F., Fleckenstein B., Lackner A., Desrosiers R.C, & Jung, J.U. (1998) Deregulation of cell growth by the K1 gene of Kaposi's sarcoma- associated herpesvirus. *Nat.Med.* 4, 435-440.

Li M., Lee H., Yoon D.-W., Albrecht J.-C., Fleckenstein B., Neipel F., & Jung J. U. (1997). Kaposi=s Sarcoma-associated herpesvirus encodes a functional cyclin. *J. Virol.* 71:1984-1991.

Low P., Neipel F., Rascu A., Steininger H., Manger B., Fleckenstein B., Kalden J.R., & Harrer T. (1998) Suppression of HHV-8 viremia by foscarnet in an HIV-infected patient with Kaposi's sarcoma and HHV-8 associated hemophagocytic syndrome. *Eur.J.Med.Res.* 3, 461-464.

Meinl E., Fickenscher H., Hoch R. M., de Waal Malefyt R., >t Hart B. A., Wekerle H., Hohlfeld R., & Fleckenstein B. (1997). Growth transformation of antigen-specific T cell lines from rhesus monkeys by *Herpesvirus saimiri. Virology* 229:175-182.

Meinl E., Fickenscher H., Thome M., Tschopp J., & Fleckenstein B. (1998) Anti-apoptotic strategies of lymphotropic viruses. *Immunol.Today* 19, 474-479.

Meinl E., Hoch R. M., Dornmair K., de Waal Malefyt R., Bontrop R., Jonker M., Lassmann H., Hohlfeld R., Wekerle H., and 't Hart B. A. (1997). Encephalitogenic potential of myelin basic protein-specific T cells isolated from normal rhesus macaques. *Am. J. Pathol.* 150:445-453

Neipel, F., Albrecht, J.C. and Fleckenstein, B. (1998) Human herpesvirus 8--the first human Rhadinovirus. *J.Natl.Cancer Inst.Monogr.* 73-77.

Neipel F., Albrecht J., & Fleckenstein B. (1997). Cell-homologous genes in the kaposi's sarcoma-associated rhadinovirus human herpesvirus 8: determinants of its pathogenicity? Minireview, *J. Virol.* 71: 4187-41

Neipel F., Albrecht J., Ensser A., Huang Y.-Q., Li J. J., Friedman-Kien A. E., & Fleckenstein B. (1997). Human herpesvirus 8 encodes a homologue of interleukin-6. *J. Virol.* 71: 839-842.

Stephan V., Wahn V., LeDeist F., Dirksen U., Broker B., Müller-Fleckenstein I., Horneff G., Schroten H., Fischer A., de Saint-Basile G. (1996). Atypical X-linked severe combined immunodeficiency due to possible spontaneous reversion of the genetic defect in T cells. *New Engl. J. Med.* 335: 1563-1567

Swanton C., Mann D.J., Fleckenstein B., Neipel F., Peters G., & Jones N. (1997). Herpes viral cyclin/cdk6 complexes evade inhibition by cdk inhibitor proteins. *Nature* 390:184-187.

Thome M., Schneider P., Hofmann K., Fickenscher H., Meinl E., Neipel F., Mattmann C., Burns K., Bodmer J.-L., Schröter M., Scaffidi C., Krammer P.H., Peter M. E., Tschopp J. (1997) Viral FLICE-inhibitory proteins (FLIPs) prevent apoptosis induced by death receptors. *Nature* 386:517-521.

## Kliniknahe Projektgruppen

Nachdem die Assoziation bestimmter Papillomvirus-Typen mit dem Zervixkarzinom schon länger bekannt ist, ergaben sich in den letzten Jahren zunehmend Hinweise darauf, dass Papillomviren auch bei Hautkarzinomen nicht immunsupprimierter Patienten eine wichtige Rolle spielen. An einer umfangreichen Sammlung von Biopsien, die normale Haut, benigne Hautveränderungen (Warzen), präkanzeröse Hautläsionen und Hautkarzinome umfaßt, wurde zum einen die Prävalenz von humanen Papillomviren (HPV) mittels PCR untersucht **(Dr. K. Korn)**. Darüber hinaus wird durch direkte Sequenzanalyse versucht, den relativen Anteil einzelner HDV-Typen an benignen, präkanzerösen und malignen Veränderungen zu ermitteln, um so mögliche Hinweise auf das onkogene Potential einzelner HPV-Typen zu erhalten.

Vor wenigen Jahren wurde ein neues Virus aus der Familie *Flaviviridae* beschrieben und als Hepatitis-G-Virus (HGV) beziehungsweise GB-Virus Typ C (GBV-C) bezeichnet. Zwar wurde das Virus zunächst bei Patienten mit ätiologisch unklarer Hepatitis identifiziert, inzwischen durchgeführte umfangreiche epidemiologische Untersuchungen machen jedoch einen Zusammenhang mit viraler Hepatitis sehr unwahrscheinlich, da das Virus auch bei Gesunden recht weit verbreitet ist. Unsere Untersuchungen konzentrierten sich zunächst auf die Übertragungswege, wobei gezeigt werden konnte, dass Blutprodukte aus Einzelspenden das Virus recht effizient übertragen, während bei Produkten aus gepooltem Plasma keine HGV-Übertragungen registriert wurden **(Dr. B. Schmidt, Dr. K. Korn)**. Weiterhin zeigte sich im Verlauf dieser Untersuchungen eine Häufung von Fällen mit verzögertem Engraftment bei HGV-RNA-positiven Kindern nach Knochenmarktransplantation, die derzeit weiter analysiert wird.

## Clinical Project Groups

Whereas the association between human papilloma virus (HPV) and cervical carcinoma has been recognized previously, a high prevalence of HPV DNA was also found recently in nonmelanoma skin cancer (NMSC) of non-immunosuppressed individuals. The prevalence and spectrum of HPV types in benign, precancerous and malignant skin lesions are being examined by PCR and direct sequence analysis **(Dr. K. Korn)**.

GB virus C (GBV-C) and hepatitis G virus (HGV) are two flavivirus-like viruses that were recently identified in a search for new human hepatitis viruses. HGV/GBV-C has been linked to cases of acute and chronic hepatitis, fulminant hepatitis, and hepatitis-associated aplastic anemia. On the other hand, the pathogenicity of HGV/GBV-C has been questioned since the prevalence of HGV/GBV-C RNA in asymptomatic individuals, e.g. blood donors, is

remarkably high (1-5 %). We have first investigated the transmission of HGV/GBV-C by immunoglobulins and other blood products contaminated with HGV/GBV-C. Whereas no HGV/GBV-C infections after administration of a number of batches of contaminated immunoglobulins were observed, we could detect infection in about 50 % of recipients of contaminated packed red cells and fresh-frozen plasma, respectively **(Dr. B. Schmidt, Dr. K. Korn)**. Other epidemiological investigations concerned the prevalence of HGV-RNA and anti-HGV-E2 antibodies in children after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). The HGV-RNA-positive patients had a markedly delayed reconstitution of thrombopoiesis, particularly after autologous transplantation, which is currently being analysed.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Elbel M., Carl S., Spaderna S., & Iftner T. (1997). A comparative analysis of the interactions of the E6 proteins from cutaneous and genital papillomaviruses with p53 and E6AP in correlation to their transforming potential. *Virology* 239: 132 - 149.

Grassmann K., Rapp B., Maschek H., Petry K.U., & Iftner T. (1996). Identification of a differentiation-inducible promoter in the E7 ORF of HPV16 in raft cultures of a new cell line containing high copy numbers of episomal HPV16 DNA. *J. Virol.* 70, 2339-2349.

Grassmann K., Krätzer F., Petry K.U., & Iftner T. (1996). Large deletions in the regulatory region of naturally occuring HPV16 variants affect the activity of the promoter responsible for the expression of the viral oncogenes E6 and E7. *Int. J. Cancer* 68, 265-269

Grassmann K., Wilczynksi S.P., Cook N., Rapp B., & Iftner T. (1996). HPV6 variants from malignant tumors with sequence alterations in the regulatory region do not reveal differences in the activities of the oncogene promoters but unique exchanges in the amino acid sequence of the E6 and E7 proteins. *Virology* 223, 185-197.

Hausmann R., Schmidt B., Schellmann B., & Betz P. (1996). Differential Diagnosis of Postoperative Liver Failure in a 12-year-old Child. *J. Legal Med.* 109: 210-2.

Klein M., Geoghegan J., Schmidt K., Böckler D., Korn K., Wittekind C., & Scheele J. (1997). Conversion to seronegativity with famciclovir of recurrent Delta-positive hepatitis B infection after transplantation. *Transplantation* 64 (1): 162 - 163.

Rapp B., Pawellek A., Kraetzer F., Schaefer M., May C., Purdie K., Grassmann K., & Iftner T. (1997) Cell-type-specific separate regulation of the E6 and E7 promoters of human papillomavirus type 6a by the viral transcription factor E2. *J. Virol.* 71: 6956-6966.

Schmitt A., Rochat A., Zeltner R., Borenstein L., Barrandon Y., Wettstein F.O., & Iftner T. (1996). The primary target cells of the high-risk cottontail rabbit papillomavirus co-localize with hair follicle stem cells. *J. Virol.* 70, 1912-1922

Selvakumar R., Schmitt A., Iftner T., Ahmed R., & Wettstein F.O. (1997) Regression of papillomas induced by cottontail rabbit papillomavirus is associated with infiltration of CD8+ cells and persistence of viral DNA after regression. *J. Virol.* 71:5540-5548.

Schmidt B., Korn K., & Fleckenstein B. (1996). Molecular evidence for transmission of hepatitis G virus by blood transfusion. *The Lancet* 347: 909.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Bodo Plachter

Berufung auf die C3-Professur für Virologie an der Universität Mainz (01.03.1996)

Priv.-Doz. Dr. Thomas Iftner

Berufung auf die C3-Professur für Virologie an der Universität Tübingen (01.11.1997)

Priv.-Doz. Dr. Klaus Überla

Berufung auf die C3-Professur für Virologie an der Universität Leipzig (01.04.1998)

Priv.-Doz. Helmut Fickenscher

Berufung auf Senior Lectureship in Virology, University of Glasgow (09.04.1998, abgelehnt)

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. Frank Kirchhoff: Untersuchungen zur Eignung abgeschwächter Immundefizienzviren als AIDS-Impfstoff. Antrittsvorlesung: 13.01.1997.

Priv.-Doz. Dr. Edgar Meinl: Herpesvirale Transformation von T-Zellklonen mit Spezifität für das basische Myelin-Protein: Antigenerkennung und T-zelluläre Regulation. Antrittsvorlesung: 20.01.1997.

Priv.-Doz. Dr. Klaus Überla: Modell für die Therapie der erworbenen Immunschwäche auf der Basis retroviraler Hybridviren. Antrittsvorlesung: 13.01.1997.

Priv.-Doz. Dr. Helmut Fickenscher: Rhadinovirale Genexpression in Wachstumstransformierten menschlichen T-Lymphozyten. Antrittsvorlesung: 19.02.1998.

Priv.-Doz. Dr. Andreas Baur: Das Nef-Protein des Humanen Immundefizienzvirus Typ 1 und seine Funktion in T-Zellen. Antrittsvorlesung: 26.01.1998.

**Dissertationen / Doctorate theses**

Born, Gottfried, cand. med.: Molekulare Analyse neuer HIV-2 Isolate mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion. (15.01.1997)

Chaideftos, Alexandros, cand. med.: Genetische Variabilität bei HIV-2 am Beispiel von env-Sequenzen.(29.01.1997)

Elbel, Michaela, Dipl. Biol.: Identifizierung zellulärer Liganden der transformierenden Proteine E6 und E7 humaner Papillomviren (28.04.1998)

Gebert, Susanne, Dipl. Biol.: IE-Genexpression beim menschlichen Zytomegalovirus: Beteiligung posttranskriptioneller Mechanismen und der Interaktion von Proteinen an der Regulation der Genaktivität. (21.11.1998)

Huber, Thomas, cand. med.: Etablierung eines Peptid-ELISA für HPV8-spezifische Antikörper (07.08.1996)

Klein, Michael, Dipl. Biol.: Die Bedeutung der Stammvariationen des humanen Cytomegalovirus für die Neutralisation durch menschliche Antikörper. (27.02.1998)

Knappe, Andrea, Dipl. Biol.: Die Regulation der Onkogen-Region von *Herpesvirus saimiri* (30.06.1998)

Ogilivie, Alexandra, cand. med.: Analyse der humoralen Immunantwort gegen die immundominante Domäne AD-1 des Glykoproteins gp58 des menschlichen Cytomegalovirus (11.12.1996)

Rapp, Bernadette, Dipl. Biol.: Charakterisierung der Regulatorelemente von differenzierungsabhängigen Promotoren humanpathogner Papillomviren (31.03.1998)

Röder, Claudia, cand. med.: Sequenzvariationen bei chronischer Hepatitis-C-Infektion. (27.06.1997)

Saß, Gabriele, Dipl. Biol.: Identifizierung und Charakterisierung einer Nef-assoziierenden zellulären Serin-Kinase. (29.04.1998)

Schmitt, Iris, Dipl. Biol.: Einfluß der Tax Expression des menschlichen T-Zell-Leukämievirus auf die Zellzyklus-Regulation in T-Lymphozyten. (30.03.1998)

Schoppel, Konrad, Dipl. Biol.: Die humorale Immunantwort gegen das menschliche Zytomegalovirus: immunologishe und molekulare Aspekte. (29.11.1996)

Sörgel, Andrea, Dipl. Biol.: Kontrolle der Transkription der Haupt-immediate-early (IE)-Region des Humanen Herpesvirus 6 (HHV-6). (22.06.1998)

Winkler, Michael, Dipl. Biol.: Funktionelle Analyse des Regulatorproteins pUL69 des menschlichen Cytomegalovirus. (28.11.1997)

Zeltner, Raoul, cand.med.: Nachweis spezifischer Transkripte in CRPV-induzierten Tumoren unterschiedlichen Schweregrades mit Hilfe der *in situ* Hybridisierung. (12.02.1998)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein
Academia Europaea
Akademie der Wissenschaften und der Literatur zu Mainz
Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Beirat der Gesellschaft für Virologie, Vorsitz der Kommission Immunisierung
Senatskommission der DFG für Grundfragen der Gentechnik
Nationaler AIDS-Beirat
Stiftungsrat der Paul-Ehrlich-Stiftung
Stellv. Vorstand und Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Robert-Koch-Stiftung

Wissenschaftlicher Beirat der Wilhelm-Sander-Stiftung
Ständige Impfkommission (STIKO), Robert-Koch-Institut
WHO Advisory Panel on Virus Diseases
Mitglied des Scientific Advisory Board, Institute of Human Virology, Baltimore
Mitglied des Institut des Sciences de la Santé, Paris
International Comittee for Taxonomy of Viruses - Herpesvirus Study Group
Editorial Board "Journal of Virology"
Editorial Board "Microbiologica"
Editorial Board "Journal of AIDS"
Editorial Board "European Journal of Medical Research"
Editorial Board "Virus Research"
Editorial Board "Journal of Human Virology"
Editorial Advisory Board "Current Topics in Virology"
Editorial Advisory Board "Research Trends"

Prof. Dr. Joachim Hauber
Editorial Board "Journal of Virology"

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Priv.-Doz. Dr. Thomas Iftner
Verleihung des Ria Freifrau von Fritsch-Preises (20.07.1996)

Priv.-Doz. Dr. Brigitte Biesinger
Verleihung des Thiersch-Preises der Medizinischen Fakultät 1995

Priv.-Doz. Dr. Klaus Überla
Verleihung des Merck Sharp & Dohme-Stipendiums AIDS 1996 (25.10.1996)

Prof. B. Matija Peterlin
Humboldt-Preisträger 1995 (01.08. - 30.09.1996 Aufenthalt im Institut)

Prof. Bernhard Fleckenstein
John H. Subak-Sharpe Lecture, De Kalb, Illinois, USA (28.07.1996)
Howard Gilman Lecture, NY University Medical Center (10.03.1997)

Priv.-Doz. Dr. Ralph Grassmann
Robert-Koch Förderpreis 1997 der Bergstadt Clausthal-Zellerfeld (27.09.1997)

Dr. Frank Neipel
Verleihung des Ria Freifrau von Fritsch-Preises (24.09.1997)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Berichtskolloquien des BMBF Forschungsverbundes: Komplikationen der Organtransplantation durch Herpesviren/
Semi Annual Report of the BMBF Joint Project: Complications of Transplantations by Herpesviruses
Erlangen, 14./15.06.1996, 13./14.12.1996,
11./12.07.1997, 19./20.12.1997,
03./04.07.1998, 18./19.12.1998

Kolloquium anläßlich des 25-jährigen Bestehens/
Symposium on the Occasion of the Institute 25 th Anniversary
Erlangen, 06.06.1997

Internationales Symposium des DFG-Sonderforschungsbereiches 466
Lymphocyte Growth Control and Immundeficiency/
International Symposium from DFG-Project Center Grant 466
Bamberg, 03.- 05.10.1997

Erlanger HIV-Symposium Neue Perspektiven in Pathogenese, Diagnostik und Therapie
First HIV-Symposium in Erlangen 1997/ New Perspectives on Pathogeneses, Diagnostics and Therapie
Erlangen, 13.12.1997

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen zu Themen der virologischen Diagnostik/
Continuing Medical Education on viral diagnostics:

1996
Respiratorische Infektionen: Influenza- und Adenoviren
Virologische Probleme in der Transplantationsmedizin
Übertragung von Viren durch Blut und Blutprodukte
Workshop
Papillomviren und Krebsentstehung:
Aktueller Stand der Forschung und Umsetzung in die klinische Anwendung
Neue Ansätze zur Diagnostik und Therapie von AIDS
Prä- und perinatale Virusinfektionen - Virusimpfungen im Kindesalter

1997
Aktuelle differentialdiagnostische Probleme bei Virusinfektionen des ZNS
Viren und Lymphoproliferation
Zeckenübertragene Erkrankungen
Antivirale Chemotherapie
Aktuelles zu Hepatitis B und Hepatitis D

1998
Influenza und Plötzlicher Kindstod
Viruserkrankungen - vom Symptom zur Diagnose
Fieber unklarer Genese
Entzündliche Gelenkerkrankungen
"Outbreak"
Neue Wege in der HIV-Diagnostik

Die Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte (und selbstverständlich auch alle anderen Interessierten) finden alle zwei Monate statt, üblicherweise am letzten Mittwoch in den ungeraden Monaten. Programmankündigungen werden nach Anforderung ca. drei Wochen vor der Veranstaltung zugeschickt.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

DNS-Sequenzierautomaten (Applied Biosystem)

Phosphoimager (Raytest, Fujix BAS 2000)

Micro-Injektor-System (Zeiss)

Elektronenmikroskop (Zeiss EM 10)

# Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie
# Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie

## Institute for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology
## Chair for Pharmacology and Toxicology

**Fahrstraße 17**
**Tel.: ++499131/85-22293**
**Fax: ++499131/85-22774**
**http://www.rrze.uni-erlangen.de/pharmakologie**
**E-Mail: kay.brune@pharmakologie.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Frau Andrea Neß**
**Tel.: ++499131/85-22293**
**E-Mail: andrea.ness@pharmakologie.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Brune, Kay | Prof.Dr.med.Dr.h.c. | brune | 22292, 22293 |
| *Leiter der Institution / Chairman of the Department* | | | |
| *N.N. Der 2. Lehrstuhl (Toxikologie und Pharmakologie) ist z. Z. vakant* | | | |
| Böcker, Ronald | Prof.Dr.rer.nat. | boecker | 22258 |
| Kobal, Gerd | Prof.Dr.med. | gkobal | 22277 |
| Swandulla, Dieter | Prof.Dr.med. | swandulla | 26879 |
| Tiegs, Gisa | Prof.Dr.rer.nat. | tiegs | 22883 |
| Geißlinger, Gerd | PD Dr.rer.nat.Dr.med. | | Wegberufung |
| Zeilhofer, H.Ulrich | PD Dr.med. | zeilhofer | 26935 |
| Bang, Holger | Dr.rer.nat. | | Ortswechsel |
| Muth-Selbach, Uta | Dr.med. | | Ortswechsel |
| Pahl, Andreas | Dr.rer.nat. | pahl | 22002 |
| Tegeder, Irmgard | Dr.med. | | Ortswechsel |

### Forschungsschwerpunkte

- Entzündungsmediatoren
- Molekularbiologische Effekte von Analgetika und Antiphlogistika
- Experimentelle und Klinische Wirksamkeit von Anticyclophilinen
- Makro- und Mikropharmakokinetik von Analgetika, Antiphlogistika und Immunmodulatoren bei Mensch und Tier
- Molekulare Neuropharmakologie (Synaptische Transmission)
- Immun-(Hepato-) Toxikologie (Sepsis, Schock)
- Metabolismus von Arzneistoffen und Chemikalien in der Umwelt (diese Arbeitsgruppe gehört zum 2. Lehrstuhl)
- Experimentelle und klinische Erfassung der Wirkungen von Analgetika beim Menschen (EEG, MEG, NMR) (diese Arbeitsgruppe gehört zum 2. Lehrstuhl)
- Pharmakoepidemiologie (unerwünschte Arzneimittelwirkungen)

## Molekularpharmakologische Analyse von Immunophilinen

Im Jahr 1993 wurde am Institut eine Arbeitsgruppe Immunophiline (**Dr. Bang,** - später **Dr. Pahl** - und **Prof. Brune**) etabliert. Sie beschäftigte sich mit den Cyclosporinwirkungen A (CsA), FK506 (Tacrolismus) und Rapamycin. Die immunsuppressiven Pharmaka werden durch die spezifische Bindung an intrazelluläre Proteine, die Immunophiline, vermittelt.
Mastzellen, durch Allergene stimuliert, sezernieren, neben klassischen Mediatoren wie Histamin oder Eicosanoiden, auch FKBP`s. FKBP12 simuliert die Ca-abhängige Aktivierung von Leukozyten. Diese Beobachtung ist eine Erklärung für die in der Klinik beobachteten antiallergischen Eigenschaften von CsA und FK506. Neben den immunsuppressiven Wirkungen besitzen CsA, FK506 und Rapamycin antimykotische und antiparasitäre Eigenschaften. Im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 263 beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Analyse der antiparasitären Eigenschaften von CsA bei der Leishmaniasis. Das komplexe Wechselspiel von Wirt und Parasit wird auf verschiedenen Ebenen durch Immunophiline reguliert und kontrolliert. Wie diese Kontrolle auf molekularer Ebene erfolgt, wird gemeinsam mit dem Institut für Klinische Mikrobiologie analysiert. Die Ergebnisse belegen, dass die Cyclophiline des Wirts unerläßliche Faktoren für die Persistenz des Parasiten im Wirt sind. Ähnliches gilt für das FKBB "Triggerfaktor" primitiver Bakterien. Seit 1994 wird diese Arbeitsgruppe vom BMBF im Rahmen des Projekts "Molekulare Naturstofforschung" gefördert (Teilprojekt: *Kombinatorische Synthesestrategien zur Entwicklung neuer biologischer Wirkstoffe*). Zusammen mit ASTA Medica (Frankfurt) hat sich die Gruppe die Aufgabe gestellt, neue immunmodulatorische Pharmaka auf der Basis der Immunophiline zu entwickeln. In den methodischen Vorarbeiten konnten Bioassays aufgebaut werden, die ein hohes Durchsatzscreening (Highthroughput-Screening) sowohl für lösliche Verbindungen als auch trägerfixierte kombinatorische Syntheseprodukte ermöglichen. In der zurückliegenden Förderungsperiode wurden einige potentiell immunsuppressive Verbindungen auf der Basis unserer Synthesevorschläge synthetisiert oder durch unsere "Bioassays" aus existierenden Substanzbibliotheken selektiert.

## Molecular pharmacology of immunophilins

The immunosuppressive agents cyclosporin A and tacrolimus have revolutionized organ and cell transplantation in man. Both compounds show, in addition, antifungal and antimicrobial activity against a variety of pathogens. All these effects depend on the high affinity binding proteins of cyclosporin A and tacrolimus collectively termed immunophilins. Immunophilins have enzyme activity and act as prolyl isomerases. In order to identify mechanisms of antimicrobial activity of these drugs, immunophilins from mammalian sources, bacteria (Bacillus subtilis, Streptomyces chrysomallus) and pathogenic parasites (Leishmania major) were isolated and characterized by the research group "Molecular Pharmacology of Immunophilins" (**H. Bang, MD** (later on **A. Pahl, Ph.D) and K. Brune MD, Professor of Pharmacology**). Using these materials, the following topics are presently investigated: (1) Secreted FKBP`s are functionally active as chemokines for neutrophils. FKBP released from mast cells is an inducer of calcium signaling and a mediator of calcium release in human neutrophils. Do they function as cytokines in vivo? (2) Cyclophilins from the host cells (macrophages) are essential for the intracellular replication of Leishmania major parasites. The invasion and differentiation of the pathogenic parasite is regulated by immunophilins. Are there pharmacological means to interfere with these processes? (3) Does high throughput screening of combinatorial libraries for specific and selective inhibitors of allergic diseases yield new useful drugs?

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Genevieve Spik, Laboratoire de Chimie Biologique, Unite CNRS 111, Universite des Sciences et Technologies de Lille, France

Prof. Joe Heitman, Howard Hughes Medical Institute, Durham, USA

Dr. Angus Bell, Trinity College, Dublin 2, Ireland

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: H. Bang*
SFB 263 "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität" Teilprojekt A7
IZKF "Entzündungsprozesse: Genese, Diagnostik und Therapie" Teilprojekt A12

*Projektleiter/Principal Investigator: K. Brune*
BMBF-Kooperationsprojekt 0310792 "Kombinatorische Synthesestrategien zur Entwicklung neuer biologischer Wirkstoffe", Teilprojekt

*Projektleiter/Principal Investigator: A. Pahl*
Graduiertenkolleg "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität"
Graduiertenkolleg "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung"

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Hörauf A., Rascher C., Bang R., Pahl A., Solbach W., Brune K., Röllinghoff M., Bang H. (1997) Host-cell cyclophilin is important for the intracellular replication of Leishmania major. *Mol . Microbiol* . 24: 421-429

Pahl A., Gewies A., & Keller U. (1997). ScCypB is a novel second cytosolic cyclophilin from Streptomyces chrysomallus which is phylogenetically distant from ScCypA. *Microbiology* 143: 117-126

Pahl A., Brune K., & Bang H. (1997). Fit for life? Evolution of chaperones and folding catalysts parallels the development of complex organisms. *Cell Stress Chaperones* 2: 78-86

Rascher C., Pahl A., Pecht A., Brune K., Solbach W., & Bang H. (1998). Leishmania major parasites express cyclophilin isoforms with an unusual interaction with calcineurin. *Biochem. J.* 334, 659-667.

Scheuren N., Bang H., Münster T., Brune K., & Pahl A. (1997). Weak inhibitors of cyclooxygenases may exert their antinociceptive effect by modulation of transcription factors. *Adv. Exp. Med. Biol* . 433: 51-54.

Scheuren N., Bang H., Münster T., Brune K., & Pahl A. (1998) Modulation of transcription factor NF-kB by enantiomers of the nonsteroidal drug ibuprofen. *Br.J.Pharmacol.* 123: 645-652.

Scholz C., Mucke M., Rape M., Pecht A., Pahl A., Bang H., & Schmid F. X. (1998). Recognition of protein substrates by the prolyl isomerase trigger factor is independent of proline residues. *J. Mol. Biol.* 277: 723-732.

## Molekular- und klinisch-pharmakologische Analyse der Wirkungen und Nebenwirkungen von Analgetika/Antiphlogistika

In der Arbeitsgruppe *Klinische Pharmakologie* bestehend aus *Priv.-Doz. Dr. G. Geißlinger, Prof. K. Brune, Dr. Christian Euchenhofer* (zeitweise) und *Dr. I. Tegeder*, wurden Forschungsprojekte auf den Gebieten "Schmerz" und "Entzündung" durchgeführt.
Ziel des Förderschwerpunktes *Klinische Pharmakologie* (BMBF) ist es, die klinisch-pharmakologische Forschung an Hochschulen zu intensivieren. Mit der Einrichtung von Modellprojekten soll der Aufbau und die Weiterentwicklung der Klinischen Pharmakologie gefördert werden. Als eines von 8 (bei 23 Anträgen) in Deutschland geförderten Projekten gelang es, die Erlanger Pharmakologie auch als *Klinische Pharmakologie* an der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg dauerhaft in Forschung, Lehre und Versorgung zu etablieren. In der Forschung wird dieses Ziel durch mehrere miteinander verzahnte Projekte erreicht. Im Vordergrund steht die Frage, inwieweit aus der "rezeptornahen" Pharmakokinetik von Opioidanalgetika und nicht-steroidalen Antiphlogistika/Analgetika im entzündeten Gewebe (im Vergleich zum nicht entzündeten Gewebe) Aussagen über ihre Wirksamkeit und Wirkdauer gemacht werden können. Die klinischen Aspekte dieser Untersuchungen wurden im Rahmen der BMBF-Forschung untersucht, die (tier-)experimentellen Untersuchungen fanden im Rahmen des SFB 353 statt. Mit Unterstützung durch das BfArM wurde in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. Kobal* die analgetische Wirkung von Morphin-6-Glucuronid untersucht. An Probanden konnte gezeigt werden, dass Morphin-6-Glucuronid (M6G) nach akuter intravenöser Applikation keine analgetische Wirkung besitzt. Als Ursache dafür kommt eine nur sehr langsame Verteilung in das ZNS in Betracht, so dass M6G nach intravenöser Applikation den Wirkort nicht erreichen kann. Aus den Ergebnissen läßt sich schließen, dass nach oraler Applikation von Morphin, präsystemisch gebildetes M6G beim Nierengesunden (ohne Kumulation des Wirkstoffs) nicht zur analgetischen Wirkung des Morphins beiträgt.
Die Arbeitsgruppe ist mit 2 Projekten im Sonderforschungsbereich 353 vertreten: Im *Teilprojekt A1* wird die Bedeutung von intraspinalen Überträgerstoffen analysiert. Die Arbeitshypothese ist, dass die schmerzrelevante synaptische Übertragung im Hinterhorn des Rückenmarks durch Opioidpeptide gehemmt und durch Prostaglandine "erleichtert" wird. Mit Hilfe der Mikrodialyse-Technik konnte gezeigt werden, dass periphere nozizeptive Stimulation zur Freisetzung von Prostaglandinen im Rückenmark führt. Bei lokaler Applikation (mittels Mikrodialyse) von Prostaglandinen ($PGE_2$) kommt es zur "Schmerz"-Reaktion. Prostaglandine werden im Rückenmark auch durch die dort konstitutiv exprimierten Cyclooxygenase-Isoenzyme (COX-1 und COX-2) produziert. Nach peripherer Entzündung kommt es im Rückenmark zur verstärkten Expression von COX-2 mRNA, während die Expression der COX-1 mRNA unverändert bleibt. Diese plastischen Veränderungen sind für die Chronifizierung von Schmerzen mitverantwortlich. Die aktuelle Frage, ob selektive COX-2-Inhibitoren oder selektive Prostaglandinrezeptor-Antagonisten effektive Analgetika sind, wird ebenfalls untersucht.
Im *Teilprojekt A9* des SFB 353 beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Aufklärung der Inversionsreaktion von antiphlogistisch wirksamen 2-Arylpropionsäuren. Diese Substanzen (z.B. Ibuprofen, Flurbiprofen) werden therapeutisch als Razemate eingesetzt. Eine besondere Eigenschaft einiger der 2-Arylpropionsäuren ist die metabolische Inversion vom R- (in vitro kein PG-Synthesehemmer) zum S-Enantiomer. In den vergangenen 2 Jahren ist es gelungen, den Inversionsmechanismus biochemisch und molekularbiologisch aufzuklären. Im Mittelpunkt steht ein Enzym (Epimerase), das für die Epimerisierung der aktivierten 2-Arylpropionsäuren verantwortlich ist. Es gelang diese Epimerase zu isolieren, zu charakterisieren und in E. choli zu exprimieren. Das Ziel der nächsten Jahre ist, die physiologische Funktion dieses Enzyms zu definieren.
Zahlreiche klinische Untersuchungen verwendeten die entwickelten Methoden für klinisch relevante Fragestellungen (Antibiotika-Dosierung, Therapie von Schmerzen).

## Molecular and clinical-pharmacologic analysis of analgesic/anti-inflammatory drugs

The main interests of the research group (*G. Geisslinger MD, PhD, K. Brune, MD, Prof. of Pharmacology, Ch. Euchenhofer M.D. Ph.D., I. Tegeder, MD*) have focused on basic and clinical research on mechanisms and treatment of pain and inflammation.
A major goal is to establish the clinical pharmacology group as a permanent and independent unit within the Medical Faculty. This is supported by the German Ministry of Science and Technology. In research, this goal is achieved by implementing clinical pharmacology research programs on pain and inflammation.
In a joint project with *G. Kobal (Prof. of Pharmacology)* the possible analgesic effects of morphine-6-glucuronide following intravenous administration have been studied in healthy volunteers. In contrast to data resulting from receptor studies morphine-6-glucuronide was devoid of analgesic activity. It may be hypothesized that morphine-6-glucuronide is not able to reach the effect compartment (CNS) in pharmacodynamically relevant amounts following iv administration.
Another important issue was to investigate possible roles of prostaglandines within the spinal cord in acute and chronic models of pain and inflammation. The cyclooxygenase isozyme "COX-2" was inducable in peripheral inflamed tissue and in the spinal cord, however, it proved to be also present

in the spinal cord under "non-induced" conditions. Finally, the mechanism of inversion of chiral 2-arylpropionic acids was a topic of interest. The responsible enzyme, the epimerase, was isolated, characterized and expressed in E. coli. The epimerase, an unknown protein, until recently ist investigated at present.Thus, an investigation of the physiological function of this enzyme will be the subject of further research.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. S. Fereira, University Pibeirao Preto, Brazil

Prof. M. Levy, Haddassah University, Jerusalem, Israel

Prof. S. Hall, Indiana State University, Indiana, USA

Prof. K. Williams, UNSW, Sidney, Australia

Prof. T. Yaksh, UCSD, San Diego, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof.Dr. K. Brune*
BMBF-Verbund: "Forschung 2000 Klinische Pharmakologie" (Teilprojekt 01 EC 9403)
SFB 353 "Pathobiologie derSchmerzentstehung und Schmerzverarbeitung" (Teilprojekt A9)
Graduiertenkolleg "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung" (GRK 22/2-96)

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.Doz. Dr. Dr. G. Geißlinger*
SFB 353 "Pathobiologie derSchmerzentstehung und Schmerzverarbeitung" (Teilprojekt A1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Beiche F., Scheuerer S., Brune K., Geisslinger G., & Goppelt-Strübe M., (1996) Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. *FEBS Lett* ., 390: 165-169.

Brugger R., Garcia Alia B., Reichel C., Brune K., Menzel S., & Geisslinger G. (1996) Isolation and characterization of rat liver microsomal R-ibuprofenyl-CoA synthetase. *Biochem. Pharmacol*., 52: 1007-13.

Geisslinger G., Peskar B. A., Pallapies D., Sittl R., Levy M., & Brune K. (1996) The effects on platelet aggregation and prostanoid biosynthesis of two parenteral analgesics: ketorolac trometamine and dipyrone; *Thromb. Haemost.,* 52: 385-401.

Geisslinger G., & Schaible H.G. (1996) New insights into the site and mode of antinociceptive action of flurbiprofen enantiomers. *J . Clin. Pharmacol.* 36: 513-520.

Geisslinger G., Brune K., Kobal G., & Lötsch J. (1997) Intravenous morphine-6-glucuronide (M6G) is devoid of analgesic activity in man. *Pain* 70: 289-90.

Hering W.J., Ihmsen H., Langer H., Uhrlau C., Dinkel M., Geisslinger G., & Schüttler J. (1996) Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the new steroid hypnotic eltanolone in healthy volunteers. *Anesthesiology,* 85: 1290-9.

Levy M., Brune K., Zylber-Katz E., Cohen O., Caraco Y., & Geisslinger G. (1998) Cerebrospinal fluid prostaglandins after systemic dipyrone intake. *Clin. Pharmacol. Ther.* 64: 117-22

Lötsch J., Stockmann A., Kobal G., Brune K., Waibel R., Schmidt N., & Geisslinger G. (1996) Pharmacokinetics of morphine and its glucuronides after intravenous infusion of morphine and morphine-6-glucuronide in healthy volunteers.

*Clin. Pharmacol . Ther.* 60: 316-25.

Lötsch J., Kobal G., Stockmann A., Brune K., & Geisslinger G. (1997) Lack of analgesic activity of morphine-6 glucuronides after intravenous infusion of morphine and morphine-6-glucuronide in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 60: 316-25.

Lötsch J., Kobal G., & Geisslinger G. (1998) No contribution of morphin-6-glucuronide after short-term administration in healthy volunteers. *Anesthesiology* 87: 1348-58

Lötsch J., Weiss, M., Kobal G., & Geisslinger G. (1998) Pharmacokinetics of morphine-6-glucuronide and its formation from morphine after intravenous administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 63: 629-39.

Neupert W., Oelkers R., Brune K., & Geisslinger G. (1996) A new reliable chemiluminescent immunoassay (CLIA) for prostaglandin $E_2$ using luminol as substrate. *Prostaglandins* 52: 385-401.

Neupert W., Brugger R., Euchenhofer C., Brune K., & Geisslinger G. (1997) Effects of ibuprofen enantiomers and its coenzymes A thioesters on human prostaglandin endoperoxide synthases. *Br. J . Pharmacol* . 122: 487-92.

Oelkers R., Ionac M., Erb K., Brune K., & Geisslinger G. (1996) Transfer of different nonsteroidal antiinflammatory drugs via the lymphatic system in the rat. *Drug Metab. Dispos.* 24: 1107-10

Oelkers R., Neupert W., Williams K., Brune K., & Geisslinger G. (1997) Disposition and effects of flurbiprofen enantiomers in human serum and blister fluid. *Br. J. Clin. Pharmacol* . 43: 145-53.

Reichel C., Brugger R., Bang H., Geisslinger G., & Brune K. (1997) Molecular cloning and expression of the 2-arylpropionyl-CoA epimerase: a key enzyme of the inversion metabolism of ibuprofen. *Mol. Pharmacol* . 51: 576-82.

Scheuren N., Neupert W., Ionac M., Neuhuber W., Brune K., & Geisslinger G. (1997) Peripheral noxious stimulation releases spinal PGE2 during the first phase in the formalin assay of the rat. *Life Sci.* 60: 295-300.

Scheuerer S., Hall S.D., Williams K. M., & Geisslinger G. (1998) Effect of clofibrate on the chiral inversion of ibuprofen in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 64: 168-76.

Scheuerer S., Williams K.M., Brugger R., McLachlan A.J., Brune K., Day R.O., & Geisslinger G. (1998) Effect of clofibrate on the chiral disposition of ibuprofen in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 284: 1132-8.

Tegeder I., Schumacher A., John S., Geiger H., Geisslinger G., Bang H., & Brune K. (1997) Elevated serum cyclophilin levels in patients with severe sepsis. *J. Clin. Immunol.* 17: 380-6.

Tegeder I., Bremer F., Oelkers R., Schobel H., Schuttler J., Brune K., & Geisslinger G. (1997) Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 41: 2640-2645.

## Molekulare Neuropharmakologie

Die Arbeitsgruppe Molekulare Neuropharmakologie (*Prof. D. Swandulla und Priv. Doz. Dr. H.U. Zeilhofer*) wurde 1992 am Institut eingerichtet. Zentrale Fragestellung der Arbeitsgruppe sind die Mechanismen der Regulation synaptischer Übertragung im Nervensystem. Diese werden zur Zeit in verschiedenen Systmen verfolgt:
*Signalverarbeitung* in neuroendokrinen Zellen des Hypothalamus.
Im letzten Jahr ist es gelungen, ein Hirnschnittpräparat vom Hypothalamus der Ratte (Nucleus supraopticus und paraventricularis) zu Untersuchungen an magnocellulären Neuronen (MCN) zu etablieren. Diese Neurone synthetisieren die Peptide Oxytocin (OT) und Vasopressin (AVP), denen u.a. eine antinociceptive Funktion im ZNS zugeschrieben wird. Erste Ergebnisse aus Einzelzellableitungen zeigen, dass sowohl tonische als auch phasische Spontanaktivität jeweils von Subpopulationen der MCN durch OT bzw. ADH verstärkt werden. Diese Prozesse unterliegen der Regulation durch Opioidpeptide. Es konnten gleichzeitig zyklische Erhöhungen der intrazellulären Calciumkonzentration beobachtet werden. Diese "Calciumwaves" scheinen wichtig für langanhaltende autoregulatorische Prozesse in MCN und damit für die hormonelle Homostase des Organismus zu sein. Weiterführende Untersuchungen sollen zeigen, wie Botenstoffe des Immunsystems (Cytokine) in diese Prozesse eingreifen und die Funktion dieser wichtigen neuroendokrinen Achsen beeinflussen.
*Regulation* der synaptischen Übertragung im Hinterhorn des Rückenmarks.

Übergeordnetes Ziel dieses Projekts ist es, spinale Mechanismen der Entstehung chronischer Schmerzen zu untersuchen und neue Ansatzpunkte für die Schmerztherapie zu identifizieren. Im Hinterhorn des Rückenmarks der Ratte werden aus der Peripherie kommende nociceptive Afferenzen auf zentrale Neurone umgeschaltet. Diese Synapsen stellen einen wichtigen Integrator erregender nociceptiver und hemmender antinociceptiver neuronaler Information dar. Vieles spricht dafür, dass Veränderungen dieser synaptischen Übertragung eine wesentliche Rolle im Schmerzgeschehen zukommt. Um diese zu untersuchen wurde von uns ein dünnes Schnittpräparat des Rückenmarks der Ratte entwickelt, das es erlaubt die synaptische Übertragung bei weitgehend erhaltener neuronaler Verschaltung zu studieren. Wir untersuchen zur Zeit die Rolle neuentdeckter Neuropeptide (Nociceptin und Nocistatin) und anderer Mediatoren (Eicosanoide) auf die Übertragung an diesen Synapsen, denen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung von Schmerz zugeschrieben wird.
*Elektrophysiologische Analyse* von Glycinrezeptormutanten der Maus und möglicher Kompensationsmechanismen der pathologischen glycinergen Transmission im Vorderhorn des Rückenmarks
Glycin ist der wesentliche inhibitorische Überträgerstoff im Rückenmark. Defekte der glycinergen Übertragung können zu schweren Störungen im motorischen System des Menschen führen. Als Tiermodelle können glycinrezeptordeficiente Mäuse verwendet werden. Wir untersuchen die Auswirkungen molekularbiologisch definierter Glycinrezeptormutationen auf die inhibitorische glycinerge Signalübermittlung im Rückenmark von Mäusen. Da die Ausprägung des Krankheitsbildes in verschiedenen Mäusestämmen ähnlich der des Menschen nicht nur vom genetischen Defekt des Glycinrezeptors abhängt, gilt unser besonderes Interesse auch möglichen Kompensationsvorgängen der pathologisch veränderten glycinergen Übertragung (in Zusammenarbeit mit *Prof. C.-M. Becker, Institut für Biochemie).*

## Molecular Neuropharmacology

The Molecular Pharmacology unit (**D. Swandulla, MD, Professor of Pharmacology** *and* **U. Zeilhofer, MD)** uses electrophysiological (patch-clamp), microfluorometric (Ca, pH, cAMP), optical (multiphoton-laser-scanning microscopy) and molecular biological (single cell PCR etc.) techniques to analyse ion channels, receptors and intracellular signal transduction pathways involved in cell - cell communication. The area of investigation ranges from the function of CNS neurons and neural networks to interactions of the CNS with the immunsystem. The analysis of neuronal networks concentrates on the mechanisms of synaptic transmission between neurons and their importance for network properties such as synchronized activity and its significance for higher brain functions. The investigations of CNS-immunsystem interactions focuses on cytokine action in the CNS and its implications for the activation of immuncells (in collaboration with **C.-M. Becker, MD, Professor of Biochemistry**).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. L. D. Partridge, Univ. of New Mexico, Albuquerque, USA

Prof. P.E. Hockberger, Northwestern University, Chicago, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. D. Swandulla*
SFB 353 "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung" (Teilprojekt A2)
Schwerpunktprogramm "Molekulare Physiologie der synaptischen Interaktion" der DFG Projekt "Elektrophysiologische Analyse von Glycinrezeptormutanten der Maus und möglicher Kompensationsmechanismen der pathologischen glycinergen Transmission" (zus. mit PD. Dr. H.U. Zeilhofer).

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. H.U. Zeilhofer*
SFB 353 "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung" (Teilprojekt A8)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Einzelantrag "Interaktionen zwischen dem Nociceptiven System und dem Immunsystem im Rahmen von Entzündungsreaktionen" (Ze 377/4-1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Erb K., Liebel J.T., Tegeder I., Zeilhofer H.U., Brune K. and Geisslinger G. (1997). Spinally delivered nociceptin/Orphanin FQ reduces flinching behaviour in the rat formalin test. *NeuroReport* 8: 1967-1970.

Liebel J.T., Swandulla D. & Zeilhofer H.U. (1997). Modulation of excitatory synaptic transmission by nociceptin in superficial dorsal horn neurones of the neonatal rat spinal cord. *Brit. J. Pharmacol.* 121: 425-32.

Misgeld U., Zeilhofer H.U. & Swandulla D. (1998). Synaptic modulation of oscillatory activity of hypothlamic networks in vitro. *Cell. Mol . Neurobiol* . 18: 29-43.

Müller T.H,. Swandulla D. & Zeilhofer H.U. (1997). Synaptic connectivity in cultured hypothalamic neurons. *J. Neurophysiol.* 77: 3218-25.

Müller W. & Swandulla D. (1996). Perspectives in imaging second messengers *News Physiol . Sci* . 11: 281-8.

Partridge L.D., Zeilhofer H.U. & Swandulla D. (1998). Combined whole-cell and single channel current measurement with quantitative calcium injection and fura-2 measurement of intracellular calcium. *Methods iEnzymol.*293: 371-8.

Rammes G., Swandulla D., Collingridge G.L., Hartmann S. & Parsons C.G. (1996). Interactions of 2 3-benzodiazepines and cyclothiazide at AMPA receptors: patch clamp recordings in cultured superior colliculus neurones and areaCA1 neurones in hippocampal slices *Brit .J .Pharmacol* . 117: 1209-21

Rammes G., Swandulla D., Spielmanns P. & Parsons C.G. (1998). Interactions of GYKI 52466 and NBQX with cyclothiazide at AMPA receptors: experiments with outside-out patches and EPSCs in hippocampal neurones. *Neuropharmacol* . 37: 1299-320.

Rammes G., Zeilhofer HU., Collingridge GL., Parsons C. & Swandulla D. (1999). Expression of early hippocampal CA1 LTP does not lead to changes in AMPA receptor kinetics or sensitivity to cyclothiazide. *Pflügers Archiv* 437: 191-6, .

Schorr W., Swandulla D. & Zeilhofer HU.: Mechanisms of IL-8-induced $Ca^{2+}$ signalling in human neutrophil granulocytes. *Eur. J. Immunol., i*m Druck.

Zeilhofer H.U., Müller T.H. & Swandulla D. (1996). Calcium channel types contributing to excitatory and inhibitory synaptic transmission between individual hypothalamic neurons. *Pflügers Arch. Eur. J. Physiol.* 432: 248-57.

Zeilhofer HU, Swandulla D, Reeh PW and Kress M (1996). Calcium permeability of the sustained proton-induced cation current in adult rat dorsal root ganglion neurons. *J . Neurophysiol* . 76: 2834-40.

Zeilhofer H.U., Kress M., & Swandulla D. (1997). Quantitative differences in fractional $Ca^{2+}$ currents reveal heterogeneity of capsaicin- and proton-activated currents ion channels in sensory neurones. *J. Physiol-London* 503: 67-79.

## Experimentelle Hepatotoxikologie

Körperfremde Proteine oder chemische Substanzen können das Immunsystem aktivieren oder schwächen. Die molekularen Mechanismen dieser Vorgänge können in organspezifischen oder generalisierten Entzündungsmodellen, wie beispielsweise bei einer experimentellen Hepatitis bzw. im experimentellen LPS-Schock der Maus, untersucht werden. Die Arbeitsgruppe "Experimentelle Toxikologie" *(Frau Prof. G. Tiegs)* wurde 1996 am Institut eingerichtet. Sie hat ein Immunhepatitismodell etabliert, das durch das Pflanzenlektin Concanavalin A (Con A) induzierbar ist. Wie im Falle einer viralen oder autoimmunen Hepatitis beim Menschen, werden in diesem Modell T Lymphozyten aktiviert. Diese Zellen, sowie die Lebermakrophagen, die Kupfferzellen, produzieren Zytokine und schädigen die Leber. Die Gruppe beschäftigt sich zur Zeit mit der Rolle von Tumor Nekrose Faktor und seinen Rezeptoren sowie deren Signaltransduktion, die zu Apoptose einerseits und zur Expression hepatoprotektiver Proteine andererseits führen kann. Ein weiterer wesentlicher Aspekt beschäftigt sich mit der Frage der Interaktion des Immunsystems mit dem Nervensystem bei der experimentellen Hepatitis. Dieses Projekt wird zusammen mit *Prof. W. Neuhuber*, Institut für Anatomie, bearbeitet. Aus der Kenntnis der immunologischen Mechanismen und deren wechselseitiger Beeinflussung durch Neuropeptide und Neurotransmitter erarbeitet die Gruppe neue Ansätze zur Immuntherapie.

Zwei weitere Projekte beschäftigen sich mit Toxinen; das eine mit einem bakteriellen Toxin, dem Pseudomonas aeruginosa Exotoxin A, das von einem weit verbreiteten, gramnegativen, opportunistischen Keim freigesetzt wird, der vor allem in immungeschwächten Patienten schwere lokale Infektionen oder generalisierte Entzündungsreaktionen hervorrufen kann. Die starke Virulenz des Exotoxins wurde bisher seinen proteinsynthesehemmenden Eigenschaften zugesprochen. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass seine Toxizität auch von der in vivo bisher unbekannten Fähigkeit, T-Zellen zu stimulieren, abhängt. Das zweite Untersuchungsvorhaben beschäftigt sich mit der Immmuntoxizität einer Gruppe chemischer Verbindungen, den polybromierten cyclischen Kohlenwasserstoffen, die als Flammschutzmittel bei der Herstellung von Kunststoffgehäusen für elektronische Geräte Verwendung finden und als Recyclingprodukte bei der Wiederaufarbeitung von Elektronikschrott entstehen. Dieses Projekt wird zusammen mit *Prof. Dr. R. Böcker*, im Hause, bearbeitet.

## Experimental (Hepato-)Toxicology

Foreign antigens or xenobiotics are able to activate or to suppress the immune system. The molecular mechanisms involved in immunopathology and immunotoxicolgy can be studied in organ specific experimental models, e.g. inflammatory liver injury in the mouse. The research group "Experimental Toxicology" (*G. Tiegs, Professor of Toxicology*) has developed a model of immune hepatitis in mice that is inducible by the T cell mitogenic lectin Concanavalin A (Con A). As in the case of human viral or autoimmune hepatitis, inflammatory liver injury in this model is mediated by T cells. As a consequence of T cell activation, the intrahepatic macrophages, i.e. the Kupffer cells, become activated and proinflammatory cytokines are produced. The most prominent mediators of liver injury are tumor necrosis factor (TNF) and interferon- (IFN). Three major aspects are currently investigated: 1) the role of the TNF receptors, their ligands (soluble TNF and transmembrane TNF) and TNF signal transduction, 2) hepatic innervation and functional consequences for disease activity (in cooperation with *W. Neuhuber, Prof. of Anatomy*) and 3) pharmacological interventions in the nervous and the immune system. Two further projects investigate the T cell stimulatory activity of a bacterial toxin, i.e. Pseudomonas aeruginosa exotoxin A, from a ubiquitous opportunistic pathogen that often causes severe infections in immunocompromised patients, and the immunotoxic potential of polybromated cyclic hydrocarbons, respectively, which are used as additives by the electronic industry (in collaboration with *R. Böcker, Prof. of Toxicology*).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. George Kollias, Hellenic Pasteur Institute, Athens, Greece

Prof. Wim Buurman, Dept. of Surgery, University Hospital Maastricht, University of Limburg, The Netherlands

Prof. Nico van Rooijen, Dept. of Cell Biology & Immunology, Faculty of Medicine, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. G. Tiegs*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Einzelantrag: : "Mechanismen der T-Zell-abhängigen Entzündungsantwort und der hepatotoxischen Wirkung von Pseudomonas Exotoxin A in der Maus." (TI 169/3-4)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Einzelantrag: "Immuntoxikologie T-Zell-abhängiger Mediatoren bei der experimentellen Leberschädigung der Maus." (TI 169/4-2)

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. R. Böcker*
Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen. "Toxikologische Bewertung von Flammschutzmitteln ".

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof.. W. L. Neuhuber*
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung an der Universität Erlangen-Nürnberg: "Neuro-Immun-Interaktionen bei experimenteller Hepatitis".

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Angermüller S., Kunstle G., &Tiegs G (1998) Pre-apoptotic alterations in hepatocytes of TNFalpha-treated galactosamine-sensitized mice. *J. Histochem. Cytochem.* 46: 1175-83.

Gantner F., Küsters S., Wendel A., Hatzelmann A., Schudt C., & Tiegs G. (1997) Protection from T cell-mediated murine liver failure by PDE inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280: 53-60.

Gantner F., Leist M., Küsters S., Vogt K., Volk H.-D., & Tiegs G. (1996) T cell stimulus-induced cytokine crosstalk between lymphocytes and liver cells results in augmented release of tumor necrosis factor. *Exp. Cell. Res.* 229: 137-46.

Knolle P.A., Gerken G., Löser E., Dienes H.-P., Gantner F., Tiegs G., Meyer zum Büschenfelde K.-H., & Lohse A.W.. (1996) Role of sinusoidal endothelial cells of the liver in Concanavalin A-induced hepatic injury in mice. *Hepatology* 24: 824-29.

Küsters S., Tiegs G., Alexopoulou L., Pasparakis M., Douni E., Kunstle G., Bluethmann H., Wendel A., Pfizenmaier K., Kollias G. & Grell, M. (1997) In vivo evidence for a functional role of both tumor necrosis factor (TNF) receptors and tranmembrane TNF in experimental hepatitis. *Eur. J. Immunol.* 27: 2870-75.

Küsters S., Gantner F., Künstle G.,& Tiegs G. (1996). Interferon-a plays a critical role in T cell-dependent liver injury in mice initiated by Concanavalin-A. *Gastroenterology* 111: 462-71.

Leist M., Gantner F., Künstle G., Bohlinger I., Tiegs G., Blüthmann H., & Wendel A. (1996). The 55 kDa tumor necrosis factor receptor and CD95 independently signal murine hepatocyte apoptosis and subsequent liver failure. *Mol. Med.* 2: 109-124.

Luhrmann A., Tholke J., Behn I., Schumann J., Tiegs G. & Hauschildt S. (1998) Immunomodulating properties of the antibiotic novobiocin in human monocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* 42: 1911-6.

Schümann J., Angermuller S., Bang R., Lohoff M., & Tiegs G (1998) Acute hepatotoxicity of pseudomonas aeruginosa exotoxin A in mice depends on T cells and TNF. *J. Immunol.* 161: 5745-54.

Tiegs, G. & Gantner, F. (1996). Immunotoxicology of Tcell-dependent experimental liver injury. *Exp. Toxicol. Pathol.* 48: 471-6. Review

Tiegs, G. (1997) Experimental hepatitis and role of cytokines. *Acta Gastroenterol. Belg.* 60: 176-9

Wendel A., Kuesters S., & Tiegs G. (1997) Ebselen - an in vivo immune response modifier. *Biomed. Environ. Sci.* 10: 253-9.

## Physiologische Pharmakologie (Arbeitsgruppe des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie)

Die Arbeitsgruppe Physiologische Pharmakologie (*Prof. G. Kobal und Priv. Doz. Dr. Th. Hummel)* befaßte sich während der Berichtsperiode mit vier Forschungsschwerpunkten:
*Pharmakodynamik der Analgetika*: Die Wirkungen von Analgetika wurden im Hinblick auf ihre Effekte auf unterschiedliche Areale des zentralen Nervensystems untersucht. Dabei kamen elektrophysiologische Methoden und moderne bildgebende Verfahren wie functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) sowie Magnetic Source Imaging (MSI) zum Einsatz. Von besonderem Interesse war, ob man die über verschiedene Rezeptoren vermittelten Effekte von Opioiden am Menschen mit objektiven Messmethoden unterscheiden kann. Ein anderes Projekt befasste sich mit dem möglichen Einsatz von Metaboliten des Morphin (z.B. M-6-G) als eigenständige Medikamente in der Schmerztherapie und dem Zusammenhang zwischen dem Zeitverlauf von Plasmakonzentrationen und dem Zeitverlauf der Wirkungen von Analgetika.
*Analgesiemetrie:* Die Methoden, mit denen die Wirkung von Analgetika und Antiphlogistika am Menschen objektiv erfasst werden können, wurden weiterentwickelt. Auf der Basis von Schmerzintensitätsschätzungen, schmerzkorrelierten evozierten Potentialen, schmerzkorrelierten negativen Mukosapotentialen, Brain Imaging (MSI, fMRI) und der Messung von Schmerz- und Entzündungsmediatoren an Schleimhäuten wurden die Wirkungen verschiedener Analgetikagruppen erfasst, quantifiziert und qualitativ differenziert.
*Physiologie der chemischen Sinne:* Neben der Entwicklung von Methoden zur klinischen Erfassung und Messung von Riech- und Schmeckstörungen stand die qualitative und quantitative Beschreibung der Funktionen zentraler Verarbeitungsareale mittels MSIund fMRI im Vordergrund. Außerdem wurden klinische Erscheinungsbilder und Pathohysiologie von Riech- und Schmeckstörungen mittels morphologischer und funktioneller Methoden (Immunhistochemie, Patch-Clamp) untersucht.
*Umweltmedizin-Luftqualität*: Patienten mit MCS (Mutiple Chemical Sensitivity) wurden in Zusammenarbeit mit dem Umweltbundesamt UBA, dem Robert-Koch-Institut, Berlin, der Environmental Protection Agency, Chapel Hill, und dem Department of Environmental and Occupational Medicine, Aarhus, untersucht. Im Vordergrund stand dabei die Objektivierung der Symptome und ihre Beeinflussung durch die Luftqualität (indoor air quality).

## Physiological Pharmacology

The research group Physiological Pharmacology (*G. Kobal, MD, Prof. of Pharmacology and Th. Hummel, MD)* worked for the following four main fields of research in the reported period:
*Pharmacodynamic* of analgesics: Investigation of effects of analgesics at different sites of the CNS, e.g. is it possible to differentiate effects of opioids that activate different receptors (mu, kappa) using objective measurements in man. Do morphine metabolites have analgesic properties that might be used in pain therapy.
Pharmacodynamic and phamacokinetic: What is the relation between the time course of plasma concentrations and the time course of the effect of analgesics.
*Analgesimetry*: Development of techniques which allow the measurement of effect of analgesics and antiinflammatory drugs using pain estimates, pain-related evoked potentials, pain-related negative mucosa potentials NMP, brain imaging (MSI, fMRI) and the analysis of mediators of pain and inflammation at the mucosa of nose, mouth and throat in order to study the effects of different groups of analgesics.
*Physiology* of Chemical Senses: Development of technique for the diagnosis of taste and smell disorders and application of these techniques to study clinical and pathophysiological aspects of underlying diseases (immunehistochemistry, patch-clamp). Identification of central nervous system areas that are activated by chemical stimuli using MSI and fMRI.
*Environmental Medicine* – Air Qualitiy Patients suffering from MCS are investigated based on collaborations with the Umweltbundesamt, Berlin, the Robert-Koch-Institute, Berlin, Environmental Protection Agency, Chapel Hill, and the dem Department of Environmental and Occupational Medicine, Aarhus. In addition to the measurement of signs of this disease the effects of air qualitiy namely the effect of compounds that activate the trgeminal and the olfactory nerve are investigated.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. L. Molhave, Department of Environmental and Occupational Medicine, Aarhus, Denmark

Dr. Ken Hudnell, EPA, Chapel Hill, USA

Prof. Claire Murphy, Department of Psychology, San Diego State University, San Diego, USA

Dr. C. Masson, Centre Européen des Sciences du Gout, Dijon, Frankreich

Dr. R. Bowtell, Department of Physics University Nottingham, England

Prof. R. Hari, Low Temperature Laboratory, University Helsinki, Finnland

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. G. Kobal*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) : SFB 353 "Untersuchungen von Veränderungen der Schmerzempfindung bei Patienten mit Fibromyalgie, rheumatoider Arthritis und Spondylitis ankylosans" (Teilprojekt C2)
Umweltbundesamt: "Untersuchung der Nasenschleimhaut nach niedrigdosierter chemischer Stimulation und zentralnervösen Korrelaten olfaktorischer Informationsverarbeitung bei Patienten mit MCS"

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Barz S., Hummel T., Pauli E., Mayer M., Lang N., & Kobal, G. (1997) Chemosensory event-related potentials after trigeminal and olfactory stimulation in Parkinson's disease: investigations in patients and healthy controls on effects of antiparkinson drugs. *Neurology* 49: 1424-1431

Hari R., Portin K., Kettenmann B., Jousmäki V., & Kobal G. (1997) Right-hemisphere preponderance of responses to painful $CO_2$ stimulation of the human nasal mucosa. *Pain* 72: 145-151

Hawkes C.H., Shephard B.C., & Kobal G. (1997) Assessment of olfaction in multiple sclerosis: evidence of dysfunction by olfactory evoked response and identification tests. *J. Neurology, Neurosurgery, Psychiatry* 63: 145-151

Hummel T., Barz S., Lötsch J., Roscher S., Kettenmann B., & Kobal G. (1996) Loss of Olfactory Function Leads to a Decrease of Trigeminal Sensitivity. *Chem. Senses* 21: 75-79

Hummel T., Cramer O., Mohammadian P., Geisslinger G., Pauli E., & Kobal G. (1997) Comparison of the antinociception produced by two oral formulations of ibuprofen: ibuprofen efferescent vs ibuprofen tablets. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52: 107-114

Hummel T., Knecht M., & Kobal G. (1996) Peripherally Obtained Electrophysiological Responses to Olfactory Stimulation in Man: Electro-Olfactograms Exhibit a Smaller Degree of Desensitization Compared with Subjective Intensity Estimates. *Brain Res.* 717: 160-164

Hummel T., Mohammadian P., & Kobal G. (1998) Handedness is a determining factor in lateralized olfactory discrimination. *Chem. Senses* 23: 541-544

Hummel T., Roscher S., Pauli E., Frank M., Liefhold J., Fleischer W., & Kobal G. (1996) Asessment of Analgesia in Man: Tramadol Controlled Release Formula vs. Tramadol Standard Formulation. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 51: 31-38

Hummel T., Rothbauer C., Pauli E., & Kobal G. (1998) Effects of the decongestant oxymetazoline on the human olfactory and intranasal trigeminal function in acute rhinitis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 54: 521-528

Hummel T., Sekinger B., Wolf S.R., Pauli E., & Kobal G. (1997) Sniffin' Sticks: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identfication, Odor Discrimination, and Olfactory Threshold. *Chemical Senses* 22: 39-52

Kettenmann B., Hummel C., Stefan H., & Kobal G. (1997) Multiple Olfactory Activity in the Human Neocortex Identified by Magnetic Source Imaging. *Chem. Senses* 22: 493-502

Kobal G., Hummel T., Sekinger B., Barz S., Roscher S., & Wolf S.R. (1996) Sniffin' Sticks: Screening of olfactory performance. *Rhinology* 34: 222-226

Kraetsch H.G., Hummel T., Lötsch J., Kussat R., & Kobal G. (1996) Analgesic Effects of Propyphenazon in Comparison to its Combination with Caffeine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 49: 377-382

Lötsch J., Ahne G., Kunder J., Kobal G., & Hummel T. (1998) Factors affecting pain intensity in a pain model based upon tonic intranasal stimulation in human. *Inflamm. Res.* 47: 446-450.

Lötsch J., Hummel T., Kraetsch H.G., & Kobal G. (1997) The negative mucosal potential: seperating central and peripheral effects of NSAIDs in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 52,5: 359-364

Lötsch J., Kobal G., Stockmann A., Brune K., & Geisslinger G. (1997) Lack of Analgesic Activity of Morphine-6-glucuronide after Short-term Intravenous Administration in Healthy Volunteers. *Anesthesiology* 87: 1348-1358

Lötsch J., Marchl R., & Kobal G. (1997) The influence of stimulus duration on the reliability of pain ratings after nociceptive stimulation of the nasal mucosa with $CO_2$. *Eur. J. Pain* 1: 207-213

Lötsch J., Nordin S., Hummel T., Murphy C., & Kobal G. (1997) Chronobiology of nasal chemosensitivity: do odor or Trigeminal pain thresholds follow a circadin rhythm? *Chem. Senses* 22: 593-598

Lötsch J., Weiss M., Kobal G., & Geisslinger G. (1998) Pharmacokinetics of morphine-6-glucuronide and ist formation from morphine after intravenous administration. *Clin. Pharmacol. Ther.* 63: 629-639

Mohammadian P., Hummel T., Lötsch J., & Kobal G. (1997) Bilateral hyperalgesia to chemical stimulation of the nasal mucosa following unilateral inflammation. *Pain* 73: 407-412

Thürauf N., Gyuric M., Kobal G., & Hatt H. (1996) Cyclic nucleotide gated channels in identified human olfactory receptor neurons. *Europ. J. Neuroscience* 8: 2080-2089

## Metabolismus von Xenobiotica (Arbeitsgruppe des Lehrstuhls für Klinische Pharmakologie und Klinische Toxikologie)

Die Arbeitsgruppe Fremdstoffmetabolismus wurde 1980 am Lehrstuhl für Toxikologie und Pharmakologie (*Prof. C.-J. Estler*) eingerichtet. In der AG (*Prof. R. Böcker*) werden Untersuchungen zum oxidativen Phase-I-Stoffwechsel körperfremder Stoffe am Enzymsystem Cytochrom P450 und an den flavinhaltigen Monooxigenasen (FMO) verschiedener Spezies durchgeführt, außerdem soll den Stoffwechselreaktionen die zuständige Isoform des P-450 bzw. der FMO zugeordnet werden.
Neben dem Metabolismus klinisch relevanter Pharmaka wie Midazolam, Diazepam und Flumazenil wurde der Metabolismus von umweltrelevanten chemischen Verbindungen (Herbizide aus der Gruppe der Triazine) untersucht, deren Interaktionen mit dem menschlichen und tierischen Organismus nicht oder nur unvollständig bekannt sind. Aus der Bestimmung der enzymatischen Kenngrößen können Interaktionen mit anderen Pharmaka bestimmt werden. Diese Kenngrößen wurden für die Triazinverbindungen Atrazin, Terbutylazin, Ametryn und Terbutryn, die z.T. auch heute noch als Herbizide eingesetzt werden und über das Trinkwasser in den Organismus gelangen können, bestimmt. Mit den am Institut etablierten Methoden der in vitro Umsetzungen körperfremder Stoffe am isolierten Enzymsystem des Cytochrom P450 und anschließender chromatografischer Analytik konnten die Stoffwechselwege der Triazinverbindungen identifiziert und spezifischen Enzymen zugeordnet werden, was auch für mehrere stereoselektive Reaktionen gelang. Erstmals wurde das normalerweise instabile Zwischenprodukt einer N-Deethylierungsreaktion, der a-Aminoalkohol, isoliert, der aufgrund des Elektronenmangelaromaten des Triazinrings erklärt werden kann.
Durch den Einsatz einzelner, in spezifischen Eukaryonten-Zellinien heterolog exprimierter Cytochrom P-450 Enzyme, sind die Möglichkeiten der Zuordnung von Stoffwechselreaktionen zu den diese Reaktionen katalysierenden Enzymen erweitert worden. Die mikrosomale Enzymfraktion bleibt aber dennoch das wichtigste Werkzeug für Untersuchungen

dieser Art, da nur hier eine weitgehende Übereinstimmung der Verhältnisse eines in vitro Testsystems mit den Bedingungen in vivo gegeben ist, da nur in diesem System die Gesamtheit aller P450 Enzyme in der isolierten Zellorganelle in nativer Form um das jeweilige Substrat konkurrieren kann.

## Metabolisation of Xenobiotics

Human liver cytochrome P450 enzyme systems are responsible for the metabolism of drugs and xenobiotics. The tools used in these studies are microsomes of several species and heterologously expressed isoforms.
The oxidative conversion of the herbizides atrazine, terbutylazine, ametryne, and terbutryne were in the centre of research of the drug metabolisation research group (*R. Böcker, PhD, Professor of Toxicology*) investigated. We observed a stereoselective formation of the 1-hydroxylated-isopropyl moiety of the compounds atrazine and ametryne as well as the stereoselective formation of the sulfoxides of ametryne and terbutryne.
Cytochrome P4503A4 was demonstrated to be the major enzyme responsible for the metabolism of the benzodiazepines midazolam and diazepam. In addition, diazepam is metabolised by CYP2C enzymes, too.

**Kooperationen / Collaborations**

A.E. Rettie, Dept. of Medicinal Chemistry, University of Washington, Seattle, USA

G.P. Guengerich, Center in Molecular Toxicology, Nashville, TN, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Inverstigator Prof. Dr. R. Böcker*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Einzelantrag BO 784/4-3 "Cytochrom P450"

*Projektleiter/Principal Inverstigator Prof. Dr. R. Böcker*
Bayerischer Forschungsverbund für Reststoffverwertung (BayFORREST F137) "Toxikologische Bewertung von Flammschutzmitteln"

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Geisslinger G., Böcker R., & Levy M (1996) High-performance liquid chromatographic analysis of dipyrone metabolites to study their formation in human liver microsomes. *Pharmaceutical Res.* 13:1272-1275.

Grothusen A., Hardt J., Bräutigam L., Lang D., & Böcker R. (1996) A convenient method to discriminate between cytochrome P450 enzymes and flavin-containing monooxygenases in human liver microsomes. *Arch.Toxicol.* 71: 64-71.

Kleingeist B., Böcker R., Geisslinger G., & Brugger R. (1998) Isolation and pharmacological characterization of microsomal flumazenil carboxylesterase. *J.Pharm.Pharmaceut.Sci.* 1: 38-46.

Lang D., Criegee D., Grothusen A., Saalfrank R.W., & Böcker, R. (1996) In vitro metabolism of atrazine, terbuthylazine, ametryne and terbutryne in rat, pig and man. *Drug Metabolism and Disposition* 24: 859-865.

Lang D., Rettie A.E., & Böcker R. (1997) Identification of enzymes involved in the metabolism of atrazine, terbuthylazine, ametryne and terbutryne in human liver microsomes. *Chem. Res.Toxicol.* 10, 1037-1044.

Schneider, A., Schmalix W.A., Sirugiri V., de Groene E., Horbach J., Kleingeist B., Lang D., Böcker R., Belloc C., Beaune P., Greim H., & Doehmer J. (1996) Stable expression of human cytochrome P4503A4 in conjunction with human NADPH-cytochrome P450 oxidoreductase in V79 chinese hamster cells. *Arch. Biochem. Biophys.* 332, 295-304.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

PD Dr. Thomas Hummel
Berufung auf Associate Professur an die University of Pennsylvania, Medical School, Otorhinolaryngology, Philadelphia USA
(August 1996 bis Januar 1998)
Berufung auf C2-Professur, HNO-Klinik Dresden (1.2.1998)

PD Dr. Dr. Gerd. Geißlinger,
Berufung auf die C4-Professur für Klinische Pharmakologie, Universität Frankfurt, (1.11.1998)

**Habilitationen**

PD Dr. med. habil. Thomas Hummel:
Analgesimetrie am Menschen mit chemo-somatosensorisch evozierten Potentialen. Antrittsvorlesung: 12.12.96
Umhabilitierung an die Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der technischen Universität Dresden auf dem Gebiet der Pharmakologie:12.08.1998

PD Dr. Hanns-Ulrich. Zeilhofer:
Elektrophysiologische Untersuchungen zur synaptischen Übertragung und zur Modulation spannungsaktivierter Calciumkanäle. Antrittsvorlesung: 16.12.97

**Dissertationen / Doctorate theses**

Barz Sibylle, cand. med.: Chemosensorisch evozierte Potentiale nach trigeminaler und olfaktorischer Stimulation: Untersuchungen an verschiedenen Altersgruppen und an Patienten mit Morbus Parkinson (unter Berücksichtigung der Antiparkinsontherapie) (16.7.1997)

Beiche Flora, Dipl.Biol.: Spinale Expression und Regulation der Cyclooxigenase-Isoformen Cox-1 und Cox-2 (8.1.1998)

Blank Norbert cand. med.: Zur Bedeutung von Immunophilinen in Nervenzellen (28.4.1997)

Ditterich Wolfgang, cand. med.: Differentielle Empfindlichkeit schmerzkorrelierter Potentiale, ausgelöst durch chemische Reizung der Nasenschleimhaut mit Kohlendioxid und elektrischer Reizung der Zahnpulpa, auf den Tranquilizer Diazepam (23.7.1997)

Dörr Stefan, cand. med.: Interaktion der Triazinverbindungen Atrazin und Terbuthylazin mit verschiedenen Stoffwechselreaktionen der menschlichen Cytochrom P450 Enzyme (15.1.1997)

Grothusen Anja, Dipl. Chem.: Metabolismus in vitro verschiedener Carbamat-Pestizide an menschlichen Leberenzymen (18.12.1996)

Hartwig Sonja, Dipl. Biol.: Biochemische und molekularbiologische Charakterisierung des potentiellen Autoantigens CH65 (20.3.1997)

Jörg Liebel, Dipl. Biol.: Charakterisierung der modulatorischen Wirkung des Neuropeptids Nociceptin/Orphanin FQ auf die synaptische Übertragung im Hinterhorn des Rückenmarks neugeborene Ratten (6.6.1997)

Kleingeist Britta, Dipl. Biol.: Untersuchungen in vitro zum Metabolismus von Midazolam und Flumazenil an Lebermikrosomen des Menschen (18.7.1996)

Kraetsch Hans Georg, cand. med.: Vergleich der antinozizeptiven Wirksamkeit von Propyphenazon und seiner Kombination mit Coffein (18.3.1997)

Kunder Joachim, cand. med.: Untersuchung der Interaktion zwischen phasischen und tonischen Schmerzreizen bei homotoper und heterotoper Reizdarbietung (7.7.1998)

Küsters Sabine Dipl.Biol.: Regulation of T cell-dependent, immunotoxic mediators in experimental liver injury in mice (13.3.1998)

Lang, Dieter, Dipl. Chem.: Untersuchungen zum oxidativen Stoffwechsel der S-Triazinverbindungen Atrazin, Terbutylazin, Ametrym und Terbutrym am Enzymsystem des Cytochrom P450 aus Lebern verschiedener Spezies (31.7.1996)

Mohammadian Parvaneh, cand. Dr. hum. biol.: Untersuchungen der Interaktion zwischen phasischer und tonischer Schmerzreizung und ihre Bedeutung in der Schmerzentstehung und -bekämpfung (4.12.1996)

Neupert Werner, Apotheker: Pharmakokinetische und -dynamische Effekte als Ursache der Variabilität in der Wirkung von 2-Arylpropionsäuren (12.9.1997)

Rammes, Gerhard, Dipl. Biol.: Effects of AMPA Receptor Modulators on Synaptic Transmission and Long-term Potentiation (LTP), University of Birmingham, UK (Januar 1996)

Rascher, Christine, Dipl. Biol.: Funktionelle Analyse der Cyclophiline in Leishmania major (14.7.1998)

Scheuerer Stephan, Apotheker: Einfluß von Clofibrat auf Metabolismus und chirale Inversion von Ibuprofen (24. Juli 1997)

Schlott Detlef, cand. med.: Antinozizeptive Effekte der Flurbiprofen-Enantiomere (8.10.1997)

Schmid Oskar, cand. med.: Dosisabhängiger Zeitverlauf des analgetischen Effekts einer Retard-Formulierung von Tramadol bei experimentellem phasischen und tonischen Schmerz (25.1.1996)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. H. Bang
Sandoz-Preis für therapierelevante pharmakologische Forschung, 1997

Prof. Dr. Dr. h.c. K. Brune
Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft zum Studium des Schmerzes e.V., 1996
Deutscher Schmerzpreis, 1996

PD Dr. Dr. G. Geisslinger
Sertürner-Preis, verliehen von der Sertürner Gesellschaft e.V., Gesellschaft zur Förderung wissenschaftlicher Erkenntnisse auf dem Gebiet der Schmerzforschung und der Anästhesiologie, 1997

Dr. med. Th. Hummel
Takasago-Preis, 1996

Prof. Dr. Gerd Kobal
Certificate of Appreciation at The 31st Japanese Association for the Study of Taste and Smell (8.-9. 10. 1997)
Vice-President of ECRO (European Chemoreception Research Organization), 1998

Dr. J. Lötsch
Sertürner-Preis, verliehen von der Sertürner Gesellschaft e.V., Gesellschaft zur Förderung wissenschaftlicher Erkenntnisse auf dem Gebiet der Schmerzforschung und der Anästhesiologie, 1997

Christian Maihöfner, cand. med.
Nachwuchs-Posterpreis der DGSS 14.-18.1098 in Düsseldorf auf dem Deutschen Schmerzkongress

Dr. I. Tegeder
Hans J. Dengler Preis für Klinische Pharmakologie 1998

Michael Winklmaier, cand. med.
2. Preis im Studentenwettbewerb der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik e. V.

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Deutscher Schmerzkongreß, Düsseldorf (Präsident Prof. K. Brune) 1998

Überregionale Fortbildungsveranstaltungen:

Alle Mitarbeiter des Instituts sind regelmäßig Referenten bei regionalen und überregionalen sowie internationalen Kongressen und Weiterbildungsveranstaltungen.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Multiphotonenlaser-Scanning-Mikroskop (TILL-Photonics, München)

Realtime Quantitative PCR (Applied Biosystems)

Tier NMR (Biospec-Avance 4730, Bruker, Karlsruhe)

LC/MS, ThermoQuest; MRT-Finnigan

# Institut für Humangenetik
# Lehrstuhl für Humangenetik

## Institute for Human Genetics
## Chair for Human Genetics

**Schwabachanlage 10, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/ 85-2318**
**Fax: ++499131/209297**
**http:/www.humgenet.uni-erlangen.de/index.html**
**E-Mail: sekretariat@humgenet.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Pfeiffer, Rudolf, Arthur<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | | Off. 22318, 29387 | | |
| Gebhart, Erich | Prof. Dr. rer. nat. | egebhart | Off. 22351 | Lab. 24159,24094 | |
| Rott, Hans-Dieter | Prof. Dr. med. | hdrott | Off. 24257 | | |
| Ballhausen, Wolfgang | Priv. Doz. Dr. rer. nat.,<br>Dr. med. habil. | | ballhaus | Off. 29113 | Lab. 22332 |
| Rautenstrauß, Bernd | Priv. Doz. Dr. rer. nat.,<br>Dr. med. habil. | | berndwr | Off. 22352 | Lab.22005 |

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulargenetik gastrointestinaler Tumoren
- Molekulargenetik neuromuskulärer Erkrankungen
- Molekulare und klassische Tumorzytogenetik
- Experimentelle Zytogenetik und Mutagenese
- Kliniknahe Forschung und Forschung an spezifischen genetischen Erkrankungen (Einzelprojekte)

### Research Focus

- Molecular tumor genetics
- Molecular genetics of neuropathies
- Molecular and classical tumor cytogenetics
- Eyxperimental cytogenetics and mutagenesis
- Clinical research related to specific human genetic diseases

## Molekulargenetik gastrointestinaler Tumoren

Von der Gruppe um *Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Ballhausen* werden derzeit Struktur-Funktionszusammenhänge des Gens für die Adenomatöse Polyposis Coli (APC) auf DNA, RNA- und Proteinebene untersucht. Basierend auf diesen grundlegenden Forschungsarbeiten konnte ein effizientes prädiktives Testverfahren für die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) zur Identifizierung von genetischen Veränderungen im APC Tumorsuppressorgen etabliert werden. Ähnliche Verfahren zur Mutationssuche wurden für die sogenannten Mismatch-Repair Gene des Hereditären Nicht-Polyposis Colon Carcinoms (HNPCC) entwickelt. Diese Untersuchungen haben Eingang in das molekulardiagnostische Leistungsangebot des Instituts (*Dr. Cornelia Kraus*) gefunden. Außerdem beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit der Frage, durch welche molekularen Mechanismen primäre Karzinome metastasierende Eigenschaften annehmen können. Es besteht eine permanente Zusammenarbeit mit der hiesigen Chirurgischen Universitätsklinik und auswärtigen Kliniken.

## Gastrointestinal Tumors

The group headed by *Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Ballhausen* is analyzing structure – function relationships of the adenomatous polyposis coli (APC) gene on the level of DNA, RNA and protein. On the ground of the results of this basic research an efficient predictive screening procedure for familial adenomatous polyposis (FAP) patients was established to identify genetic alterations in the APC tumor suppressor gene. Similar procedures for mutation screening were developed for the so-called mismatch repair genes responsible for hereditary non-polyposis colon cancer (HNPCC). These analyses have been incorporated into routine molecular genetic services of the institute (*Dr. Cornelia Kraus*). In addition, the group is dealing with the question, by which molecular mechanisms primary carcinomas aquire metastatic behavior. A permanent collaboration with the local Department of Surgery of the University and with other non-resident hospitals exists.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. P. Meera Khan/University of Leiden, The Netherlands

Prof. H. Clevers/University of Utrecht, The Netherlands

Prof. T.W. Mak/University of Toronto, Canada

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principle Investigator PD Dr. W. Ballhausen*:
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Projekt: Ba 901/6-1/2)
Deutsche Krebshilfe Projekt 10325 (W60/93/Ba1)
Deutsche Krebshilfe Projekt 10346 (W88/93/Ba2)
Wilhelm Sander Stiftung (Projekt: Ba 94/001.1)
Wilhelm-Sander-Stiftung (Projekt: 94.001.3)
Deutsche Krebshilfe (Projekt 10-1310-Ba3)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Bala S, Kraus C, Wijnen J, Meera Khan P, Ballhausen WG (1996) Multiple products in the protein truncation test due to alternative splicing in the adenomatous polyposis coli (APC) gene. Hum Genet 98:528-533.

Bala S, Sulekova Z, Ballhausen WG (1997) Constitutive APC exon 14-skipping in early onset familial adenomatous polyposis reveals a dramatic quantitative distortion of APC gene specific isoforms. Hum Mutation 10:201-206.

Bala S, Wünsch PH, Ballhausen WG (1997) Childhood hepatocellular adenoma in familial adenomatous polyposis: mutations in adenomatous polyposis coli gene and p53. Gastroenterology 112:919-922

Ballhausen WG (1996) Prädispositionsgene für die Entwicklung kolorektaler Tumore. Gastroenterologie 34:58-59.

Ballhausen WG (1998) Mutationsscreening auf der Ebene der RNA oder der DNA? –Das Gen allein entscheidet. Med Genet 10/2: 313-315

Ballhausen WG, Bala S, Wünsch PH (1997) Childhood Hepatocellular Tumors in Familial Adenomatous Polyposis - Reply. Gastroenterology 113:1052

Bardos J, Sulekova Z, Ballhausen WG (1997): Novel exon connections of the BS (brain-specific) exon of the adenomatous polyposis coli gene. Int J Cancer 73: 137-142.

Günther K, Brabletz T, Kraus C, Dworak O, Reymond A, Jung A, Hohenberger W, Kirchner T, Köckerling F, Ballhausen WG (1998) Predictive value of nuclear ß-catenin expression for the occurrence of distant metastases in rectal cancer. Dis Colon Rectum 41: 1256-1261.

Kraus C, Reina-Sanchez J, Sulekova Z, Ballhausen WG (1996) Immunochemical identification of novel high molecular weight protein isoforms of the adenomatous polyposis coli (APC) gene. Int J Cancer 65:383-388.

Karus C, Günther K, Vogler A, Hohenberger W, Pfeiffer RA, Ballhausen WG (1998) Rapid RT-PCR based protein truncation test in the screening for 5' locvvated mutations of the APC gene. Mol Cell Probes 12: 143-147.

Mayer K, Ballhausen WG (1996) Expression of alternatively spliced LCK transcripts from the proximal promotor in colorectal cancer derived cell lines. Anticancer Res 16:1733-1737

Mayer, K, Hieronymus T, Castrop J, Clevers H, Ballhausen WG (1997) Ectopic activation and expression of alternatively spliced isoforms of the lymphoid HMG-box transcription factor TCF-1 in colorectal cancer cells. Int J Cancer 72:625-630

von Eggeling F, Ballhausen WG (1997) Freezing of isolated cells provides free mRNA for RT-PCR amplification, chapter 12. In: The PCR Technique: RT-PCR, edited by P. Siebert. BioTechniques Books, Eaton Publishing.

## 2.1 Molekulargenetik neuromuskulärer Erkrankungen

Eine Duplikation des peripheren Myelin Proteins 22 (PMP22) Genes ist Hauptursache der hereditären motorischen und sensiblen Neuropathie (HMSN), eine Deletion führt zu der sog. tomakulösen Neuropathie. Diese Untersuchungen werden von der Arbeitsgruppe von *PD Dr. B. Rautenstrauß* durchgeführt. Die Arbeitsgruppe betreut zusammen mit *PD Dr. H. Grehl* (Neurologische Universitäts-klinik) seit 1993 Patienten aus dem Muskelzentrum Erlangen-Nürnberg-Rummelsberg, mittlerweile aber auch aus Ländern wie Tschechien, Slowenien, Kroatien, Rumänien, Österreich und der Schweiz. Für die Patienten bedeutet eine wenig invasive Diagnostik aus Blutzellen die Vermeidung einer ansonsten erforderlichen Nervenbiopsierung. Begleitende Untersuchungen an Zellkulturen ermöglichen es, funktionelle Auswirkungen der Mutationen ebenfalls ohne weitere Eingriffe am Patienten selbst zu bewerten. In der Grundlagenforschung sollen auf diesem Weg die teilweise noch unbekannten Funktionen der betroffenen Eiweißmoleküle geklärt werden.

## Investigations on cause and pathogenesis of inherited peripheral neuropathies

A submicroscopic 1.5-Mb duplication in chr. 17p11.2 is reliably detectable for 70% of CMT patients by means of fluorescent in situ hybridisation (FISH). A reciprocal deletion of the CMT1A-region is the cause of HNPP. Since 1993 *PD Dr. B. Rautenstrauß* and *PD Dr. H. Grehl* work with patients of peripheral neuropathies visiting the muscular center Erlangen-Nürnberg-Rummelsberg with all its facilities. Meanwhile the support could be extended to patients from Tschechia, Slevenia, Croatia, Romania, Austria and Switzerland. In case of a mutation detection the molecular genetics diagnostic performed on peripheral lymphocytes avoids the painful sural nerve biopsy for the patients. Accompanying analysis of the mutations in suitable cell cultures, like lymphoblast cell lines or heterologous expressing insect cells, allow the determination and prediction of functional defects of the repsctive proteins.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. C. Van Broeckhoven, Neurogenetics Laboratory, Born Bunge Foundation, Antwerpen, Belgium.

Prof. J. R. Lupski, Baylor College of Medicine, Houston, USA.

Prof. U Suter, Institute of Cellbiology, ETH Zürich, Schweiz.

Prof. M. Schachner, Institute of Neurobiology, ETH Zürich, Schweiz.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: PD Dr. B. Rautenstrauß*
Deutsch Forschungsgemeinschaft DFG (Ra683/1-1, Ra683/1-2, Ra 683/1-3)
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)
DAAD
Studienstiftung des Deutschen Volkes
Boehringer Ingelheim Fonds
Herbert-Quandt-Stiftung der Varta AG
SOROS Foundation, Rumänien
Fund for Scientific Research (FWO) - Flanders (Belgien)
Europäische Union (BIOMED2 CT96-1614)
Donations of patients and their family members.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Nelis E, Van Broeckhoven C and co-authors (1996)Estimation of the mutation frequencies in Charcot-Marie-Tooth disease type 1 (CMT1) and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP): a European collaborative study. European Journal of Human Genetics 4: 25-33.

Liehr T, Rautenstrauss B, Grehl H, Bathke KD, Ekici A, Rauch A, Rott H-D (1996) Mosaicism for the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication suggests somatic reversion.Human Genetics 98: 22-28.

Rautenstrauss B (1996) Genetic and biological aspects of Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies Acta Cardiomyologica 7: 53-56.

Timmerman V, Rautenstrauß B, Reiter TL, Koeuth T, Löfgren A, Liehr T, Nelis E, Bathke KD, De Jonghe P, Grehl H, Martin J-J, Lupski J R, Van Broeckhoven C (1997) Detection of the CMT1A/HNPP recombination hotspot in unrelated patients of European descent. Journal of Medical Genetics 34: 43-49.

Grehl H, Rautenstrauss B, Liehr T, Bickel A, Ekici A, Bathke K, Neundörfer B (1997) Clinical and morphological phenotype of HMSN 1A mosaicism. Neuromuscular Disorders 7: 27-31.

Liehr T, Grehl H, Rautenstrauss B (1997) Molecular diagnosis of PMP22 associated neuropathies using fluorescence in situ hybridization (FISH) on archival peripheral nerve tissue. Acta Neuropathologica 94:266-271.

Rautenstrauss B. FuchsC, Liehr T, Grehl H, Murakami T, Lupski J R (1997) Visualization of the Charcot-Marie-Tooth type 1A duplication and the hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP) deletion in chr. 17p11.2 by means of high rersolution FISH .Journal of the Peripheral Nervous System 2(4):319-323.

Liehr T, Grehl H, Rautenstrauß B (1997) Accumulation of peripheral myeln protein 22 (PMP22) in onion bulbs of nerves biopsied from patients with different subtypes of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease type 1. Acta Neuropathologica, 94: 514-516.

Fuchs C, Liehr T, Rautenstrauss B (1997) High resolution FISH of stretched chromosome fibers. Trends in Genetics, , 13(7): 287, Technical Tips Online: http://www.elsevier.com/locate/tto; T01114

Ekici A B, Park O, Fuchs C, Rautenstrauss B (1997) One tube-two stage PCR-directed *in vitro* mutagenesis using megaprimers. Trends in Genetics 13(6): 249, Technical Tips Online: http://www.elsevier.com/locate/tto; T01122

Rautenstrauss Bernd, Fuchs Christina, Ekici Arif, Nelis Eva, Van Broeckhoven Christine, Liehr Thomas (1998)

Assay of transfection rate in insect cells on a single cell level. Genetic Analysis:Biomolecular Engineering 14: 117-119

B. Rautenstrauss, U. Zechner, H. Hameister, T. Liehr (1998) Expression pattern of the peripheral myelin protein 22 kDa (Pmp22) in neural and non-neural tissue types of adult wildtype and Trembler mice - a comparative study. Journal of the Peripheral Nervous System 3(2):117-124

Rautenstrauss B, Liehr T, Fuchs C, Bevot A, Bornemann A, Postler E, Meyermann R, Uhlhaas S, Friedl W, Michaelis R. (1998) Mosaicism for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A:onset in childhood suggests somatic reversion in early developmental stages. International Journal of Molecular Medicine 1(2): 333-337

Leonardis L, Zidar J, Ekici A, Peterlin B, Rautenstrauss B (1998) Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: detection of the recombination "hotspot" in Slovene patients and exclusion of the potentially recessive Thr118Met PMP22 mutation. International Journal of Molecular Medicine 1(2): 495-501

Fuchs C, Liehr T, Özbey S, Ekici A, Grehl H, Rautenstrauss B (1998) Charcot-Marie-Tooth disease type 1A and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: a SacI polymorphism in the proximal CMT1A-REP elements may lead to genetic misdiagnosis Neurogenetics 2:43-46; 1998

## 2.2. Untersuchungen in Tumorzellinien zur Amplifikation der 17p11.2 Region in Zusammenhang mit der Expression des "Growth Arrest Specific Gene 3 (gas3)" alias PMP22

Das Projekt wird von Frau *Dr. K. Hühne* verantwortlich betreut. Das *PMP22*-Gen wurde, abgeleitet aus seiner hohen Expression in der G0 Phase des Zellzyklus, auch als "growth arrest specific gene 3 (GAS3)" bezeichnet. PMP22 wird auch in vielen nicht-neuronalen Geweben exprimiert, seine Funktion ist jedoch unbekannt. Im Rahmen unserer Untersuchungen fanden wir in einer Glioblastom-Zellinie (SF763) und in einer Osteosarkom-Zellinie (RH30) eine 5-10 fache PMP22 Amplifikation. RT-PCR und Western Blot Analysen mit PMP22 spezifischen Antikörpern zeigten deutlich seine Expression. Hochexprimierende Zellinien sollen zur Reinigung des PMP22 Proteins mit nachfolgenden biochemischen Analysen benutzt werden. Es sollen Antikörper gegen das PMP22 aus den Tumorzellinien gewonnen und für immunologische Analysen verwendet werden. Durch differentielles Screening von subtraktiven cDNA Banken aus Tumorzellinien mit und ohne Chr. 17p11.2 Amplifikation sollen die für diese amplifizierte 17p11.2 Region spezifischen cDNAs isoliert und charakterisiert werden.

## Investigation of the 17p11.2 amplification and expression of the growth arrest specific gene 3 (gas3) alias PMP22 in tumor cell lines

The project is under responsibility of *Dr. K. Hühne*. PMP22 was initally identified as growth arrest specific gene 3 (gas3) due to its high expression in the G0 cell cycle stage. PMP22 is not only expressed oin the peripheral nervous system but also in many non-neural tissues. His function remains unknown. A 5-10fold PMP22 amplification has been identified in a glioblastoma (SF763) and a ostesarcoma (RH30) cell line, both expressing PMP22 on the mRNA as well as the protein level. PMP22 will be purified and used to create antibodies. Both, the purified protein as well as the antibodies, will be used for further biochemical and immunological analysis. By differentiell, subtractive cDNA screening other amplified EST's of the 17p11.2 region will be identified.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. B. Feuerstein, UCSF, Brain Tumor Research Center, San Francisco, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. B. Rautenstrauß*
Sander Foundation, Nr. 98.038.1

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Liehr T, Park O, Feuerstein BG, Gebhart E, Rautenstrauss B (1997) The peripheral myelin protein 22kDa (PMP22) gene is amplified in cell lines derived from glioma and osteogenic sarcoma: a new candidate for an oncogene? Int J Oncol 10: 915-919.

## 3. Molekulargenetische Untersuchungen der erblichen Glaukome

Die erblichen Glaukome sind eine sowohl klinisch als auch genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen. Ziel des von Frau *Dr. K. Michels-Rautenstrauss* (Institut für Humangenetik) und *Dr. C. Mardin* (Universitätsaugenklinik) verantwortlich bearbeiteten Projektes ist die Charakterisierung der molekularen Ursachen erblicher Glaukome. Beim primären Offenwinkelglaukom sollen mittels SSCP und Sequenzierung Mutationen im "trabecular meshwork inducible glucocorticoid response" (TIGR) Gen, synonym Myocilin (MYOC), identifiziert und Phänotyp-Genotyp Beziehungen untersucht werden. Die funktionelle Charakterisierung der identifizierten Mutationen durch Expressionsstudien auf RNA- und Proteinebene sowie durch *in vitro* Untersuchungen mittels eines S2-Insektenzellsystems wird dazu beitragen, die zugrundeliegenden Pathomechanismen aufzuklären. In Fällen ohne MYOC Mutationen sollen weitere Genorte überprüft, chromosomale Regionen eingeengt und Mutationsanalysen in Kandidatengenen unternommen werden.

## Molecular genetics of hereditary glaucoma

Hereditary glaucoma are a clinically and genetically heterogenous group of eye diseases. Aim of the project under responsibility of *Dr. K. Michels-Rautenstrauss* (Institute of Human Genetics) and *Dr. C. Mardin* (Ophthalmological department) is the characterization of the molecular causes of inherited glaucoma. For primary open angle glaucoma (POAG) mutation screening in the trabecular meshwork inducible glucocorticoid response (TIGR) gene, synonymous Myocilin (MYOC) is performed, a genotype-phenotype correlation will be described. A functional characterization of MYOC mutations in different expression systems will help to characterize the pathomechanisms. Cases without MYOC mutation will be investigated for further glaucoma loci and candidate genes.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. C. Van Broeckhoven, Antwerpen, Belgium

Prof. J. R. Lupski, Baylor College of Medicine, Houston TX, USA

Dr. T. Nguyen, UCSF, San Francisco, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: PD Dr. B. Rautenstrauß*
SFB 539, Teilprojekt C2 Genetik der Glaukome
Johannes and Frieda Marohn Foundation
Förderverein der Augenklinik
Donations of patients and their family members

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

K. Michels-Rautenstrauss, CY Mardin, WM Budde, T. Liehr, J. Polansky , T Nguyen, V. Timmerman, C. Van Broeckhoven, GOH Naumann, RA Pfeiffer, B Rautenstrauss (1998) Juvenile Open Angle Glaucoma: fine mapping of the TIGR gene to 1q24.3-q25.2 and mutation analysis. Human Genetics 102(1): 103-106

Pröls F, Liehr T, Marx M, Rautenstrauss B (1997) Regional localization of rat microvascular endothelial differentiation gene 1 (Mdg1) to Chromosome 6q16-23 by means of FISH. Mammalian Genome 7:867-868.

Chadineau C, Liehr T, Rautenstrauss B., Denis MG (1997) The Tage4 gene maps to rat chromosome 1q22. Mammalian Genome 8: 157-158.

Liehr T, Hallouin F, Rautenstrauss B, Le Pendu J, Denis MG (1997) Mapping of two different alpha-1,2-fucosyltransferase genes to rat chromosome 1q22 to q31. Mammalian Genome 8: 297-298.

Pröls F, Liehr T, Marx M, Rautenstrauß B (1997) Regional localization of Flic1, a calcyclin/S100A6-like gene, to rat chromosome 7q22-31 by means of FISH. Mamalian Genome 9: 94-95.

## 4. Molekulare und klassische Tumorzytogenetik

Schwerpunkt der von *Prof. Gebhart* geleiteten Arbeitsgruppe ist die Verbesserung des Einsatzes nicht-radioaktiver DNA-In-Situ-Hybridisierungstechniken für Früh- und Differentialdiagnose, aber auch die Prognose solider Tumoren und Leukämien. Waren es zunächst Fragestellungen der Dignitätsbestimmung klinisch ähnlicher benigner und maligner Läsionen der Haut und der Schleimhaut, die in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Hautklinik (*Prof. Dr. H. Schell, PD Dr. F. Kiesewetter*) mittels Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) untersucht wurden, so hat sich der Schwerpunkt der Arbeiten in letzter Zeit auf die Analyse genomischer Imbalancen mittels komparativer Genomhybridisierung (CGH) und

ihrer klinischen und prognostischen Bedeutung bei Ovarialkarzinomen, insbesondere aber, in Zusammenarbeit mit der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie *(PD Dr. S. Girod)* bei Kopf-Hals-Tumoren verlagert *(Dr. T. Liehr u. Dipl. Biol. E. Wolff)*. Die Einsatzmöglichkeiten der CGH werden nunmehr auch an Leukämien validiert und mit den Ergebnissen ser klassischen Zytogenetik und der FISH-Analyse verglichen.

## Molecular and Classical Tumor Cytogenetics

The work of this group guided by *Prof. Gebhart* is focussed on the improvement of the application of non-radioactive in situ hybridization in early and differential diagnosis, but also in prognosis of solid tumors and leukemias. Having first examined problems of dignity testing mainly by FISH of clinically similar benign and malignant lesions of the skin and the oral mucosa (together with *Prof. Dr. H. Schell, PD Dr. F. Kiesewetter*, Univeristy Clinic of Dermatology), our interests have now, in addition, been devoted to the analysis of genomic imbalances by CGH and their clinical and prognostic meaning in ovarian cancer and, particularly in head and neck cancer (*Dr. T. Liehr u. Dipl. Biol. E. Wolff* in cooperation with *PD Dr. S. Girod*, University Clinic of Oral and Maxillofacial Surgery). The possibility of CGH analyses is now validated also in human leukemias and the obtained data are compared with the results of classical cytogenetics and those of FISH analyses.

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Krebshilfe e.V. (Az. M9/95/Ge2)

Johannes und Frieda Marohn Stiftung

Herbert Quandt-Stiftung der Varta AG

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Gebhart E, Hofbeck P, Hübner Y, Lerch R, Schmitt G, Liehr T (1996) Two colour interphase FISH with archived tumor cytogenetic slides. Applied Cytogenet 22: 146-148.

Dimmler A, Liehr T, Neubauer S, Schell H, Kiesewetter F, Gebhart E (1997) Interphase-FISH examinations of archival paraffin sections from precancerous lesions and non-melanoma neoplasias of the skin. Int J Oncol 10: 83-88.

Draeger J, Liehr T, Schell H, Kiesewetter F, Gebhart E (1997) Chromosomal gain and loss in arcxhival paraffin sections from human malignant melanomas. Int J Oncol 10: 89-92.

Liehr T, Park O, Feuerstein BG, Gebhart E, Rautenstrauß B (1997) The peripheral protein 22kDa (PMP 22) gene is amplified in cell lines derived from glioma and osteogenic sarcoma: A new candidate for an oncogene? Int J Oncol 10: 915-919.

Wolff E, Liehr T, Vorderwülbecke U, Tulusan AH, Husslein EM, Gebhart E (1997) Frequent gains and losses of specific chromosome segments in human ovarian carcinomas shown by comparative genomic hybridization. Int J Oncol 11: 19-23.

Liehr T, Pfeiffer RA, Trautmann U, Gebhart E (1998) Centromeric alphoid DNA heteromor-phisms of chromosome 22 revealed by FISH- technique. Clin Genet 53: 231-232.

Gebhart E, Liehr T, Wolff E, Ries J, Fiedler W, Steininger H, Koscielny S, Girod S (1998) Pattern of genomic imbalances in oral squamous cell carcinomas with and without an increased copy number of 11q13. Int J Oncol 12: 1151-1155.

Wolff E, Girod S, Liehr T, Vorderwülbecke U, Ries J, Steininger H, Gebhart eininger H, Koscielny S, Girod S (1998): Pattern of genomic imbalances in oral squamous cell carcinomas with and without an increased copy number of 11q13. Int J Oncol 12: 1151-1155.

Wolff E, Girod S, Liehr T, Vorderwülbecke U, Ries J, Steininger H, Gebhart E (1998) Oral squamous cell carcinomas are characterized by a rather uniform pattern of genomic imbalances detetcted by comparative genomic hybridization. Eur J Cancer, Oral Oncology 34: 186-190.

Lange C, Liehr T, Goen M, Gebhart E, Fleckenstein B, Ensser A (1998) New eukaryotic semaphorins with close homology to semaphorins of DNA-viruses. Genomics 51: 340-350.

Liehr T, Ries J, Wolff E, Fiedler W, Dahse R, Ernst G, Steininger H, Koscielny S, Girod S, Gebhart E (1998) Gain of copy number on chromosomes 3q36-qter and 5p14-pter is a frequent finding in head and neck squamous cell carcinomas. Int J Molec Med 2: 173-179.

Taubald A, Liehr T, Ries J, Girod S, Hassfurter E, Gebhart E (1998) CGH-detected DNA sequence copy number amplifications can be confirmed by interphase-FISH: New possibilities for prognostic approches in oral squamous cell carcinomas. Int J Molec Med 2: 555-560.

## 5. Experimentelle Zytogenetik und Mutagenese

Nachdem in einem ersten kooperativen Projekt mit der Klinik für Strahlentherapie die prinzipielle Eignung einer Dreifarb-Chromosomen-Painting-Technik zum Nachweis therapie-, aber auch experimentell induzierter chromosomaler Rearrangements gezeigt worden war, wurden mit Hilfe dieser Technik Grundlagenforschung und angewandte klinische Forschung effizient miteinander verbunden: Die Erhaltungsfähigkeit strahleninduzierter reziproker Translokationen über viele Jahre hinweg, ebenso wie die unerwarteten interchromosomalen Verteilungsmuster von Aberrationsbruchpunkten waren Ergebnisse des ersteren Bereiches (*Dipl. Biol. S. Neubauer u. Prof. Gebhart*), während die prädiktive Erfassung erhöhter individueller Strahlensensitivität einen Schwerpunkt der klinischen Forschung bildete (*beide zus. mit Prof. Dunst u. Prof. Fietkau, Strahlentherapie*). In Erweiterung der Untersuchungstechniken wurde zur Detektion von DNA-Schäden die Einzelzell-Mikrogel-elektrophorese ("Comet Assay") etabliert (*Dipl. Biol. S. Neubauer*) und in vergleichenden Untersuchungen an Tumor- und Normalgewebe angewandt.
**Im Gefolge dieser Studien werden derzeit (***Dr. I. Verdorfer u. Prof. Gebhart*) vergleichende Dreifarb-Painting-Analysen an verschiedenen Peronengruppen (Beschäftigte aus dem medizinischen Strahlenanwendungsbereich, noch unbehandelte Tumorpatienten, gesunde Kontrollpersonen) mit dem Ziel durchgeführt, einerseits das Auflösungsvermögen dieser Technik zu analysieren und andererseits die Wertigkeit reziproker Translokationen als langlebige Indikatoren von Mutagenexposition zu prüfen.

## Experimental Cytogenetics and Mutagenesis

Cooperative studies of this group *(Prof. Dr. E. Gebhart, Dipl.Biol. S. Neubauer*) with the Department of radiotherapy (*Prof. Dr. J. Dunst, Prof, Dr. R. Fietkau*) had documented the suitability of a three colour chromosome painting technique for the detection of radiation-induced chromosomal rearrangements. Past exposure to radiation therapy and individual radiosensitivity could be monitored

by this technique, the latter being of important predictive value. In addition, the single cell microgel electrophoresis ("comet assay") could be used for the detection of DNA damage in comparative studies on normal and neoplastic tissue.
In continuation of these studies, the painting technique is now applied on peripheral blood lymphocytes of personnel occupied in medical radiation technology, of tumor patients before therapy, and of healthy control individuals to define the limits of this technique and to evaluate reciprocal translocations as an indicator of health risks (*Dr. I. Verdorfer u. Prof. E. Gebhart*).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Dunst u. Prof Dr. E. Gebhart*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Az. Du 244/1-1)

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. R. Fietkau, Prof. Dr. E. Gebhart*
Wilhelm Sander Stiftung (Az. 95.081.1)

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. E. Gebhart*
Bundesamt für Strahlenschutz (Az. St.sch.4128)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Gebhart E, Neubauer S, Schmitt G, Birkenhake S, Dunst (1996) Use of a three-colour chromosome-in-situ-suppression (CISS) technique for the cytogenetic detection of past radiation exposure. Radiat Res 145: 47-52.

Neubauer S, Gebhart E, Schmitt G, Birkenhake S, Dunst J (1996) Is chromosome in situ suppression (CISS) hybridization suited as a predictive test for intrinsic radiosensitivity incancer patients? Int J Oncol 8: 707-712.

Neubauer S, Birkenhake S, Schneider I, Liehr T, Gebhart E, Fietkau R, Sauer R (1997) DNA-Reparatur an Tumor- und Normalgewebe. Erste Ergebnisse der Bestimmung mit Hilfe des Comet-Assays. Exptl Strahlenther Klin Strahlenbiol 6: 175-179.

Neubauer S, Dunst J, Gebhart E (1997) The impact of complex chromosomal rearrangements on the detection of radiosensitivity in cancer patients. Radiother Oncol 43: 189-195.

Abt G, Vaghef H, Gebhart E, Vallhagen-Dahlgren C, Hellman B (1997) The role of N-acetylcysteine as a putative radioprotective agent on X-ray induced DNA damage as evaluated by alkaline single cell gel electrophoresis. Mutation Res 384: 55-64.

Dunst J, Neubauer S, Becker A, Gebhart E (1998) Chromosomal in vitro radiosensitivity of lymphocytes in radiotherapy patients and AT-homozygotes. Strahlenther Onkol 174: 510-516.

Neubauer S, Liehr T, Birkenhake S, Gebhart E, Fitkau R, Sauer R (1998) Estimation of DNA single-strand breaks by single cell gel electrophoresis (= comet assay) in tumor cells. Genet Analysis 14: 121-124.

Arutyunyan R, Martus P, Neubauer S, Birkenhake S, Dunst J, Sauer R, Gebhart E (1998) Intercellular distribution of cytogenetic changes detected by chromosome painting in irradiated blood lymphocytes of cancer patients. Exptl Oncol 20: 223-228.

## 6. Kliniknahe Forschung und Einzelprojekte

1. Im Rahmen der molekulargenetischen Diagnostik der **tuberösen Sklerose** (*Prof.H.D. Rott u. Dr. K. Mayer*) werden Verfahren des Mutationsnachweises auf den beiden Genorten TSC1 (Chromosom 9q34) und TSC2 (Chromosom 16p13) etabliert. Vorrangig wird hierfür der von Dr. Ballhausen verbesserte "Protein-Truncation-Tests" (PTT) eingesetzt. Ziele dieses Vorhabens sind die Sammlung und Bewertung von Mutationen unter dem Aspekt der Genotyp-Phänotyp-Korrelation, der Auffindung von intragenen Prädilektionsstellen für Mutationen, und die Optimierung von Diagnosestrategien für einen effektiven Einsatz verschiedener diagnostischer Methoden , die eine zu-künftige bessere Betreuung und genetische Beratung betroffener Familien möglich machen soll.
2 a. Molekular- und zellbiologische Untersuchungen der Isoformen des Neurofibromatose Typ 2 -Genproduktes MERLIN werden von *Frau Dr. B. Schmucker* (unter Mitarbeit von *Dr. Yong Tang*) durchgeführt. Erstmals konnte die Lokalisation des NF2-Proteins in vier subzellulären Kompartimenten beschrieben werden (Plasmamembran, Filopodien, "ruffling membranes", Zell-Substrat-Kontaktstellen). Zusätzlich zu den bereits bekannten wurden drei weitere Protein-Isoformen identifiziert. Ziel ist es, die identifizierten Isoformen molekulargenetisch und biochemisch zu charakterisieren und damit Hinweise auf die bislang unbekannte physiologische Funktion der NF2-Proteine zu gewinnen.
2 b. Frau Dr. Schmucker hat sich von 1995 bis 1997 auch mit Mutationsanalysen in Familien mit früh-manifestierendem Mammakarzinom und/oder epithelialem Ovarialkarzinom beschäftigt. Dabei konnten ein Aminosäureaustausch in der Zink-Finger-Dömäne des Tumorsuppressorgens BRCA1 und Mikrodeletionen in diesem Gen identifiziert werden, die zu Leserasterverschiebungen und anschließenden Stop-Mutationen führen. Durch diese Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass symmetrische DNA-Sequenz-Elemente an einem gemeinsamen Entstehungsmechanismus von meiotischen Mikrodeletionen im BRCA1-Gen beteiligt sind. Die Untersuchungen wurden seitdem aus äußeren Gründen nicht mehr weitergeführt.
3. Das sehr seltene Sjögren-Larsson-Syndrom beruht auf Mutationen im FALDH-Gen, das 1996 in den USA positional kloniert wurde. *Frau Dr. C. Kraus und Prof. Dr. R.A. Pfeiffer* haben bei nahezu allen in Deutschland bekannten Fällen ein Mutationsscreening auf der Basis des von Dr. Ballhausen verbesserten "Protein-Truncation-Tests" durchgeführt. Ein Ziel der Untersuchung besteht darin, zu prüfen ob die ungewöhnliche Häufigkeit in Nordbayern durch einen Founder-Effekt erklärt werden kann.
4. Spezifische zytogenetische Veränderungen bei Leukämien erwiesen sich in ständig steigendem Maße als wertvolle diagnostische und prognostische Parameter. Insbesondere die internationale Sammlung "seltener" Befunde erlaubte eine zunehmende genetische Differenzierung von Subgruppen in den verschiedenen Leukämieklassen und lieferte wichtige Hinweise auf spezifische Krankheitsverläufe. *Dr. U. Trautmann* und *Prof. E. Gebhart* fahnden in dem Untersuchungsgut des Einzugsbereiches nach solchen diagnostisch und prognostisch aussagekräftigen Veränderungen, wobei der Schwerpunkt des Projektes auf der Erfassung neuer Anomalien liegt. Dazu wird auch das gesamte Spektrum der FISH-Techniken herangezogen.
5. Der Einsatz von FISH-Techniken steht im Mittelpunkt von Untersuchungen von *Frau Dr. A. Rauch (zusammen mit Prof. Dr. R.A. Pfeiffer)* zur Abgrenzung und molekulargenetischen Definition der kritischen Region bei Patienten mit verschiedenen Mikrodeletionssyndromen als Grundlage einer

Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Diese Techniken werden auch bei Studien zur Klärung der Bedeutung der Mikrodeletion 22q11.2 bei verschiedenen komplexen Herzfehlern eingesetzt. Außerdem werden Mikrodeletionen in einer großen Zahl von Fällen von Wolf-Hirschhorn-Syndrom und Williams-Beuren-Syndrom durch kartierte Sonden eingeengt und Genotyp-Phänotyp-Korrelationen entwickelt.
6. Die Schwerpunkte "genetische Nosologie" und "Syndromologie. und Dysmorphieforschung" sind die Grundpfeiler der Medizinischen Genetik, welche die Brücke zwischen praktischer Dienstleistung in Diagnostik und genetischer Beratung und nosologischer For-schung stützen. Erfolge dieser Tätigkeiten von *Prof. Dr. R.A. Pfeiffer, Prof. Dr. H.D. Rott, Dr. U. Trautmann und Frau Dr. A. Rauch* werden durch die Publikation bisher nicht bekannter Syndrome oder bisher unbekannter Manifestationen von Syndromen belegt. Daraus leiten sich Grundsätze der Neuordnung von heterogenen Krankheitsbildern ab.
7. In der klinischen Zytogenetik (*Prof. Dr. R.A. Pfeiffer, Dr. U. Trautmann*) konnten mit Hilfe der FISH-Technik nicht nur eine Reihe wenig bekannter, vorwiegend kleinerer Chromosomenaberrationen aufgedeckt, sondern auch mittels molekularer Methoden näher analysiert und mit dem Phänotyp korreliert werden.
8. Im Bereich der Pränatalzytogenetik führte *Frau Dipl.Biol. R. Ulmer* zusammen mit der Universitäts-Frauenklinik (*PD Dr. Beinder*) eine Pilotstudie zur raschen Diagnostik von Aneuploidien der Chromosomen X,Y, 13, 18, und 21 sowie einiger anderer Chromosomen unter Einsatz chromosomenspezifischer DNA-Sonden und Interphase-FISH an unkultivierten Amnionzellen und Zellen aus Chorionzotten durch. Damit sollten nicht nur die Möglichkeiten einer Schnellanalyse auf eine solide Grundlage gestellt werden, sondern insbesondere auch die Möglichkeiten der Mosaikerfassung definiert werden.

## Clinical Research and Projects

1. In molecular genetic diagnostics of **tuberous sclerosis** (*Prof. H.-D. Rott and Dr. K. Mayer*) methods to detect mutations in the two gene loci TSCI (chromosome 9q34) and TSC2 (chromosome 16p13) are established. The so-called protein-truncation-test (PTT) has been given the highest priority, so far. The aims of this project are to collect and estimate mutations, taking the genotype-phenotype-correlation into consideration, to find intragenic sites of predilection for mutations and to optimate strategies of diagnosis in order to ensure the effective application of different diagnostic methods. This should lead to better medical care and improve genetic counselling of affected families in the future.
2 a. Molecular and cell biological examinations of isoforms of the neurofibromatosis type2-gene product MERLIN are performed by *Dr. B. Schmucker* (assisted by *Dr. Yong Tang*). These succeeded in the first description of the localisation of the NF2-protein in four subcellular compartments (plasma membrane, filopodia, "ruffling membranes", cell-substrate-contact sites). In addition to the ones already known, three further proteine-isoforms have been identified. The aim is to characterize the identified isoforms more clearly by molecular genetic and biochemical methods in order to get information about the so far unknown physiological function of the NF2-proteine.
2 b. Dr. Schmucker was also doing mutational analyses in 60 families with early manifesting carcinomas of the mamma and/or epithelial ovarial cancer. Hereby an amino acid exchange in the zinc-finger-domain of the tumour suppressor gene BRCA1 and microdeletions in this gene have been identified which lead to frame-shifts and, in consequence to stop-mutations. Due to these examinations it was possible to show that symmetrical DNA-sequence-elements are involved in a common mechanism of the generation of meiotic microdeletions in the BRCA1-gene. These studies in 1997 due to extrinsic reasons.
3.The rarely occurring Sjögren-Larsson-syndromeis caused by mutations in the FALDH-gene which has been positionally cloned in 1996. *Dr. C. Kraus and Prof. Dr. R. A. Pfeiffer* have tstarted mutation screening using PTT that was improved by Dr. W. Ballhausen in almost all cases known in Germany. Moreover, they want to find out whether the unusual high prevalence of this disease in Northern Bavaria is due to a "founder effect".
4. Specific cytogenetic changes were more and more considered to be important diagnostic and prognostic parameters in leukemias. Especially the international collection of "rare" findings made an increasing genetic differentiation of subgroups in the different types of leukemia possible and brought important information on specific courses of disease. *Dr. U. Trautmann and Prof. E. Gebhart* are looking for such diagnostically and prognostically serious changes in the number of cases examined in the region whereby the centre of gravity of this project is the detection of new anomalies. For this purpose the whole spectrum of FISH-techniques is also used.
5. The application of FISH-techniques is also most important in examinations of *Dr. A. Rauch* (together with *Prof. Dr. R. A. Pfeiffer*) in order to differentiate and define by molecular genetic methods the critical genomic region in patients with different microdeletion syndromes as the basis of a genotype-phenotype-correlation. These techniques are also applied in studies to clarify the significance of the microdeletion 22q11.2 in different complex cardiac defects. Moreover, microdeletions in many cases of Wolf-Hirschhorn syndrome and of Williams-Beuren syndrome are narrowed by mapped DNA probes in order to correlate the genotype with phenotypic effects.
6. The crucial areas "genetic nosology" and "syndromology and dysmorphology research" are the keystones of medical genetics which constitute the connecting link between

practical diagnostic services and genetic counselling with nosological research. The success of these activities of *Prof. Dr. R. A. Pfeiffer, Prof. Dr. H.-D. Rott, Dr. U. Trautmann and Mrs Dr. A. Rauch* can be noticed in the publication of syndromes or manifestations of syndromes which been unknown so far. From these insights new priciples for a revision of the system of heterogenic disease entities can be derived.

7. In clinical cytogenetics (*Prof. Dr. R. A. Pfeiffer, Dr. U. Trautmann*) by use of the FISH-technique a series of not very well-known (mostly smaller) chromosome aberrations could not only be detected but also be better analysed by molecular methods and furthermore correlated with the phenotype.

8. In prenatal cytogenetics Mrs. *Dipl. Biol. R. Ulmer* together with *PD Dr. Beinder* (Dept. of Obstetrics and Gynecology)performed a study in order to ensure a fast diagnosis of aneuploidies of the chromosomes X, Y, 13, 18 and 21 as well as of some other chromosomes by using chromosome specific DNA-probes and interphase-FISH in uncultivated amnion cells and cells of chorionic villi. Thus not only a solid basis for the possibilities of a rapid analysis should be created but especially the possibilites to detect mosaics should be defined.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. B. Schmucker:

PDF Michael Krawczak, Institute of Medical Genetics, University of Wales College of Medicine, Cardiff, UK

Prof. Stefan Pulst, Cedars Sinai Medical center, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA

Der. Schwarz-Albiez, Howard Hughes Medical Institute, Stanford

Dr. A. Rauch

Prof. Dr. John Opitz & Dr. John Carey, Primary Childrens Medical Center, Salt Lake City, UT

Dr, M. Altherr, Institute of Human Gentics, Los Alamos, NM

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. med H.D. Rott*
Deutsche Krebshilfe (Nr. 10-1048 Ro 1)

*Projektleiter/Principal investigator: Dr. B. Schmucker*
DFG (Az. Schm 1201/2-1)
Stiftung Krebsforschung "Sophie-Wallner-Fonds"

*Projektleiter / Principal investigators: Prof. Pfeiffer, Dr. C. Kraus, Dr. A. Rauch, Dr. U. Trautmann*
FAU-Haushalt

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Beinder E, Pfeiffer RA, Bornemann A, Wenkel (1997) Second-trimester diagnosis of fetal catarakt in a fetus with Walker-Warburg syndrome. Fetal Diagn Ther 12: 197-199.

Hofbeck M, Rauch A, Buheitel G, Leipold G, von der Emde J, Pfeiffer R A, Singer H (1998) Monosomy 22q11 in patients with pulmonary atresia, ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. Heart 79:180-185.

Kehrer-Sawitzki H, Udart M, Krone W, Baden R, Fahsold R, Thomas G, Schmucker B, Assum G (1997) Mutational analy Al Salameh S, Gebhart E, Gallmeier WM (1996) LW/SO cell line: a tool for studying the phenotypical characterization and commitment of hematopoietic stem cells. Ann Hematol 72: 307-316.

Pfeiffer RA (1996) Heterokaryote Monozygotie. Monschr Kinderheilk 144: 356-361.

Pfeiffer RA, Kapferer L, Tietze HU (1996) Short stature, mental retardation and multiple dysmorphisms in two unrelated females: one or two different syndromes or none. Genet Counsel 7: 213-217.

Pfeiffer RA, Rinnert S, Popp S, Röckelein G (1996) Asymmetrical coronal synostosis, cutaneous syndactyly of the fingerrs and toes, and jejunal atresia in a male infant. Am J Med Genet 63: 175-176.

Pfeiffer R A, Kändler C, Sieber E, Rauch A, Trautmann U (1997 Unusual brachydactyly in a child with duplication-deficiency subsequent to t(15;20)(q25.2;p12.2)mat. Candidate regions on one or both chromosomes? Clin Genet 51:357-360.

Pfeiffer R A, Ulmer R, Rauch A, Beinder E, Rupprecht T, Mayer U, Steinkirchner B, Wündisch G F, Trautmann U (1997) True fetal mosaicism of an isochromosome of the long arm of a chromosome 20: the dilemma persists. Prenat Diagn 17:1171-1175.

Pfeiffer R A, Rauch A, Ulmer R, Beinder E, Trautmann U (1998) Interstitial deletion del(3)(p12p21) in a malformed child subsequent to paternal paracentric insertion (or intraarm shift) 46,XY,ins(3)(p24.1p21.1p21.31). Ann Génét 41:17-21.

Rauch A, Trautmann U, Pfeiffer R A (1996) Clinical and Molecular Cytogenetic Observations in Three Cases of "Trisomy 12p Syndrome". Am J Med Genet 63:243-249.

Rauch A, Pfeiffer R A, Trautmann U (1996): Deletion or triplication of the 3(VI) collagen gene in three patients with 2q37 chromosome aberrations and symptoms of collagen-related disorders. Clin Genet 49:279-285.

Rauch A, Trautmann U, Singer H, Kevekordes B, Dörr H G, Pfeiffer R A (1997): Zur Diagnostik des Williams-Beuren-Syndroms. Monatsschr Kinderheilkd. 145:1066-1070.

Rauch A, Hofbeck M, Bähring S, Leipold G, Trautmann U, Singer H, Pfeiffer R A (1998): Monozygotic twins concordant for Cayler syndrome. Am J Med Genet 75:113-117.

Rott HD, Mayer K, Ballhausen W (1998): Klinik und Genetik der tuberösen Sklerose. Päd Prax – im Druck.

Schmucker B, Ballhausen WG, Pfeiffer RA (1996) Subcellular localization and expression pattern of the Neurofibromatosis type 2 protein Merlin/Schwannomin. Eur J Cell Biol 72: 46-53.

Schmucker B, Krawczak M (1997) Meiotic microdeletion breakpoints in the BRCA1 gene are significantly associated with symmetric DNA-sequence elements. Am J Hum Genet 61: 1454-1456.

Schuffenhauer S, Lichtner P, Peykar-Derakhshandeh P, Murken J, Haas O, Back E, Wolff G, Zabel B, Barisic I, Rauch A, Borochowitz Z, Dallapiccola B, Ross M, Meitinger T (1998): Deletion mapping on chromosome 10p and definition of a critical region for the second DiGeorge syndrome locus (DGS2). Europ J Hum Genet 6:213-225.

Ulmer R, Pfeiffer RA, Wiest E, Goelz R, Trautmann U (1997) Multiple (up to seven) different accessory small marfker chromosomes: prenatal diagnosis and follow-up. Ann Génét 40: 109-114.

Wirth J, Wagner T, Meyer J, Pfeiffer RA, Tietze HU, Schempp W, Scherer G (1996): Translocation breakpoints in three patients with campomelic dysplasia and autosomal sex reversal map more than 130 kb from SOX 9. Hum Genet 97: 186-193.

Hofbeck M, Rauch A, Buheitel G, Leipold G, von der Emde J, Pfeiffer R A, Singer H (1998): Monosomy 22q11 in patients with pulmonary atresia, ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries. Heart 79:180-185.

Rauch A, Hofbeck M, Bähring S, Leipold G, Trautmann U, Singer H, Pfeiffer R A (1998): Monozygotic twins concordant for Cayler syndrome. Am J Med Genet 75:113-117.

Pfeiffer R A, Rauch A, Ulmer R, Beinder E, Trautmann U (1998): Interstitial deletion del(3)(p12p21) in a malformed child subsequent to paternal paracentric insertion (or intraarm shift) 46,XY,ins(3)(p24.1p21.1p21.31). Ann Génét 41:17-21.

Schuffenhauer S, Lichtner P, Peykar-Derakhshandeh P, Murken J, Haas O, Back E, Wolff G, Zabel B, Barisic I, Rauch A, Borochowitz Z, Dallapiccola B, Ross M, Meitinger T (1998): Deletion mapping on chromosome 10p and definition of a critical region for the second DiGeorge syndrome locus (DGS2). Europ J Hum Genet 6:213-225.

Rauch A, Hofbeck M, Leipold G, Klinge J, Trautmann U, Kirsch M, Singer H, Pfeiffer R A (1998): Incidence and significance of 22q11.2 hemizygosity in patients with interrupted aortic arch. Am J Med Genet, 78:322-331.

Keyvani K, Paulus W, Traupe H, Kiesewetter F, Cursiefen C, Huk W, Raab K, Orth U, Rauch A, Pfeiffer R A (1998): Ichtyosis follicularis, alopecia and photophobia (IFAP) syndrome. Clinical and neuropathological observations in a 33 year old male. Am J Med Genet, 78:371-377.

Weissörtel R, Strom T M, Dörr H G, Rauch A, Meitinger T (1998): Analysis of an interstitial deletion in a patient with Kallmann syndrome, X-linked ichthyosis and mental retardation. Clin Genet, 54:45-51.

## Anhang / Appendix

### Personalia

### Dissertationen / Doctorate theses

Dimmler, Arno, cand.med.: Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung zur Identifikation numerischer Aberrationen in verschiedenen epithgelialen Tumoren der Haut (12.5.1998).

Draeger, Jens, cand.med.: Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung zur Identifizierung numerischer Chromosomenaberrationen bei malignen Melanomen unterschiedlicher vertikaler Eindringtiefe und differenten Metastasierungsverhaltens (29.4.1998)

Habash, Thomas R.H.. cand.med.: Eine reziproke Translokation t(17;19) als Ursache des M. Recklinghausen (Neurofibromatose 1) in drei Generationen: Zytogenetische und molekular-genetische Untersuchungen (29.1.1997)

Harrer, Petra, cand.med.: Vergleichende Interphasezytogenetik an klassischen Knochenmarksausstrichen und –suspensionspräparaten mittels Zweifarb-Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung.

Hofmann, Susanne-Yvonne, cand. med.: Interphase-FISH-Analysen an archivierten zytogenetischen Präparaten von Mamma-Karzinomen (27.10.1998).

Kraus, Cornelia, Dipl.Biol.: Entwicklung diagnostischer Verfahren auf DNA-und Proteinebene zur Identifizierung von Anlageträgern bei Familiärer Adenomatöser Polyposis (FAP) (16.6.1996)

Lerch, Rita cand.med.: FISH-Analysen an archivierten zytogenetischen Präparaten von Tumor-Exsudaten und soliden Tumoren (8.10.1997)

Liehr, Thomas, Dipl. Biol.: Untersuchungen zur gewebsspezifischen Expression sowie zu möglichen Funktionen des Peripheren-Myelin-Protein-22kDa-(PMP22-) Gens (23.6.1997).

Mayer, Karin, Dipl.Biol.: Charakterisierung der ektopen Expression Lymphozyten-spezifischer Gene in colorectalen Tumorzellinien (22.5.1996)

Reitmair, Armin, Dipl.Biol.: Gezielte Geninaktivierung mittels homologer Rekombination: Herstellung und frühe Charakterisierung eines für das Tumorsuppressorgen Msh2 defizienten Mausstammes (26.7.1996)

Schlüter, Christian, cand.med.: FISH-Analysen an archivierten zytogenetischen Präparaten aus Leukämie-Knochenmark (12.8.1997)

Schulze, Thomas G., cand.med.: Nacheis chromosomaler Mosaike beim Menschen in Mundschleimhaut-zellen mittels Interphasekern-Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung (FISH) (26.11.1997).

Völkel, Cordula, cand.med.: Entdeckung strahleninduzierter DNA-Schäden durch die Einzel-zellmicrogelelektrophorese ("Comet-Assay"): Untersuchungen mit verschiedenen Fluoreszenz-farbstoffen und menschlichen Zelltypen (17.11.1998).

Zangor, Dumitru, cand.med.: Translokations-Screening von Tumorzellinien mit Hilfe einer Dreifarb-CISS-Technik (3.12.1997)

### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

*Prof. Dr. R.A. Pfeiffer:* Elected President of the 11th Annual Meeting of the German Society of Human Genetics, Nürnberg 1999.

*Prof. Dr. H.D. Rott*: Elected President of the European Committe of Medical Ultrasound Safety der European federation Ultrasound in Medicine and Biology, since 1996.

*Dr. B. Rautenstrauß*, fellowship for 6 months of the National Fund of Scientific Research (NFWO, now FWO), Belgium, as visiting postdoctoral scientist in the group of Prof. C. Van Broeckhoven.

*Dr. B. Rautenstrauß*, responsibilty for QA in CMT and HNPP molecular genetics diagnostics in Germany since 1996

### Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses

WFUMB Symposium on Safety of Ultrasound in Medicine (Prof. M. Ziskin, Philadelphia, *Prof.Dr. H.D. Rott*); 14.-19. April 1996, Kloster Banz.

19th Meeting of the European Committee for Ultrasound Radiation Safety (*Prof. Dr. H.D. Rott*), 19.-20. April 1996, Erlangen.

5. Medizin-ethische Klausur- und Arbeitstagung "Pränatale Medizin im Spannungsfeld von Ethik und Recht", (*Prof. Dr. R.A. Pfeiffer* et al.).-5-10.1997, Schwarzenfeld.

### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

2 DNA-Sequenzioerautomaten (Li-Cor, Inc)

2 Fluoreszenzmikroskope mit CCD-Kamera und ISIS 3 Bildverarbeitungssystem (Zeiss/ Metasystems)

# Institut für Rechtsmedizin
# Lehrstuhl für Rechtsmedizin

## Institute for Forensic Medicine
## Chair for Forensic Medicine

**Tel.: ++499131/85-22272**
**Fax: ++499131/85-22274**
**E-Mail: Peter.Betz@rzmail.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr. med. R. Hausmann**
**Tel.: ++499131/85-22858,**
**Fax: ++499131/85-22274**
**E-Mail: Roland.Hausmann@rzmail.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Betz, Peter<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | Betz | Off. 22272 |
| Lötterle, Joachim | Prof. Dr. med. | | Off. 22273 |
| Schellmann, Burghard | Prof. Dr. med. | | Off. 22884 |
| Machbert, Günther | Prof. Dr. rer. nat. | | Off. 22278 |

### Forschungsschwerpunkte

- Forensische Wundaltersbestimmung
- Cytodiagnostik bei der Untersuchung von Sexualdelikten
- Validierung von Multiplex STR Systemen für die forensische Spurenkunde
- Analyse polymorpher Regionen innerhalb der mitochondrialen DNA von Katzen
- Individuelle Alkohol-Verteilungsfaktoren zur Berechnung von Blutalkoholkonzentrationen
- Evaluation des Alkoholmarkers Ethylglucuronid

### Research Focus

- Forensic wound age determination
- Cytological investigations in cases of sexual assault
- The validitation of multiplex STR systems for use in forensic stain analysis and paternity testing
- Analysis of polymorphic regions within the mitochondrial DNA of cats
- Individual ethanol distribution factors for the calculation of blood ethanol concentrations
- Evaluation of the ethanol marker ethyl glucuronide

## Forensische Wundaltersbestimmung

Die Grundlage der Vitalitäts- und Altersbestimmung von Wunden bildet die phasenhafte und zeitabhängige Reaktion der zellulären und extrazellulären Matrix in traumatisiertem Gewebe, die am Beispiel von Hautwunden am Institut für Rechtsmedizin mit Hilfe immunhistochemischer Methoden und der in situ Hybridisierung systematisch untersucht wurde. In den beiden letzten Jahren konzentrierte sich die Forschungsarbeit dabei v.a. auf charakteristische Veränderungen im späteren posttraumatischen Intervall, wobei die Apoptose besondere Berücksichtigung fand. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass das Maximum im Anstieg der fibroblastären Expression des p53 Tumor Suppressor Gens als Induktor der Apoptose dem vermehrten Auftreten von apoptotischen Fibroblasten in Hautwunden zeitlich vorausgeht. Das zeitabhängige Reaktionsmuster dieser Parameter läßt sich somit gut in das Konzept der Wundheilungsphysiologie einfügen und ergänzt die bisher zur Verfügung stehenden immunhistochemischen Marker, die bereits früher an der menschlichen Hautwunde untersucht wurden (Prof. Dr. Betz). Einen weiteren Schwerpunkt der Wundaltersforschung stellt die Untersuchung von Hirnkontusionen nach gedecktem Schädel-Hirntrauma dar. In Kooperation mit den rechtsmedizinischen Instituten in Würzburg, Freiburg und Hannover werden derzeit erfolgversprechende immunhistochemische Parameter hinsichtlich ihrer Wertigkeit für die Altersbestimmung von cortikalen Läsionen analysiert (Dr. Hausmann). Im Vergleich zu den reaktiven Veränderungen in peripheren Geweben deutet sich in traumatisiertem Hirngewebe eine zeitlich etwas verzögerte Reaktion an. Nach den bisherigen Untersuchungsergebnissen eignet sich für die Altersbestimmung von Hirnrindenkontusionen mit einer Überlebenszeit bis zu mehreren Tagen besonders die Darstellung des chronologischen Auftretens verschiedener Leukozytensubpopulationen mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern (CD 15, CD 3, LCA, UCHL-1). Dagegen lassen sich im späteren posttraumatischen Intervall vor allem anhand des Expressionsmusters reaktiver Astrozyten (GFAP, 1-ACT, Vimentin, Tenascin) und der vaskulären Reaktion (F VIII, Thrombomodulin, Tenascin) Aussagen zur Überlebenszeit treffen.

## Forensic wound age determination

The detection of vital reactions and wound age determination is based on the regular and time-dependent reaction of cellular and extracellular matrix components in traumatized tissue. These factors are systematically investigated in skin wounds at the Institute of Legal Medicine with immunohistochemical methods and in situ hybridisation techniques. In the last years, the investigations were mainly focussed on characteristic alterations in the late post-traumatic interval with special regard of apoptosis. In this context it was shown that an increased fibroblastic expression of the p53 tumor suppressor gene as a promotor of apoptosis proceeds the increased appearance of apoptotic fibroblasts in skin wounds. The time-dependent reaction pattern of these parameters are in accordance to the concept of wound-healing-physiology and complements the immunhistochemical markers which can be regarded as atool for a forensic wound age determination (Prof. Dr. Betz).
Recently, the investigations were extended on the examination of brain-contusions after blunt cranio-cerebral-trauma. In cooperation with the Institutes of Legal Medicine in Würzburg, Freiburg and Hannover numerous immunhistochemical parameters are currently tested for their use in the age determination of cortical lesions (Dr. Hausmann). In comparison to reactions of skin wounds, a delayed reaction seems to occur in traumatized brain-tissue. In particular the detection of the time-dependent appearance of various leucocyte-populations by monoclonal antibodies (CD 15, CD 3, LCA, UCHL-1) is suitable for a wound-age-determination of cerebral cortex-contusions with postinfliction intervals up to several days, whereas in cases of advanced wound age the expression of different antigens by reactive astroglial cells (GFAP, 1-ACT, vimentin, tenascin) as well as the vascular reaction (F VIII, thrombomodulin, tenascin) contributes to the timing of cortical lesions.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Betz P, Nerlich A, Tübel J, Wiest I, Hausmann R (1997) Detection of cell death in human skin wounds of various age by an in situ end labeling of nuclear DNA fragments. Int J Legal Med: 110: 240-243

Hausmann R, Nerlich A, Betz P (1998) The time-related expression of p53 protein in human skin wounds - a quantitative immunohistochemical analysis. Int J Legal Med 111: 169-172

Hausmann R, Kaiser A, Lang C, Bohnert M, Betz P (1999) A quantitative immunohistochemical study on the time-dependet course of acute inflammatory cellular response to human brain injury. Int J Legal Med (in press)

## Cytodiagnostik bei der Untersuchung von Sexualdelikten

Der morphologische Nachweis von Vaginalepithelien auf zytologischen Objektträgerpräparaten oder anderen Spurenträgern beruht im Wesentlichen auf der Darstellung des intrazellulären Glykogens mit Hilfe des Lugol´schen Färbereagenz. Die Zuverlässigkeit dieser Methode und ihre Brauchbarkeit für forensische Spurenuntersuchungen wurden in einer größeren Untersuchungsreihe überprüft. Dabei zeigte sich, dass glykogenhaltige Plattenepithelien regelmäßig auch in der Fossa navicularis der männlichen Harnröhre vorkommen. Abgeschilferte Schleimhautepithelien aus diesem Harnröhrenabschnitt können auch der Penisoberfläche anhaften und bei der Untersuchung von Penisabklatschpräparaten, die routinemäßig im Rahmen von Sexualstraftaten zum Nachweis eines vorausgegangenen Vaginalverkehrs angefertigt werden, zu falsch positiven Ergebnissen führen. Insofern

müssen die Befunde solcher Untersuchungen kritisch bewertet werden.
Eine zweite Untersuchungsserie beschäftigte sich daher mit der Erarbeitung eines zuverlässigeren "Markers" für die morphologische Identifizierung von Vaginalepithelien. In Vorversuchen an postmortal entnommenen Gewebeproben aus der Vaginalschleimhaut konnten Östrogenrezeptoren regelmäßig immunhistochemischisch dargestellt werden. Allerdings zeigte sich, dass diese Methode an zytologischen Abstrichpräparaten nur bedingt anwendbar ist, da die zumeist in basalen und parabasalen Zellschichten vorkommenden Östrogenrezeptoren mit üblichen Abstrichmethoden nur in Ausnahmefällen erfaßt werden.

## Cytological investigation in cases of sexual assault

The morphological detection of vaginal epithelium in particular in cytological smears obtained from the peniswhich are examined for a proof of sexual intercourse is mainly based on a positive staining reaction of intracellular glycogen for Lugol's solution. The reliability of this technique was evaluated in an extensive test series. The study provided evidence that glycogen-containing squamous epithelium are also regularly found in the fossa navicularis of the male urethra. Therefore, wrong positive results are possible since exfoliated epithelial cells from this part of the urethra can be transferred to the penis surface and therefore on the smears. With respect to these findings, the results of such a staining procedure must be interpreted with particular caution.
In a second test series, it was attempted to determine a reliable "marker" for the morphological identification of vaginal epithelium. In an autopsy material, oestrogen-receptors were regularly detectable in vaginal epithelium specimens by immunhistochemistry. This method, however, is of limited use in vaginal smears obtained from living subjects since the basal and parabasal cell layers predominantly containing oestrogen-receptors are not regularly seizable by routine methods. Therefore, it is rather unlikely that they can be found in smears obtained from the penis of men after a sexual intercourse.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Hausmann R, Baltzer M, Schellmann B (1996) The forensic value of the immunohistochemical detection of oestrogen receptors in vaginal epithelium. Int J Legal Med 109: 10-13

## Validierung von Multiplex STR-Systemen für die forensische Spurenkunde und Vaterschaftsbegutachtung

Für die rechtsmedizinische Begutachtung von Spuren, die Identifizierung von Personen und die Vaterschaftsanalyse ist die Untersuchung der Erbsubstanz (DNA-Typisierung) eine inzwischen weit verbreitete Methode.
Für diese Untersuchungen wurden verschiedene Klassen von Genorten charakterisiert, darunter solche Systeme, die aus sogenannten variable number of tandem repeats (VNTR-Systeme) bestehen und solche, die Wiederholungssequenzen von 2 bis 7 Basenpaaren (short tandem repeats) enthalten (STR-Systeme). Die simultane Vervielfältigung mehrerer solcher STR-Systeme mit der PCR-Methode (Multiplex-PCR) ist besonders effektiv, vor allem weil eine aufwendige statistische Analyse, wie sie für die Auswertung von VNTR-Genorten notwendig ist, entfällt. Dennoch besteht innerhalb der Diskussion über die forensische Verwertbarkeit der DNA-Untersuchung insbesondere bezüglich populationsgenetischer Daten Klärungsbedarf. Um die Wahrscheinlichkeit zu ermitteln, mit der ein DNA-Profil einer zufällig ausgewählten Person mit demjenigen übereinstimmt, das an Beweismaterial nachgewiesen wurde, ist es notwendig, die Häufigkeit der jeweiligen Merkmalskombination innerhalb einer bestimmten Bevölkerungsgruppe zu kennen. Üblicherweise wird diese Häufigkeit durch Vergleich mit entsprechenden Referenzdaten ermittelt. Bisher gibt es für die meisten STR-Systeme nur entsprechende Datensätze für sehr große Populationen (z.B. für U.S.-Kaukasier oder Afro-Amerikaner) wobei Einflüsse, die durch die Substrukturierung innerhalb der Bevölkerung entstehen, unberücksichtigt bleiben.
Aus diesem Grund wird am Institut am Aufbau und der Validierung einer Datenbank für Allelfrequenzen der DNA-Systeme D3S1358, VWA, FGA, TH01, TPOX, CSF1PO, D5S818, D13S317 und D7S820 im süddeutschen Raum gearbeit. Diese Studie umfaßt die statistische Auswertung von Allelfrequenzen nach populationsgenetischen Gesichtspunkten und die Charakterisierung von bisher nicht beschriebenen Allelen. Unter Berücksichtigung einer deutschlandweiten DNA-Datenbank für Kriminaldelikte werden diese Untersuchungen momentan auf die Systeme SE33 und D21S11 ausgeweitet.

## The validitation of multiplex STR systems for use in forensic stain analysis and paternity testing

DNA typing is a widely used tool for the examination of forensic stains, human identification and paternity testing. Different groups of DNA loci have been identified for use in forensic analysis, including those systems containing variable number of tandem repeats (VNTR-systems) and systems containing short tandem repeats (STR-systems). One of the most innovating techniques involves a

simoultaneous amplification of STR-loci with the PCR-method, circumventing the need for a complex statistical interpretation as necessary for VNTR-Loci. Nevertheless much of the controversy about forensic use of DNA has involved population genetics. In order to asses the probability that DNA from a randomly selected person shows the same DNA-profile as the evidence DNA, the frequency of the particular profile in the population must be known. Usually, that frequency is determined by a comparison of reference data. Until now, for most of the STR-systems, data bases are available only for larger population groups (such as U.S. caucasian or african american), neglecting the possibility of effects based on population substructure.
Therefore, an allele frequency database for the south of germany which includes the STR-systems D3S1358, VWA, FGA, TH01, CSF1PO, TPOX, D5S818, D13S317 and D7S820 is evaluated and established. This work includes statistical interpretation of allele frequencies based on general population genetics as well as the characterization of alleles which have not been identified yet. In the background of a nation-wide DNA database for criminal cases this work has to be extended on the systems SE33 and D21S11 in the near future.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Hausmann R, Hantschel M, Lötterle J (1995) Frequencies of the 5 PCR-based genetic markers LDLR, GYPA, HBGG, D7S8, and GC in a north Bavarian population. Int J Leg Med, 107(4): 227-228

## Analyse polymorpher Regionen innerhalb der mitochondrialen DNA von Katzen

Während der letzten Jahre gewann die Sequenzierung mitochondrialer DNA (mtDNA) im Rahmen der gerichtlichen Spurenanalyse immer größere Bedeutung. Im Vergleich zu chromosomaler DNA liegt mtDNA in hoher Kopienzahl vor und ermöglicht damit noch eine erfolgreiche Typisierung, wenn geringe Mengen chromosomaler DNA den limitierenden Faktor darstellen. Beim Menschen wurden innerhalb der D-Loop-Kontrollregion zwei Bereiche identifiziert (HV1 und HV2), die hochpolymorph sind und somit einen wichtigen Beitrag zur Identifizierung von biologischem Beweismaterial liefern können.
Bei manchen Kriminaldelikten spielen Beweisspuren von Katzen (Katzenhaare als Kontaktspur), die als Haustiere weit verbreitet sind, eine wichtige Rolle, wenn es darum geht, bestimmten Personen die Anwesenheit am Tatort nachzuweisen. Da es sich bei den meisten dieser Spuren um Haarfragmente handelt, tritt häufig das Problem auf, dass die isolierte DNA mengenmäßig nicht für eine Analyse ausreicht. Aus diesem Grund sollen, analog zu HV1 und HV2 beim Menschen, polymorphe Regionen innerhalb der Katzen-mtDNA charakterisiert werden. Die mtDNA von Katzen ist ungefähr 500 bp länger als die mtDNA vom Menschen. Dies läßt sich im Wesentlichen auf zwei Wiederholungsmotive innerhalb der Kontrollregion zurückführen. Das erste Motiv stellt eine 8bp Einheit dar (ACACGTAC), die tandemartig etwa 30mal hintereinander angeordnet ist. Das andere Motiv ist eine 80bp Region, die, aufeinanderfolgend, dreimal wiederholt ist. Es konnte gezeigt werden, dass das 8bp Wiederholungsmotiv einen stark ausgeprägten Längen-Polymorphismus zeigt. Andererseits war jedoch auch ein hoher Grad an Heteroplasmie festzustellen, der die mögliche Anwendung dieses Systems in gerichtlichen Spurenfällen einschränkt. Daher sollen nun Sequenz-Polymorphismen charakterisiert werden, die in einem Bereich analog zur HV1-Region auftreten. Die Häufigkeit des Auftretens einer spezifischen Sequenz ist ein wichtiger Faktor, der die Beweiskraft einer Spur vor Gericht bestimmt. Diese Häufigkeiten werden augenblicklich an der Zahl ihres Auftretens in einer Sequenz-Datenbank gemessen. Während sich im Moment eine nationale Datenbank für mtDNA-Sequenzen vom Menschen im Aufbau befindet, gibt es für Katzen keine vergleichbare Datenbank. Das Ziel dieser Studie ist es deshalb eine entsprechende Datenbank für Sequenzen hypervariabler Regionen der mtDNA von Katzen zu etablieren.

## Analysis of polymorphic regions within the mitochondrial DNA of cats

Over the past few years, sequencing of mitochondrial DNA (mtDNA) has become a powerful tool in forensic casework. Compared to chromosomal DNA, mtDNA appears in high copy number and, therefore, may provide typing results when the amount of genomic DNA in evidence stains is a limiting factor. In humans, two regions have been characterized within the D-Loop control region (HV1 and HV2), which are highly polymorphic and can therefore provide substantial support for the identification of biological evidence.
In some forensic cases evidence stains from cats, which are very common pets, play an important role when the question of the presence of particular persons at the crime scenery has to be addressed. Because in most of these cases the stains are rootless hairs, the problem arises that too little DNA can be found to get typing results. Therefore a characterization of polymorphic regions on the mtDNA, similar to HV1 and HV2, is attempted. The mtDNA of cats is about 500bp longer than that of humans. This is mainly due to two repeat motifs within the control region. The first motif is an 8bp unit (ACACGTAC) which is tandemly repeated about 30 times. The second motif is an 80bp region, which is repeated three times. It could be found that the 8bp tandem repeat motif shows a strongly developed length polymorphism. On the other hand, a high grade of heteroplasmy was detected, which limits the application of this system in forensic casework. Therefore, sequence polymorphisms within a region similar to HV1 should be

characterized. The frequency of the occurrence of a particular sequence is a very important factor which determines the power of the evidence in justice. This frequency is currently quantified by counting the number of occurrences in a sequence database. Whereas such a database is currently established for humans nationwide, a similar database for mtDNA of cats does not exist. Therefore, the aim of this study is to establish a database for the hypervariable segment within the mtDNA control region of cats.

## Individuelle Alkohol-Verteilungsfaktoren zur Berechnung von Blutalkoholkonzentrationen

Die Berechnung von Blutalkoholkonzentrationen aus Trinkmengenangaben erfolgt in der Regel über die Formel von Widmark ($c_o = A / [p \times r]$). Widmarks Verteilungsfaktor *r* entspricht dem Verhältnis Körperwassergehalt zu Blutwassergehalt. Aufgrund beträchtlicher Schwankungen des Gesamtkörperwassers kann die Verwendung starrer Verteilungsfaktoren (z.B. 0,6 für Frauen, 0,7 für Männer) die Realität nicht widerspiegeln. Bis vor einigen Jahren war die Bestimmung des Gesamtkörperwassers zeitaufwendig und teuer. Dies betrifft insbesondere die Hydrodensitometrie, ein sehr genaues, aber die Probanden häufig belastendes Verfahren. Die bioelektrische Impedanzanalyse hingegen ist eine kostengünstige, schnelle und relativ genaue Methode zur Erfassung des Gesamtkörperwassers. Bisher wurden in Kooperation mit der Abteilung Rechtsmedizin der Universität Ulm Körpergewicht, Körpergröße, Gesamtkörperwasser und Blutwassergehalt von 256 Frauen und 270 Männern gemessen (Dr. Seidl). Für beide Geschlechter wurden Formeln ermittelt, die - in ausschließlicher Kenntnis von Körpergröße und Körpergewicht - die Bestimmung eines individuellen Verteilungsfaktors *r* gestatten.

## Individual ethanol distribution factors for the calculation of blood ethanol concentrations

Blood ethanol concentrations (BEC) out of given quantities of alcoholic beverages are usually calculated using Widmark´s equation $c_o = A / [p \times r]$. Widmark´s distribution factor *r* corresponds to the proportional ratio of total body water to blood water. Because of considerable interindividual variations of the total body water (TBW), the use of rigid values for *r* (i.e. 0.6 for women, 0.7 for men) does not come up to reality. Until some years ago, the determination of TBW was time consuming and expensive. This particularly applies to hydrodensitometry, a highly accurate, but strenuous method for the test persons. In terms of practicability, the bioelectric impedance analysis (BIA) is a superior method to determine the total body water. In cooperation with the Institute of Legal Medicine, University of Ulm, body weight, body height, blood water content and total body water of 256 women and 270 men were measured (Dr. Seidl). Equations were developed for both sexes, allowing the determination of individual, accurate distribution factors *r*, even when only body height and body weight are known.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Seidl, S, Koenig, B, Alt, A (1997) Application of Bioelectric Impedance Methodology to Determine the BEC. In: Proceedings of the 14th International Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety, Annecy (1997), Mercier-Guyon, C. ed., pp 1325-1330. CERMT, Annecy

Seidl, S, Alt, A, König, B, Reinhardt G (1997) Berechnung eines individuellen Widmark-Faktors durch Messung des Körperwassergehaltes und des Blutwassergehaltes. Blutalkohol 34: 396-404

Seidl, S, Wurst, F M, Alt, A (1999) A New Equation for the Calculation of Blood Ethanol Concentrations in Women. Alcohol Alcoholism (in press)

## Evaluation des Alkoholmarkers Ethylglucuronid

Ethylglucuronid (EtG) ist ein nicht flüchtiger, wasserlöslicher direkter Metabolit des Ethylalkohols, der durch Bindung des Ethanols an aktivierte Glucuronsäure entsteht. EtG stellt somit einen Alkoholkonsummarker dar, der noch einige Zeit nach vollständiger Ethanolelimination aus dem Körper nachgewiesen werden kann. Die Untersuchungen werden in Kooperation mit der Abteilung Rechtsmedizin und der Abteilung Psychiatrie II der Universität Ulm durchgeführt (Dr. Seidl). In früheren Studien konnte EtG zunächst mit *t*-Butylglucuronid, später mit deuteriertem $d_5$-EtG als internen Standards im Harn von Alkoholikern bis zu 80 Stunden nach Beginn einer Entzugstherapie nachgewiesen werden. In weiteren Untersuchungen wurde die Wertigkeit von EtG bei Probanden der Fahreignungs-Oberbegutachtung, bei Patienten in der Alkohol-Entwöhnungsbehandlung und in der neurologischen Rehabilitationstherapie evaluiert. Die Arbeitsgruppe ist aufgenommen in die "WHO/ISBRA study on biological state and trait markers of alcohol use and dependence". Hierfür sind Untersuchungen zur Verteilung von EtG in verschiedenen Körpergeweben und zum Nachweis von EtG in Haaren in Vorbereitung.

## Evaluation of the ethanol marker ethyl glucuronide

Ethyl glucuronide is a non-volatile, water-soluble, direct metabolite of ethanol, which is transformed to EtG by conjugation with activated glucuronic acid to an extent to about 0.5%. EtG is a specific marker of alcohol consumption and can be detected for an extended time period after the complete elmination of alcohol from the body. The studies were performed in collaboration with the Department of Legal Medicine and the Department of Psychiatry II of the University of Ulm (Dr. Seidl). It was shown, initially with *t*-butyl-glucuronide and later with $d_5$-EtG as internal standards, that EtG can be detected for up to 80h in the

urine of alcohol-withdrawn patients. In further studies the value of EtG was demonstrated in expert assessments of driving ability, in in-patients at a "motivation station" after detoxification and in neuro-rehabilitation patients. The recent project is part of the WHO/ISBRA study on biological state and trait markers of alcohol use and dependence. Therefore, investigations are in preparation concerning the distribution of EtG in different body tissues and the detection in hair.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wurst F M, Seidl S, Sachs H, Besserer K, Reinhardt G, Schüttler R (1996) Ethylglucuronid - Evaluation eines neuen Alkoholmarkers. In: Aktuelle Perspektiven der Biologischen Psychiatrie, Möller H-J, Müller-Spahn F, Kurtz G ed., pp 378-380. Springer, Wien-New York

Alt A, Wurst F-M, Seidl S (1997) Bestimmung von Ethylglucuronid in Urinproben mit dem internen Standard d5-Ethylglucuronid. Blutalkohol 34: 360-365

Seidl S, Wurst F M, Alt A (1998) Überprüfung einer Abstinenzbehauptung in der Fahreignungs-Oberbegutachtung mit Hilfe des Ethanolmetaboliten Ethylglucuronid (EtG). Blutalkohol 35: 174-182

Wurst F M, Kempter C, Seidl S, Alt A (1999) Ethyl glucuronide - a marker of alcohol consumption and a relapse marker with clinical and forensic implications. Alcohol Alcoholism 34: 71-77

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Hübschmann Sigrid: Zur Pathogenese und Wertigkeit pulmonaler Eiseneinlagerungen (Hämosiderose der Lunge) (08.10.97)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Peter Betz

Mitglied des Fachberatergremiums im Gebiet Rechtsmedizin der Bayerischen Landesärztekammer

Editorial Board "Rechtsmedizin"

Editorial Board "International Journal of Legal Medicine"

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

DNS-Sequenzierautomat (Fa. Applied Biosystems 310)

# Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
# Lehrstuhl für Arbeits- und Sozialmedizin

## Institute and Policlinic for Occupational, Social and Environmental Medicine
## Chair for Occupational and Social Medicine

**Schillerstraße 25 und 29, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-2 23 12**
**Fax: ++499131/85-2 23 17**
**http://www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de**
**E-Mail: Gerhard.Lehnert@rzmail.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Priv. Doz. Dr. med. Dipl.-Ing. S. Letzel**
**Tel.: ++499131/85-2 61 13**
**Fax: ++499131/85-2 23 17**
**E-Mail: Stephan.Letzel@rzmail.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Lehnert, Gerhard<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. Dr. h.c. | | 2 23 12 |
| Raithel, Hans-Jürgen | Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. | | 2 61 20 |
| Angerer, Jürgen | Prof. Dr. rer. nat. | | 2 61 31 |
| Drexler, Hans | Prof. Dr. med. | seit 09/1997 in Aachen | 0241/80 8888 1 |
| Kraus, Thomas | Priv. Doz. Dr. med. | | 2 61 33 |
| Letzel, Stephan | Priv. Doz. Dr. med. Dipl.-Ing | | 2 61 13 |
| Weber, Andreas | Priv. Doz. Dr. med. | | 2 61 14 |
| Wrbitzky, Renate | Priv. Doz. Dr. med. | | 2 61 16 |

### Forschungsschwerpunkte

- Validierung berufsspezifischer Belastungen und Beanspruchungen im Rahmen arbeitsmedizinisch- und umweltmedizinisch-epidemiologischer sowie klinischer Feldstudien
- Entwicklung und Anwendung analytischer Methoden zur Objektivierung und Quantifizierung von chemischen Gefahrstoffbelastungen aus Arbeitswelt und Umwelt
- Optimierung von Präventionsstrategien im Bereich der Arbeitswelt und Umwelt
- Sozialmedizinisches Case- und Disease-Management
- Gesundheitsökonomie
- Qualitätskontrolle im Bereich der Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

### Research Focus

- Validation of exposure and effects specific to the workplace in occupational-medical and environmental-medical epidemiological studies and in clinical field studies
- Development and application of analytical methods for the objectification and quantification of exposure to hazardous chemical substances at the workplace and in the environment
- Optimisation of strategies for disease prevention at the workplace and in the environment
- Social-medical case and disease management
- Health economics
- Quality control in occupational, social and environmental medicine

## Klinische Arbeitsmedizin

### Arbeitsgruppe Grenzwerte im biologischen Material der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

(Vorsitzender: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Lehnert)
Am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin wurde 1989 das Sekretariat der Arbeitsgruppe Grenzwerte im biologischen Material der DFG eingerichtet. Diese Arbeitsgruppe hat die Aufgabe, wissenschaftlich begründete Grenzwerte für gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe im biologischen Material (Blut, Plasma, Serum, Urin, u.a.) zu evaluieren. Die Grenzwertbegründungen werden in einem entsprechenden Nachschlagewerk publiziert.
Die Arbeitsgruppe setzt sich aus 17 international anerkannten Wissenschaftlern, vornehmlich aus dem deutschsprachigen Raum, zusammen. Die Aktivitäten dieser Arbeitsgruppe werden durch das Arbeitsgruppensekretariat der DFG am Erlanger Institut koordiniert.

### Working Group 'Setting of Threshold Limit Values in Biological Materials' of the DFG Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area.

(Head of the Working Group: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Lehnert)
In 1989 the secretarial office of the Working Group 'Setting of Threshold Limit Values in Biological Materials' of the DFG was set up at the Institute for Occupational, Social and Environmental Medicine. The task of this Working Group is to evaluate scientifically grounded threshold limit values for hazardous substances in biological materials (blood, plasma, serum, urine, etc.). The documentation to the threshold limit values is published in German and English.
The Working Group is made up of 17 internationally renowned scientists, mainly from the German-speaking countries. The activities of the Working Group are coordinated by the secretarial office of the DFG at the Institute in Erlangen.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. H. W. Rüdiger, Wien.

Biological Exposure Indices Group of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Cincinetti, USA.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Lehnert.*
Deutsche Forschungsgemeinschaft Bonn (Le 238/3-13).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Angerer, J., K.H. Schaller: Biological Monitoring of Exposure to Chemical Agents. In: The Encyclopedia of Environmental Analysis and Remediction (ed. R.A. Meyers), J. Wiley & Sons, New York, 1998.

Greim, H., G. Lehnert (Hrsg.): Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Wiley-VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1998.

Lehnert, G., K.H. Schaller: Strategy of biological monitoring and setting of biological threshold limits (BAT Values) in Germany. Isr. J. Med. Sci. 31: 549-557 (1995).

Lehnert, G., K.-H. Schaller, J. Angerer: Report on the status of external quality-control programs for occupational-medical and environmental-medical toxicological analyses in biological materials in Germany. Int Arch Occup Environ Health 72: 60-64 (1999).

Greim, H., G. Lehnert (ed.): Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens: Critical Data Evaluation for BAT and EKA Values. Wiley-VCH, Weinheim (1998).

### Untersuchung zur Ermittlung und Bewertung der Belastung von Kaminkehrern mit polychlorierten Dibenzo-p-dioxinen und Dibenzofuranen (PCDD, PCDF).

Im Rahmen einer flächendeckenden Untersuchung in Bayern wurden in Kaminrußproben z.T. hohe Konzentrationen (bis zu 42.000 ng/kg) von PCDD/F gefunden. Diese Ergebnisse gaben Anlass, Kaminkehrer hinsichtlich ihrer internen Belastung mit PCDD/F und anderen chlororganischen Verbindungen zu untersuchen. Ebenfalls flächendeckend wurden insgesamt 300 Kaminkehrer (Meister, Gesellen, Auszubildende) in Bayern erfasst. Die Bestimmung der PCDD/F erfolgte im Vollblut unter Bezug auf den Gesamtfettgehalt des Blutes. Die Erfassung persönlicher Daten sowie einer umfassenden Arbeits- und Umweltanamnese wurde mit standardisierten Erhebungsbögen vorgenommen. Ein Kontrollkollektiv (n=60) aus Bayerischen Gesundheitsämtern (matched pairs hinsichtlich Alter, Geschlecht und Wohnort) wurde gleichermaßen untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die innere Belastung mit PCDD/F bei den aufgrund der hochbelasteten Kaminrußproben als exponiert anzusehenden Kaminkehrern von dem beruflich nicht belasteten Kontrollkollektiv im Sinne einer geringen beruflichen Mehrbelastung statistisch signifikant unterscheidet.

### Investigations to determine and evaluate the exposure of chimney sweeps to polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDDs, PCDFs).

In a comprehensive investigation in Bavaria, high concentrations (up to 42.000 ng/kg) of PCDDs/PCDFs were found in some chimney soot samples. These results led to the investigation of the internal exposure to PCDDs/PCDFs and other organochlorine compounds in chimney sweeps. 300 chimney sweeps (master sweeps, apprentices, trainees) from the whole of Bavaria were investigated. Determination

of the PCDDs/PCDFs was carried out in whole blood and related to the total fat content of the blood. The collection of personal data and a comprehensive occupational and environmental history was carried out using a standardised questionnaire. A control collective (n=60) from Bavarian health departments (pairs matched with regard to age, sex and place of residence) was also investigated. The results show that the internal exposure to PCDDs/PCDFs in the chimney sweeps, regarded as exposed to these substances due to the highly contaminated soot samples, differs significantly statistically from the collective not occupationally exposed, in the sense of occupational exposure being slightly higher.

**Kooperationen / Collaborations**

Bayerisches Landesamt für Umweltschutz.

Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München, Klinikum Rechts der Isar.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Priv. Doz. Dr. med. Renate Wrbitzky.*
Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen (IV/ 4-802-45.2.10.28).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wrbitzky, R., B. Beyer, H. Thoma, G. Lehnert: Untersuchungen zur internen Belastung von Schornsteinfegern mit polychlorierten Biphenylen. Zbl. Hyg. Vol. 199:418-419 (1997).

Wrbitzky, R.: Zur Dioxinbelastung in der Allgemeinbevölkerung und in Risikogruppen. Allergologie 20, 5, 261 (1997).

Wrbitzky, R., B. Beyer, H. Thoma, D. Weltle, St. Letzel: Untersuchungen zur inneren Belastung mit polychlorierten Dibenzo-p-dioxinen und Furanen (PCDD/F) bei Kaminkehrern. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Rindt Druck (1998) 609-610.

## Lebererkrankungen durch Dimethylformamid.

Fragestellungen zu Gesundheitsgefährdungen durch den Arbeitsstoff N,N-Dimethylformamid (DMF) sind von arbeitsmedizinisch-präventiver und sozialmedizinischer Relevanz angesichts der kürzlich erfolgten Aufnahme von "Lebererkrankungen durch Dimethylformamid" (BK 1316) in die Berufskrankheitenliste. N,N-Dimethylformamid (DMF) ist ein organisches Lösungsmittel, das aufgrund seiner physiko-chemischen Eigenschaften industriell vielfache Verwendung findet. Die arbeitsmedizinischen Grenzwerte sind in Deutschland auf einen MAK-Wert von 10 ppm (ml/m$^3$) und einen BAT-Wert für den DMF-Metaboliten N-Methylformamid (NMF) von 15 mg/Liter Urin festgelegt. Bei entsprechender Exposition wirkt DMF beim Menschen vorwiegend lebertoxisch. Diese Effekte sind reversibel. Darüber hinaus bewirkt DMF in Wechselwirkung mit Alkoholaufnahme einen Antabuseffekt, d.h. eine Alkoholunverträglichkeit. Zur Reevaluierung des BAT-Wertes wurde im Rahmen einer Querschnittstudie bei 126 DMF-exponierten Arbeitnehmern die äußere und innere Belastung über mehrere Untersuchungstage erfasst. Daneben wurden die toxischen Wirkungen von DMF und mögliche Wechselwirkungen anderer Einflüsse hinsichtlich einer Beeinträchtigung der Leberfunktion untersucht.

## Liver disease due to dimethylformamide.

In view of the recent inclusion of "Liver disease due to dimethylformamide" (BK 1316) in the German List of Occupational Diseases, inquiry into the danger to health from N,N-dimethylformamide (DMF), which is widely used at the workplace, is of particular occupational-medical and social-medical relevance for disease prevention. N,N-Dimethylformamide is an organic solvent, which as a result of its physico-chemical properties is widely used in industry. The occupational-medical threshold limit values in Germany are set at a MAK value of 10 ppm (ml/m3) and a BAT value for the DMF metabolite N-methylformamide (NMF) of 15 mg/litre urine. After sufficient exposure, DMF produces mainly hepatotoxic effects in man. These effects are reversible. In addition, combined with the consumption of alcohol DMF has an antabuse effect, i.e. it causes alcohol intolerance. To re-evaluate the BAT value, the external and internal exposure of 126 workers exposed to DMF were determined over several days in a cross-sectional study. In addition, the toxic effects of DMF and the possible interaction of other effects with regard to impairment of the liver function were investigated.

**Kooperationen / Collaborations**

Berufsgenossenschaft der Chemischen Industrie

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Priv. Doz. Dr. med. Renate Wrbitzky.*
Institutsmittel

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wrbitzky, R., J. Angerer, G. Lehnert: External and internal monitoring in workers exposed to N,N-Dimethylformamide. Int Arch Occup Environ Health, 68 (1996) 508-510.

Wrbitzky, R.: N,N-Dimethylformamid (DMF) in der Kunstfaserproduktion. Belastungs- und Beanspruchungsanalysen bei einem hautresorptiven, hepatotoxischen Arbeitsstoff (Habilitationsschrift, Universität Erlangen-Nürnberg, 1996).

Weyer, B., R. Wrbitzky, R. Dumler-Gradl, H. Thoma, J. Angerer: Untersuchung zur PCB-Belastung von Kaminkehrern. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Rindt Druck (1997) 187-189.

Wrbitzky, R. J. Angerer. N,N-Dimethylformamide - Influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. Int Arch Occup Environ Health 71 (1998) 309-316

Wrbitzky,R.: Liver function in workers exposed to N,N-dimethylformamide during the production of synthetic textiles. Int Arch Occup Environ Health 72, (1999) 19-25

Käfferlein, H.,M. Schildbach, R. Wrbitzky, J. Angerer: Analytische Bestimmung von AMCC und HMMF im Urin DMF-exponierter Arbeiter. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, Rindt Druck (1998) 621-622

## Chronische Lichtschäden und lichtinduzierte Tumore der Haut bei beruflicher Sonnenexposition.

Hautkrebserkrankungen nehmen weltweit an Häufigkeit zu und deren Genese wird im Zusammenhang mit der UV-Lichtexposition diskutiert. In vielen Berufszweigen, u.a. bei Arbeiten im Freien oder speziellen Arbeitsverfahren, ist berufsbedingt eine über die Sonnenlichtexposition des Einzelnen in der Freizeit hinausgehende UV-Lichtexposition gegeben. Dem Zusammenhang zwischen beruflicher solarer UV-Exposition und der Inzidenz von Hautkrebsen bei besonders gefährdeten Berufsgruppen ist bisher aber kaum nachgegangen worden. Die Untersuchung von drei Gruppen Versicherter der Bau-Berufsgenossenschaft, die in unterschiedlicher Intensität einer beruflichen Sonneneinwirkung ausgesetzt sind, soll über die Häufigkeit chronischer Lichtschäden und lichtinduzierter Hauttumore in diesem Berufsbereich Auskunft geben.

## Chronic photopathy and light-induced tumours of the skin after occupational exposure to the sun.

The frequency of skin cancer is increasing world-wide and its genesis in combination with exposure to UV light is being discussed. In many occupations, e.g. during work outdoors or special work processes, the individual is occupationally exposed to UV light to a level exceeding the exposure due to sunlight during leisure time. The relationship between occupational solar UV exposure and the incidence of skin cancer in occupations particularly at risk has to date hardly been investigated. Investigation of three groups of persons insured with the BG Bau (association for the building trade), who are occupationally exposed with differing intensity to the sun, is intended to provide information on the frequency of chronic photopathy and light-induced skin tumours in this occupational area.

**Kooperationen / Collaborations**

Bau-Berufsgenossenschaft Bayern und Sachsen.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Priv. Doz. Dr. med. Renate Wrbitzky.*
Institutsmittel

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wrbitzky, R., H. Drexler, S. Letzel, G. Lehnert: Arbeitsbedingte Ultraviolett-Exposition und Hautkrebs - berufskrankheitenrechtlich relevant? Dermatosen 43, Heft 5 (1995) 223-225.

## Frühdiagnostik asbestverursachter Erkrankungen - differenzierte Maßnahmen der Sekundärprävention bei einem Hochrisikokollektiv ehemals asbeststaubexponierter Personen.

In Deutschland sind derzeit über 400.000 ehemals beruflich asbeststaubexponierte Arbeitnehmer zentral registriert. Obwohl in der Bundesrepublik Deutschland seit 1993 ein absolutes Asbestverbot besteht, ist der Gipfel asbeststaubassoziierter Erkrankungen bzw. Malignome (Bronchialkarzinome und Pleuramesotheliome) voraussichtlich erst in den Jahren 2015 - 2020 erreicht. Dies erfordert differenzierte Vorsorgekonzepte im Sinne der Sekundärprävention. Im Rahmen einer multizentrischen interdisziplinären Studie im Zeitraum von 1992 - 1997 wurde ein Hochrisikokollektiv von 636 ehemals beruflich Asbeststaub-exponierten Personen in einjährigen Abständen mit modernen bildgebenden Verfahren (HR-CT) und gentoxikologisch überwacht. Die Ergebnisse zeigen, dass mit diesem differenzierten diagnostischen Instrumentarium Asbeststaub-assoziierte Erkrankungen hinsichtlich fibrogener Läsionen um den Faktor 7,5, bei Bronchialkarzinomen und Pleuramesotheliomen um die Faktoren 4,3 und 5,5 höher als in einem Vergleichskollektiv nachgewiesen werden konnten. Das Vergleichskollektiv war in dreijährigen Abständen nur durch eine p.a.-Thoraxübersichtsaufnahme überwacht worden. Wesentlich war daneben, dass vor allem bei Bronchialkarzinomen im Einzelfall Erkrankungen in einem therapeutisch relevanten Frühstadium diagnostiziert wurden. Die gentoxikologischen Ergebnisse (DNA-Adduktbildungsraten etc.) weisen darauf hin, dass eine differenzierte Risikoabschätzung auf Kollektivbasis möglich zu sein scheint.

## Early diagnosis of diseases caused by asbestos - differentiated measures of secondary prevention in a high risk collective of persons formerly exposed to asbestos dust.

In Germany at present over 400,000 workers formerly exposed to asbestos dust are listed in the central register. Although the use of asbestos has been forbidden in the Federal Republic of Germany since 1993, the peak in diseases associated with asbestos dust and malignant tumours (bronchial carcinomas and pleural mesotheliomas) will probably not be reached until 2015 - 2020. This calls for differentiated concepts of secondary health care. In a multicentric interdisciplinary study from 1992 - 1997 a high risk collective of 636 persons formerly exposed to asbestos dust was examined at one-year intervals with modern X-ray procedures (HR-CT) and genotoxicologically monitored. The results show that with this differentiated diagnostic instrument a higher number of fibrogenic lesions caused by diseases associated with asbestos dust could be detected than in the control collective by a factor of 7.5, and also a

higher number of bronchial carcinomas and pleural mesotheliomas were detected by factors of 4.3 and 5.5. The control collective was monitored at three-year intervals using only posterior-anterior thorax X-rays. Another important finding was that particularly for bronchial carcinomas disease could be diagnosed in some cases at a therapeutically relevant early stage. The genotoxicological results (rate of DNA adduct formation etc.) indicate that a differentiated risk evaluation on a collective basis is possible.

**Kooperationen / Collaborations**

Allgemeines Krankenhaus Hamburg-Altona, Radiologische Abteilung (Prof. Dr. Wegener).

Knappschaftskrankenhaus Dortmund, Radiologische Abteilung (Dr. Hering).

Krankenanstalten Bergmannsheil - Universitätsklinikum Bochum, Radiologische Abteilung (Dr. Wiebe).

Klinik für Thoraxkrankheiten Heidelberg-Rohrbach, Radiologische Abteilung (Priv. Doz. Dr. med. Tuengerthal).

Klinik für Berufskrankheiten Bad Reichenhall (Dr. Mohrmann, Dr. Raab).

Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsmedizin an der Ruhruniversität Bochum (Prof. Dr. Baur, Dr. Marczynski).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H.J. Raithel.*
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (DN 803 391 - 2)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Kraus, Th., H..J. Raithel, K.G. Hering: Evaluation and classification of high-resolution computed tomographic findings in patients with pneumonconiosis. Int. Arch. Occup. Environ. Health 68: 249-254 (1996).

Kraus, Th., H..J. Raithel, G. Lehnert: Computer-assisted classification system for chest X-ray and CT findings in occupational lung disease. Int. Arch. Occup. Environ. Health 69: 482-486 (1997).

Kraus, T.; Raithel H.J.: Frühdiagnostik asbeststaubverursachter Erkrankungen – Differenzierte Vorsorgestrategie bei Asbestexposition – Arbeitsmedizinische Längsschnittuntersuchungen bei einem Hochrisikokollektiv ehemals asbeststaubexponierter Arbeitnehmer. Schriftenreihe des Hauptverbands der gewerblichen Berufsgenossenschaften 1998

## Differenziertes Vorsorgekonzept bei ehemals Blauasbest exponierten Beschäftigten der Bayernwerk AG (BKW) – eine Pilotstudie

In den Wärmekraftwerken des BKW wurde bis 1984 die Isolation der Turbinen ausschließlich mit Blauasbest (Krokydolith) durchgeführt. Speziell bei Revisionsarbeiten, bei denen die Asbestisolierungen entfernt und neu aufgetragen wurden, war mit extrem hohen Asbestfaserstaubbelastungen zu rechnen. Dies hat zur Folge, dass eine zunehmende Zahl von Pleuramesotheliomen, aber auch Lungenkrebserkrankungen beobachtet wird. Mit einem erhöhten Krebsrisiko durch die stattgehabte berufliche Exposition ist bei ca. 1500 Mitarbeitern bzw. ehemals Beschäftigten des BKW zu rechnen.
Dieser Sachverhalt erfordert eine differenzierte arbeitsmedizinische Vorsorge mit wissenschaftlicher Begleitung. Ziel einer intensivierten Vorsorgestrategie soll es sein, eine Verbesserung der Frühdiagnose des Pleuramesothelioms und des Bronchialkarzinoms zu erreichen mit der Perspektive einer rechtzeitigen kurativ-chirurgischen Intervention.

## Differentiated concept of health care for employees of the Bayernwerk AG (BKW) formerly exposed to blue asbestos – a pilot study

In the thermal power station of the BKW, up to 1984 the turbines were insulated exclusively with blue asbestos (crocidolite). Particularly during maintenance work, when the asbestos insulation was removed and replaced by new material, the exposure to asbestos fibre dust was extremely high. This resulted in an increasing number of pleural mesotheliomas, and lung cancer was also observed. An increased cancer risk due to past occupational exposure is expected in about 1500 workers and former workers of the BKW.
This situation calls for differentiated occupational-medical health care with scientific monitoring. The aim of an intensified health care strategy is an improvement in the early diagnosis of pleural mesotheliomas and bronchial carcinomas, with prospective surgical intervention early enough to affect a cure.

**Kooperationen / Collaborations**

Institut für Pathologie - Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil-Universitätsklinik Bochum (Prof. Dr. med. K. M. Müller)
Krankenhaus Martha Maria Nürnberg, Chirurgische Abteilung (Prof. Dr. med. H. Gentsch)

Klinikum Großhadern der LMU, Chirurgische Klinik und Poliklinik (Prof. Dr. med. H. Fürst)

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H. J. Raithel, PD Dr. med. Th. Kraus*
Berufsgenossenschaft der Feinmechanik und Elektotechnik, Köln, Bayernwerk-AG und Hauptverband d. gewerblichen BGen.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Raithel, H. J., Th. Kraus, K. G. Hering, G. Lehnert: Asbestbedingte Berufskrankheiten - Aktuelle arbeitsmedizinische und klinisch diagnostische Aspekte. Deutsches Ärzteblatt
93 (11) A 685-693 (1996)

## Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung der Lunge nach beruflicher Exposition gegenüber Zellulosefasern in der Papierindustrie – eine Pilotstudie.

Zellulosefasern werden in großen Mengen vor allem bei der Herstellung sog. Soft-Tissue-Produkte in der Papierindustrie eingesetzt. Hierbei kommt es zu einer erheblichen Faserstaubexposition. Tierexperimentelle Untersuchungen haben in den letzten Jahren gezeigt, dass Zellulosefasern in der Rattenlunge eine erhebliche Biopersistenz aufweisen und auch geeignet sein können, fibrogene Veränderungen bei Ratten und Hamstern hervorzurufen. Daneben stehen sie im Verdacht, kanzerogene Wirkungen auszulösen. Im Rahmen einer Feldstudie sollen 300 - 400 beruflich entsprechend exponier-

te Personen mit differenzierten diagnostischen Methoden (radiologisch und lungenfunktionsanalytisch) untersucht werden. Die Ergebnisse werden einem Kontrollkollektiv gegenübergestellt. Die Untersuchungen werden von Prof. Dr. Dr. Raithel sowie Priv. Doz. Dr. Kraus und den in den jeweiligen Firmen tätigen Betriebsärzten vorgenommen.

## Occupational-medical investigations of the effects in the lungs of occupational exposure to cellulose fibres in the paper industry - a pilot study.

Cellulose fibres are used in large amounts above all in the production of so-called soft-tissue products in the paper industry, where there is considerable exposure to fibre dust. Animal experiments have shown in recent years that the biopersistence of cellulose fibres in the rat lung is considerable and fibrogenic changes can occur in rats and hamsters. The fibres are also thought to have carcinogenic effects. In a field study 300 - 400 occupationally exposed persons are to be investigated with differentiated diagnostic methods (X-rays and lung function analysis). The results will be compared with a control collective. The investigations will be carried out by Prof. Dr. Dr. Raithel and Priv. Doz. Dr. Kraus and the occupational physicians in the companies concerned.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H.J. Raithel.*
Papiermacher-Berufsgenossenschaft.

## Pathohistologische, zytologische, zytogenetische, arbeitsmedizinisch-toxikologische sowie epidemiologische Untersuchungen zur Gesundheitsgefährdung bei Edelstahlschweißern und anderen beruflich chrom- und nickelbelasteten Personen.

Die über einen Gesamtzeitraum von sechs Jahren durchgeführten interdisziplinären Forschungsarbeiten befassen sich insbesondere mit der Ätiopathogenese und Frühdiagnostik atemtraktbezogener Malignome sowie Epidemiologie bei großen Schweißerkollektiven, die überwiegend chrom-/nickellegierte Edelstähle verschweißten. Dabei ist wesentlich, dass Nickel und seine Verbindungen sowie VI-wertige Chromverbindungen als humankanzerogen einzustufen sind. Die Studienergebnisse haben wesentliche Ergebnisse im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention aufgezeigt. Außerdem geben sie Empfehlungen für eine konsistente Begutachtung fraglich berufsbedingter Atemwegsmalignome bei Edelstahlschweißern. Die Arbeiten wurden am Erlanger Institut durch Prof. Dr. Dr. Raithel sowie Dipl.-Ing. K. H. Schaller betreut.

## Pathohistological, cytological, cytogenetic, occupational-medical toxicological and epidemiological investigations of the health risks to welders of stainless steel and other persons occupationally exposed to chromium and nickel.

The interdisciplinary research work carried out over a period of six years deals in particular with the aetiopathogenesis and early diagnosis of malignant tumours of the respiratory tract and the epidemiology in large collectives of welders who welded mainly chromium/nickel-plated stainless steel. It is significant that nickel and its compounds and chromiumVI compounds are classified as carcinogenic in man. The results of the studies have yielded important findings in the areas of primary and secondary prevention. They also give recommendations for a consistent evaluation of questionably occupationally-induced malignant tumours of the respiratory tract in welders of stainless steel. The studies were supervised at the Institute in Erlangen by Prof. Dr. Dr. Raithel and Dipl.-Ing. K. H. Schaller.

**Kooperationen / Collaborations**

Radiumhospital Oslo, Abteilung Zytopathologie (Prof. Dr. A. Reith).

Institute of Occupational Medicine, University Oslo (Prof. Dr. S. Langard).

**Finanzierung / Funding**

Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H.J. Raithel.
BMFT (FP 01HK078 und 01HK288 sowie Wissenschaftsministerium in Norwegen NTNF-Projektnummer A 16944).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Langard, S., H.J. Raithel, A. Reith, K.H. Schaller: Untersuchungen zur Gesundheitsgefährdung bei Edelstahlschweißern und anderen beruflich chrom- und nickelbelasteten Personen (Schlußbericht). Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Berlin 1996, 286 S.

## Aluminium-bedingte Erkrankungen im Bereich der Arbeitswelt

Aluminium wird wegen seiner guten Materialeigenschaften zunehmend im Bereich neuer Technologien eingesetzt. Über eine mögliche Gesundheitsgefährdung durch eine berufliche Aluminium-Exposition ist derzeit noch relativ wenig bekannt. Im Bereich der Aluminiumpulver-herstellenden Industrie wurden daher in mehreren Betrieben die Schadstoff-spezifische Belastung und Beanspruchung in einzelnen Querschnitts- und Längsschnittstudien objektiviert und quantifiziert. Aufgrund der Untersuchungsergebnisse wurden erste Präventionsstrategien für Hochrisiko-Kollektive erarbeitet. Des weiteren wurden regelmäßige Untersuchungen zur speziellen Belastungssituation bei der Einführung von Aluminiumbauteilen für die Fertigung von Serienkarosserien im Automobilbau durchgeführt und anhand der hierbei gewonnenen Ergebnisse die Arbeitsplatzverhältnisse optimiert. Derzeit wird eine Studie zur Toxizität von Aluminium-haltigen Schweißrauchen im Bereich des zentralen Nervensystems und der Atemwege durchgeführt.

## Aluminium-induced diseases at the workplace

As a result of the good material properties of aluminium, the metal is being used increasingly in new technologies. At present relatively little is known about possible health risks due to occupational exposure to aluminium. In the aluminium powder producing industry the substance-specific exposure and effects were therefore objectified and quantified in various cross-sectional and longitudinal studies in several companies. As a result of the findings in the investigations the first strategies for disease prevention were developed for high risk collectives. In addition, regular investigations were carried out of the particular exposure situation after the introduction of aluminium components for the serial production of chassis in the automobile industry and as a result of the findings the workplace conditions were optimised. At present a study of the toxicity of welding fumes containing aluminium on the central nervous system and the respiratory passages is being carried out.

**Kooperationen / Collaborations**

Betriebsärztlicher Dienst der AUDI AG, Ingolstadt.

Institut für Arbeitsmedizin, TÜV-Süddeutschland, Nürnberg.

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie, Universität Erlangen-Nürnberg.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Priv. Doz. Dr. med. Dipl.-Ing. S. Letzel.*
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften
Arbeitsgemeinschaft der Metall-Berufsgenossenschaften
Franz Koelsch Stiftung.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Letzel, S., K.H. Schaller, J. Angerer, H. Drexler, A. Weber, K. Schmid, D. Weltle: Biological Monitoring of Occupational Aluminium Powder Exposure. Occupational Hygiene 3 : 271 – 280.

Letzel, S., Ch. Lang, D. Weltle, J. Angerer, W. Mohr, G. Lehnert: Untersuchungen zur Neurotoxizität von Aluminium. In: E. Baumgartner (Hrsg.), Biologische Arbeitsstoffe in der Arbeitsmedizin. Verlag Wilhelm Maudrich, Wien - München - Bern, 98 - 102 (1997).

Kraus, Th., K.H. Schaller, H.J. Raithel, S. Letzel: Detection of early stages of aluminium-dust-induced lung disease. In: Advances in the Prevention of Occupational Respiratory Diseases (ed. K. Chiyotani, Y. Hosoda, Y. Aizawa) Elsevier, Amsterdam, Lausanne, New York, Oxford, Shannon, Singapore, Tokyo, 508 - 512 (1998).

## Erkrankungen durch berufliche Exposition gegenüber Steinkohlenteer und Steinkohlenteerprodukten.

Bei Mitarbeitern der derzeit größten Teerraffinerie der Welt wurden mehrere epidemiologische Untersuchungen zur Morbidität und Mortalität Teer-bedingter Erkrankungen der Haut und innerer Organe durchgeführt. Schwerpunktmäßig umfassten die Untersuchungen maligne Erkrankungen der Haut, Atemwege und der ableitenden Harnwege.

## Diseases due to occupational exposure to coal-tar and coal-tar products.

Several epidemiological investigations of the morbidity and mortality due to tar-induced skin diseases and diseases of the internal organs were carried out with employees of the currently largest tar refinery world-wide. The main emphasis of the investigations were malignant diseases of the skin, respiratory passages and the efferent urinary passages.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Priv. Doz. Dr. med. Dipl.-Ing. S. Letzel.*
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Letzel, S., H. Drexler, R. Wrbitzky, C. Westhäuser, G. Zwahr, G. Lehnert: Keratoakanthom bei beruflicher Teerexposition - eine Berufskrankheit? Dermatosen / Occup. Environ. 44, 164 – 168 (1996).

Letzel, S., H. Drexler, R. Wrbitzky, G. Lehnert: Keratoacanthoma - exclusively a viral disease? Israel Journal of Occupational Health, special issue, 86 - 89 (1996).

Letzel, S. und Drexler, H.: Occupational-Related Tumors in Tar Refinery Workers. Journal of the American Academy of Dermatology 39:712-720 (1998).

## Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung bei der Entsorgung Trinitrotoluol-haltiger Rüstungsaltlasten.

Durch die Wiedervereinigung in Deutschland sind ca. 300.000 Tonnen Munition aus den Beständen der Nationalen Volksarmee der ehemaligen DDR angefallen, die einer adäquaten Entsorgung bedürfen. Wichtiger Bestandteil dieser Munition ist Trinitrotoluol (TNT), das nach hinreichender Exposition beim Menschen zu hämatotoxischen und hepatotoxischen Gesundheitsstörungen sowie zu Irritationen im Bereich der Haut, der Atemwege und des Verdauungstraktes führen kann. Ob TNT auch eine genotoxische und/oder humankanzerogene Potenz besitzt, ist derzeit wissenschaftlich nicht eindeutig gesichert. Zur Beantwortung dieser Fragen und zur Objektivierung der speziellen Schadstoffbelastung bei der Entsorgung von Rüstungsaltlasten wurde eine Querschnittstudie in einer mechanischen Werkstatt in Sachsen bei 82 Mitarbeitern durchgeführt. Die Ergebnisse belegen z.T. arbeitsmedizinisch relevante TNT-Belastungen sowie dosisabhängige zytogenetische Veränderungen, die eine Optimierung der Präventivmaßnahmen bei der Entsorgung von Rüstungsaltlasten dringend erforderlich erscheinen lassen.

## Investigations of the exposure and effects during the disposal of waste military material containing trinitrotoluene.

As a result of German reunification there are 30,000 tons of ammunition from the depots of the former German Democratic Republic which need to be adequately disposed of. An important component of this ammunition is trinitrotoluene (TNT), which after sufficient exposure can

lead in man to haematotoxic and hepatotoxic disturbances and irritation of the skin, the respiratory passages and the gastro-intestinal tract. Whether TNT also has genotoxic and/or carcinogenic potential in man has not yet been scientifically clarified. To find answers to these questions and to objectify the particular exposure during the disposal of waste military material a cross-sectional study was carried out in a workshop in Saxony with 82 employees. The results revealed levels of TNT of occupational-medical relevance in some cases and dose-dependent cytogenetic changes which make the optimisation of the preventive measures during the disposal of waster military material seem urgently necessary.

**Finanzierung / Funding**

Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer und Priv. Doz. Dr. med. Dipl.-Ing. S. Letzel.
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Letzel, S., T. Kraus, M. Bader, S. Neubauer, E. Gebhart, J. Angerer, G. Lehnert: Untersuchungen zur Belastung und Beanspruchung bei der Entsorgung von Trinitrotoluol-haltigen Altlasten. In: E. Borsch-Galetke und F. Struwe (Hrsg.), Dokumentationsband über die 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Druckerei Rindt, Fulda, (1997).

## Arbeitsgruppe Analytische Chemie der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. (Vorsitzender: Prof. Dr. J. Angerer)

Am Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin wurde 1989 das Sekretariat der Arbeitsgruppe Analytische Chemie zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG eingerichtet. Diese Arbeitsgruppe hat die Aufgabe, analytische Methoden zur Bestimmung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe in der Luft bzw. in biologischem Material zu erarbeiten. Diese Methoden werden bezüglich ihrer Zuverlässigkeit und Nachvollziehbarkeit geprüft und in entsprechenden Methodensammlungen publiziert. Sie dienen dazu, die Einhaltung der Grenzwerte für die Schadstoffkonzentration am Arbeitsplatz (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen, MAK) bzw. in den Körperflüssigkeiten der Beschäftigten (Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte; BAT) zu überwachen.
Die Arbeitsgruppe setzt sich aus 30 Wissenschaftlern, vornehmlich aus dem deutschsprachigen Raum, zusammen. Die Aktivitäten dieser Arbeitsgruppe werden durch das Kommissionssekretariat der DFG am Erlanger Institut koordiniert.

## Working Group 'Analytical Chemistry' of the DFG Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area.

(Head of the Working Group: Prof. Dr. J. Angerer)
In 1989 the secretarial office of the Working Group 'Analytical Chemistry' of the DFG was set up at the Institute for Occupational, Social and Environmental Medicine (Dr. rer. nat. J. Gündel). The task of this Working Group is to develop analytical methods for the determination of hazardous substances in the air and in biological materials. These methods are tested for reliability and practicability and published in a collection of methods. They serve to monitor the observance of the threshold limit values for the concentrations of hazardous substances at the workplace (maximum workplace concentrations, MAK) and in the body fluids of the employees (biological tolerance values, BAT). The Working Group is made up of 30 scientists, mainly from the German-speaking countries. The activities of the Working Group are co-ordinated by the secretarial office of the DFG at the Institute in Erlanger.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. G. Machata, Institut für gerichtliche Medizin Wien, Österreich.

Prof. Dr. H. Seiler, Institut für Anorganische Chemie der Universität Basel, Schweiz.

Dr. N. J. van Sittert, Department of Toxicological Research, Shell Laboratories Amsterdam, Niederlande.

Dr. Th. Trnovec, Institute of Preventive and Clinical Medicine, Bratislava, Slowakien.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer.*
Deutsche Forschungsgemeinschaft Bonn (An 107/8-11).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Deutsche Forschungsgemeinschaft: Analysis of Hazardous Substances in Biological Materials. Vol. 1-6 (1985-1999) Angerer J, Schaller K-H (Hrsg), VCH-Gesellschaft, Weinheim.

Angerer J, Gündel J: Biomonitoring and occupational medicine. Possibilities and limitations. Ann. Ist. Super. Sanità, vol. 32, n. 2 (1996), pp. 199-206.

## Proteinaddukte als Biochemical Effect Markers.

Die ultimal genotoxische Wirkung einer chemischen Substanz lässt sich durch die Bestimmung der an die Erbsubstanz gebundenen Schadstoffaddukte abschätzen. Nach Auffassung der Scientific Community sind die an Protein gebundenen Schadstoffmengen denjenigen proportional, die an die DNA gebunden sind. Schadstoffproteinaddukte stellen also sogenannte Surrogatparameter für die Abschätzung einer genotoxischen Wirkung dar. Einer der Schwerpunkte der hiesigen Arbeit besteht darin, die Hämoglobinaddukte verschiedener Schadstoffe, darunter die aromatischer Kohlenwasserstoffe, Ethylenoxid und Acrylnitril, quantitativ zu bestimmen. Flankierend zu diesen Biological Effect Markers werden die Merkaptursäure-Ausscheidungen der genotoxischen Sub-

stanzen im Harn bestimmt. (Bearbeiter: Dr. rer. nat. A. Krämer, Dipl.-Chem. M. Schildbach).

## Protein adducts as biochemical effect markers.

The ultimate genotoxic effect of a chemical substance can be estimated by determining the adducts of the chemical bound to the germ plasm. In the opinion of the scientific community the amounts of the substance bound to protein are proportional to those bound to DNA. Substance adducts bound to protein therefore represent surrogate parameters for the estimation of genotoxic effects. One of the main aims of this study is to quantitatively determine the haemoglobin adducts of various hazardous substances, including the aromatic hydrocarbons, ethylene oxide and acrylonitrile. In addition to these biological effect markers, the excretion of mercapturic acid in urine after exposure to genotoxic substances will be determined. (Study carried out by: Dr. rer. nat. A. Krämer, Dipl.-Chem. M. Schildbach).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer.*
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (01 HK 459 1).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Angerer J, Käfferlein H.-U.: Gas chromatographic method using electron-capture detection for the determination of musk xylene in human blood samples. Biological Monitoring of the general population. J Chromatogr B 693 (71-78).

Angerer J, Krämer A: Occupational chronic exposure to organic solvents XVI. Ambient and biological monitoring of workers exposed to toluene. Int Arch Occup Environ Health (1997) 69, 91-96.

Angerer J, Bader M, Krämer A: Ambient and biochemical effect monitoring of workers exposed to ethylene oxide. Int Arch Occup Environ Health (1998) 71: 14 – 18.

Angerer J, Schildbach M, Krämer A: S-p-Toluylmercapturic acid in the urine of workers exposed to toluene - a new biomarker for toluene exposure. Arch of Toxicology (1998) 72: 119-123.

Krämer A, Linnert Jr M, Wrbitzky R, Angerer J: Occupational chronic exposure to organic solvents XVII. Ambient and biological monitoring of workers exposed to xylenes. Int Arch Occup Environ Health (1999) 72: 52-55.

## Belastung und Langzeitwirkung beruflicher Pflanzenschutzmittelexpositionen.

Im Rahmen eines Verbundprojektes mit den Universitäten in Greifswald und Erfurt/Jena werden Belastung und Langzeitwirkung beruflicher Pflanzenschutzmittelexpositionen untersucht. Am hiesigen Institut werden Methoden für das biologische Monitoring von Pestiziden entwickelt und angewendet. Damit können die inviduellen Expositionen der Arbeiter bei der Pestizidapplikation bestimmt werden. Bisher können die Urinmetabolite folgender Substanzen analysiert werden: Carbamate (Propoxur, Pirimicarb), Dithiocarbamate (Maneb, Mancozeb, Metiram, Propineb), Pyrethroide (-Cyfluthrin, Cypermethrin, Deltamethrin, Permethrin) and Organophosphate (z. B. Dimethoat, Methamidophos, Oxydemeton-methyl, Parathion, Parathion-methyl). Weitere Methoden sind noch in der Entwicklung (Bearbeiter: Dipl.-Chem. J. Hardt, Dipl.-Chem. T. Weiß).

## Long-term effects of occupational exposure to pesticides.

In a combined project with the universities in Greifswald and Erfurt/Jena the long-term effects of occupational exposure to pesticides are being investigated. At this Institute methods for the biological monitoring of pesticides are being developed and applied. The individual exposures of the workers during the application of pesticide can thus be determined. To date the urinary metabolites of the following substances can be analysed: carbamates (propoxur, pirimicarb), dithiocarbamates (maneb, mancozeb, metiram, propineb), pyrethroides (-cyfluthrin, cypermethrin, deltamethrin, permethrin) and organophosphates (e.g. dimethoate, methamidophos, oxydemeton-methyl, parathion, parathion-methyl). Further methods are under development (Study carried out by: Dipl.-Chem. J. Hardt, Dipl.-Chem. T. Weiß).

**Kooperationen / Collaborations**

Institut für Arbeitsmedizin, Greifswald.

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Jena.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer.*
Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. (DLR), PT Arbeit und Technik (01HK072).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Angerer J., Ritter A: Determination of metabolites of pyrethroids in human urine using solid-phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry. J. Chromatogr. B 695 (1997) 217-226.

Angerer J, Weismantel A: Biological monitoring of dinitrotoluene by gas chromatographic-mass spectrometric analysis of 2,4-dinitrobenzoic acid in human urine. J. Chromatogr. B 713 (1998) 313-322.

Hardt J, Angerer J: Gas chromatographic method with mass-selective detection for the determination of 2-isopropoxyphenol in human urine. J. Chromatogr. B 723 (1998) 139-145.

## Projektbegleitende Qualitätssicherung für Forschungsvorhaben, die vom BMBF gefördert werden.

Die Projektträgerschaft Umwelt und Klimaforschung des GSF Forschungszentrum Umwelt und Gesundheit GmbH hat dem Institut den Auftrag erteilt, für verschiedene in ihrem Bereich geförderte Vorhaben, soweit sie chemische Schadstoffe betreffen, die Qualitätssicherung zu übernehmen. Dies betrifft unter anderem die Projekte:
Tumorpromotor Wirkungen von Gemischen polychlorierter Dibenzodioxine (PCDD) und Biphenyle (PCB) bei der Hepatokanzerogenese. (Institut für Organische Chemie der Universität Tübingen, Förderkennzeichen 07 DIX 16).

Entwicklung eines biologischen Monitorings zur Bestimmung von Pyrethroiden und Organophosphaten im Blut und Urin. (Hygienisches Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Förderkennzeichen 07 INR 30).
Trihalogenmethane in Hallenbädern mit Meerwasser- und Solebecken: Belastung von Wasser, Luft und Personen, Faktoren der Bildung, Möglichkeiten der Verminderung. (Institut für Hygiene und Umweltmedizin der Universität Kiel, Förderkennzeichen 07 INR 23).
Toxikologische Untersuchung zur Interaktion von Dibromchlormethan mit anderen Haloformen in Quecksilber. (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Förderkennzeichen 07 GDX 51).

## Quality control during research projects sponsored by the BMBF.

The project organisers 'Umwelt und Klimaforschung' (environment and climate) of the GSF Forschungszentrum Umwelt und Gesundheit GmbH asked the Institute to carry out the quality control for various research projects in their field which concerned hazardous chemicals. This includes the following projects:
Tumour promoting effects of mixtures of polychlorinated dibenzodioxins (PCDDs) and biphenyls (PCBs) in the genesis of cancer of the liver. (Institute for Organic Chemistry of the University of Tübingen, project No. 07 DIX 16).
Development of biological monitoring to determine pyrethroids and organophosphates in blood and urine. (Institute of Hygiene of the Heinrich-Heine University in Düsseldorf, project No. 07 INR 30).
Trihalogenomethyls in swimming pools with sea-water pools and saline pools: contamination of the water, air and persons, educational factors, ways of reducing exposure. (Institute of Hygiene and Environmental Medicine of the University of Kiel, project No. 07 INR 23).
Toxicological investigation of the interaction of dibromochloromethane with other haloforms in mercury. (Martin-Luther University in Halle-Wittenberg, project No. 07 GDX 51).

**Finanzierung / Funding**

Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer.
PT Umwelt und Klimaforschung des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft und Technologie (07 UUG 01).

## PAH-Biological Monitoring/Evaluierung von Grenzwerten.

Zunehmend wird deutlich, dass der Schutz vor den krebserzeugenden Wirkungen dieser Stoffklasse durch die Einhaltung bestimmter Grenzkonzentrationen in Umweltmedien (Luft, Staub, etc.) nicht zu erbringen ist. Dies zeigen die Erkenntnisse des Biological Monitoring, die erst auf der Basis einer funktionierenden chemischen Analytik möglich waren. Schwerpunkt einer diesbezüglichen Tätigkeit ist die Erforschung der diagnostischen Zuverlässigkeit der PAH-Metabolite sowie der Addukte der PAH an Proteinen und an DNA. (Bearbeiter: Dipl.-Chem. B. Roßbach, Dipl.-Chem. P. Strunk).

## Biological monitoring of PAHs/Evaluation of threshold limit values.

It is becoming increasingly clear that protection against the carcinogenic effects of this group of substances through the observance of certain threshold concentrations in environmental media (air, dust, etc.) is not possible. This was shown by the results of biological monitoring, which only became possible after functional chemical analysis was developed. The main emphasis of activity in this field is the investigation of the diagnostic reliability of the PAH metabolites and the adducts of the PAHs in proteins and DNA. (Study carried out by: Dipl.-Chem. B. Roßbach, Dipl.-Chem. P. Strunk).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Giuseppe Abbritti, Dr. Marco dell'Omo, Università di Perugia, Italien.

Dr. John Cocker, British Health & Safety Executive, Sheffield.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer und Priv. Doz. Dr. med. Dipl.-Ing. S. Letzel.*
Deutsche Forschungsgemeinschaft Bonn (An 107/13-2).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Mannschreck C, Gündel J, Angerer J: Occupational exposure to PAHs – biological monitoring of hydroxylated metabolites. Polycyclic Aromatic Compounds, (1996) Vol. 11, pp. 11-18.

Angerer J, Mannschreck C, Gündel J: Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in a graphite electrode producing plant: Biological monitoring of 1-hydroxypyrene and monohydroxylated metabolites of phenanthrene. Int Arch Occup Environ Health (1997) 69: 323-331.

Angerer J, Mannschreck Ch,Gündel J: Biological monitoring and biochemical effect monitoring of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. Int Arch Occup Environ Health, (1997) 70: 365-377.

## Belastung und Beanspruchung der Allgemeinbevölkerung durch Nitroaromate.

Untersuchungen, die wir anlässlich eines großen chemischen Störfalles durchgeführt haben, deuten darauf hin, dass die Allgemeinbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland gegenüber verschiedenen Nitroaromaten exponiert ist. Zur Abschätzung dieser Belastung wurden Methoden erarbeitet, mit deren Hilfe die Metaboliten der Nitroderivate des Benzols und des Toluols untersucht werden können. Darüber hinaus wird auch untersucht, ob es zur Bildung von Protein- und DNA-Addukten durch Nitroaromaten kommt. Im Anschluss an die grundlegenden Arbeiten soll die Belastung der Allgemeinbevölke-

rung der Bundesrepublik Deutschland durch nitroaromatische Verbindungen abgeschätzt werden. (Bearbeiter: Dipl.-Chem. T. Weiß).

## Exposure to nitroaromatic compounds and the effects in the general population.

Investigations carried out after a large-scale chemical accident indicate that the general population of the Federal Republic of Germany is exposed to various nitroaromatic compounds. Methods were developed to estimate this exposure with which the metabolites of the nitrate derivatives of benzene and toluene can be determined. In addition, investigations are being carried out to discover whether aromatic nitrates lead to the formation of protein adducts and DNA adducts. After the fundamental work has been carried out, the exposure to nitroaromatic compounds of the general population of the Federal Republic of Germany will be estimated. (Study carried out by: Dipl.-Chem. T. Weiß).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer.*
Forschungszentrum Karlsruhe (PUG U 97 009).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Käfferlein H, Göen T, Angerer J: Musk Xylene: Analysis, Occurrence, Kinetics, and Toxicology. Critical Reviews in Toxicology (1998) 28 (5): 431-476.

Bader M, Göen T, Müller J, Angerer J: Analysis of nitroaromatic compounds in urine by gas chromatography-mass spectrometry for the biological monitoring of explosives. J. Chromatogr. B 710 (1998) 91-99.

## Qualitätssicherung der PCP/HCH-Bestimmung in Luftproben.

Pentachlorphenol und Hexachlorcyclohexan stellen in Gestalt von Holzschutzmittelbestandteilen noch immer umweltmedizinische Probleme dar. Die Bestimmung dieser Schadstoffe in der Luft von Innenräumen ist dabei ein nicht zu unterschätzendes analytisches Problem. Der VDI hat deshalb gebeten, Ringversuche (Externe Qualitätssicherung) zu betreuen, bei denen die Qualität der in Deutschland angebotenen Analytik geprüft und verbessert werden soll. (Bearbeiter: Dr. rer. nat A. Krämer).

## Quality control during the determination of PCP/HCH in air samples.

Pentachlorophenol and -hexachlorocyclohexane, as components of wood preservatives, still represent an environmental-medical problem. The determination of these substances in the air of rooms is an analytical problem that should not be underestimated. The VDI therefore asked us to organise intercomparison programmes (external quality control), in which the quality of the analysis offered in Germany should be tested and improved. (Study carried out by: Dr. rer. nat A. Krämer).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer.*
VDI.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Angerer J, Ball M, Bollmacher H, Buck M, Krämer A., Woppowa L: Zweiter Ringversuch der KRdL im VDI und DIN für die Bestimmung von Pentachlorphenol und Lindan in Luft. Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft 58 (1998) Nr. 9-September.

## Untersuchung zur Belastung und Beanspruchung der Allgemeinbevölkerung und beruflich exponierter Personen durch Organophosphate und Pyrethroide

Organophosphate und Pyrethroide werden in der Landwirtschaft, im Bereich der Schädlingsbekämpfung und auch in privaten Haushalten als Pestizide eingesetzt. Zur Bestimmung dieser Substanzen bzw. ihrer Metabolite in menschlichen Körperflüssigkeiten haben wir äußerst empfindliche und spezifische analytische Verfahren erarbeitet, die es ermöglichen, diese Substanzen auch noch in Konzentrationen <1µg/l nachzuweisen. Bei der Untersuchung größerer Bevölkerungskollektive konnten wir feststellen, dass die Allgemeinbevölkerung sowohl Organophosphat- wie Pyrethroidmetabolite im Harn ausscheidet. Da zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Herkunft dieser Substanzen in menschlichen Körperflüssigkeiten unbekannt ist, wollen wir die diesbezüglichen Methoden der instrumentellen analytischen Chemie weiter verfeinern, um auch die metabolisch unveränderten Ausgangsstoffe nachweisen zu können.

## Investigation of the effects on the general population and persons occupationally exposed to organophosphates and pyrethroids

Organophosphates and pyrethroids are used in agriculture, in pest control and also in private households as pesticides. We have developed extremely sensitive and specific analytical procedures for determining these substances and their metabolites in human body fluids, which allow these substances to be detected even in concentrations <1µg/l. The investigation of large collectives from the population revealed that the general population excretes in urine both organophosphate metabolites and pyrethroid metabolites. As at present the origin of these substances in human body fluids is unknown, we want to further improve the methods of instrumental analytical chemistry to also be able to detect the metabolically unchanged initial substances.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. J. Angerer*
Stiftung für Verhalten und Umwelt-Verum München

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Angerer J, Hardt J: Ausscheidung von Organophosphat-Metaboliten durch die Allgemeinbevölkerung. Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin 32. Jahrg., Heft 12: 470-472, Dezember 1997.

Hardt J, Angerer J, Heudorf U: Zur Frage der Belastung der Allgemeinbevölkerung durch Pyrethroide. Umweltmed Forsch Prax (1) 1-62, Februar 1999.

## Sozialmedizin

Klinisch-praktische Sozialmedizin (Ausbildungsforschung, Weiterentwicklung)
Qualitätssicherung in der Begutachtung
Sozialmedizinisches Management
Frühinvalidität

Practical clinical social medicine
(training research, development)
Quality control for medical assessments
Social-medical management
Early invalidity

### Sozialmedizinische Evaluation vorzeitiger Dienstunfähigkeit von Beamten:

Ca. 40 % aller Ruhestandseintritte von Beamten erfolgen heute wegen krankheitsbedingter vorzeitiger Dienstunfähigkeit. Vor dem Hintergrund begrenzter finanzieller Ressourcen, eines um ca. 10 Jahre vorverlegten Pensionsalters und unzureichend untersuchter psychosozialer Konsequenzen eines verfrühten Ruhestandseintrittes war es Ziel des Forschungsprojektes, einen Überblick über das zu Grunde liegende Morbiditätssprektrum zu gewinnen, mögliche Determinanten eines vorzeitigen Ruhestandseintrittes zu erfassen sowie die Effektivität der medizinischen Rehabilitation zu analysieren. Weitere Untersuchungen dienen der Erarbeitung umsetzungsfähiger Präventionsstrategien. (Bearbeiter: Priv. Doz. Dr. med. A. Weber).

### Social-medical evaluation of premature unfitness for work of German social servants

Around 40 % of all social servants who retire do so today for reasons of premature unfitness for work due to illness. Against the background of limited financial resources, the lowering of the retirement age by about 10 years and insufficiently investigated psycho-social consequences of early retirement, the aim of this research project was to gain insights into the spectrum of morbidity at the bottom of this phenomenon, to evaluate possible determinants for early retirement and to analyse the effectiveness of medical rehabilitation. Further investigations serve the development of practicable strategies of disease prevention. (Study carried out by: Priv. Doz. Dr. med. A. Weber).

**Kooperationen / Collaborations**

Bayerischer ÖGD (Ltd. Ministerialrat Dr. Dr. Moritz, LMD Dr. Lederer).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator: Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Lehnert.*
Freistaat Bayern (VII 4-5124-3/2/95) Ministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Weber, A., H. Strebl, G. Lehnert: Development and status of social medicine in Germany. Scand J Soc Med. 24, 3, 145 – 149 (1996).

Weber, A., G. Lehnert: Unemployment and cardiovascular disease: a causal relationship? Int Arch Occup Environ Health 70, 153-160 (1997).

Weber, A., G. Lehnert: Qualitätsmangement in der Berufskrankheiten-Begutachtung – ein Plädoyer für einen multidimensionalen, interdisziplinären Ansatz. Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 32, 305-313 (1997).

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. med. H. Drexler
Berufung auf die C3-Professur für Arbeitsmedizin der RWTH Aachen (September 1997)

**Habilitationen**

Priv. Doz. Dr. med. Renate Wrbitzky: N, N-Dimethylformamid (DMF) in der Kunstfaserproduktion – Belastungs- und Beanspruchungsanalysen bei einem hautresorptiven, hepatotoxischen Arbeitsstoff. Antrittsvorlesung: 17.12.1996.

Priv. Doz. Dr. med. Thomas Kraus: Frühdiagnostik asbestverursachter Erkrankungen. Antrittsvorlesung: 18.11.1997.

Priv. Doz. Dr. med. Andreas Weber: Sozialmedizinische Evaluation krankheitsbedingter Frühpensionierungen von Beamten des Freistaates Bayern. Antrittsvorlesung: 21.01.1998.

**Dissertationen / Doctorate theses**

Bachmann, Hendrik, cand. med.: Die Emphysemdiagnostik bei Pneumokoniosen – vergleichende Gegenüberstellung von konventionelller Röntgentechnik, Computertomographie und Lungenfunktionsdiagnostik. (15.02.1996).

Bader, Michael, Dipl.-Chem.: Gaschromatographisch/massenspektrometrische Analyse von Proteinaddukten als Beitrag zum Biochemischen Effekt-Monitoring kanzerogener Arbeitsstoffe. (März 1996).

Falter, Ruth, Zahnärztin: Das Rauchverhalten in arbeitsmedizinischen Studien und der Versuch dessen Objektivierung. (20.03.1996).

Giering-Jaensch, Sandra, cand. med.: Vergleichende Gegenüberstellung konventioneller und computertomographischer Röntgenverfahren zur Objektivierung asbeststaubverursachter pleuraler Läsionen (21.10.1997).

Krämer, Axel, Dipl.-Chem: Entwicklung und Anwendung analytischer Verfahren zum Biologischen Monitoring und Biochemischen Effekt-Monitoring von Aldehyden, Alkylantien und Alkylbenzolen. (August 1997).

Mannschreck, Ch., Dipl.-Chem.: Entwicklung und Validierung von Analysenverfahren zur Bestimmung von Metaboliten der polycyclischen aromatischen Kohlenwasserstoffe in menschlichen Körperflüssigkeiten. (Oktober 1997).

Rösch, Volker, cand. med.: Zur arbeitsmedizinischen Problematik der Altlastensanierung am Beispiel der Quecksilberbelastung bei Abrissarbeiten der chemischen Fabrik Marktredwitz. (08.10.1997).

Söhnlein, Birgit, Lebensmittelchemikerin: Analytische Verfahren zur Bestimmung von Ethylenglykol, seinen Alkylethern und der Stoffwechselprodukte dieser Verbindungen in Körperflüssigkeiten zur Abschätzung eines berufsbedingten Gesundheitsrisikos.(Dezember 1996).

Souschek-Winkler, Heidi, Ärztin: Berufsbedingte Faktoren in der Genese von Pankreaserkrankungen. (18.12.1996).

Vogt, Kurt, Arzt: Erfassung der Belastung und Beanspruchung bei beruflich Bor exponierten Personen – Arbeitsmedizinische Untersuchungen bei der Herstellung und Bearbeitung von keramischen Borverbindungen. (1996).

Zhou, Zhijun, Arzt: Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Aluminiumbelastung und zur Effizienz präventiver Maßnahmen beim Aluminiumschweißen in der Automobilindustrie. (23.07.1996).

Zöllner, Stefanie, cand. med.: Veränderungen der arbeitsmedizinisch-gutachterlichen Fragestellungen im Zeitraum von 1965 - 1992. Ergebnisse und Schlußfolgerungen einer detaillierten Auswertung von mehr als 10.000 arbeitsmedizinischen Gutachten des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der FAU Erlangen-Nürnberg (16.7.1997).

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. med. Dr. H.c. G. Lehnert:
Präsident des Medizinischen Fakultätentages der Bundesrepublik Deutschland
Präsident der Bayerischen Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Präsident der Deutsch-Israelischen Gesellschaft für arbeitsmedizinische und umweltmedizinische Zusammenarbeit
Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG
Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer
Editor-in-Chief des International Archives of Occupational and Environmental Health (Springer-Verlag)

Prof. Dr. Dr. H. J. Raithel:
Arbeitskreis IV des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften "Berufsbedingte Gefährdung der Lunge"
Arbeitskreis 6.2 beim Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften "Obstruktive Atemwegserkrankungen"
"Zweitbeurteiler" beim Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften für Röntgenaufnahmen im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen G 1.1 und G 1.2 (silikogener und asbesthaltige Stäube)
Mitglied des wissenschaftlichen Beraterkreises beim Berufsgenossenschaftlichen Institut für Arbeitsmedizin an der Ruhruniversität Bochum
Prüfungsausschußvorsitzender bei der Bayerischen Landesärztekammer

Prof. Dr. rer. nat. J. Angerer:
Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG
Mitglied der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes

Dipl.-Chem. K.H. Schaller:
Fullmember / Vollmitglied der Biological Exposure Indices Group of the American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnatti, USA
Experte, International Agency on Research for Cancer of the WHO, Lyon, France
Experte, International Programme on Chemical Safety (IPCS) of the WHO, Geneva, Switzerland
Mitglied der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG
AK 3 "Gefahrstoffe" des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften, St. Augustin

Priv. Doz. Dr. med. R. Wrbitzky:
Vorstandsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.
Geschäftsführerin der Deutsch-Israelischen Gesellschaft für arbeitsmedizinische und umweltmedizinische Zusammenarbeit

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. med. Dr. h.c. G. Lehnert:
Bayerischer Verdienstorden, 1997

Priv. Doz. Dr. med. H. Drexler:
E. W. Baader-Preis 1996, der E.W. Baader-Stiftung zur Förderung der Arbeitsmedizin in der Bundesrepublik Deutschland

Dr. med. Th. Kraus, Dipl.-Chem. K.H. Schaller, Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. H.J. Raithel, Priv. Doz. Dr. med. Dipl.-Ing. S. Letzel:
Gold award (1st price) des International Labour Office und der Japanese Industrial Safety and Health Association, verliehen anlässlich der 9th International Conference on Occupational Respiratory Diseases in Kyoto, Japan, 13.-16.10.1997

Priv. Doz. Dr. med. Renate Wrbitzky:
Franz-Koelsch-Preis für Arbeitsmedizin 1997

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

2. Binational Meeting of the German-Israeli Society for Cooperation in Occupational and Environmental Medicine, 22.02.1996, Jerusalem, Israel.

5. Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel-Kolloquium, 09. - 11. 10. 96, Erlangen.

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen in der Bayerischen Akademie für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, München.

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen zusammen mit dem Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e.V., Landesverband Nordbayern.

Einwöchige Seminare für Technische Aufsichtsbeamte in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaftlichen Zentrale für Sicherheit und Gesundheit (BGZ) des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

2 GC – MS Kopplungen (Hewlett Packard)

# Institut für Medizinische Physik
# Lehrstuhl für Medizinische Physik

## Institute of Medical Physics
## Chair of Medical Physics

**Krankenhausstraße 12**
**91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22310**
**Fax: ++499131/85-22824**
**E-Mail: info@imp.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. habil. Willi Kalender, Ph.D.**
**Tel.: ++499131/85-22310**
**Fax: ++499131/85-22824**
**E-Mail: willi.kalender@imp.uni-erlangen.de**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Kalender, Willi<br>*Direktor der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. habil., Ph.D | willi.kalender | 22310 |
| Bernhardt, Jürgen<br>Bundesamt f. Strahlenschutz, Oberschleißheim | Prof. Dr. rer. nat. | | 089/31603-220 |
| Müller, Reinhold | Prof. Dr. rer. nat. | reinhold.müller | 22394 |
| Schmidt, Theodor<br>Institut für Medizinische Physik im Klinikum Nürnberg | Prof. Dr. rer. nat. | | 0911/398-2303 |
| Schüßler, Helga | Prof. em. Dr. rer. nat. | | 22311 |

## Forschungsschwerpunkte

- Medizinische Bildgebung
- Computerunterstützte Chirurgie
- Medizinische Bildverarbeitung
- Strahlentherapie
- Osteoporoseforschung
- Dosimetrie und Strahlenschutz
- Bestimmung und Reduzierung der Patientendosis
- Qualitäts- und Risikomanagement

## Research Focus

- Medical Imaging
- Computer Assisted Surgery
- Medical Image Processing
- Radiation Therapy
- Osteoporosis Research
- Dosimetry and Radiation Protection
- Assessment and Reduction of Patient Dose
- Quality Control and Risk Management

(Vier ausgewählte Bereiche werden im folgenden beschrieben; ein aktueller Überblick über weitere Bereiche ist auf unserer homepage unter http://www.imp.uni-erlangen.de zu finden.)
(Four selected areas are described below; an updated review of all areas can be found at any time on our homepage http://www.imp.uni-erlangen.de)

## Bildgebende Verfahren

Die Weiterentwicklung und der Einsatz bildgebender Verfahren in der medizinischen Diagnostik, der Therapieplanung und -unterstützung stellen den Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten am IMP dar. Insbesondere die Arbeiten auf dem Gebiet der Computertomographie (CT) haben Anerkennung gefunden, das Institut hat hier eine internationale Spitzenstellung erreicht. Die Grundlage hierfür stellte die jahrzehntelange Erfahrung des Institutsleiters auf diesem Gebiet dar, der neben vielen Originalbeiträgen zur CT auch das Verfahren der Spiral-CT entwickelte und international zum Durchbruch brachte. Das Institut besitzt ein eigenes modernes Ganzkörper-CT-Gerät, das in direkter Kooperation mit dem Hersteller, der Siemens AG Medizinische Technik, betrieben wird und Modifikationen und Erprobung auch im klinischen Betrieb erlaubt. Neue Arbeiten auf diesem Gebiet betreffen die Einführung von Mehrzeilen-Detektoren für noch schnellere Volumenaufnahmen, neue Verfahren zur Dosisreduktion mit Röhrenstrommodulation und neue klinische Anwendungen.
Ein aktuelles Thema stellt dabei die Bildgebung am Herzen mit CT dar, wo insbesondere versucht wird, mit Subsekunden-Mehrzeilen-Spiral-Computertomographie das Leistungsniveau der Elektronenstrahl-CT oder der schnellen MR zu erreichen oder zu überbieten.
Grundlagenarbeiten des Institutes betreffen neue Detektortechnologien für die Röntgendiagnostik, wobei neben der medizinischen Diagnostik auch die zerstörungsfreie Materialprüfung berücksichtigt wird. Hierfür wurde auch ein eigenes Mikro-CT-Gerät entwickelt, das CT mit einem Flächendetektor von 1024x1024 Detektorelementen in Kegelstrahlgeometrie erlaubt.
Kernspintomographie, Ultraschall und Positronenemissionstomographie ergänzen das Spektrum der Aktivitäten, stehen aber zur Zeit nicht im Mittelpunkt.

## Medical Imaging

Ongoing developments and applications of imaging modalities for medical diagnosis and therapy planning and support constitute a focus of research activities at the IMP. The contributions to the area of computed tomography have gained international acceptance, the Institute has reached a leading position in this field. This success is based on two decades of experience in this area; in addition to several other original contributions to the field of X-ray CT, Dr. Kalender introduced the method of spiral CT scanning and led it to its breakthrough. The Institute has its own modern whole-body CT scanner which is operated in direct cooperation with the manufacturer, Siemens Medical Systems; it allows modifications and evaluation in clinical practice. The most recent activities focus on the introduction of multirow detectors for faster volume scanning, new approaches to dose reduction by tube current modulation and new clinical applications. A hot topic is imaging of the heart with subsecond multirow spiral CT where we try to reach or to exceed the performance of electron beam CT or fast MR.
Basic research at the Institute aims at new detector technologies for x-ray imaging, where both medical diagnosis and nondestructive material testing are taken into account. We developed a dedicated Mikro-CT apparatus which allows volume CT imaging with an area detector of 1024x1024 elements in cone-beam geometry.
Magnetic resonance tomography, ultrasound and positron emission tomography complete the spectrum of activities, but do not play a major role presently.

**Kooperationen / Collaborations**

Profes. CA Mistretta, RJ Nickles, Dept. of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison, WI, USA

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

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. W. Kalender*
Bayerische Forschungsstiftung
Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORMED); Projekt I.1 und I.2. (AZ: 286/98)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. W. Kalender*
Bayerische Forschungsstiftung
Projekt: Bildgebung und Messung am Herzen mit Subsekunden-Spiral-CT. (AZ 262/98)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. W. Kalender*
Kooperation mit der Fa. Siemens Medizinische Technik

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. W. Kalender*
Bundesamt für Strahlenschutz
Projekt: Ermittlung von Patientendosiswerten bei der CT und Maßnahmen zu deren Reduzierung. (St.Sch 4136)

## Computerunterstützte Chirurgie

Das IMP arbeitet seit seiner Gründung im April 1995 intensiv im Bereich computerunterstützte Chirurgie. Neben der Erprobung und Weiterentwicklung von Rapid Prototyping Verfahren, dem Erstellen von Kunststoffmodellen der menschlichen Anatomie für die Operationsplanung und andere Zwecke, liegen die Schwerpunkte nunmehr im Bereich der roboterunterstützten Chirurgie. In Zusammenarbeit mit der Firma ortoMaquet wurde1996/97 der Prototyp für den ersten europäischen Operationsroboter zur Implantation von Hüftgelenksprothesen bereitgestellt und in der Erlanger Unfallchirurgie erprobt. Die weiteren Aktivitäten konzentrieren

sich auf die gesamte untere Extremität, insbesondere auf die bildgestützte Planung und Durchführung von Kniegelenksimplantationen, aber auch auf den Mund-, Kiefer-, Gesichtsbereich und die Neuronavigation. Hierbei werden insbesondere auch Design und Optimierung von Individualimplantaten im Schädelbereich verfolgt.

## Computer Assisted Surgery

Since its foundation in April 1995 the Institute of Medical Physics has worked intensively in the field of Computer Assisted Surgery (CAS). Initially the validation and ongoing development of Rapid Prototyping (RPT) procedures, i.e. the generation of plastic models of human anatomy for surgical planning purposes, was a main focus. By now, major activities are dedicated to robot-assisted surgery. In cooperation with ortoMaquet we developed the prototype for the first European surgical robot for implantation of hip endoprotheses in 1996/97, and we were engaged in its first evaluation in the trauma surgery department of Erlangen. Further activities focus on the complete lower extremities, especially image guided planning and surgery of knee joint implants, but also on maxillofacial surgery and neuronavigation. A particular focus are design and optimization of customized implants for the skull.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. W. Kalender*
Bayerische Forschungsstiftung
Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORMED); Projekt II.2. (AZ: 286/98)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. W. Kalender*
Kooperation mit der Fa. ortoMaquet

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. W. Kalender*
Bayerische Forschungsstiftung
Projekt: Entwicklung eines integrierten interdisziplinären gastroenterologisch-chirurgischen Interventions-Arbeitsplatzes. (Genehmigt zum 01.01.1999)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wolsiffer, K., R. Petzold, and W.A. Kalender. (1998). *Computerbasierte Planung für die roboterunterstützte zementlose Implantationen von Hüftendoprothesen.* In: *Workshop Bildverarbeitung für die Medizin.* Lehmann, T., Metzler, V., Spitzer, K. and Tolxdorff, T., Editors. Springer Verlag Berlin: 348-352

Petzold, R., M. Blank, K. Wolsiffer, et al. (1997). *Computer Assisted Planning of Cementless Total Hip Replacement Surgery.* In: *3D image analysis and synthesis.* Seidel, H.-P. Girod, H. and Niemann, H., Editors. Infix, Sankt Augustin: 97-100

## Medizinische Bildverarbeitung

Die Medizinische Bildverarbeitung stellt mit ca. zehn Mitarbeitern einen weiteren großen Bereich der Forschungsaktivitäten am Institut dar. Die entsprechenden Arbeiten zielen auf die Unterstützung der beiden erstgenannten Aktivitätsfelder. Unter Nutzung der Kenntnis der Bildgebungsverfahren und der Möglichkeiten zu ihrer Beeinflussung sollen verbesserte und effizientere Algorithmen entwickelt werden. Im Vordergrund stehen zur Zeit die 3D-Segmentierung des Gesichtsschädels und des Bewegungsapparates zur Planung operativer Eingriffe, wobei neben der Operationsplanung und –führung und dem Design von Individualimplantaten, also der computerunterstützten Chirurgie (s. CAS), auch die Bestimmung von anatomischen und funktionellen oder biomechanischen Parametern angestrebt wird (s. Osteoporoseforschung). Die 3D-Segmentierung der Thoraxorgane, hier insbesondere des Bronchialbaums, stellt ein weiteres Arbeitsgebiet dar.
Auch Visualisierungsverfahren werden bearbeitet, hier ist vorrangig die virtuelle Endoskopie zu nennen. In Kooperation mit dem Institut für Diagnostische Radiologie in Erlangen und der Neuroradiologie der Oberösterreichischen Landesnervenklinik in Linz wurde das Verfahren der virtuellen Zisternoskopie entwickelt. Dieses Verfahren erlaubt dem Neuroradiologen und dem Neurochirurgen auf der Basis von CT- oder MR-Angiographien eine bessere präoperative Beurteilung der Hirngefäße und damit eine sicherere Therapieentscheidung.

## Medical Imaging Processing

About ten colleagues are actively involved in research in the field of Medical Imaging Processing at the institute. This mainly serves to support activities in the two above mentioned fields. The knowledge of the principles of imaging modalities and of the possibilities to influence their characteristics is employed to develop improved and more efficient algorithms. Presently, 3D segmentation of the craniofacial anatomy and of the skeleton for planning and supporting surgical interventions is the most topical field of activity. In addition to planning and guiding of surgery and the design of customized implants, i.e. computer-assisted surgery (CAS), we also try to determine anatomic and functional or biomechanic parameters (osteoporosis research). 3D segmentation of thoracic organs, in particular the bronchial tree, constitutes a further field of activity. Visualization methods represent a second field, with a focus on virtual endoscopy. In cooperation with the Institute of Diagnostic Radiology and the Department of Neuroradiology of the Oberösterreichische Landesnervenklinik in Linz/Austria we developed a new procedure of virtual cisternoscopy. This procedure allows the neuroradiologist and the neurosurgeon improved pre-operative evaluation of the intracranial vasculature based on CT or MR angiography and thereby a safer therapeutical decision.

**Kooperationen / Collaborations**

Profes. Napel, Rubin, Department of Radiology, Stanford University, Palo Alto, CA, USA

Prim. H. Böhm-Jurkovic, Department of Neuroradiology, Oberösterreichische Landesnervenklinik, Linz/Austria

**Finanzierung / Funding**

Bayerische Forschungsstiftung

Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORMED); Projekt I.5 und II.2. (AZ: 286/98)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Fellner, F., M. Blank, C. Fellner, et al. (1998). Virtual Cisternoscopy of Intracranial Vessels: A novel Visualization Technique using Virtual Reality. Magnetic Resonance Imaging, 16(9): 1013 – 1022

## Osteoporoseforschung

Die Osteoporoseforschungsgruppe widmet sich z. Zt. hauptsächlich den folgenden Forschungsfeldern: (a) der Konstruktion eines Kegelstrahl-Mikro-CT (µCT)-Gerätes zur Untersuchung der Knochenstruktur, (b) der Einrichtung der EFOPS Studie (Erlanger Fitness Osteoporose Präventionsstudie), und (c) dem Entwurf und der Implementierung eines Software-Paketes für die Analyse von Wirbelkörperfrakturen, genannt SpineShape.
Am IMP wurde ein neues Kegelstrahl-µCT-System für die zerstörungsfreie dreidimensionale Untersuchung der Knochenstruktur entwickelt. Der Scanner ist ausgestattet mit einer modernen Mikrofokusröhre, so dass eine sehr hohe räumliche Auflösung erzielt werden kann. In ersten Tests wurde eine isotrope Auflösung von 20 µm erreicht. Dedizierte schnelle Kegelstrahl-Rekonstruktionsalgorithmen wurden entwickelt, wodurch komplizierte mechanische Justiervorgänge der Proben entfallen und signifikante Kostenreduzierung bei zukünftigen µCT Scannern möglich sind. Der Scanner wurde in Zusammenarbeit mit der Osteoporoseforschungsgruppe am Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin entwickelt. Auf der Grundlage dieser Erfahrungen wird ein neuer µCT-Scanner gemeinsam mit XRSB Röntgensysteme Barwig entwickelt.
Die EFOPS Studie ist ein interdisziplinäres Projekt innerhalb der Universität Erlangen unter Federführung des IMP. Überprüft werden soll die Hypothese, dass regelmäßiges, körperliches Training den Knochenschwund in der frühen Postmenopause bei Frauen verhindern bzw. signifikant reduzieren kann. Der wesentliche Aspekt des Trainings ist die Stärkung der Muskelkraft und als Folge die Steigerung der Knochendichte. EFOPS ist eine offene kontrollierte Studie, an der 100 Frauen in der Trainingsgruppe teilnehmen und 50 in der Kontrollgruppe. Beide Gruppen erhalten entsprechend einer Ernährungsanalyse zusätzlich Kalzium und Vitamin D. Zielpunkte der zweijährigen Studie sind die Knochenmineraldichte der Wirbelsäule, der Hüfte und des Unterarms ebenso wie die maximale Kraft jener Muskelgruppen, die auf Wirbelsäule und Femur wirken.
SpineShape ist ein PC-basiertes Programm zur Analyse von Wirbelkörperfrakturen auf der Basis von digitalisierten Röntgenfilmen. Verglichen mit der bisherigen filmbasierten Analyse bietet die digitale Beurteilung der Wirbelsäule signifikante Vorteile: Bildverarbeitung kann genutzt werden, um die Bildqualität zu steigern, automatisierte, benutzerunabhängige, morphometrische Analysealgorithmen können entwickelt und Analyseergebnisse reevaluiert werden. Die Software wird zu Beginn des Jahres 1999 in einer Multicenter-Studie, durchgeführt von der Osteoporoseforschungsgruppe des Klinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, erprobt. Am Design war auch die Osteoporoseforschungsgruppe an der University of California at San Francisco (USCF) beteiligt. Die laufenden Arbeiten konzentrieren sich auf die Entwicklung von benutzerunabhängigen Verfahren zur Frakturbeurteilung.

## Research on osteoporosis

The Osteoporosis Research Group is presently involved in three major research activities: (a) the construction of a cone beam mikro-CT (µCT) system for the investigation of bone structure, (b) the start-up of the EFOPS study (Erlangen Fitness Osteoporosis Prevention Study), and (c) the design and implementation of a software tool for vertebral fracture analysis called SpineShape.
The IMP has developed a novel cone beam µCT system for the non-destructive three-dimensional investigation of trabecular bone architecture. The scanner is equipped with a state of the art micro-focus x-ray source which allows for ultrahigh spatial resolution. In initial tests an isotropic resolution of 20 µm has been achieved. Dedicated fast cone beam reconstruction algorithms have been developed which obliviate complicated mechanical alignment procedures of the sample and may contribute to significant cost reductions in future µCT scanners. The scanner was developed in collaboration with the Osteoporosis Research Group at the Klinikum Benjamin Franklin of the Freie Universität Berlin. Based on this experience, a new µCT scanner is currently under joint development with XRSB Röntgensysteme Barwig.
The EFOPS study is an interdisciplinary osteoporosis project within the University of Erlangen under the leadership of the IMP. It is designed to test the hypothesis that a rigorous regular exercise can prevent or significantly reduce bone loss in early postmenopausal women. A major training aspect is the increase in muscle force that subsequently will increase bone strength. The EFOPS study is an open controlled study with 100 women recruited for the training group and 50 for the control group. Both groups are supplemented with calcium and Vitamin D according to a nutritional analysis.
SpineShape is a PC-based tool for vertebral fracture analysis on digitized spinal x-ray films. Compared to the standard film-based analysis the digital spinal fracture assessment offers significant advantages: Image processing routines can be used to enhance image quality, automatic, operator-independent morphometric analysis algorithms can be devised, and analysis results can be reevaluated. So far automated vertebral fracture morphometry and semiautomatic fracture grading can be performed. The software will be evaluated in a large multi-center drug trial carried out by Osteoporosis Research Group at the Klinikum

Benjamin Franklin of the Freie Universität Berlin in the beginning of 1999. Design input was also provided by the Osteoporosis Research Group of the University of California at San Francisco (UCSF). Current efforts focus on the development of operator independent procedures for fracture assessment.

**Kooperationen / Collaborations**

Osteoporosis Research Group,University of California at San Francisco, USA

**Finanzierung / Funding**

Bayerische Forschungsstiftung

Bayerischer Forschungsverbund für Medizinische Bildgebung und Bildverarbeitung (FORMED); Projekt I.3. (AZ: 286/98)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Engelke, K. and W.A. Kalender. (1998). Beyond Bone Densitometry: Assessment of Bone Architecture by X-ray Computed Tomography at Various Levels of Resolution. In: Bone densitrometry and osteoporosis, H.K. Genant, M. Guglielmi, and M. Jergas, Editors. Springer Verlag: Berlin, Heidelberg, New York: 417-447

Prevrhal, S., M. Heitz, G. Lowet, et al. (1997). Quantitative CT am proximalen Femur: In vitro-Studie. Z. Med. Phys. 7: 170-177

Engelke, K., G. Umgießer, S. Prevrhal, et al. (1997). Three-Dimensional Analysis of Trabecular Bone Structure: the Need for Spongiosa Standard Models. In: Developments in x-ray tomography. Proceedings of SPIE: 53-61

**Anhang / Appendix**

Am 01.04.1995 Erstbesetzung des Lehrstuhls für Medizinische Physik und Gründung des Instituts für Medizinische Physik.

**Personalia**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Dr. rer. biol. hum. Markus Blank

"Untersuchungen zur Morphologie der Lunge anhand von Spiral-CT-Daten" (12.05.1998)

Dr. rer. biol. hum. Christoph Süß

"Qualitätssicherung in der Computertomographie – Neue Methoden und Verfahren"
(14.07.1998)

Dr. rer. biol. hum. Theobald Otto Johann Fuchs

"Strahlungsaufhärtungskorrekturen in der Computer-Tomographie"
(14.07.1998)

Dr. rer. biol. hum. Frank Gerhard Trappe

"Lungenfunktionsdiagnostik mit Computertomographie – Entwicklung einer Methode zur quantitativen Bestimmung der regionalen Ventilation mit stabilem Xenon" (04.08.1998)

Dr. rer. biol. hum. Marc Kachelrieß

"Reduktion von Metallartefakten in der Röntgen-Computer-Tomographie"
(28.10.1998)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

F. Fellner, M. Blank, C. Fellner, H. Böhm-Jurkovic, W.A. Kalender, W. Bautz: "Virtual cisternoscopy of intracranial vessels – a novel visualization technique using virtual reality".
Poster Award, 15th annual Meeting of the ESMRMB, Geneva 1998

K. Engelke: "High resolution spiral 3D QCT to analyze trabecular bone structure: Quantifying potential and verifying results with the help of stereolithographic spongiosa models".
European Congress of Radiology. Research and Education Fund. 1997

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

3rd International Workshop on "Rapid Prototyping in Medicine & Computer-Assisted Surgery" vom 19. – 21.10.1995

4rd International Workshop on "Rapid Prototyping in Medicine & Computer-Assisted Surgery" vom 16. – 18.10.1997

5th International Workshop on "Rapid Prototyping in Medicine & Computer-Assisted Surgery" vom 16. – 18.10.1999

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Ganzkörper-Röntgen-Computertomograph (Siemens Somatom PLUS VZ)

Flächendetektor-Mikrocomputertomograph (Eigenbau)

Ganzkörper-Knochendichte-Meßgerät (Hologic QDR 4500)

# Institut für Gerontologie
# Lehrstuhl für Innere Medizin V (Gerontologie)

## Institute for Gerontology
## Chair for Internal Medicine V (Gerontology)

**Heimerichstr. 58, 90419 Nürnberg**
**Tel: ++49911-33 09 59**
**Fax: ++49911-37 88 666**
**E-Mail: d.platt@gerontologie.med.uni-erlangen.de**
**Medizinische Klinik 2, Klinikum Nürnberg Nord**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Mühlberg**
**Tel.: ++49911/398 3478**
**Fax: ++49911/398 2192**
**E-Mail: muehlberg@klinikum-nuernberg.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Platt, Dieter<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | d.platt@gerontologie.med.uni-erlangen.de | 0911/398 2435 |
| Dorner, Heinrich | Priv.-Doz. Dr. med. | Heinrich.dorner@rzmail.uni-erlangen.de | 09128/503410 |
| Mühlberg, Wolfgang | Priv.-Doz. Dr. med. | muehlberg@klinikum-nuernberg.de | 0911/398 3478 |

### Forschungsschwerpunkte

- Klinische Pharmakologie und Toxikologie im Alter
- Stoffwechsel und Ernährung im Alter
- Altern auf molekularer, zellulärer und Organebene
- Gehirnalterung
- Sport und Rehabilitation im Alter

### Research Focus

- Clinical Pharmacology and Toxicology in old age
- Metabolism and Nutrition in old age
- Aging at molecular, cellular, and organ levels
- Brain aging
- Sports and rehabilitation in old age

Im **Zentrum für Gerontologie Erlangen-Nürnberg** sind unter der gemeinsamen Leitung von Prof. Dr. D. Platt folgende Institutionen integriert:
Lehrstuhl Innere Medizin V der Universität Erlangen-Nürnberg,
Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg
Medizinische Klinik 2 des Klinikums Nürnberg Nord
Toxikologische Intensivstation der Medizinischen Klinik 2 (ltd. Oberarzt: Dr. J. Horn)
Geriatrische Tagesklinik der Medizinischen Klinik 2 (ltd. Oberarzt: Dr. J.-D. Summa)
Giftinformationszentrale der Medizinischen Klinik 2 (ltd. Oberarzt: Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg)

## 1. Klinische Pharmakologie und Toxikologie im Alter

Leiter der Arbeitsgruppe: Priv.-Doz. Dr. med. W. Mühlberg (Klinik)
Akad. Dir. Dr. rer. nat. Dipl. Chem. W. Rieck (Institut)
Wiss. Mitarbeiter: Dr. med. A. Dommke
Dr. med. H. Eicher
Dr. med. H.-J. Heppner
Dr. med. J. Horn
Dr. med. vet. G. Seefried

Die Arbeitsgruppe **Klinische Pharmakologie und Toxikologie** unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Mühlberg (Klinische Forschung und Pharmakokinetik)** und **Akad. Dir. Dr. rer. nat. Wolfram Rieck (Pharmakologische Analytik)** ging aus dem von der Stiftung Volkswagenwerk von 1980 bis 1983 geförderten Forschungsprojekt **Untersuchungen zur Pharmakokinetik von Arzneimitteln bei multimorbiden geriatrischen Patienten unter besonderer Berücksichtigung einer möglichen alternsbedingten Leberfunktionsminderung** hervor. Seit 1983 wird die Forschung dieser Arbeitsgruppe allein durch den Verein zur Förderung der Alternsforschung am Institut für Gerontologie finanziert. Schwerpunkt der Forschung sind klinische Studien zur Pharmakokinetik und -dynamik von Arzneimitteln bei multimorbiden geriatrischen Patienten. Wegen der besonderen Bedingungen bei älteren multimorbiden Patienten (Polypharmakotherapie) mußten für viele Pharmaka neue spezifische analytische Verfahren entwickelt werden (HPLC, Gaschromatographie, Dünnschicht-chromatographie), die einen gezielten Nachweis des jeweiligen Pharmakons auch bei Vorliegen anderer Medikamente im Plasma erlauben. Im Rahmen der bisherigen Forschungstätigkeit wurden 20 Pharmaka untersucht. Aus der wissenschaftlichen Tätigkeit gingen bis jetzt neben zahlreichen Publikationen und Vorträgen 11 abgeschlossene Promotionen und eine Habilitation hervor.
Der Einsatz von Benzodiazepinen bei älteren Menschen ist mit einer höheren Nebenwirkungsrate (vor allem Stürze und Frakturen) behaftet. Untersuchungen zur **Pharmakokinetik von Alprazolam** und zur **Kinetik und Dynamik von Lorazepam** bei multimorbiden älteren Patienten zeigten, dass bei dieser Patientengruppe mit besonderen Risiken zu rechnen ist (erhöhte Plasmaspiegel, Zweitgipfel, verspätetes Auftreten der Spitzenkonzentration u.a.).
Gegenstand von aktuellen klinischen Studien bei älteren multimorbiden Patienten sind die **Pharmakokinetik und -dynamik** von Cefditoren, einem neuen Cephalosporin der 3. Generation, die vergleichende **Kinetik** und **Dynamik von Ciprofloxazin und Ofloxazin** unter besonderer Berücksichtigung der cerebralen Nebenwirkungen im Alter sowie die **Kinetik** und **Dynamik** eines **Kombinationspräparates** mit **Felodipin** und **Metoprolol** bei älteren Patienten. In einer weiteren bereits abgeschlossenen Studie wurde die **Pharmakokinetik** und **-dynamik** von **Bemetizid** und **Triamteren** im Alter untersucht.
Nach dem Ausbau der **Giftinformationszentrale der Med. Klinik 2** des Klinikums Nürnberg sind als weitere Forschungsschwerpunkte die Themen **Vergiftungen im höheren Lebensalter** und **Möglichkeiten der Früherkennung von toxischen Medikamentenspiegeln im höheren Lebensalter** hinzugekommen.
**Vergiftungen mit Benzodiazepinen** kommen nicht nur in suizidaler Absicht, sondern gerade bei älteren Patienten häufig akzidentell vor. Für die Prognose dieser Patienten (die meist erst Stunden nach Einnahme von Benzodiazepinen gefunden werden) ist das Ausmaß der Atemdepression bei Intoxikation der entscheidende Parameter. Fast alle Todesfälle nach Intoxikation mit Hypnotika oder Tranquilizern sind Folge der durch die Atemdepression entstandenen Schocklunge (ARDS).
Es war für die Studien mit Benzodiazepinen **(Dr. W. Rieck, Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg** und **Dr. J. Horn)** notwendig, zusätzlich eine geeignete analytische Methode (Anwendung der Reversed Phase HPLC) zu entwickeln, die insbesondere die simultane Plasma-Konzentrations-Bestimmung von Benzodiazepin-Derivaten ermöglicht.
Von den vielen in der Literatur bekannten HPLC-Verfahren unterscheidet sich unsere chromatographische Methode durch zwei wesentliche Punkte. Für die simultane Bestimmung der Benzodiazepine (z.B. Bromazepam, Oxazepam, Lorazepam, Diazepam und Clobazam) benutzen wir die Plasma-Direkt-Injektion und die Säulenschalttechnik. Die Lösung der Benzodiazepin-Plasma-Proteinbindung erfolgt bei unserer Methode nicht durch vorherige Inkubation der Probe mit Enzymen, sondern on-line auf einer Vorsäule im chromatographischen System.

## Clinical pharmacology and toxicology in old age

The research focus **Clinical pharmacology and toxicology in old age** under supervision of **Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Mühlberg (clinical research and pharmacokinetics)** and **Akad. Dir. Dr. Wolfram Rieck (pharmacological analytics)** resulted from the research focus **Pharmacokinetics of drugs in multimorbide geriatric patients considering a possible age-dependent decrease of hepatic function**. This focus was sponsored by a grant from the Stiftung Volkswagenwerk from 1980 to 1983. Since 1983 this research focus was sponsored by the Verein zur Förderung der Alternsforschung am Institut für Gerontologie.
Areas of research are investigations about the pharmacokinetics and -dynamics of drugs in elderly multimorbide patients. New analytical procedures (HPLC, GC, TLC) were developed for the geriatric patients (therapy with multiple drugs!). 20 drugs were investigated until now. Besides papers and lectures 10 dissertations and one

habilitation resulted from the scientific work of this focus. Unwanted side effects of benzodiazepines are more frequent in elderly patients (i.e. falls and fractures). Investigations of the **pharmacokinetics of alprazolam** and the **kinetics and dynamics of lorazepam in elderly patients** showed an increased risk in these patients (higher peak plasma concentrations, second peak concentrations, increase of peak time). Other actual studies in elderly multimorbide patients are: **pharmacokinetics and -dynamics of cefditoren** (a new cephalosporin); **pharmacokinetics and -dynamics of ciprofloxacin und ofloxacin** (i.e. comparing the CNS side effects of these drugs in elderly patients); **kinetics and dynamics of felodipine and metoprolol**; **kinetics and dynamics of bemetizide and triamterene**.
After the expansion of the poison control center of the Med. Klinik 2 (Klinikum Nürnberg Nord) other research areas arise: **Intoxications in old age** and **Diagnosis of toxic drug levels in elderly patients**.
Intoxication with benzodiazepines do occur not only in suicidal persons but also by accident in elderly people. These patients are frequently found hours after oral intake of the drug; the determinating prognostic parameter is the degree of respiratory depression. Most frequent cause of death after intoxication is the acute respiratory distress syndrome (ARDS).
For studies with benzodiazepines (**Dr. W. Rieck, Priv.-Doz. Dr. W. Mühlberg and Dr. J. Horn)** it was necessary to develop a specific analytical method (utilization of RP-HPLC) for the simultaneous determination of plasma concentrations of different benzodiazepine derivates.
The chromatographic method has two differences to the HPLC methods described in the literature: we used plasma direct injection and the column switching technique for the determination of benzodiazepines (bromazepam, oxazepam, lorazepam, diazepam and clobazam). The dissolution of the benzodiazepine plasma protein binding does not result from incubation of sample with enzymes but online on a precolumn in the chromatographic system.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. C.-J. Estler, Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. Dr. E. Mutschler, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler der Universität Frankfurt/Main

Prof. Dr. H. Spahn-Langguth, Institut für Pharmazeutische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle

Prof. Dr. U. Klotz, Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für klinische Pharmakologie, Stuttgart

**Finanzierung / Funding**

Verein zur Förderung der Alternsforschung am Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Platt, D., Mühlberg, W. (1999) Arzneimitteltherapie im Alter. Internist (Weiterbildung für Internisten), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 111-139.

Mühlberg, W., Platt, D. (1998) Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications. Gerontology, in press.

Mühlberg, W., Platt, D. (1998) Altersveränderungen der Nieren und ihre Bedeutung für die Pharmakotherapie. Med. Welt 49: 572-580.

Mühlberg W., Rieck W., Arnold E., Ott E., Lungershausen E. (1997) Pharmacokinetics of alprazolam in elderly patients with multiple diseases. Arch. Gerontol. Geriatr. 25: 91-100.

Zeeh J., Fuchs L., Begmann W., Antonin K.H., Degel F., Bieck P., Platt D. (1996) Influence of age, frailty and liver function on the pharmacokinetics of brofaromine. Eur. J. Clin. Pharmacol. 49: 387-391.

Porzsolt F., Zeeh J., Platt D. (1995) Palliative therapies in elderly cancer patients. Drugs and Aging 6: 192-1209.

Platt D., Mühlberg W. (1995) Arzneimitteltherapie im Alter. Urologe A, 34: 249-272.

Spahn-Langguth H., Moehrke W., Mutschler E., Platt D. (1993) Pharmakokinetik und -dynamik von Kalziumantagonisten im Alter (Pharmacokinetics and -dynamics of calcium antagonists in the elderly). Fortschritte der Medizin 111: 441-445.

Zeeh J., Platt D. (1993) Besonderheiten der Pharmakotherapie im Alter (Peculiarities of drug therapy in the elderly). Fortschritte der Medizin 111: 33-36.

Eicher H., Hilgert D., Zeeh J., Platt D., Becker C., Mutschler E. (1992) Pharmacokinetics of nimodipine in multimorbide elderly patients with chronic brain failure. Arch. Gerontol. Geriatr. 14: 309-319.

Weisser L., Schloos J., Jakob S., Mühlberg W., Platt D., Mutschler E. (1992) The influence of hydrochlorothiazide on the pharmacokinetics of enalapril in elderly patients. Eur. J. Clin. Pharmacol. 43: 173-177.

Rieck W., Platt D. (1992) High-performance liquid chromatographic method for the determination of alprazolam in plasma using the column-switching technique. Journal of Chromatography 578: 259-263.

## 2. Stoffwechsel und Ernährung im Alter

Leiter der Arbeitsgruppe: Akad. Rat Dr. rer. nat. Dipl. Chem. Th. Brosche (Institut)
Wiss. Mitarbeiter: Dr. med. Gertraud Kipfmüller
Dr. med. B. Richter
Dr. med. J.-D. Summa

### 2.1. Lipidstoffwechsel und Therapie von Lipidstoffwechselstörungen im Alter

Über die Progression der Arteriosklerose und die Auswirkungen unphysiologisch hoher Cholesterinspiegel im Altersbereich ab 65 Jahren ist wenig bekannt. Vor diesem Hintergrund ist auf die Bedeutung der freien Radikale hinzuweisen, deren zellschädigender Wirkung sowohl in der "Radikal-Theorie" des Alterns als auch in der Pathogenese der Arteriosklerose eine zentrale Rolle zugewiesen wurde. Die Arbeitsgruppe **Stoffwechsel und Ernährung im Alter** unter der Leitung von **Dr. T. Brosche** konnte im Verlauf einer dreimonatigen Lovastatin-Therapie hyper-cholesterinämischer Alterspatienten eine Zunahme der antioxidativ wirksamen Phospholipid-fraktion der Plasmalogene in den Erythrozytenmembranen nachweisen, obwohl die Substanzklasse der Statine nicht als stimulierend für die hepatische peroxisomale Proliferation gilt. Der Plasmalogenanteil nimmt in verschiedenen Geweben mit zunehmendem Alter ab. In noch stärkerem Maße erfolgt dieser Rückgang in arteriosklerotisch veränderten Aorten. Wir verfolgen daher in weiteren Untersuchungen die Hypothese einer Stabilisierung von Zellmembranen, Lipoproteinen und Plaques durch die Plasmalogene. Im Rahmen einer Zusammenarbeit wurde ein höherer Plas-

malogengehalt der Plasmalipoproteine bei Vitamin E-substituierten Hyperlipidämikern im Vergleich zu nicht substituierten Patienten festgestellt. Dieser Befund deutet ebenfalls auf eine Rolle der Plasmalogene bei der antioxidativen Abwehr radikalischer Schädigung.
Die Effekte bestimmter Therapieformen der Lipidstoffwechselstörungen auf die Pharmako-dynamik und ihre Relation zur Pharmakokinetik sind bei älteren Patienten noch sehr unzu-reichend untersucht. In einer Zusammenarbeit mit zwei Arbeitsgruppen wurde eine Studie zur Pharmakokinetik/-dynamik-Korrelation von Gemfibrozil nach Einmal- und Mehrfachdosierung bei jungen und alten Patienten mit einer kombinierten Fettstoffwechselstörung durchgeführt. Der Anteil langkettiger, gesättigter Fettsäuren in den Plasmaphospholipiden wurde durch diese Therapie reduziert. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit einer tierexperimentell bereits festgestellten Hemmung der hepatischen mikrosomalen Kettenverlängerung von Fettsäuren durch Gemfibrozil. Auch andere Behandlungseffekte traten bei den älteren Patienten stärker hervor, vermutlich als Folge einer parallel festgestellten Akkumulation von Phase I-Metaboliten, Acylglukuroniden und kovalenten Addukten.

## Lipid metabolism and therapy of dyslipidemias in old age

Little is known about the influence of aging processes on the incidence and progression of arteriosclerosis in old age. Radical mechanisms have been claimed to play a crucial role in oxidative cell damages in aging processes and in the oxidation hypothesis of atherogenesis. In the course of three months of a lovastatin therapy in elderly hypercholesterolemic patients, the group focussing research on **metabolism and nutrition in old age (Dr. T. Brosche)** observed an increase in plasmalogens in red cell membranes, although statins are not known as hepatic peroxisomal proliferators. This subfraction of phospholipids may act as an endogenous antioxidant and, therefore, counteract the slow but constant decrease of plasmalogen concentrations observed in red cell membranes and human aortas with increasing donor age and in arteriosclerosis. A role of plasmalogens in antioxidative defense mechanisms is also indicated by the finding of increased plasmalogen levels in hyperlipidemic patients substituted with vitamin E, when compared to unsubstituted patients.
The pharmacodynamic effects of lipid lowering therapy are not well defined in elderly patients. In cooperation with two other groups we studied the effects of gemfibrozil therapy on pharmacodynamic and pharmacokinetik parameters in younger and elderly hyperlipidemic patients, using single and multiple dosing. The fraction of long chain saturated fatty acids in plasma phospholipids decreased, suggesting an impairment of chain elongation of fatty acids in hepatic microsomes. All therapeutic effects were more pronounced in the elderly patients, probably caused by a simultaneous accumulation of phase I-metabolites, acylglucuronides and of covalently bound adducts.

**Kooperationen / Collaborations**

Priv. Doz. Dr. B. Engelmann, Institut für Physiologie der Universität, München

Prof. Dr. Dr. E. Mutschler, Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, Frankfurt/M.

Dr. W. März, Klinikum der Universität, Frankfurt/M.

**Finanzierung / Funding**

Verein zur Förderung der Alternsforschung am Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg

Ausgewählte Publikationen / Selected References

Brosche, T., C. Kral, J.-D. Summa und D. Platt (1996): Effective Lovastatin therapy in elderly hypercholesterolemic patients - an antioxidative impact? Arch. Gerontol. Geriatr. 22:207-221.

Brosche, T. und G. Kipfmüller (1996): Gemfibrozil im Alter - Wirkungen auf den Fett-säurestoffwechsel. Fortschr. Med. 114:157-160.

Bräutigam, C., B. Engelmann, D. Reiss, U. Reinhardt, J. Thiery, W.O. Richter and T. Brosche (1996): Plasmalogen phospholipids in plasma lipoproteins of normolipidemic donors and patients with hypercholesterolemia treated by LDL apheresis. Atherosclerosis 119:77-88.

Brosche, T. (1997): Plasmalogen phospholipids - facts and theses to their antioxidative qualities. Arch. Gerontol. Geriatr. 25:73-81.

Brosche, T. und D. Platt (1997): Lipidstoffwechselstörungen. In D. Platt (Hrsg.): Alternsmedizin. Lehrbuch für Klinik und Praxis. S. 24-37. F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

T. Brosche und D. Platt (1998): The biological significance of plasmalogens in defense against oxidative damage. (Mini-Review) Exp. Gerontol. 33: 363-369.

T. Brosche, D. Platt, M. Herrmann und M. Körnlein (1998) Borretschöl und Altershaut. Der Einfluß oraler Zufuhr von Borretschöl (Quintesal) auf Zustand und Barrierefunktion der Haut älterer Probanden. Der Deutsche Dermatologe 46: 1102-1105.

## 2.2. Der Einfluß milchreicher Ernährung auf die spezifische und unspezifische zelluläre Immunabwehr im Alter

## Milk supplementation and cellular immune parameters in elderly subjects

**Finanzierung / Funding**

Bayerisches Staatsministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Forsten.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Brosche, T. und D. Platt (1995): Nutritional Factors and Age-Associated Changes in Cellular Immunity and Phagocytosis - A Minireview. Aging Immunol. Infect. Dis. 6:29-40.

## 3. Altern auf molekularer, zellulärer und Organebene

Leiter der Arbeitsgruppe: Akad. Rat Dr. rer. nat. Dipl. Chem. Th. Brosche
Akad. Dir. Dr. rer. nat. Dipl. Chem. W. Rieck

Wiss. Mitarbeiter: Dr. med. Rainer Albrecht
Dr. med. Antonia Dommke
Dr. med. Anja Kliegel
Dr. med. B. Richter
Dr. med. vet. G. Seefried

### 3.1. Altershaut

Physiologische Alternsprozesse und die Akkumulation der Folgen exogener Schädigungen tragen zu den für die Haut im Alter typischen Veränderungen bei. Hauttrockenheit und das Auftreten von Juckreiz werden auch von älteren Probanden ohne Hauterkrankungen häufig angegeben. Im Fettsäurestoffwechsel der menschlichen Haut fehlen die Enzyme 6- und 5-Desaturase, hingegen sind Fettsäureelongasen vorhanden. Als Konsequenz findet in der Haut keine Metabolisierung z.B. der essentiellen Linolsäure zu gamma-Linolensäure (GLS), oder der Dihomo-gamma-linolensäure (DGLS) zur Arachidonsäure statt. Der ständige Umsatz des Hautgewebes und das Fehlen entsprechender Fettsäurespeicher erfordern daher den fortdauernden Zustrom essentieller Fettsäuremetabolite, die in der Leber synthetisiert und über die Blutbahn bereitgestellt werden. Eine Diätergänzung durch gamma-Linolensäure (GLS) überspringt den Schritt der endogenen 6-Desaturation der Linolsäure zur GLS und sollte daher in Fällen von eingeschränkter 6-Desaturaseaktivität entsprechende kompensatorische Wirkungen zeigen. Alternsvorgänge wurden mit als Grund für den Rückgang der *in vivo* stattfindenden 6-Desaturation von Fettsäuren wie z.B. der Linolsäure vorgeschlagen und mit den zu beobachtenden Hautveränderungen in Zusammenhang gebracht. Eine Diätergänzung mit GLS-haltigem Boretschöl führte bei älteren Probanden zu einem Rückgang des Juckreizes und des transepidermalen Wasserverlustes. In Zusammenarbeit mit Nephrologen und Dermatologen wurden für die Genese des nephrogenen Pruritus von Dauerdialysepatienten als pathologische Voraussetzung Veränderungen im Fettsäurestoffwechsel verantwortlich gemacht.

### Skin in old age

Physiological aging processes as well as the accumulation of exogenous irritation damages contribute to skin changes in old age. Dry skin and pruritus are frequently mentioned even in healthy elderly patients. Since the fatty acid metabolism of human skin has no 6- and 5- fatty acid desaturases, essential fatty acids metabolites are synthesized in the liver and transported to the skin by the blood. When dietary gamma-linolenic acid (GLS) is given, therefore, no 6-desaturation of this acid is necessary and compensatory effects are to be expected in cases of reduced activity of 6-desaturase, like in aging or in atopic dermatitis. Substitution of borage oil containing 20 to 25% GLS lead in elderly people to a decrease in transepidermal water loss and reduced itch. These effects will be correlated with fatty acid alterations in tissue. In another study alterations of fatty acid metabolism were measured in serum phospholipids of chronic dialysis patients, which were also seen in atopic dermatitis. These alterations are believed to contribute to genesis of itch.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. B. Knopf, Städtisches Klinikum Zwickau

**Finanzierung / Funding**

Verein zur Förderung der Alternsforschung am Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Brosche, T. (1997): Omega-6-Fettsäurestoffwechsel und Dermatosen: gamma-Linolensäure-mangel und atopische Dermatitis. In C. Wenk, R. Amadò und M. Dupuis (Hrsg.): Fett in Nahrung und Ernährung. S. 249-252. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart.

### 3.2. Altersassoziierte Veränderungen der Aminosäuren-Konzentrationen von Haaren

### Age associated changes in the amino acid concentrations in hairs

**Finanzierung / Funding**

Verein zur Förderung der Alternsforschung am Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Rieck W. (1997): Age-dependent measurements of amino acids in human hairs - a longitudinal study. Arch. Gerontol. Geriatr. 25: 59-71

### 3.3. Altersassoziierte Veränderungen in Glycoproteinen

Als Träger biologischer Informationen stehen die Glycoproteine immer mehr im Mittelpunkt von Forschungsaktivitäten. So treten sie z.B. nicht nur als Tumormarker, Transportproteine, Enzyme, Gerinnungsfaktoren und Antikörper in Erscheinung sondern auch als Inhibitoren. Insbesondere die Phänomene der zellulären Erkennung bringt man immer mehr mit den an z.B. Asparagin gebundenen Oligosacchariden (N-Glycanen) in Verbindung. Die Oligosaccharid-Seitenkette zeigt eine große Variationsbreite in der Art der Substitution am Core-Pentasaccharid, in den terminalen Zuckern und im Verzweigungsgrad (Microheterogenität der Glycoproteine). Ziel unserer Studie **(Dr. W. Rieck** und **Dr. A. Dommke)** ist es, an einem ausgewählten Human-Serum-Glycoprotein die Iso-

formen dieses Glycoproteins analytisch-chemisch zu untersuchen und deren mengenmäßiges Auftreten in Relation zu Krankheiten zu setzen. Darüber hinaus wird der Frage nachgegangen, ob eine altersassoziierte Abhängigkeit bestimmter Aminosäuren bzw. Zucker zur Bildung der Protein- bzw. der Kohlenhydrat-Seitenkette nachweisbar ist.

## Age and Glycoproteins

As carrier of biological informations the glycoproteins are more and more in the center of intrest of research work. They have not only function as transport proteins, enzyms, coagulation factors and antibodies but also as inhibitors. Particulary phenomens of cell recognition are more and more associated with for instance asparagin bound oligosaccharides (N-glycanes). The oligo-saccharide side chain shows a great variability of substitutions at core pentasaccharide, at terminal sacchararide and in brenching degree. This variability in synthesis caused the so called microheterogenity of glycoproteins.
Object of our study (**Dr. W. Rieck** and **Dr. A. Dommke)** is the analysis of isoforms of a glycoprotein in one selected human serum glycoprotein and to bring the quantitativ result in relation to different diseases. Depending on age we investigate furthermore the possibility of utilization of certain aminoacids or saccharids in formation of proteins or carbohydrate side chain.

**Finanzierung / Funding**
Verein zur Förderung der Alternsforschung am Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg

## 4. Gehirnalterung

| | |
|---|---|
| Leiter der Arbeitsgruppe: | Dr. rer. nat. A. Popa-Wagner (Institut) |
| Wiss. Mitarbeiter: | Priv.-Doz. Dr. med. H. Dorner<br>Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Barbara Fischer<br>Dr. med., Dr. med. habil. C. Kügler<br>Dr. med. J. Petter |

Untersuchungen in den letzten 10 Jahren haben gezeigt, dass das Zentralnervensystem kein starres Gebilde ist, sondern, dass es Plastizität aufweist. Darunter versteht man, dass es seine Strukturen als Antwort auf die externen Umweltbedingungen oder verschiedene experimentelle Interventionen modifizieren kann. Daraus ergeben sich funktionelle und morphologische Langzeitveränderungen durch Neubildung oder Umbildung von neuronalen Strukturen. Die molekularen Mechanismen, die mit alternsabhängigen Veränderungen in der neuronalen Plastizität einhergehen, sind noch weitgehend unbekannt.

### 4.1. Tierexperimentelle Untersuchungen

Unser Interesse liegt darin, Veränderungen in der Genexpression im Rahmen der neuronalen Plastizität zu untersuchen **(Dr. B. Fischer,** seit 1997 in fortgesetzter Zusammenarbeit mit **Dr. A. Popa-Wagner, Neurologische Klinik der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald)**. Diese Untersuchungen werden am Tiermodell der Ratte durchgeführt. In einem Teilbereich wird der Einfluß von Nahrungsrestriktion als experimentelle Intervention auf die Expression spät-induzierter Gene wie Fibronektin und Mikrotubuli-assoziiertes Protein 1B (MAP1B) untersucht. Außerdem gilt unser Interesse der Fragestellung, inwieweit bei alten Ratten die Fähigkeit erhalten bleibt, den Verlauf der Genexpression für strukturelle Proteine auf lange Sicht als Antwort auf einen starken Stimulus zu regulieren. Da zwischen Struktur und Plastizität des Gehirns eine enge Verbindung besteht, ist es gleichzeitig möglich die Plastizität des Gehirns im Alter zu untersuchen. Dazu haben wir ein Modell entwickelt, bei dem die einmalige Gabe des krampfauslösenden Mittels Pentylentetrazol an Ratten die Hochregulierung einer Vielzahl früh-induzierter (c-fos) und spät-induzierter Gene (MAP1B) verursacht. **(Dr. B. Fischer**, seit 1997 in fortgesetzter Zusammenarbeit mit **Dr. A. Popa-Wagner, Neurologische Klinik der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald)**.

## Brain-aging

Experimental work during the last ten years had demonstrated that the central nervous system is not a stable structure but shows plasticity. That means it can modify its structure and performance in response to altered external requirements. The results are long-term changes in function and morphology based on formation or remodelling of neuronal structures.
The molecular mechanisms associated with these age-related changes in neuronal plasticity are largely unkonwn.

## Experimental studies in animals

We are interested in investigation of changes in genexpression during neuronal plasticity using an experimental animal model of the rat **(Dr. B. Fischer,** since 1997 in collaboration with **Dr. A. Popa-Wagner, Neurologische Klinik der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald)**. In one part we used as an experimental intervention food restriction and investigated the influence on expression of late-acting genes fibronectin and microtubule associated protein 1B (MAP1B).
Further research focusses on the capability of aged rats to regulate the kinetics of genexpression for structural proteins in response of strong stimuli. Since there is a strong association, it is possible to investigate both structure and

plasticity of the aged brain. For this reason we have developed an animal model. A single administration of convulsant pentylenetetrazole to rats initiate the upregulation of a number of immediate early (c-fos) and late-acting genes (MAP1B) in the rat brain. **(Dr. B. Fischer,** since 1997 in collaboration with **Dr. A. Popa-Wagner, Neurologische Klinik der Ernst-Moritz-Arndt Universität Greifswald).**

## 4.2. Untersuchungen am Menschen

Ereigniskorrelierte P300-Potentiale spiegeln kognitive Funktionen als Reizverarbeitungszeit (P300-Latenzen) und Aufmerksamkeitskapazität (P300-Amplituden) wider.
Zur Erfassung alternsabhängiger P300-Poteniale untersuchten wir **(Dr. med., Dr. med. habil. C. Kügler)** sowohl gesunde Probanden als auch Patienten mit cerebraler und peripherer Arterio-sklerose. Die P300-Latenzen waren im Alter deutlich verlängert. Die P300-Amplituden zeigten lediglich eine leichte altersabhängige Abnahme.

## Studies in humans

Event-related P300 potentials reflect cognitive functions as processing time (P300 latencies) and attention capabilities (P300 amplitudes).
To delineate the age-related dynamics of P300 potentials we **(Dr. med., Dr. med. habil. C. Kügler)** investigated healthy probands as well as patients with cerebral and peripheral arteriosclerosis. The P300 latencies were markedly prolonged in the elderly. The P300 amplitudes revealed only a slight age-related reduction.

**Finanzierung / Funding**

Verein zur Förderung der Alternsforschung am Institut für Gerontologie der Universität Erlangen-Nürnberg

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Popa-Wagner, A., Fischer, B., Platt, D., Schmoll, H., Kessler C. (1999) Delayed and blunted induction of the mRNA for tissue plasminogen activator in the brain of old rats following pentylentetrazole-induced seizure activity. Journal of Gerontology, submitted.

Popa-Wagner, A., Fischer, B., Schmoll, H., Platt, D., Kessler, C. (1998) Altered expression of microtubule-associated protein 1B in cerebral cortical structures of pentylenetetrazole-treated rats. Journal of Neuroscience Research 51, 646-657.

Popa-Wagner, A., Fischer, B., Schmoll, H., Platt, D., Neubig, R., Kessler, C. (1998) Anomalous expression of microtubule-associated protein 1B in the hippocampus and cortex of aged rats treated with pentylenetetrazole. Journal of Neuroscience, in press

Fischer, B., Popa-Wagner, A. (1997) Synaptic plasticity is preserved in the temporal cortex of 20-months-old rats. Archives of Gerontology and Geriatrics 25, 27-39.

Popa-Wagner, A., Fischer, B., Schmoll, H., Platt, D., Kessler, C. (1997) Increased expression of microtubule-associated protein 1B in the hippocampus, subiculum and perforant path of rats treated with a high dose of pentylenetetrazole. Experimental Neurology 148, 73-82.

Retchkiman, I., Fischer, B., Platt, D., Popa-Wagner, A. (1996) Seizure induced c-fos mRNA in the rat brain: comparison between young and aging animals. Neurobiology of Aging 17, 41-44.

Dorner, H., Fischer, B., Platt, C., Kessler, C., Wagner, A. P. (1996) V+ Fibronectin mRNA is increased in the brains of aged rats: effect of food restriction. Brain Research 726, 198-206.

Kügler, C. F. A., Petter, J., Platt, D. (1996) Age-related dynamics of cognitive brain functions in humans: an electrophysiological approach. Journal of Gerontology 51A, B3-B16

## 5. Sport und Rehabilitation im Alter

| | |
|---|---|
| Leiter der Arbeitsgruppe: | Priv.-Doz. Dr. med. H. Dorner (Institut) |
| | Dr. med. J.-D. Summa (Klinik) |
| Wiss. Mitarbeiter: | Dr. med. Anja Kliegel |
| | Dr. med. Christiane Kral |
| | Dr. med. J. Petter |
| | Dr. med. B. Richter |

## 5.1. Sport im Alter

Sport und körperliche Aktivität haben im Rahmen der geriatrischen Prävention und Rehabilitation einen hohen Stellenwert. Ziel ist es, die Lebensqualität im Alter zu erhalten bzw. zu verbessern. Die Arbeitsgruppe von **Priv.-Doz. Dr. Heinrich Dorner** am Institut für Gerontologie untersuchte zunächst tierexperimentell die Interaktionen von körperlicher Aktivität und Altern. Diese tierexperimentellen Arbeiten dienten dazu, biochemische Grundlagen belastungsinduzierter Adaptationen aufzudecken, die so am Menschen nicht erhoben werden können.
So konnte z. B. gezeigt werden, dass durch körperliche Aktivität vielen alternsbedingten Veränderungen auf organischer, zellulärer, subzellulärer und molekularbiologischer Ebene entgegengewirkt und die Morbidität und Mortalität verringert wird. Durch die Errichtung der Geriatrischen Tagesklinik an der Medizinischen Klinik 2 des Klinikum Nürnberg Nord mit dem Schwerpunkt der Rehabilitation im Alter besteht nunmehr die Möglichkeit, die Tätigkeit der Arbeitsgruppe auf die klinische Forschung im Bereich der Rehabilitation zu erweitern. Schwerpunkte sind die Funktion der Skelettmuskulatur, die Bedeutung der (genetisch determinierten) Trainierbarkeit für die Rehabilitation im Alter sowie die Beeinflussung kognitiver Funktionen durch rehabilitative Maßnahmen.
Die Untersuchungen mit den Laborratten bestanden aus zwei verschieden aufgebauten Trainingsversuchen. Eine Studie war eine Kurzzeitstudie mit drei Monaten Laufbandtraining, die andere eine Langzeituntersuchung über einen Zeitraum von 19 Monaten. In beiden Untersuchungen wurden weibliche Ratten verwendet, um den Einfluß von Ausdauertraining auf alternsabhängige Veränderungen verschiedener Gewebe zu untersuchen. In dieser Untersuchung gezeigt werden, dass der alternsabhängige Verlust der myokardialen Kontraktilität mit einem Anstieg der inhibitorischen G-Proteine in der Zellmembran des Myokards kombiniert ist, die durch Ausdauertraining um ca. 50% reduziert werden. Das Laufbandtraining

wirkt auch alternsabhängigen Veränderungen in der biochemischen Zusammensetzung der Knochen sowie des Gangmusters (als Marker der neuromuskulären Funktion) entgegen. Die Langzeitstudie untersuchte den Einfluß eines lebenslangen Ausdauertrainings. Bei diesen Untersuchungen konnte eine allgemeine Verringerung der alternsbezogenen Morbidität und Mortalität bei den trainierten Ratten festgestellt werden. Die verbesserte motorische Funktion ging mit einem geringeren Verlust der striatalen mRNA für Tyrosinhydroxylase, das Schlüsselenzym der Dopaminsynthese, einher. Die alternsabhängigen Veränderungen für die Fibronektin-mRNA wurden durch Laufbandtraining ebenfalls verringert. Im Herzen waren alternsabhängige quantitative Veränderungen der extrazellulären Matrixkomponenten (Collagen I und III, Fibronektin, Laminin) vermindert, was auf eine Verbesserung der diastolischen Funktion durch Langzeittraining schließen läßt. Die Untersuchungen anderer Gewebearten wie Knochen, Blut, Leber, Nieren und Haare unterstützen die Ergebnisse, dass Laufbandtraining den alternsabhängigen Veränderungen bei der Ratte entgegenwirken. Die Ergebnisse dieser experimentellen Untersuchungen ermöglichen erste Einblicke in die zugrunde liegenden Mechanismen der Langzeitadaptation bei alternden Individuen.

## Sports in old age

Sports and physical activities are valuable tools in geriatric prevention and rehabilitation. Most important is the possibility to preserve and restore life quality. The research group at the institute of gerontology studied interactions of physical activity and age in an animal model. With this model, it was possible to study the biochemical basis of stress induced adaptation. It could be demonstrated that physical activities are influencing a number of age-related changes at the organic, cellular, subcellular and molecular level; there was a decrease of morbidity and mortality too. The establishment of the geriatric day hospital at the Medizinische Klinik 2 allowed to expand the activity of the resarch group to the field of rehabilitation. Priority is given to the investigation of the function of skeletal muscles, of the importance of the (genetically determined) training ability for the geriatric rehabilitation and of the influence of cognitive functions for the rehabilitation.
The experiments with laboratory rats consisted of two different exercise-training studies. The first one was a short-term study with three months treadmill running, the next one was a long-term study with rats running over a period of 19 months. In both studies, female rats were used to investigate the influence of endurance training on age-dependent changes of various tissues. Furthermore, in this study it was shown that the age-associated loss of myocardial contractility is combined with an increase of inhibitory G-proteins in the myocardial cell membrane which was reduced by exercise-training at about 50%. In addition, age-dependent changes in biomechanical properties of bones and in gait pattern (as a marker of neuromuscular function) are counteracted by treadmill running. The long-term study was initiated to investigate the influence of life-fong exercise training. In this experiment a general slowing down of age-associated morbitidy and mortality resulted in the running rats. The better motor function was associated with an reduced loss of striatal mRNA coding for tyrosin hydroxylase, the key-enzyme in dopamine-synthesis. In case of fibronectin-mRNA age-dependent changes were also depressed by treadmill running. In the heart, age-induced quantitative changes of extracellular matrix components (collagen I and III, fibronectin, laminin) were slowed in the running rats, suggesting a better diastolic function by exercise training. Investigations of other tissues like bone, blood serum, liver, kidneys and hairs confirmed the findings, that treadmill running counteracts many age-dependent changes in rats. The results of these experimental studies provide insights into the underlying mechanisms of exercise-induced adaptations in aging individuals.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Dorner H., Stadick J., Platt D. (1997): Influence of exercise training on motor performance in aging rats. Arch. Gerontol. Geriatr. 25: 119-130

Dorner H., Röder M. (1996): Einfluß von Alter und Nahrungsrestriktion auf hämostasiologische Parameter im Tierversuch. Med. Welt 47: 196-199

Dorner, H., Fischer, B., Platt, D., Kessler, C., Wagner, A. P. (1996) V+ Fibronectin mRNA is in-creased in the brains of aged rats: effect of food restriction. Brain Research 726: 198-206.

Dorner H, Fischer B, Seefried G, Platt D, Popa-Wagner A (1995): Fibronection mRNA (FN-V95+) is increased in the liver of old Sprague Dawley rats. Effect of food restricition. J. Gerontol. 50: B218-B223

Dorner H, Otte P, Platt D (1996): Training influence on age-dependent changes in the gait of rats. Gerontology 42: 7-13

Dorner H, Fischer B, Seefried G, Platt D (1995): Influence of age, treadmill running, and food restricition on plasma fibrinogen concentration and on the expression of gamma chain mRNA in female Sprague-Dawley rats. Gerontology 41: 252-259

Böhm M, Dorner H, Htun P, Lensche H, Platt D, Erdmann E (1993): Effects of exercise in myocardial adenylate cyclase und G-1-alpha expression in senescence. Am. J. Phyisiol. 264 (Heart Circ. Physiol.) 33: H805-H814

## 5.2. Rehabilitation im Alter

Seit 15. 4. 1996 wurde zusätzlich zu den vorhandenen klinischen Betten der Medizinischen Klinik 2 eine **Geriatrische Tagesklinik mit 60 Betten** eingerichtet. Tageskliniken sind ein wichtiges Bindeglied zwischen dem stationären und ambulanten Sektor der Krankenversorgung älterer Menschen. Sie führen eine teilstationäre ganzheitliche Diagnostik, eine medizinische Therapie sowie rehabilitative aktivierende Behandlungen und Pflege bei älteren Patienten durch. Der Altersstrukturwandel und die Entwicklung im Versorgungssystem der Akutkrankenhäuser haben zwangsläufig dazu beigetragen, dass solche therapeutischen Einrichtungen entstanden sind. Die Geriatrische Tagesklinik in Nürnberg ist eine der zwei Tageskliniken in Bayern und mit ihrer Betten-

zahl die größte in der Bundesrepublik. Tageskliniken sind in der Lage, den besonderen Bedürfnissen multimorbider geriatrischer Patienten Rechnung zu tragen, insbesondere dort wo Krankenhäuser der Maximalversorgung aufgrund ihrer räumlichen, strukturellen und vor allem personellen Gegebenheiten nicht in der Lage sind, auf die spezifischen Probleme von Patienten im höheren Lebensalter einzugehen.
Wesentliches Ziel der Behandlung in der Tagesklinik ist neben der medizinischen Diagnostik die Aufrechterhaltung bzw. die Wiederherstellung weitestgehender Selbständigkeit. Die Verweildauer in der Tagesklinik, in der Behandlungen nur an Werktagen durchgeführt werden, setzt voraus, dass die Patienten außerhalb der tagesklinischen Behandlungszeit, das heißt nachts bzw. an Wochenenden zu Hause schon weitestgehend selbständig bzw. mit Hilfen zurecht kommen müssen. Die Verweildauer in der Tagesklinik beträgt im Durchschnitt 20 Behandlungstage, das entspricht etwa vier Kalenderwochen. In dieser Zeit ist es im Gegensatz zu der Verweildauer im Akutkrankenhaus besser möglich, die Patienten auf eine optimale, verträgliche und wirksame Therapie einzustellen, Nebenwirkungen zu erkennen und Wechselwirkungen zu berücksichtigen. Gleichzeitig können die in der Regel multimorbiden Alterspatienten in die Lehre und Ausbildung am Krankenbett einbezogen werden.

## Rehabilitation in old age

In april 1996 a **geriatric day hospital** for 60 patients was established at the 2nd Clinic of Internal Medicine. Geriatric day hospitals are an important link between the medical treatment in a hospital and the ambulatory treatment. The purpose of a geriatric day hospital are the diagnostics and therapy of elderly patients, including active rehabilitation. The increasing number of elderly patients and the financial situations of the hospitals are the reasons for the establishment of day hospitals. The geriatric day hospital at Nürnberg is the greatest in Germany and one of two day hospitals in Bavaria. Geriatric day hospitals are designed for the special needs of elderly multimorbide patients.
Besides the diagnostics, the main purpose of the treatment is the rehabilitation of the geriatric patients, i. e. to achieve individual independence in daily living procedures. Treatment in a day hospital takes place only from monday to friday. It requires that during night time and weekend patients can already take care of themselves (or by help from family members). The mean duration of a treatment in a geriatric day hospital is 20 days. As compared to a normal hospital, therapy in a geriatric day hospital enables a better fit to the special needs of a geriatric patient, including the observation of unwanted side effects or interactions of drugs. In addition, the special problems of mutimorbide elderly patients may be teached better to student and nurses.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Summa J.-D. (1996) Piracetam bei geriatrischen Patienten mit ischämischem Hirninfarkt im Karotisstromgebiet. Med. Welt 47: 200-204

Summa J.-D., Hunger A., Platt D. (1995) Multimorbidität im Alter. Med. Welt 46: 232-237

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. med. Heinrich Dorner: Einfluß von Laufbandtraining auf Alterungsprozesse von weiblichen Ratten. Eine Quer- und eine Langsschnittstudie. Erlangen-Nürnberg, 05.12.1996.

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfgang Mühlberg: Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Toxiko-logie multimorbider geriatrischer Patienten. Erlangen-Nürnberg, 10.07.1997.

Dr. med., Dr. med. habil. Christian Kügler: Altersabhängige Veränderungen elektrophysiologischer Substrate kognitiver Funktionen des Menschen. Erlangen-Nürnberg, 17.12.1997.

**Dissertationen / Doctorate theses**

Klinische Pharmakologie und Toxikologie
Arnold, Oliver, cand. med.: Pharmakokinetik von Bemetizid und Triamteren (Kombinations-präparat) bei älteren multimorbiden Patienten und jungen Probanden nach Einmalgabe und unter steady state Bedingungen.
Arnold, Eberhard, cand. med.: Pharmakokinetik von Alprazolam bei multimorbiden geriatrischen Patienten. (11.08.98).
Jacob, Susanne, cand. med.: Pharmakokinetik von Enalapril bei multimorbiden geriatrischen Patienten - Einfluß von Hydrochlorothiazid als Begleitmedikation.
Domokos, Judith, cand. med.: Veränderungen labordiagnostischer Parametern im höheren Lebensalter.
Matzke, Eva, cand. med.: Untersuchungen zur Pharmakokinetik und -dynamik von Cipro-floxacin und Ofloxacin bei multi-morbiden geriatrischen Patienten.
Güler, Rasim, cand. med.: Pharmakokinetik von Cefditoren bei älteren Patienten.
Dietrich, Wenke, cand. med.: Pharmakokinetik und -dynamik von Felodipin und Metoprolol bei multimorbiden geriatrischen Patienten.

Stoffwechsel und Ernährung im Alter
Kipfmüller, Gertraud, cand. med.: Altersabhängige Untersuchungen von Patienten mit einer Hyperlipidämie Typ IIb unter einer zweiwöchigen Therapie mit Gemfibrozil. (17.12.1997).
Dreßler, Sabine, cand. med.: Integrale Lipide keratinisierter Gewebe im Erwachsenenalter - quantitative Lipidanalysen.

Gehirnalterung
Fischer, Barbara, Dipl. Biol.: Altersabhängige Veränderungen in der Kinetik der Hoch-regulierung des Mikrotubuli-assoziierten Proteins 1B (MAP1B) im Gehirn der Ratte als Folge verstärkter neuronaler Aktivität. (01.04.1998).

Sport und Rehabilitation im Alter
Stadick, Jürgen, cand. med.: Einfluß eines Laufbandtrainings auf alternsbedingte Veränderungen motorischer Fähigkeiten der Ratte.
Neubig, Robert, cand. med.: Einfluß eines Laufbandtrainings auf alternsbedingte Veränderungen der Expression verschiedener Gene im Gehirn der Ratte.
Brommer, Marissa, cand. med.: Einfluß eines Laufbandtrainings auf alternsbedingte Veränderungen des Mineralgehalts von Humerus und Femur der Ratte.
Schels, Thomas, cand. med.: Einfluß eines Laufbandtrainings auf alternsbedingte Veränderungen des Kollagengehalts von Humerus und Femur der Ratte.
Leikauf, Ruth, cand. med.: Einfluß eines Laufbandtrainings auf alternsbedingte Veränderungen serologischer Parameter der Ratte.
Otte, Peter, can. med.: Einfluß eines Laufbandtrainings auf alternsbedingte Veränderungen ICG-Elimination durch die Rattenleber.

**Abgeschlossene Facharztweiterbildungen**

Dr. Carl, Thomas

Dr. Kral, Christiane

Dr. Kügler, Christian

Dr. Höing, Stefan

Dr. Breidung, Ralph

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Alternsforschung, November 1996

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Alternsforschung, November 1997

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Alternsforschung, November 1998

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

11. Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung: Onkologie in der Geriatrie, Erlangen, Oktober 1996

12. Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung: Thrombosen und Folgeerkrankungen im Alter, Erlangen, Oktober 1997

13. Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung: Creutzfeld-Jacob-Krankheit und Morbus-Alzheimer, Erlangen, Oktober 1998

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Drei Flüssigkeits-Chromatographie-Apparaturen (Fa. Kontron, Fa. Spectra-Physics und Fa. Isco)

Zwei Gaschromatographen HP 5889A und HP 5890 (Hewlett Packard)

Ein Durchflußzytometer FACScan (Becton Dickinson)

Dünnschichtchromatographie (Zeiss)

2 Ultrazentrifugen, 2 präparative Zentrifugen

Gilford Scan Spektralphotometer

# Orthopädische Klinik mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Orthopädie mit Orthopädischer Chirurgie

## Orthopaedic Clinic and Policlinic
## Chair for Orthopaedics and Orthopaedic Surgery

**Rathsbergerstr. 57, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/822303**
**Fax.: ++499131/8523565**
**http://www.orthopaedie.uni-erlangen.de**
**E-Mail: raimund.forst@rzmail.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Priv.-Doz. Dr. med. Dott. Rocco P. Pitto**
**Tel.: ++499131/822-275**
**Fax: ++499131/85-23657**
**E-Mail: pitto@rzmail.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Hohmann, Dietrich<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | forst | 822-303 |
| Liebig, Klaus | Prof. Dr. med. | | 822-232 |
| Hirschfelder, Horst | Prof. Dr. med. | | 822-287 |
| Pitto, Rocco P. | Priv.-Doz. Dr. med. Dott. | pitto | 822-275 |

### Forschungsschwerpunkte

- Thromboembolische Komplikationen in der Totalhüftendoprothetik
- Radiostereometrie der Gelenkendoprothetik
- Biomechanik der Wirbelsäule und des Hüftgelenkes
- Osteodensitometrie
- Läsionen des labrum acetabularis bei der Hüftdysplasie
- Bewegungsanalyse

### Research Focus

- Thromboembolic complications in total hip arthroplasty
- Radiostereometry of joint prosthesis
- Biomechanics of spine and hip joint
- Osteodensitometry
- Acetabular labrum tears in hip dysplasia
- Motion analysis

## Prophylaxe thromboembolischer Ereignisse in der Endoprothetik

Während der Implantation von zementierten Totalhüftendoprothesen sind Hypotension, Hypoxie, zerebrale Dekompensation, Herzstillstand und Tod beschrieben worden. Diese Ereignisse werden der Embolisation von Fett und Knochenmark in die Lunge zugeschrieben. Das Phänomen der intraoperativen Knochenmarkausschwemmung spielt sehr wahrscheinlich auch eine wichtige Rolle in der Genese der tiefen Beinvenenthrombose, die nach der Prothesenimplantation bekanntermaßen so hoch ist wie bei keinem anderen chirurgischen Eingriff. Die multidisziplinäre Projektgruppe koordiniert von **Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto (Dr. med. M. Kößler**, Anästhesist, **Dr. med. H. Hamer** und **Dr. med. R. Fabiani**, Kardiologen) beschäftigt sich mit der Prävention thromboembolischer Ereignisse in der Endoprothetik. Ein verbessertes Verständnis und zunehmende Kenntnis über die Pathophysiologie der Fettmarkembolie sollen dazu beitragen, dass die heute möglichen prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen besser ausgenutzt werden können.

## Prophylaxis of thromboembolism in total joint arthroplasty

The combination of occlusion of the femoral vein, an endothelial lesion, and intraoperative embolization of tissue thromboplastin with the bone marrow, fat and bone debris probably accounts for the high rate of thromboembolic complications in total hip arthroplasty. This is consistent with the higher incidence of deep-vein thrombosis observed after this operation rather than after nonorthopaedic major surgical procedures. It can be assumed that an operative method of prevention of embolization of fat and bone marrow, also could reduce the risk of postoperative deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. The study group coordinated by **Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto (Dr. med. M. Kößler**, anesthesiology, **Dr. med. H. Hamer** und **Dr. med. R. Fabiani**, cardiology) is performing a prospective clinical trial to assess the effectiveness of innovative surgical techniques for reducing the risk of fat and bone marrow during the operation, and the prevalence of postoperative deep-vein thrombosis.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. med. J.P. Jones, Osteonecrosis Center & Research Foundation, Kelseyville CA, USA

Dr. med. Hofmann, Dept. of Orthopaedics, Donauspital, Vienna, A

**Finanzierung / Funding**

*Projectleiter / Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. med. R.P.Pitto:*
Robert-Pfleger Stiftung, Bamberg, D
Siemens AG, Erlangen, D
MedActa SA, Lugano, CH

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Pitto R.P., Kößler M., & Draenert K. (1998). Prophylaxis of Fat and Bone Marrow Embolism in Cemented Total Hip Arthroplasty. Clinical Orthopaedics and Related Research, 355, 301-315.

Pitto RP, Schramm M, Hohmann D, & Kößler M. Relevance of the drainage along the Linea Aspera for the reduction of fat embolism during cemented total hip arthroplasty. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (in press)

Pitto RP, Blunk J., & Kößler M. Transesophageal echocardiography and clinical features of fat embolism during cemented total hip arthroplasty. A randomized clinical study in patients with femoral neck fracture. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery (in press)

## Radiostereoanalyse für die Qualitätssicherung in der Endoprothetik

Neueste Studien führen zu dem Schluß, dass die Messung der Migration innerhalb der ersten zwei Jahre eine Vorhersage über die Qualität der mechanischen Verankerung und über das Langzeitergebnis der Totalhüftarthroplastik ermöglicht. Messungen an konventionellen Röntgenbildern haben eine Genauigkeit von 1-5 mm und 1°-6°, je nach verwendeter Technik, anatomischem Gebiet und Anzahl der Untersucher. Die Radio-Stereo-Analyse (RSA) ist eine sichere und genaue Methode, die die Auswertung von sehr kleinen Bewegungen erlaubt. Die RSA basiert auf der radiologischen Untersuchung von markerbesezten Gittern und mit Markern besetzten Skelettabschnitten. Die präzise Messung der Röntgenbilder und die computergestützte Berechnung ermöglicht eine dreidimensionale Mikrobewegungsanalyse. Die Genauigkeit der RSA beträgt 1-250 µm und 0.03°-0.6°. Eine randomisierte Studie in Erlangen und eine multizentrische Studie sind bereits gestartet. Koordiniert werden diese Untersuchungen von **Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto** und **Dr. med. D. Schwämmlein**.

## Radiostereoanalysis for the quality control in arthroplasty

Recent studies lead to the conclusion that a measurement of migration at 2 years forms a basis for predicting the long-term outcome of the acetabular and femoral component when considered separately. The quality control is achieved with thorough documentation and precise analysis of fixation.
Measurements on conventional radiographs can have an accuracy of 1-5mm and 1°-6° depending on technique employed, the anatomic region investigated, and the number of examiners. Radio Stereo Analysis (RSA) has proved to be an accurate and safe method to objectify skeletal kinematics. RSA is based on radiographic examinations of calibration cages and object markers implanted in the skeleton. Accurate measurement of radiographs and computer-assisted calculation can provide a three-dimensional motion analysis. RSA can be performed with an accuracy of 10-250 µm and 0.03°-0.6°. A

randomized study in Erlangen and a multicentre study have started recently. The projects are coordinated from **Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto** and **Dr. med. D. Schwämmlein.**

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Nilsson, Dept. of Orthopaedics, University of Ümea, S

Prof. R. Tessari, Dept. of Orthopaedics, University of Milan, I

Prof. E. De Santis, Dept. of Orthopaedics, University of Rom, I

Prof. G.V. Di Muria, Dept. of Orthopaedics, University of Florence, I

**Finanzierung / Funding**

*Projectleiter / Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. med. R.P.Pitto:*
MedActa SA, Lugano, CH
Ceraver Osteal, Paris, F
Brehm GmbH, Weisendorf, D

## Aufbereitung des Prothesenlagers und Primärstabilität der acetabulären Press-fit-Pfannen und dreidimensionale Aufzeichnung der Mikrobewegung von Wirbelkörperimplantaten durch ein speziell adaptiertes Meflsystem auf Wirbelstrombasis

Das Prinzip des Press-fit für die nicht zementierte acetabuläre Komponente schließt eine Verklemmung der Prothese in ihrem Lager mit einer Überdimensionierung von 1-3 mm gegenüber dem Durchmesser der zuletzt zur Aufbereitung verwendeten Fräse ein. Neuere Studien haben gezeigt, dass die wenig exakte Ausfräsung des Prothesenlagers sich in fehlender Reproduzierbarkeit optimaler mechanischen Verankerung, der sog. Primärstabilität, der Prothese niederschlägt. Ziel dieser in vitro Arbeit, durchgeführt im biomechanischen Labor unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto,** war es, sowohl eine Optimierung des Fräsenverhaltens für die Implantation von Press-fit-Pfannen durch die Konstruktion eines neuen Instrumentariums, als auch eine Verbesserung der Kongruenz von Knochen und Implantat durch die Modifikation von Fräskopfform und Raspeldesign zu schaffen. Die zu erwartende Verbesserung der mechanischen Verankerung wurde mittels eines validierten Meßsystems überprüft.
Die biomechanische Forschung auf dem Gebiet der Wirbelsäule befaßte sich mit der Analyse der primären Festigkeit von Wirbelkörperimplantaten. Hierzu wurde ein Versuchsaufbau entwickelt (**Dr. med. M. Schramm**), der die Bedingungen bei ventralen Eingriffen an der Lendenwirbelsäule in vitro am Kalbsmodell simuliert. Im Rahmen der Studie wurde eine neuartige Meßmethode der Implantatmigration mit Wirbelstromsensoren ausgearbeitet und validiert.

## Socket Surgical Preparation and Initial Stability of Press-Fit Cups, and three-dimensional analysis of the micromotion of spinal implants using specially adapted magnetic transducers

Initial stability is regarded as a major factor for the quality of osteointegration of uncemented acetabular implants and can be achived by relative oversize in relation to the socket, causing a press-fit effect. Manufacturing tolerance, instruments quality and wear, bone stock and surgical technique all impact on the degree of press-fit obtained at the time of surgery. The aim of the biomechanical in-vitro study of **Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto** was to develop instruments to achieve a precisely reamed surface and stable initial fixation. The primary stability of the implants was investigated with a special micrometric system.
A biomechanical research program was designed (**Dr. med. M. Schramm**) in order to investigate the stability of fixation devices in ventral spine surgery. For the purpose of the study, a biomechanical testing setup for quantifying motion of ventrally inserted spinal implants at the screw-bone-interface was developed. With this testing setup and use of electromagnetic transducers primary stability of different spinal implant systems could be compared and analysed in a three-dimensional fashion.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. L. Cristofolini, Dept. of Biomechanics, University of Bologna, I

**Finanzierung / Funding**

*Projectleiter / Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. med. R.P.Pitto:*
Robert-Pfleger Stiftung, Bamberg, D
SulzerMedica, Baar, CH
Ceraver Osteal, Paris, F
Brehm GmbH, Weisendorf, D
Aesculap AG, Tuttlingen, D
Synthes AG, Winterthur, CH

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Pitto R.P., Sterzl M., & Hohmann D. (1996). Observations on the initial stability of acetabular components in total hip arthroplasty. An experimental study. Archivio di Chirurgia degli Organi di Movimento, 81, 107-118.

Pitto R.P., Böhner J., & Hofmeister V. (1997). Einflußgrößen der Primärstabilität acetabulärer Komponenten. Eine In-vitro Studie. Biomedizinische Technik, 42, 12, 363-368.

Pitto R.P., & Hofmeister V. (1998). Einfluß der Aufbereitung des Prothesenlagers auf die Primärstabilität einer elliptischen acetabulären Komponente. Biomedizinische Technik, 43, 9, 257-260.

Pitto R.P., & Hofmeister V. (in Druck). Aufbereitung des Prothesenlagers und Primärstabilität der acetabulären Press-fit-Pfannen. Biomedizinische Technik.

Schramm M., Pitto R.P., Fourlas A., & Bär K. (in Druck). Dreidimensionale Aufzeichnung der Mikrobewegung von Wirbelkörperimplantaten durch ein speziell adaptiertes Meßsystem auf Wirbelstrombasis. Biomedizinische Technik.

## Knochenrekonstruktion und Pfannendachschalen bei der Totalhüftendoprothesen-Revision. Eine biomechanische und klinische Untersuchung

Der Verlust von Knochensubstanz mit großen Defekten im Pfannenlager, der bei der Prothesenlockerung häufig anzutreffen ist, stellt das größte Problem beim Implantatwechsel dar. Die Verankerungsmöglichkeiten sind in solchen Fällen stark kompromittiert und die unzureichende primäre Stabilität hat zur Entwicklung unterschiedlicher chirurgischer und technischer Verfahren zur Lösung dieses Problemes geführt. In diesem Fall kann die Armierung der Hüftpfannenreste mit Reintitanschalen eine ausreichende Primärstabilität gewährleisten und den ungestörten Einbau von transplantiertem Knochen ermöglichen. Prinzip der Armierung ist die Nutzbarmachung intakter, widerstandfähiger Knochenstrukturen und die Verteilung der einwirkenden Kräfte auf eine größere Fläche mit Verstärkungsschalen, verankert ohne Zement. Ziel der klinischen und biomechanischen Studie koordiniert von **Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto** war es, die ersten klinischen und röntgenologischen Ergebnisse der Revisionsarthroplastik acetabulärer Komponenten mit Verstärkungsschalen und autolog-homologer Knochentransplantation bei der aseptischen Lockerung zu analysieren und die Primärstabilität in-vitro zu untersuchen.

## Impaction grafting and acetabular reinforcement in revision hip replacement. A biomechanical and clinical investigation

On revision arthroplasty a substantial loss of bone stock is frequently encountered. Morselized autografts and allografts can be used to fill the cavities, with the expectation that incorporation with the host bone will improve the bone deficiency. Reinforcement implants have been developed to achieve stable initial fixation of the new prosthesis and protect the bone grafts during the healing process. The purpose of the study coordinated from **Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto** was to assess the clinical and radiological outcomes in a group of patients with aseptic loosening of the acetabular component who underwent revision surgery using impaction grafting and reinforcement implants, and to evaluate the initial stability in-vitro of the implants.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. G.V. Di Muria, Dept. of Orthopaedics, University of Florence, I

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Pitto R.P., Di Muria G.V., & Hohmann D. (1998). Impaction grafting and acetabular reinforcement in revision hip replacement. International Orthopaedics, 22, 161-164.

Pitto R.P. (1998). Primary stability of acetabular reinforcement implants in revision surgery Archivio di Chirurgia degli Organi di Movimento, 83, 225-233.

Pitto R.P., & Schmidt R. (1998). Die Primärstabilität zweier Pfannendachschalen und einer Pfannenstützschale. Einfluß von knöchernen Defekten. Biomedizinische Technik, 43, 7-8, 210-215.

## CT-Osteodensitometrie des Femurs nach zementfreier Hüftprothesenimplantation zur Untersuchung der In vivo knöchernen Reaktion

Die Computertomographie (CT) ist eine hochauflösende radiologische Methode mit hoher Validität zur Beurteilung von Knochenstrukturen. Eine gespreizte CT-Skala (Bildausschnitt 150x150mm, 2mm Schichtdicke, Tischvorschub 10mm, 120kV, 208mAs) läßt es zu, auch implantattragenden Knochen durch Reduktion der Metallartefakte in guter Qualität abzubilden (Somatom 4 Plus, Siemens Erlangen, Germany). Es kann die gesamte Knochenfläche, die kortikale Knochenfläche und die Knochendichte (mg CaHA/ml) für den gesamte Knochen, wie auch für den corticalen Knochen und die Prothesenumgebung bestimmt werden. In der Studie, durchgeführt in Kooperation mit dem Institut für medizinische Physik der Universität* (**Dr. med. R. Schmidt, Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto, Prof. Dr. med. H. Hirschfelder,** J. Freund* und Prof. W. Kalender*) werden computertomographisch die knöchernen Veränderungen am Femur nach Implantation einer zementfreien Hüftendoprothese untersucht.

## Computer-assisted osteodensitometry of uncemeted femoral component in total hip arthroplasty for the in vivo analysis of bone remodeling

Computertomography (CT) is a radiological method to examine bone structures in a standard with high validity in high resolution. An extended CT-scale with a special software (Hip Implant Processing) has been developed in cooperation with the Institute of Medical Physics* of the University to show the bone surrounding the prosthesis with fewer artifacts and to judge the interface. For the in vivo investigation (**Dr. med. R. Schmidt, Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto, Prof. Dr. med. H. Hirschfelder,** J. Freund* und Prof. W. Kalender*) a CT-scanner is used (Somatom 4 Plus, Siemens Erlangen, Germany). A special software (Hip Implant Processing, Siemens Erlangen, Germany) is employed to analyse the data without artifacts and calculate the following parameters: fitting of the implant and bone quality; corticalis density; corticalis thickness; bone mineral density; corticalis area/circumference; prostheses area/circumference; filling factor; relative contact area; angular contact distribution.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. L. Sedel, University of Paris, F

**Finanzierung / Funding**

*Projectleiter / Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. med. R.P.Pitto:*
Ceraver Osteal, Paris, F

## Labrumläsionen und Pfannenrandsyndrom bei der Restdyplasie des Acetabulums

Die residuelle acetabuläre Dysplasie ist eine der häufigsten Ursachen sekundärer Arthrose. Eine Labrumläsion ist die Folge einer unphysiologischen Belastung im Bereich des acetabulären Randes und verursacht ein Beschwerdebild, das die Früherkennung degenerativer Prozesse ermöglichen kann. Eine klinische Studie unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto** wurde zur Untersuchung der Frühdiagnosemöglichkeiten und zur Optimierung der Versorgung mittels gelenkerhaltenden Chirurgie durchgeführt. Eine zusätzliche klinisch-radiologische Langzeituntersuchung an Hüftgelenken mit Restdysplasie (**Dr. med. Schramm**) soll aufzeigen, inwieweit die Pfannenosteotomie die Entwicklung oder Progredienz sekundärer Arthrose günstig beeinflußen kann.

## Labrum tears and Acetabular rim syndrom in hip dysplasia

The insufficient containment of the femoral head in the dysplastic acetabulum and the consequent joint instability with subluxation submit the acetabular rim to abnormal loading that causes early degenerative pathology (**Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto, Dr. med. M. Schramm**). The labrum tear is responsible for a well-defined clinical presentation of residual acetabular dysplasia. Usually a labrum tear precedes frank secondary arthritis and its early diagnosis helps to define the time to perform reconstructive surgery. The acetabular osteotomy protects the torn fibrocartilage and allows it to heal by moving it out of the weight bearing area. In addition, it restores femoral head coverage and reduces subluxation.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. med. R. Ganz, Klinik für Orthopädische Chirurgie, Universität Bern, CH

**Kooperationen / Collaborations**

*Projectleiter / Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. med. R.P.Pitto:*
AO International, Davos, CH

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Pitto R.P., Klaue K, Ganz R., & Ceppatelli S. (1996). Acetabular rim pathology secondary to congenital hip dysplasia in the adult. A radiographic study. Archivio di Chirurgia degli Organi di Movimento, 80, 361-368.

Pitto R.P., Klaue K., & Ganz R. (1996). Labrumläsionen und acetabuläre Dysplasie bei Erwachsenen. Zeitschrift für Orthopädie, 134, 452-456.

Schramm M., Pitto R.P., Rohm E., Hohmann D. (1999). Long Term Results of Spherical Acetabular Osteotomy. A clinical and radiological study with a mean follow up of 17 years. Journal of Bone and Joint Surgery (Br), 81-B: 60-66.

Schramm M., Pitto R.P., Bär K.,.Meyer M.,.Rohm E., & Hohmann D. (in Druck). Prophylaxis of secondary osteoarthrosis with the spheric osteotomy in residual acetabular dysplasia. Analysis of predictive factors of success. Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery

## Bewegungsanalyse

Die Arbeitsgruppe Bewegungsanalyse wurde Ende des Jahres 1995 gegründet (Prof. Dr. med. D. Hohmann, Prof. Dr. med. H. Hirschfelder, Dr. med. Oskar Schmid). Die Leitung der Arbeitsgruppe liegt seit Gründung bei **Dr. med. O. Schmid**, dessen langjährige Vorerfahrungen im Bereich der Bewegungsanalyse bei sportmedizinischen Patienten in der Bewertung von unterschiedlichen Gang- und Bewegungsabnormitäten die Entwicklung neuer Beurteilungsrichtlinien unterstützte. Hauptbereiche der Forschung liegen in der Entwicklung neuer Verfahren zum Einsatz künstlicher Intelligenz bei der Beurteilung von pathologischen Gangmustern. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Standardisierung von ganganalytischen Untersuchungen und Berechnungsgrundlagen zur besseren Vergleichbarkeit von Ergebnissen weltweit. Hierzu zählt auch der Aufbau eines weltweiten Datenaustausches für Gangparameter von Patienten mit unterschiedlichsten Diagnosen seit 1996.

## Motion analysis

The project group Motion analysis was founded in the end of the year 1995 (Prof. Dr. med. D. Hohmann, Prof. Dr. med. H. Hirschfelder, Dr. med. Oskar Schmid). **Dr. med.O. Schmid** is the coordinator of the project group since foundation. His long-term experiences in gait analysis with sports medicine patients in the assessment of different pathologies of gait and movement supported the development of new assessment guidelines. Research priorities are set up in the development of new methods using artificial intelligence for the assessment of pathologic gait pattern. A further focal point is the standardisation of gait lab check upís and basics of calculations world wide. An international network for gait data exchange has been founded in the year 1996.

**Kooperationen / Collaborations**

ISB - Gelenkmittelpunktbestimmungen an der unteren Extremität im Rahmen der International Society of Biomechanics (ISB) zur Verbesserung der Genauigkeit der Ganganalysen. (Im Rahmen der Vorstandsmitgliedschaft Dr. med. Oskar Schmid in der "standardization group of the hip" der ISB)

Dr. Yoshihiro Ehara - General Secretary "Japanese Forum of Clinical Gait Analysis", Kanagawa, J.

**Finanzierung / Funding**

*Projectleiter / Principal Investigator Dr. med. O. Schmid*
Wilhelm Sander-Stiftung : Sachbeihilfe Nr. 96.044.1
Graduierten-Kolleg : GRK244/1
Sachbeihilfen durch den Universitätsbund
Reisekostenzuschufl Sophie-Wallner-Stiftung

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Schmid O., Hischfelder H. & Hohmann D. (1996). Erste Erfahrungen mit Ganganalyse bei Tumorpatienten. In Bildverarbeitung in der Medizin (edited by Lehmann Th., Scholl I., Spitzer K.): 223-228, Augustinus, Aachen, 1996.

Schmid O., Hischfelder H. & Hohmann D. (1996) Biomechanical Gait Evaluation of Preoperative Lower Extremity Tumorpatients. In 3D image analysis and synthesis '96 (edited by B. Girod, H. Niemann, H.-P. Seidel): 245-247, Infix, St. Augustin 1996.

Schmid O. (1996) Grundlagen und Anwendungsgebiete der 3D videobasierten biomechanischen Ganganalyse, Österr Z. Phys Med Rehabil 6: 140-141.

Schmid O. II, Schmid O. I: Die Problematik der Analyse komplexer Bewegungen und deren Lösungsmöglichkeiten. In Biokinetische Meßverfahren - Einsatzmöglichkeiten in Sportmedizin und Sporttraumatologie edited by Thorwesten L., Jerosch J., Nicol K.): 7 - 20, Lit, Münster, 1997.

## Anhang / Appendix

### Personalia

#### Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto: Die Entlastungsbohrung des venösen Femurdrainagesystems und ihr Stellenwert für die Fettmarkembolisations-Prophylaxe bei der Totalhüftarthroplastik.

Antrittsvorlesung: 27.07.1998

#### Dissertationen / Doctorate theses

Müller, Christine, cand. med.: Magnetresonanztomographie des Kniegelenks. Vergleich der Niederfeld- (0.2 Tesla) und der Hochfeldbildgebung (1.5 Tesla). (29.02.96)

Wiesel, Ulrich, cand. med.: Erfassung und kritische Beurteilung von Diagnose, Therapie und Verlauf von Mon- und Oligoarthritiden unklarer Genese in der Orthopädischen Universitätsklinik Erlangen. (07.03.96)

Pensel, Frank, cand. med.: Diagnostik und Therapie der Acromioklavikulargelenks-sprengung Tossy III. Operatives versus konservatives Vorgehen. (18.03.96)

von der Emde, Wiebke, cand. med.: Akzeptanz und Wert der krankengymnastischen Behandlung zur Prophylaxe und Therapie der Kniegelenksarthrose. (20.03.96)

Amann, Ralph, cand. med.: Beitrag zum Krankheitsbild der Osteopathien bei chronischem Alkoholismus-Vergleichende laborchemische, radiologische und histomorphometrische Untersuchungen am Knochen von Patienten mit nutritiv-toxischer Leberschädigung. (29.03.96)

Ponsel, Oliver, cand. med.: Magnetresonanztomographie zur Früherfassung von Arthrosen. Bestimmung der Signalintensität und der Relaxationszeiten zur Beschreibung unterschiedlicher Zustände des hyalinen Gelenkknorpels. Eine experimentelle Untersuchung. (29.03.96)

Schuh, Alexander, cand. med.: Die Bedeutung der Lisfranc`schen Gelenklinie für die Entstehung des rheumatischen Spreizfußes. (29.03.96)

Gries, Ute, cand. med.: Dynamische Kernspintomographie von muskuloskelettalen Tumoren. (21.05.96)

Bogendorfer, Gudrun, cand. med.: Sensibilitätsstörungen bei Erkrankungen der Wirbelsäule und ihre Diagnose mit dem ESAM-1. (19.06.96)

Wagner, Manfred, cand. med.: Prophylaxe heterotoper Ossifikationen durch Strahlentherapie. Ein prospektiv randomisierter Vergleich der Wirksamkeit einer hohen und einer niedrigen Strahlendosis. (29.07.96)

Bail, Hermann, cand. med.: Die Zone des verkalkten Knorpels am humanen Tibiaplateau bei Früharthrosen. Eine histomorphometrische Studie. (27.11.96)

Kobes, Thomas, cand. med.: Gonarthroseverlaufsbeurteilung im Röntgenbild. Eine Betrachtervergleichsstudie. (15.01.97)

Fischer, Frank, cand. med.: Fusionsoperationen bei rheumatischer Cervicalarthritis. Indikationen und Ergebnisse. (17.01.97)

Ahmadie, Assadullah, cand. med.: Periartikuläre heterotope Ossifikation nach Implantation von Totalendoprothesen des Hüftgelenkes. (21.01.97)

Bitter, Alexandra, cand. med.: Untersuchung zur Abhängigkeit der Infektionsrate bei TEP-Implantationen am Hüftgelenk von der Herkunft der Bluttransfusionen. (29.01.97)

Pitto, Rocco Paolo, Dr. (Univ. Roma): Die Revisionsarthroplastik acetabulärer Komponenten mit Pfannenschalen und autohomologer Knochentransplantation bei der aseptischen Lockerung von Totalhüftendoprothesen: eine klinische, röntgenologische und biomechanische Untersuchung. (16.04.97)

Rößler, Frank, cand. med.: Untersuchungen zur Feststellung der intra- und interindividuellen Reliabilität der Goniometrie des Hüft- und Kniegelenkes in Abhängigkeit von der Gelenkbewegung, der Körperseite, des Geschlechts und des Arthrosestadiums. (10.06.97)

Hauth, Wolfgang, cand. med.: Distale Radiusfrakturen-Gegenüberstellung der Ergebnisse nach konservativer Therapie und nach bedarfsorientierter osteosynthetischer Therapie. (30.07.97)

Salzer, Frank, cand. med.: Computertomographisch gestützte osteodensito- und morphometrische Messungen am Femur nach Implantation einer Hüfttotalendoprothese. (12.08.97)

Missel, Frank, cand. med.: Kniegelenksprothesen vom Scharniertyp. (05.11.97)

Ott, Thomas, cand. med.: Hochsogdrainage und Niedersogdrainage. Ein Vergleich von Förderleistung und klinischen Parametern bei unterschiedlicher Drainagenart. (17.12.97)

Hirn, Thomas, cand. med.: Die Rippenbuckelresektion bei Skoliose.(21.01.98)

Rösch, Frank, cand. med.: Lendenwirbelsäulenveränderung als Ursache für Kreuzschmerzen bei chronischer Polyarthritis. (21.01.98)

Brandl, Josef, cand. med.: Langzeitergebnisse der valgisierenden Tibiakopfpendel-osteotomie. (28.01.98)

Müßler, Ulrich, cand. med.: Eine Studie zu Gelenkbefall und Geometrie an Röntgenaufnahmen der Hand bei c. P: Patienten. (31.03.98)

Hülsebus, Take, cand. med.: Der Einflufl von präoperativ verabreichtem hochdosiertem Approtinin (Trasylol) auf den intraoperativen und postoperativen Blutverlust bei Hüftgelenksersatzoperationen. (12.05.98)

Pussert, Arndt, cand. med.: Der hyaline Knorpel des Kniegelenkes in der Magnetresonanz-Tomographie. Eine vergleichende Studie mit histologischen Schnittbildern. (30.06.98)

Ehrnsperger, Thomas, cand. med.: Der laterale (foraminale) Bandscheibenvorfall bei älteren Menschen. Eine klinische und anatomische, histomorphologische Studie.(29.07.98)

Jahn, Astrid, cand. med.: Behandlung des Klumpfußes nach Imhäuser-Langzeitergebnisse-. (27.10.98)

Walther, Hans-Jörg, cand. med.: Der subchondrale Knochen bei der Früharthrose des Kniegelenkes. Eine vergleichende Studie zwischen Computertomographie und Histomorphometrie. (10.11.98)

Blaser, Markus, cand. med.: Langzeitergebnisse der Schalenprothese nach Wagner. (24.11.98)

#### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto
Verleihung des John Charnley Award der Hip Society (22.03.1998)

Priv.-Doz. Dr. med. R.P. Pitto
Verleihung des SICOT (Sociéte´ Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie) Trainees Meeting Award (03.06.1998)

Dr. med.. Oskar Schmid
Young Investigators Award der ISB (International Society of Biomechanics) (Runner-up, 30.08.97)

#### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Aktuelle Diagnostik und Therapie von Rückenschmerzen: Verbesserung der ambulanten Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten. Modellprojekt zur interdisziplinären ambulanten Schmerzversorgung in Mittelfranken. Erlangen, 14.02.98

Aktuelle Therapie von Rückenschmerzen: Verbesserungspotentiale für die Versorgung. Modellprojekt zur interdisziplinären ambulanten Schmerzversorgung in Mittelfranken. Erlangen, 28.03.98

Modellprojekt "Verbesserung der ambulanten Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten in Mittelfranken. Eine Kooperation der Neurologischen Klinik, der Klinik für Anästhesiologie und der Klinik für Orthopädie. Erlangen, 27.05.98

#### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Elegra Sonoline für transösophageale Echokardiographie (Siemens)

Analysis-Kit für Radiostereometrie (RSA Biomedical)

Servohydraulische Prüfmaschine (Instron)

# Orthopädische Klinik mit Poliklinik
# Abteilung für Orthopädische Rheumatologie

## Orthopaedic Clinic and Policlinic
## Department for Orthopaedic Rheumatology

**Rathsberger Str. 57, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/822-0**
**Fax: ++499131/822-340**
**E-Mail: gerd.weseloh@rzmail.uni-erlangen.de**
**http://www.orthop-rheum.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Swoboda**
**Tel.: ++499131/822-285**
**Fax: ++499131/822-340**
**E-Mail: bernd.swoboda@rzmail.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Weseloh, Gerd<br>*Leiter der Abteilung / Head of the Division* | Prof. Dr. med. | gerd.weseloh | 822-305 |
| Swoboda, Bernd | Priv.-Doz. Dr. med | bernd.swoboda | 822-285 |

### Forschungsschwerpunkte

- Charakterisierung und Erfassung der humanen Früharthrose auf molekularer und zellulärer Ebene
  histomorphometrisch
  bildgebende Verfahren (Kernspintomographie, Computertomographie)
  epidemiologisch/klinisch
- Studie zur Evaluation der arthroskopischen Synovektomie und/oder Radiosynoviorthese am Kniegelenk bei chronischer Polyarthritis
- Verbesserung der Versorgung Rheumakranker durch interdisziplinäre Versorgungsstrukturen (Rheumazentrum Erlangen), interdisziplinär
- Orthopädieschuhtechnische Versorgung des Rheumafußes
- Langzeitergebnisse endoprothetischer Operationen bei entzündlich- und degenerativ-rheumatischen Erkrankungen
- Rehabilitationsforschung - Zusammenarbeit mit der Rheumaklinik Bad Füssing und Fachklinik Herzogenaurauch

### Research Focus

- characterization and early diagnosis of human osteoarthritis
  molecular and cellular basics
  histomorphometric criteria
  magnetic resonance imaging and computed tomography
  epidemiological/clinical criteria of osteoarthritis
- evaluation of arthroscopic synovectomy and/or radiosynoviorthesis of the knee joint in rheumatoid arthritis
- how to improve the treatment of rheumatoid patients - an interdisciplinary approach (Arthritis Care Center Erlangen)
- pedorthotics for the treatment of the rheumatoid foot
- long-term results after joint replacements in degenerative and inflammatory joint diseases
- research in rehabilitation - in cooperation with the Rheumaklinik Bad Füssing und Fachklinik Herzogenaurauch

## Zelluläre und molekulare Grundlagen der Arthroseentstehung und -progression

Neben klinischen und epidemiologischen Arbeiten zur Früherfassung der humanen Arthrose, haben sich Forschungsarbeiten auf zelluläre und molekulare Mechanismen der Arthroseinduktion und -progression konzentriert, da hierzu bisher unzureichende Kenntnisse vorliegen. Ziel ist es, frühe Arthroseformen exakt zu charakterisieren, um so - ausgehend von einem tieferen Verständnis des Arthroseprozesses - neue diagnostische Arthrosemarker zu definieren und die Basis für neue, kausale Therapiekonzepte zu schaffen.
Im Verlauf der Arthrose zu einem kontinuierlichen Knorpelverlust durch enzymatische Degradation und mechanische Faktoren. Im Mittelpunkt des Interesses steht hierbei der Chondrozyt, das einzige zelluläre Element im Knorpel, von dem Reparationsprozesse ausgehen können. Bereits in frühen Stadien der Arthrose kommt es zu einer metabolischen Aktivierung der Chondrozyten, die nicht nur ihre Syntheseleistung steigern, sondern im Verlauf der Arthrose auch für gesunden Knorpel atypische Matrixmoleküle exprimieren.
Mit Hilfe der in situ Hybridisierung und der Immunhistologie wurde die Expression von Kollagen Typ II, dem dominierenden Matrixmolekül im Knorpel, in frühen und fortgeschrittenen Arthrosestadien untersucht. Weitere Untersuchungen konzentrierten sich auf die Expression von Osteocalcin, als Marker der Chondrozytendifferenzierung in ein posthypertrophes Stadium in der späten Arthrose. Biochemisch orientierte Untersuchungen erfolgten zu Kollagen Typ VI im Knorpel als Marker der frühen Arthrose.
Da in vielfältigen, molekular- und zellbiologisch orientierten Arbeiten der Einfluß von mechanischen Faktoren bisher unzureichend berücksichtigt wurde, wurde ein in vitro-Druckbelastungs-Modell an intakten Knorpel-Knochen-Strukturen entwickelt, um die Auswirkungen von physiologischen und unphysiologisch hohen Druckbelastungen auf den Chondrozytenstoffwechsel zu untersuchen. Dieses Modell bietet auch die Möglichkeit, den Einfluß von Wachstumsfaktoren oder auch angeblich chondroprotektiv wirkender Pharmazeutika auf den Knorpelstoffwechsel unter Belastungsbedingungen zu untersuchen.

## Cellular and Molecular Mechanisms in Osteoarthritis

In addition to epidemiologic and clinical projects, research has focussed on the cellular and molecular mechanisms of osteoarthritis, because the knowledge of the basic mechanisms of osteoarthritis are still incomplete.
Osteoarthritis is characterized by a continuous loss of the articular cartilage matrix which is destroyed by mechanical stresses and degraded by proteolytic enzymes. The main interest focuses on the chondrocyte, the only cellular element in adult articular cartilage, which can induce cartilage regeneration. Already early stages of osteoarthritis are characterized by a metabolic activation of chondrocytes, which do not only increase the synthesis of extracellular matrix components, but also change their phenotype and synthesize matrix components atypical for normal adult cartilage.
Using in situ hybridization and immunostaining the expression of type II collagen, the major collagen in cartilage, was investigated in early and late osteoarthritis. Further investigations concentrated on the expression of osteocalcin as a marker of chondrocyte differentiation into a posthypertrophic stage in late osteoarthritis. Biochemical investigations quantified type VI collagen in osteoarthritic catilage as a marker of early osteoarthritic lesions.
Since recent molecular work on osteoarthritis did not pay adequate attention to mechanical factors influencing the chondrocyte metabolism, we established an in vitro modell, to investigate the impact of physiologic and unphysiologic high mechanical loading on the expression of matrix components in intact joint surfaces. This in vitro modell is designed also to investigate the influence of growth factors and potentially chondroprotective agents on chondrocytes under mechanical stresses.

**Mitarbeiter / Collaborator**
Dr. rer. nat. O. Pullig, Dr. med. D. Pfander, Dr. rer. nat. R. Zimmermann

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. rer. nat. T. Kirsch, Department of Anatomy/Histology, School of Dental Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.

**Finanzierung / Funding**

*Projectleiter / Principal Investigator: Swoboda B, Weseloh G:*
Die Bedeutung von Kollagen Typ VI für Entstehung und Verlauf der humanen Arthrose
Wilhelm Sander-Stiftung, No. 91.048.1
Erstantrag: 1.8.1992 - 31.7.1994, Fortsetzungsantrag: 1.1.1995 - 30.6.1996

*Projectleiter / Principal Investigator: Swoboda B, Glückert K, von der Mark K:*
Metabolische Aktivierung des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens im Verlauf der humanen Arthrose, Teilprojekt I im Rahmen des Verbundprojektes: Früherfassung und Ätiopathogese entzündlich-rheumatischer und degenerativ-rheumatischer Erkrankungen
Bundesministerium für Forschung und Technologie
Laufzeit 1.5.1994 - 30.4.1997

*Projectleiter / Principal Investigator: Swoboda B, Weseloh G:*
Aktivierung der Kollagen Typ VI-Synthese im Gelenkknorpel bei der humanen Arthrose
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sw 12/3-1)
Förderbeginn 1.10.1997, genehmigt bis 30.9.1999

*Projectleiter / Principal Investigator: Swoboda B, Weseloh G:*
Metabolische Aktivierung des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens im Verlauf der Arthrose - Bedeutung von Druckbelastungen für die Arthroseinduktion und -progression in vitro
Bundesministerium für Forschung und Technologie, seit 01.09.1998 eingegliedert in das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) an der FAU Erlangen, genehmigt bis 30.9.1999

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Kladny B, Swoboda B, Beyer WF, Bail H, Schiwy-Bochat H, Weseloh G: Cartilage thickness measurement in MRI. Osteoarthritis and Cartilage 4 (1996) 181-186

Girkontaite I, Frischholz S, Lammi P, Wagner K, Swoboda B, Aigner T, von der Mark K: Immunolocalization of type X collagen in normal fetal and adult osteoarthritic cartilage with monoclonal antibodies. Matrix Biology 15 (1996) 231-238

Willauschus W, Wald A, Swoboda B, Kladny B: Klinik und Epidemiologie der Arthrose. Akt. Rheumatol. 21 (1996) 2 - 9

Swoboda B, Pullig O, Kladny B, Willauschus W: Molekulare Aspekte zur Charakterisierung und Früherfassung humaner Arthrosen. Akt. Rheumatol. 21 (1996) 12-16

Kladny B, Swoboda B, Elbracht T, Willauschus W: Möglichkeiten der Arthrosefrüherkennung mit Magnetresonanztomographie. Akt. Rheumatol. 21 (1996) 9-12

Kladny B, Swoboda B: Klinik und konservative Therapie der Gonarthrose. Geriatrie Praxis 5/97 (1997) 28-33

Swoboda B, Pullig O, Kirsch T, Kladny B, Steinhäuser B, Weseloh G: Increased content of type VI collagen epitopes in human osteoarthritic cartilage. Quantitation by inhibition-ELISA. J. Orthop. Res. 16 (1998) 96-99

Swoboda B, Kladny B, Liebig K: Die operative Behandlung der fortgeschrittenen Gonarthrose. Gelenkerhalt oder Gelenkersatz. Geriatrie Praxis, 12 (1998) 27-32

Pullig O, Kladny B, Weseloh G, Swoboda B: Metabolische Aktivierung der Chondrozyten bei der humanen Arthrose. Expression von Kollagen Typ II. Z. Orthop angenommen 5/98.

Swoboda B, Scott RD: Humeral hemiarthroplasty of the elbow joint in rheumatoid patients. A report on eight cases. J. Arthroplasty, angenommen 12/98

Pullig O, Weseloh G, Swoboda B: Expression of type VI collagen in normal and osteoarthritic human cartilage. Osteoarthritis and Cartilage, angenommen 8/98

Pullig O, Swoboda B, Weseloh G: Expression of type VI collagen in human osteoarthritic cartilage. XVth FECTS Meeting, München 4.-9.8.1996, Abstract-Band

Pullig O, Swoboda B, Weseloh G: Expression von Kollagen Typ II bei der humanen Gonarthrose. Zeitschrift für Rheumatologie 55(suppl. 1) (1996) 10

Pullig O, Weseloh G, Swoboda B: Detection and quantification of type VI collagen in human osteoarthritic cartilage. Osteoarthritis and Cartilage, 5 (1997), suppl. A, 42

Pullig O, Weseloh G, Swoboda B: Kollagen Typ VI-Expression im humanen arthrotischen Knorpel. Z Orthop. 135 (1997) A134

Pullig O, Hiesl C, Weseloh G, Swoboda B: Expression of osteocalcin in human osteoarthritic cartilage and subchondral bone. Bone 22 (1998) 40S

Pullig O, Weseloh G, Swoboda B: Osteocalcin in human osteoarthritic cartilage and bone. A marker of further chondrocyte differentiation. Transactions of the 8th Conference of the European Orthopaedic Research Society (1998) 30

Kladny B, Swoboda B, Weseloh G: Die Bedeutung der Signalintensität des hyalinen Knorpels in einer 3D-Gradientenechosequenz des Kniegelenkes. Z. Orthop. 136 (1998) A29

Swoboda B, Pullig O, Weseloh G: Aussagekraft eines erhöhten Kollagen Typ VI-Gehaltes als Arthrosemarker im humanen Gelenkknorpel. Z. Orthop. 136 (1998) A31

Zangor D, Pullig O, Swoboda B: Degradation von Kollagen Typ VI im humanen arthrotischen Gelenkkorpel. Z. Orthop. 136 (1998) A152

## Arthroseforschung, Histomorphometrie

Im Histomorphometrielabor erfolgt Grundlagenforschung zur Arthroseentstehung, wobei ein besonderes Augenmerk auf dem Bezug histomorphometrischer Ergebnisse zu bildgebenden Verfahren liegt. Auf der Grundlage von zwei vorangegangenen Projekten ist im Juli 1997 unter Förderung durch die DFG und die Dr. Robert-Pfleger-Stiftung ein neues Projekt angelaufen, in dem vergleichend die ossären und subchondralen Veränderungen bei Osteoarthrosen und Osteoporosen an humanen Schienbeinkopfpräparaten histomorphometrisch analysiert werden. Ergänzend erfolgen Untersuchungen durch Röntgen, quantitative Computertomographie (QCT) und Röntgenabsorptiometrie (DXA). Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Fragestellung, ob im Vergleich zur Osteoarthrose bei einer Osteoporose die kartilaginären Strukturen tatsächlich weniger alteriert sind, oder ob lediglich die radiologisch zu beobachtenden knöchernen Phänomene ausbleiben. Darüberhinaus wird mit Hilfe des vorhandenen digitalen Bildanalysesystems an neuen Methoden zur Analyse der Mikroarchitektur des Knochens gearbeitet. Als Grundlage hierzu dienen Großflächenschnittpräparate von humanen Schienbeinköpfen, die mit der Methode der Meythylmethacrylateinbettung im eigenen Labor angefertigt werden. Mit dem vorhandenen digitalen Bildanalyseplatz steht eine leistungsfähige und auf dem neuesten Stand befindliche Technik zur Verfügung.

## Histomorphometric Research in Osteoarthritis

In our Histomorphometric Research Laboratory we perform basic research on the pathogenesis of osteoarthritis. Our special interest is focused on the relationships of histomorphometric results and different imaging procedures. On the base of two earlier projects, we started our present study in July 1997. For this project we received funding from the DFG and the Dr. Robert Pfleger foundation. Changes in bone structure of human tibial head specimen are examined for differences between osteoarthritis and osteoporosis by histomorphometric analysis. In addition we perform radiological examination, dual X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative computerized tomography (QCT). We want to answer the question, whether in comparison with osteoarthritis, in osteoporosis the cartilage is less involved or whether the only difference is the lack of bony changes in the X-ray in patients with osteoporosis. Further on we developed new methods for analyzing trabecular bone architecture. All examinations were performed on histological slide preparations of human tibial head specimen, produced in our own laboratory using the method of metylmethacrylate embedding. For image analyzing we work with a powerfull and state of the art equipement.

**Mitarbeiter / Collaborator**
M.-T. Krumrey (AiP), J. Müller (Arzt), Frau M. Kühling (MTA)

**Doktoranden / graduate students studying for a doctorate**
A. Saal, M. Börner, B. Huthöfer, A. Werner

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. med. W. Kalender, Institut für Medizinische Physik der FAU Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. med. Kirchner, Pathologisches Institut der FAU Erlangen-Nürnberg

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: OA Dr. med. St. Klug, Dr. med. W. Willauschus, Prof. Dr. med. G. Weseloh*
"Osteoporose und Osteoarthrose. Histomorphometrische Unterschiede und deren Bezug zu bildgebenden Verfahren (CT)"
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (Wi 1574/1-1)
Laufzeit 01.09.1997 - 31.08.1999
und
Dr. Robert-Pfleger-Stiftung, Bamberg
Laufzeit: 01.07.1997-30.05.1999
und
Universitätsbund Erlangen, einmalige Zuwendung 1997

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Clinical Picture of Osteoarthrosis. In: Grifka J, Ogilvie-Harris DJ, ed., Osteoarthrosis

fundamentals and Strategies in Joint-Preserving Treatment, Springer-Verlag (Im Druck)

Klug S, Hermann E, Weseloh G. Möglichkeiten zur klinischen Früherfassung der Gonarthrose. Z Orthop (1998) 136 A 26

Klug S, Kladny B, Weseloh G .Veränderungen der subchondralen Knochendichte bei Früharthrosen des humanen Kniegelenkes. Z Orthop (1998) 136 A 23

## Arthroskopische Synovektomie / Radiosynoviorthese

Im Rahmen dieses klinisch orientierten Projektes wurden zwei Multicenterstudien über arthroskopische Synovektomien und/oder Synoviorthesen am Kniegelenk bei chronischer Polyarthritis begonnen, an der sich 6 deutsche Kliniken beteiligen. Die Koordination der Studien erfolgt in Erlangen. Erste mittelfristige Ergebnisse liegen vor und zeigen gute Resultate dieser minimalinvasiven Verfahren.

## Arthroscopic Synovectomy / Radiosynoviorthesis

With this clinical project, we started two multicenter studies about arthroscopic synovectomies and/or synoviorthesis of the knee joint in rheumatoid arthritis. 6 German orthopedic departments are involved in this study. Data input and evaluation were subsequently carried out centrally in Erlangen. First results show good results of this minimally invasive techniques.

**Projektleiter / Principal Investigator**

Dr. med. St. Klug, Prof. Dr. med. G. Weseloh

**Doktoranden / graduate students studying for a doctorate**

G. Wittmann, A. Walchshöfer, J. Seitz

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. med. habil. R. Kinne, Nachwuchsgruppe Experimentelle Rheumatologie der FSU Jena

Prof. Dr. med. W. Mohr, Pathologisches Institut der Universität Ulm

**Finanzierung / Funding**

Mit Unterstützung durch die Assoziation für Rheumatologische Orthopädie

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Klug S., Willauschus W., Weseloh G. Arthroskopische Synovektomie des Kniegelenkes. Arthroskopie 10 (1997) 36-43

Klug S, Wittmann G, Weseloh G. Arthroskopische Synovektomie des Kniegelenkes bei chronischer Polyarthritis. Ergebnisse einer retrospektiven Multicenterstudie.

Zeitschrift für Rheumatologie 55 (suppl. 1) (1996) 8

## Orthopädieschuhtechnische Versorgung des Rheumafußes

Rheumatische Fußdeformitäten sind im langfristigen Verlauf der chronischen Polyarthritis bei über 90% der Patienten zu finden und führen zu einer erheblichen Behinderung mit Einschränkung der Gehfähigkeit. Die typische Deformität im Vorfußbereich ist der rheumatische Spreizfuß mit Hallux valgus und Krallenzehen. Am Rückfuß findet sich typischerweise ein Knick-Senkfuß. Neben operativen Maßnahmen spielt die Orthopädischuhtechnik eine zentrale Rolle in der Behandlung und Prophylaxe rheumatischer Fußdeformitäten. Hierbei handelt es sich um eine sehr erfahrungsorientierte Behandlungsmethode. Systematische Untersuchungen zur Effizienz einer orthopädie-schuhtechnischen Versorgung bei Rheumafüßen sind bisher unzureichend. Um im Sinne der "evidence-based medicine" die Wirksamkeit einer orthopädieschuhtechnischen Versorgung des Rheumafußes zu evaluieren, wird hierzu unter Berücksichtigung klinischer und radiologischer Parameter ein prospektive Studie durchgeführt.

## Pedorthotics for the Treatment of the Rheumatoid Foot

The foot is frequently affected in rheumatoid arthritis and more than 90 per cent of patients are suffering from disabling foot disorders in late stages of the disease. The most frequent deformity of the forefoot is the rheumatic splayfoot with hallux valgus and claw toes. The most common finding in the hindfoot is the rheumatic flat foot. Apart from surgical approaches, insoles and shoes play an important role in the treatment and prophylaxis of rheumatic foot disorders. Since pedorthotics are a widely experience-based treatment option, we are doing a prospective study to evaluate the benefits of orthototic footwear in the treatment and prophylaxis of rheumatic foot disorders.

**Projektleiter / Principal Investigator**

PD Dr. B. Swoboda, Prof. Dr. G. Swoboda

**Mitarbeiter / Collaborator**

Dr. F. Rössler, Dr. C. Haas, Dr. S. Lott

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Weseloh G, Swoboda B, Rößler F:*
Prospektive Studie zur Evaluation einer orthopädie-schuhtechnischen Versorgung in der Prophylaxe und Behandlung rheumatischer Fußdeformitäten
Universitätsbund Erlangen, einmalige Zuwendung 1998

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Swoboda B, Kladny B, Weseloh G: Klinik und Therapie rheumatischer Fußdeformitäten. Med. Orth. Tech. 117 (1997) 111-117

Swoboda B, Weseloh G.: Orthopädieschuhtechnische Versorgung des Rheumafußes aus klinischer Sicht. Orthopädieschuhtechnik, 10 (1998) 14-20

## Rehabilitationsforschung

Im Jahre 1996 wurde im Rahmen der klinisch orientierten Forschungstätigkeit im Rheumazentrum Erlangen mit Mitgliedern des Rheumazentrums kooperiert, insbesondere mit Herrn Prof. Dr. W. Beyer, Rheumaklinik Bad Füssing und Herrn Priv.-Doz. Dr. B. Kladny, Fachklinik Herzogenaurach, über den Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverband Bayern. Eingereicht wurde ein Projekt: "Interventionsstudie bei chronischen unspezifischen Rückenschmerzen, Multicenter-Studie". Im Dezember 1997 positiv begutachtet, erfolgte im Jahre 1998 der endgültige zustimmende Bescheid. Die Studie soll bei männlichen und weiblichen Versicherten mit längeren AU-Zeiten prüfen, welche Rückkehrquoten und andere Behandlungseffekte durch das WH im Vergleich zur derzeitigen Standardbehandlung erzielt werden, bei welchen Patienten das WH in Abhängigkeit von Merkmalen wie Rehazugang, Geschlecht, Rehamotivation etc. überlegen ist, welche Behandlungs- und Folgekosten mit den Behandlungsmodalitäten verbunden sind, inwieweit das WH von den Patienten akzeptiert wird und Barrieren für die breite Umsetzung aus ärztlicher Sicht bestehen.

## Research in Rehabilitation

In the course of clinically oriented research since 1996, there exists a cooperation of several members of the Arthritis Care Center Erlangen, in connection with the Bavarian Research Federation for Sciences in Rehabilitation. A joint project "A multi-center-study on chronic low back pain" of the Rheumaklinik Bad Füssing (Prof. Dr. W.F.Beyer), Fachklinik Herzogenaurach (Priv.-Doz. Dr. B. Kladny) and the Department of Orthopedic Rehabilitation is granted by the German Ministry of Research and Technology. The aim of this study is to examine the difference of a work hardening treatment compared to the present standard treatment in female and male employees with prolonged periods of work-absence considering the back-to-work rate and other treatment effects. Another aim is to examine the superiority of work hardening in terms of locality of rehabilitation, sex, individual motivation for rehabilitation, as well as to evaluate the treatment costs and consecutive costs, and finally to evaluate whether work hardening is accepted by the patient and to find possible barriers for the doctor that would prevent a broad realization

**Projektleiter / Principal Investigator**

Prof. Dr. W. Beyer, Priv.-Doz. Dr. B. Kladny, Prof. Dr. G. Weseloh

**Finanzierung / Funding**

BMBF

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Habilitationen**

unter Mitbeteiligung der Abteilung für Orthopädische Rheumatologie

Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Swoboda: Kollagen Typ VI im Knorpel bei der humanen Arthrose. Eine biochemische und immunhistologische Studie an gesundem und arthrotischem Gelenkknorpel. Antrittsvorlesung: 08.07.1996

Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Kladny: Die Früharthrose des Kniegelenkes - Eine Studie zu Histomorphometrie und Bildgebung des Gelenkknorpels und des subchondralen Knochens. Antrittsvorlesgung: 29.07.1996

Abgeschlossene Weiterbildungen für den Schwerpunkt Rheumatologie in der Orthopädie

Priv.-Doz. Dr. B. Kladny

Dr. W. Willauschus

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (Präsident: Prof. Dr. G. Weseloh), September 1996

Symposium "Behandlungskonzepte in der Rheumaorthopädie", Januar 1997

Fortbildungsveranstaltungen des Rheumazentrums Erlangen unter Mitbeteiligung der Abteilung für Orthopädische Rheumatologie

"Schulter-Nacken-Schmerz", 1996

"Der generalisierte Muskelschmerz", 1997

"Der Kreuzschmerz", 1998

# Medizinische Klinik I mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Innere Medizin I (Gastroenterologie, Hepatologie, Stoffwechselkrankheiten, Endokrinologie, Pneumologie und Infektiologie)

## Department for Medicine I and Policlinic
## Chair for Medicine I (Gastroenterology, Hepatology, Metabolic Diseases, Endocrinology, Pulmonology and Infectiology)

**Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33362, 33434 (Pforte)**
**Fax.: ++499131/85-36909**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. med. E. G. Hahn**
**Tel.: ++499131/85-33362**
**Fax: ++499131/85-36909**
**E-Mail: eckhart.hahn@med1.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Hahn, Eckhart G., (*Leiter der Institution / Chairman of the Department*) | Prof. Dr. med. | eckhart.hahn | Sek. 33362, DZ. 33360 |
| Ell, Christian, | Prof. Dr. med. | seit 10/96 in Wiesbaden | (0611) 432420 |
| Hensen, Johannes, | Prof. Dr. med. | seit 2/99 in Hannover | (0511) 9701290 |
| Schuppan, Detlef, | Prof. Dr. med.<br>Priv.-Doz. Dr. rer. nat. | detlef.schuppan | Sek. 33398, DZ. 33386 |
| Becker, Dirk, | Priv.-Doz. Dr. med. | dirk.becker | Sek. 33424, DZ. 33370 |
| Gossner, Liebwin, | Priv.-Doz. Dr. med. | seit 10/96 in Wiesbaden | (0611) 432420 |
| Hochberger, Jürgen, | Priv.-Doz. Dr. med. | juergen.hochberger | Sek. 39319, DZ. 39324 |
| Mühldorfer, Steffen, | Priv.-Doz. Dr. med. | steffen.muehldorfer | Sek. 33425, DZ. 39323 |
| Nusko, Gerhard, | Priv.-Doz. Dr. med. | gerhard.nusko | Sek. 39228, DZ. 36970 |
| Schneider, Thomas, | Priv.-Doz. Dr. med. | thomas.schneider | Sek. 39322, DZ. 33396 |
| Strauß, Richard, | Dr. med. | richard.strauss | Sek. 39320, DZ. 33885 |

### Forschungsschwerpunkte

- Klinische und Experimentelle Gastroenterologie (Ulkusentstehung und -heilung im Magen, chronische entzündliche Darmerkrankungen, Nahrungsmittelallergie, Sprue/Coeliakie, Pankreatitis, Onkologie)
- Diagnostische und interventionelle bildgebende Verfahren in der Gastroenterologie und Hepatologie (Endoskopie, Ultraschall)
- Klinische und Experimentelle Hepatologie (Hepatitis, Lithotripsie, Onkologie, Fibrogenese/ Fibrolyse)
- Klinische und Experimentelle Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin
- Klinische und Experimentelle Pneumologie (Schlafapnoe), Infektiologie, Intensivmedizin
- Naturheilverfahren und Komplementärmedizin
- Übergreifende Themen (Molekulare Biologie der extrazellulären Matrix [EZM], Klinische Pharmakologie, Klinikkommunikation, Qualitätssicherung, Telemedizin)

### Research Focus

- Clinical and Experimental Gastroenterology (Pathogenesis and Healing of Peptic Ulcers, Chronic Inflammatory Bowel Diseases, Food Allergy, Sprue/Coeliac Disease, Pancreatitis, Oncology)
- Diagnostic and Therapeutic Imaging Procedures in Gastroenterology and Hepatology (Endoscopy, Ultrasound)
- Clinical and Experimental Hepatology (Hepatitis, Lithotripsy, Oncology, Fibrogenesis/Fibrolysis)
- Clinical and Experimental Endocrinology, Diabetes and Nutrion
- Clinical and Experimental Lung Diseases (Sleep Apnoea), Infectious Diseases, Intensive Care
- Physical Therapy and Complementary Medicine
- General Topics (Molecular Biology of the Extracellular Matrix (ECM), Clinical Pharmacology, Information Systems, Quality Assurance, Telemedicine)

## Klinische und Experimentelle Gastroenterologie (Ulkusentstehung und -heilung im Magen, chronische entzündliche Darmerkrankungen, Nahrungsmittelallergie, Sprue/Coeliakie, Pankreatitis, Onkologie)

**Ulkusentstehung, Ulkusheilung und Karzinogenese im Magen, Magenprotektion.** Die molekularen Grundlagen der Schädigung und Reparatur sowie der Protektion der Magenschleimhaut werden von **Dr. Konturek** bearbeitet. Es wird die wachstumsfaktorabhängige Regenerationskapazität bei H. pylori-Gastritis, die Rolle von Wachstumsfaktoren bei der Heilung von akuten und chronischen Ulzerationen sowie die Bedeutung von Stickstoffmonoxid und Prostaglandinen bei der Protektion der Magenschleimhaut untersucht. Die Helicobacter pylori-Infektion wird dabei besonders berücksichtigt, einschließlich der konsekutiven Karzinogenese **(Dr. Konturek, Dr. Weidenhiller)**. Ein Projekt ist in das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF, Teilprojekt A3, **Dr. Konturek, Prof. Hahn)** der Fakultät eingebunden; es bestehen enge Beziehungen zu Verbundprojekten des Instituts für Pathologie und des Instituts für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene.

**Chronische entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn/Colitis ulcerosa, Nahrungsmittelallergie).** Der Lehrstuhl ist ständig an multizentrischen Studien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beteiligt und liegt regelmäßig in der Spitzengruppe der eingebrachten Patienten. Aktuelle Projekte sind 1. Der Einsatz eines Oligonucleotids gegen ICAM 1 beim corticosteroid-resistenten M. Crohn **(Dr. Raithel, Dr. Schwab, Dr. Winterkamp)**. 2. Eine eigene Phase III-Studie zu einer speziellen Elementardiät mit Aminosalizylsäure gegen Corticosteroide mit Aminosalizylsäure **(Dr. Raithel, Dr. Schwab)**. 3. Untersuchungen zu Surrogatparametern, die in einer Kolonlavage (IgE, eosinophiles Peptid u.a.) die entzündliche Aktivität im Darm widerspiegeln **(Dr. Raithel, Dr. Schwab, Dr. Winterkamp, Dr. Klein)**. 4. Die Rolle des Eosinophilen in der Pathogenese der Darmentzündung mit neu entwickelten Biopsie-Kultursystemen **(Dr. Raithel, Dr. Winterkamp, Dr. Schwab)**. Die funktionelle Gewebediagnostik ist somit ein wichtiger Arbeitsschwerpunkt. Neu hinzugekommen ist die molekulare Entwicklung der kollagenen Colitis **(Dr. Schwab, Dr. Raithel, Prof. Schuppan)**. Auf dem Gebiet der Nahrungsmittelallergie wurden Verfahren entwickelt, die eine Stufendiagnostik einer Nahrungsmittelallergie bis hin zur Identifizierung auf molekularer Ebene erlauben **(Dr. Raithel, Dr. Schwab)**.

**Sprue/Coeliakie**. Ein neuer Forschungsschwerpunkt ist der Pathomechanismus der Sprue/Coeliakie **(Prof. Schuppan)**. Größere epidemiologische Studien zur oralen Toleranz gegen das von **Prof. Schuppan und Dr. Dieterich** entdeckte Autoantigen (Gewebstransglutaminase) explorieren die Rolle der Gewebetransglutaminase bei Sprue/Zoeliakie und Dermatitis herpetiformis. Die Entwicklung neuer diagnostischer Tests und die Induktion einer oralen Toleranz werden in multinational angelegten Studien untersucht.

**Pankreas. Priv.-Doz. Dr. Schneider** koordiniert unter Mitarbeit von **Dr. Farnbacher** eine nationale multizentrische Studie zur interventionellen Therapie bei chronischer Pankreatitis, unterstützt durch die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Die fäkale Elastase ist ein etablierter Parameter in der Diagnostik der exokrinen Pankreasinsuffizienz. **Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Fischer** und **Dr. Wehler** optimieren das Testverfahren. Eine klinische Studie untersucht die frühe prognostische Aussage der Pankreaselastase 1 im Serum für die post-ERCP-Pankreatitis **(Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Fischer, Dr. Wehler, Dr. Rabenstein)** und zur Selektion einer stationären Überwachung von Patienten nach endoskopischer retrograder Cholangio-Pankreaticographie (ERCP). Prospektiv wird die Wirksamkeit von Gemcitabine in der palliativen Therapie des inoperablen Pankreaskarzinoms ermittelt **(Priv.-Doz.Dr. Schneider, Dr. Wehler, Dr. Wein, Dr. Riedel)**. Die Effekte von Röntgen-Kontrastmittel auf epitheliale Zellen des pankreatikobiliären Systems werden an Zellkulturen untersucht **(Priv.-Doz.Dr. Schneider, Dr. Wehler).**

**Gastroenterologische Onkologie**. Hier wurden in den letzten Jahren multimodale Therapiekonzepte entwickelt. Die seit 1995 bestehenden Arbeitsgruppe unter Leitung von **Dr. Wein (Dr. Riedel, Dr. Annette Galland, Dr. Brückl, Dr. Dipl. Pharm. Hanke, Dr. Sabine Lampert)** optimiert Therapiekonzepte durch sequenziell logisch aufeinander folgende klinische Studien. Die Mikrosatelliteninstabilität stellt einen wichtigen molekulargenetischen Faktor bei der Diagnose und Prognose gastrointestinaler Tumore dar und ist ein Schwerpunkt der Forschungsaktivität **(Dr. Brückl)**.

Unter Nutzung des Erlanger Registers für Kolonpolypen werden Onkogene von Kolonadenomen und -karzinomen untersucht, um Risikostratifikationen für Studien und Surrogatmerkmale zur Prävention zu entwickeln **(Dr. Brückl, Priv.-Doz. Dr. Nusko)**. Dies findet in enger Vernetzung mit einer prospektiv randomisierten multizentrischen Studie bei Kolonkarzinompatienten im Stadium UICC III statt, in der eine adjuvante Therapie mit 5-Fluorouracil über 24 Stunden und Folinsäure gegen einen Kontrollarm auf der Grundlage einer qualitätsgesicherten operativen Behandlung geprüft wird **(Dr. Wein, Dr. Riedel)**. Weitere klinische Studien werden zur Zweitbehandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms durchgeführt **(Dr. Wein, Dr. Riedel)**. Eine Phase II-Studie zur Chemotherapie des inoperablen Pankreaskarzinoms mit Gemcitabine gegenüber Gemcitabine, 5-Fluorouracil und Folinsäure ist anfang des Jahres aktiviert worden **(Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Wehler, Dr. Wein, Dr. Riedel)**.

## Clinical and Experimental Gastroenterology (Pathogenesis and Healing of Peptic Ulcers, Chronic Inflammatory Bowel Diseases, Food Allergy, Sprue/Coeliac Disease, Pancreatitis, Oncology)

These groups are interested in acute and chronic infection and inflammation of the gastrointestinal tract and the pancreas as well as in gastrointestinal oncology. Projects embrace molecular biology, immunology, functional studies and clinical trials (see list of published papers for an overview).

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. R. Boismenu, Dept. of Immunology, Scripps Res. Institute, La Jolla, CA.

Prof. T. Brzozowski, Institut für Physiologie, Krakau, Polen.

Prof. A. Ferguson, Dept. of Medicine, Western General Hospital, Univ. of Edinburgh.

Prof. Ghiara, Institut für Mikrobiologie, Siena, Italien.

Prof. Gonzaga Vaz Coelho, Universitätsklinik Belo Horizonte, Brasilien.

Dr. S. Karpati, Dept. of Dermatology, Semmelweiss Univ, Budapest.

Prof. M. Mäki, Dept. of Medical Technology, Univ. of Tampere, Finland.

Prof. Mégraud, Mikrobiologisches Institut, Bordeaux, Frankreich.

Prof. T. Reunala, Dept. Dermatology, Univ. of Helsinki.

Dr. U. Volta, Dept. of Internal Medicine, Policlinico S. Orsola, Univ. of Bologna, Bologna, Italien.

Prof. Wright, ICRF London und Pathol. Institut des Hammersmith Hospitals, London, GB.

Dr. Yagi, Fa. R & D System, Hyogo, Japan.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigators Prof. Hahn/Dr. Konturek*
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung des BMBF (Teilprojekt A3)
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung des BMBF (Forschungsstipendium für Dr. Wolfgang Brückl 1997-1998).

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Schuppan*
Deutsche Forschungsgemeinschaft "Rolle der Transglutaminase (tTG) und tTG-spezifischer Antikörper in Pathogenese und Diagnostik der Zöliakie/Sprue und anderer Autoimmunerkrankungen" (Schu 646/11-1).

*Projektleiter/Principal Investigators Dr. Fischer/Priv.-Doz. Dr. Schneider*
ELAN-Fonds am Universitätsklinikum "Elastase-1 im Serum zur Früherkennung einer akuten Pankreatitis nach ERCP", Az.98.07.32.1

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. Raithel*
Wilhelm Sander - Stiftung: Charakterisierung des Mukosa-Histamingehaltes und der Histamin-Abbaukapazität bei Personen mit kolorektalen Polypen als Beitrag zur Adenom-Karzinom-Sequenz (92.075.1 und 92.075.2).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Ernst H., Sliwowski K., Hahn E.G. (1996). Mucosal irritation, adaptive cytoprotection, and adaptation to topical ammonia in the rat stomach. Scand. J. Gastroenterol. 31:837-846.

Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Pajdo R., Bielanski W., Brzozowska W., Stachura J., Hahn E.G. (1997). The role of melatonin and L-tryptophan in prevention of acute gastric lesions induced by stress, ethanol, ischemia, and aspirin. J. Pineal. Res. 23:79-89.

Brzozowski T., Konturek P.C., Konturek S.J., Brzozowska I., Kwiecien S., Hahn E.G. (1998). Involvement of ornithine decarboxylase and polyamines in epidermal growth factor-induced recovery of gastric mucosa from gastric lesions provoked by stress. Reg. Peptides 74:73-84.

Dieterich W., Ehnis T., Bauer M., Volta A., Donner P., Riecken E.O., Schuppan D. (1997). Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of coeliac disease. Nature Med. 3: 797-801.

Dieterich W., Laag E., Schöpper H., Volta U., Ferguson A., Gillet H., Riecken E.O., Schuppan D. (1998). Autoantibodies to tissue transglutaminase as predictors of coeliac disease. Gastroenterology 115: 1317-1321.

Ernst H., Konturek P.C., Hahn E.G., Brzozowski T., Konturek S.J. (1996). Acceleration of wound healing in gastric ulcers by local injection of neutralising antibody to transfoming growth factor b1. Gut 39:172-175.

Konturek P.C., Ernst H., Brzozowski T., Ihlm A., Hahn E.G., Konturek S.J. (1996). Expression of epidermal growth factor and transfoming growth factor alpha after exposure of rat gastric mucosa to stress. Scand. J. Gastroenterol. 31:209-216.

Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J., Ernst H., Drozdowicz D., Pajdo R., Hahn E.G. (1997). Expression of epidermal growth factor and transfoming growth factor alpha during ulcer healing. Time sequence study. Scand. J. Gastroenterol. 32: 6-15.

Konturek P.C., Ernst H., Konturek S.J., Bobrzynski A.J., Faller G., Klingler C., Hahn E.G. (1997). Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of Helicobacter pylori. Gut 40:463-469.

Konturek P.C., Konturek S.J., Majka J., Zembala M., Hahn E.G. (1997). Melatonin affords protection against gastric lesions induced by ischemia-reperfusion possibly due to its antioxidant and mucosal microcirculatory effects. Eur. J. Pharmacol. 322:73-77.

Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J., Elia G., Wright N., Sliwowski Z., Thim L., Hahn E.G. (1997). Role of spasmolytic polypeptide in healing of stress-induced gastric lesions in rats. Reg. Peptides 68:71-79.

Konturek P.C., Brzozowski T., Pierzchalski P., Kwiecien S., Pajdo R., Hahn E.G., Konturek S.J. (1998). Activation of genes for spasmolytic peptide, transforming growth factor alpha and for cyclooxygenase COX-1 and COX-2 during gastric adaptation to aspirin damage in rats. Aliment. Pharmacol. Ther. 12:767-777.

Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J., Taut A., Kwiecien S., Pajdo R., Sliwowski Z., Hahn E.G. (1998). Bacterial lipopolysaccharide protects gastric mucosa against acute injury in rats by activation of genes for cyclooxygenases and endogenous prostaglandins. Digestion 59:284-297.

Konturek P.C., Brzozowski T., Sliwowski Z., Pajdo R., Stachura J., Hahn E.G., Konturek S.J. (1998). Involvement of nitric oxide and prostaglandins in gastroprotection induced by bacterial lipopolysaccharide. Scand. J. Gastroenterol. 33:691-700.

Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J., Taut A., Sliwowski Z., Stachura J., Hahn E.G. (1998). Activation of genes for growth factors and cyclooxygenases in rat gastric mucosa during recovery from stress damage. Europ. J. Pharmacol. 342:55-65.

Raithel M., Ulrich P., Hochberger J., Hahn E.G. (1998). Measurement of gut diamine oxidase activity: diamine oxidase as a new biologic marker of colorectal proliferation? Ann. N.Y. Acad. Sci. 859: 258 - 261

Raithel M., Ulrich P., Keymling J., Hahn E.G. (1998). Analysis and topographical distribution of gut diamine oxidase activity in patients with food allergy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 859: 261 - 264

Schwab D., Raithel M., Hahn E.G. (1998). Evidence of mast cell activation in collagenous colitis. Inflammation Res. 47 Suppl. 1: S64-S65.

Schuppan D., Dieterich W., Riecken E.O. (1998). Exposing gliadin as a tasty food for lymphocytes. Nature Med. 4: 666-667.

**Patent / Patent**

Schuppan D., Dieterich W. "Immunological process for detecting antibodies directed against tissue transglutaminase (tTG), use of tTG in diagnosis and therapy control, and oral pharmaceutical agent containing tTG". Weltweit (1997) PCT/EP97/03740, BRD Az. 196 30 557 (1996).

## Diagnostische und interventionelle bildgebende Verfahren in der Gastroenterologie und Hepatologie (Endoskopie, Ultraschall)

**Endoskopie.** Besonderes Interesse gilt der medizintechnischen Forschung und Entwicklung auf dem Feld der gastroenterologischen Endoskopie und verwandter Techniken (Färbetechniken, Laser, thermische Verfahren, photodynamische Technik, Ballondilatation, Endoprothesen, Ableitungsverfahren, Steinbehandlung, Blutstillung, Varizenligatur). Neue Verfahren wurden in den Arbeitsgruppen **Prof. Ell, Priv.-Doz. Dr.**

**Schneider, Priv.-Doz. Dr. Hochberger, Priv.-Doz. Dr. Mühldorfer, Dr. Mayinger, Dr. Rabenstein** untersucht und neu entwickelt (Laserlithotripsie mit Gewebserkennung, photodynamische Therapie, Multiligatur von Ösophagusvarizen, Biosimulator für endoskopische Verfahren [zusammen mit der chirurgischen Klinik]). Folgende klinische Studien wurden durchgeführt: Deutsche Ulcusstudien I und II, **Prof. Ell**; Therapie der Achalasie mit verschiedenen Dilatatonstechniken, Biopsie von Magenpolypen, Motilität bei Sklerodermie, **Priv.-Doz. Dr. Mühldorfer**; Vergleich von Gallengangsendoprothesen, Vergleich von Ösophagusprothesen, Laserlithotripsie mit Gewebeerkennung, **Priv.-Doz. Dr. Hochberger**; retrospektive Studie bei über 3500 endoskopischen Papillotomien, prospektive Studie zu Ergebnissen und Komplikationen von endoskopischen Papillotomietechniken und ERCP, **Dr. Rabenstein**; bundesweite Studie zur Qualitätssicherung der ambulanten endoskopischen retrograden Cholangio-Pankreatikographie [ERCP] und Papillotomie [EPT], **Prof. Hahn**; vergleichende Prüfung von Einmalendoskopen, **Dr. Mayinger**. Das weltweit größte *Erlanger Register für Colonpolypen* hat prospektiv über 20 000 Polypen untersucht, um Präventionsstrategien und endoskopische Nachsorgerichtlinien zu entwickeln (**Priv.Doz. Dr. Nusko, Prof. Hahn**). Es wurde eine prospektive, offene Studie zur photodynamischen Therapie des Frühkarzinoms in Ösophagus und im Magen sowie zur photodynamischen Ablation der schweren Dysplasie im Barrett-Ösophagus durchgeführt (**Prof. Ell, Priv.-Doz. Dr. Gossner**).

**Ultraschall.** Die Charakterisierung von soliden Leberrundherden mittels nicht invasiver Maßnahmen soll zur Vermeidung unnötiger Eingriffe beitragen. **Dr. Deike Strobel** und **Priv.-Doz. Dr. Becker** beschäftigen sich mit der Differenzierung solider Leberrundherde mittels Harmonischer Bildgebung und der Sonographie in Kombination mit Echosignalverstärkern (sog. Ultraschall-Kontrastmitteln).

Die Farbduplexsonographie fokaler Schilddrüsenveränderungen ergab bei fokalen Autonomien, dass diese sehr sicher von regressiven Knoten unterscheidbar waren. Laufende Untersuchungen sollen klären, ob malignomverdächtige Knoten von den häufigen, gutartigen Knoten unterschieden werden können (**Priv.-Doz. Dr. Becker**).

Bei Vorliegen von Lebermetastasen solider Karzinome aus dem GI-Trakt kommt es zu Veränderungen der Hämodynamik in der Leber. **Dr. Susanne Krüger** und **Priv.-Doz. Dr. Becker** untersuchen dieses Verfahren zur Früherkennung von Lebermetastasen. Möglicherweise bestehen zwischen Patienten mit gesunder Leber und solchen mit Lebermetastasen signifikante Unterschiede in der Durchblutung.

Die Behandlung von Lebertumoren mit Ethanolinjektion ist ein etabliertes Verfahren. **Priv.-Doz. Dr. Becker** und **Dr. Hänsler** untersuchen an in-vitro und in-vivo-Modellen sowie im Rahmen individueller Heilversuche, ob durch die sonographisch kontrollierte perkutan applizierte Hochfrequenzthermotherapie eine effektivere und schonendere Behandlung möglich ist. Bei diffusen Lebererkrankungen jeder Genese kommt es zu veränderten dopplersonographisch ableitbaren Flußsignalen der Lebergefäße. **Priv.-Doz. Dr. Becker** und **Dr. T. Bernatik** prüfen, inwieweit bei der chronischen Hepatitis eine Aussage über den Fibrosegrad im Vergleich zur Graduierung nach Ludwig getroffen werden kann.

## Diagnostic and Therapeutic Imaging Procedures in Gastroenterology and Hepatology (Endoscopy, Ultrasound)

Endoscopy and ultrasound are among the most distinguished areas of expertise in this Department. Most of modern techniques in these clinical disciplines were developed or validated here. The interest has distinctly shifted to interventional techniques as applied by endoscopy and/or ultrasound guidance (see list of published papers for an overview).

**Kooperationen / Collaborations**

ATL Ultrasound Systems, Bothell, WA, USA.

Prof. Costamagna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rom, Italien.

Prof. M. Cremer, Université Libre, Hôpital Erasme, Brüssel, Belgien.

Dr. Kocorek, Virginia Mason Center, Seattle, USA).

Siemens Medical Systems, Ultrasound Group, Issaquah, WA, USA.

Mallinckrodt Corp., St. Louis, MO, USA.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. med. D. Becker*
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, Erlangen (Doppler-Perfusion-Index)
Hans-Würfel-Stiftung, Bamberg (Hochfrequenzthermotherapie von Lebertumoren).

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. Hochberger*
Wilhelm-Sander-Stiftung "Entwicklung eines frequenzverdoppelten Doppelpuls-Nd-YAG-Lasers zur Fragmentation von Gallen-, Harnleiter und Speichelsteinen"

*Projektleiter/Principal Investigators Dr. Rabenstein/Priv.-Doz. Dr. Schneider*
ELAN-Fonds des Universitätsklinikums "Qualitätssicherung bei ERCP". Az. 98.07.31.1

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. Nusko*
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung, Erlangen: Kosten-Nutzen-Analyse risikoadaptierter Nachsorgestrategien bei Patienten mit kolorektalen Adenomen zur Optimierung der Untersuchungsintervalle.

*Projektleiter/Principal Investigators Prof. Dr. Ell / Priv.-Doz. Dr. Gossner:*
Wilhelm-Sander-Stiftung "Photodynamische Therapie" (Nr. 94.043.1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Becker, D., Bair H. J., Becker W., Gunter E., Lohner W., Lerch S., Hahn E. G. (1997) Thyroid autonomy with color-coded image-directed Doppler sonography: internal hypervascularization for the recognition of autonomous adenomas. J. Clin. Ultrasound. 25: 63-69.

Becker, D., Gunter, E., Strauss, R., Cidlinsky, K., Tomandl, B., Kalden, N. D., Neureiter, D., Lang, W., Hahn, E. G. (1997). Color Doppler imaging versus phlebography in the diagnosis of deep leg and pelvic vein thrombosis. J. Ultrasound. Med. 16: 31-37.

Becker, D., Strauss, R., Guenter, E., Neureiter, D., Cidlinsky, K., Tomandl, B., Lang, W., Hahn, E. (1997). Follow-up of deep leg and pelvic vein thrombosis during lysis therapy with color Doppler imaging. J. Vasc. Invest. 3: 11-16.

Becker, D., Strobel, D., Tomandl, B., Hahn, E. G. (1998). Color Doppler imaging in the detection of deep leg and pelvic vein thrombosis. Med. Imaging 8: 8-10.

Feigl T., Völklein B., Iro H., Ell C., Schneider T. (1996). Biophysical effects of high-energy pulsed ultrasound on human cells. Ultrasound in Med & Biol 22: 1267-1275.

Ell C., Rabenstein T., Schneider H.T., Ruppert T., Nicklas M., Bulling D. (1998). Safety and efficacy of pancreatic sphincterotomy in chronic pancreatitis. Gastrointest. Endosc. 48: 244-249.

Ell C., Gossner L.. May A., Schneider H.T., Hahn E.G., Stolte M., Sroka R. (1998). Photodynamic ablation of early cancers of the stomach by means of mTHPC and laser irradiation: preliminary clinical experience. Gut 43:345-349.

Gossner L., Stolte M., Sroka R., Rick K., May A., Hahn E.G., Ell C. (1998). Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus by means of 5-aminolevulinic acid. Gastroenterology 114: 448-55.

Hänsler, J. M., Becker, D., Mueller, W., Neureiter, D., Hahn, E. G. (1998) Sonographically guided percutaneous radio-frequency tissue ablation - in vitro examination on bovine liver. Ultraschall. Med. 19: 59 - 63.

Hochberger J., Bayer J., May A., Mühldorfer S., Maiss J., Hahn E.G., Ell, C (1998). Laser lithotripsy of difficult bile duct stones: results in 60 patients using a rhodamine-6G dye laser with optical stone tissue detection system. Gut 43:823-9

Mühldorfer S.M., Hahn E.G., Ell C. (1996). High- and low-compliance balloon dilators in patients with achalasia: a randomized prospective trial. Gastrointest. Endosc. 44:398-403

Nusko, G., Altendorf-Hofmann, A., Hermanek, P., Ell, Ch. and Hahn, E.G. (1996). Correlation of polypoid lesions in the distal colorectum and proximal colon in asymptomatic screening subjects. Eur J Gastroenterol & Hepatol 8: 351-354.

Nusko, G., Mansmann, U., Altendorf-Hofmann, A., Groitl, H., Wittekind, Ch. and Hahn, E.G. (1997). Risk of invasive carcinoma in colorectal adenomas assessed by histological type, size and site. Int J Colorect Dis 12: 267 - 271

Nusko, G., Mansmann, U., Partzsch, U., Altendorf-Hofmann, A., Groitl, H., Wittekind, Ch., Ell, Ch. and Hahn, E.G. (1997). Invasive carcinoma in colorectal adenomas. Multivariate analysis of patient and adenoma characteristics. Endoscopy 29: 626-631.

Nusko, G., Sachse, R., Mansmann, U., Wittekind, Ch. and Hahn, E.G. (1997). K-ras-2 gene mutations as predictors of metachronous colorectal adenomas. Scand J Gastroenterol 32: 1035 - 1041

Sroka, R., Goßner L., Beyer W., Sassy T., Stocker S., Baumgartner R. (1996). Pharmacokinetics of 5-aminolevulinic acid-induced prophyrins in tumour-bearing mice. J. Photochem. Photobiol. B. Biol. 34: 13-19.

Rabenstein T., Ruppert T., Schneider H.T., Hahn E.G., Ell C. (1997). Benefits and risks of needle-knife papillotomy. Gastrointest. Endosc. 46: 207-211.

Rabenstein T., Schneider H.T., Hahn E.G., Ell C. (1998), and the Erlangen endoscopists of the last 25 years (Classen M., Domschke S., Domschke W., Fleig W. E., Frühmorgen P., Hochberger J., Koch H., Lux G., Matek W., Mühldorfer S., Nusko G., Riemann J. F., Rösch W., Scheubel R., Schmidt H., Schmitt W., Schneider M. U.). 25 Years of Endoscopic Sphincterotomy in Erlangen: Assessment of the Experience in 3498 Patients. Endoscopy 30: 194-201.

Völklein B.A., Schneider H.T., Feigl T., Zenk H., Iro H., Hahn E.G., Ell C. (1997). Proliferation of human tumour cells after high-energy pulsed ultrasound (HEPUS) treatment. Min. Invas. Ther. & Allied Technol.5/6: 379-385.

## Klinische und Experimentelle Hepatologie (Hepatitis, Lithotripsie, Onkologie, Fibrogenese/Fibrolyse)

Forschungsschwerpunkte sind die die antivirale Therapie der chronischen Hepatitis B und C (**Priv.-Doz. Schneider, Prof. Schuppan**) sowie die Therapie der Autoimmunhepatitis (**Prof. Schuppan**). Wir untersuchen die Epidemiologie und Therapieoptimierung der chronischen Hepatitis C **(Dr. Berg, Dr. Bernatik, Dr. Benninger, Dr. Herold, Dr. Deike Strobel, Dr. Wehr),** die Interferon-2a-Therapie der chronischen Hepatitis C-Infektion sowie im Rahmen einer multizentrischen Studie die Sicherheit und Effektivität von Famciclovir bei chronischer Hepatitis B **(Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Peter Berg)**. Die Arbeitsgruppe ist eine der wenigen deutschen Zentren, die bei der internationalen multizentrischen Studie mit einem verzögert freigesetzten Interferon teilnimmt (**Prof. Schuppan, Dr. Jax**).

Die Verfahren der Steinbehandlung (zum Teil am Lehrstuhl entwickelt) wurden prospektiv untersucht (extrakorporale Stoßwellentherapie, **Prof. Ell, Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Benninger, Dr. Rabenstein, Dr. Farnbacher, Dr. Andrea May**; Laserlithotripsie, **Prof. Ell, Priv.-Doz. Dr. Hochberger**; mechanische Lithotripsie, **Priv.-Doz. Dr. Hochberger**; perkutane transhepatische Cholangioskopie mit Lithotripsie, **Priv-Doz. Dr. Hochberger, Dr. May**) sowie die endoskopische Behandlung von Gallengangsstenosen (**Prof. Ell, PD. Dr. Hochberger, Dr. May**). Die prognostische Aussagekraft der Leberfunktion bei Indikation zur Lebertransplantation und als Therapiekontrolle wird untersucht (**Dr. Herold**).
Pathomechanismus und Therapieansätze bei chronischen Leberkrankheiten werden untersucht, um durch bessere Kenntnisse molekularer Pathomechanismen gezielte Therapieverfahren ohne unerwünschte Nebenwirkungen zu entwickeln. Es werden Struktur und Regulation von Bindegewebsproteinen und Zytokinen/Wachstumsfaktoren sowie die zellulären Veränderungen bei der Fibrose analysiert (**Prof. Schuppan, Dr. Deike Strobel**). Es werden Serummarker der Leberfibrose und Mikromethoden für die Quantifizierung von mRNS-Spezies und Proteinen des Kollagenstoffwechsels aus Leberbiopsien etabliert (**Prof. Schuppan, Dr. Heike Schöpper** , IZKF Teilprojekt B18). Tierexperimentell wird die Modulation der Fibrogenese durch Blockade von TGFß und anderen Mediatoren analysiert (**Dr. Deike Strobel**, IZKF Teilprojekt C1). **Prof. Schuppan** verfolgt die Pathobiochemie der Extrazellulärmatrix (EZM) bei Organfibrosen (Leberfibrose) und Tumorwachstum, die Entwicklung molekularer Therapieformen, welche organ- und zellspezifisch angreifen, die Entwicklung und Austestung potentiell antifibrotischer Pharmaka *in vitro* an Leber-Sternzellen sowie *in vivo* im Rattenmodell der sekundär biliären Leberfibrose, die Entwicklung von Serumtests für Matrixproteine sowie von Mikromethoden aus dem Gewebe zur frühen Diagnose und Therapiekontrolle und Therapiestudien mit potentiell antifibrotischen Substanzen.

Beiträge zur Therapie hepatozellulärer Tumoren sind die Kombination von Inhibitoren der Angiogenese und der Matrixmetalloproteinasen mit Tamoxifen und Retinolsäure (**Prof. Schuppan, Dr. Herold**) sowie die Induktion einer anti-Tumor-Zytotoxizität durch adenoviralen oder ballistischen Transfer der für die Moleküle B-7, IL-7 und IL-12 kodierenden Gene *in vitro* und *in vivo* (**Prof. Schuppan, Dr. Wehr**). Mittels Zellkulturen und biliärer Leberfibrose der Ratte werden teils selbst entwickelte (**Prof. Schuppan**) antifibrotische Pharmaka und Pflanzeninhaltsstoffe getestet.

## Clinical and Experimental Hepatology (Hepatitis, Lithotripsy, Oncology, Fibrogenesis/Fibrolysis)

Hepatitis C, the treatment of biliary and pancreatic stone disease by shock waves, primary liver cell carcinoma and the development and dissolution of liver fibrosis are investigated on the level of molecular biology, biochemistry, cell biology, and clinical investigations (see list of published papers for an overview).

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. A. Casini, Dept. of Clinical Pathophysiology, Univ. of Florence, Florenz, Italien.

Dr. J.C. Dent/Dr. F. Gray, Glaxo Hepatitis Res., Greenford, UK.

Prof. A. Geerts, Lab. for Cell Biology and Histology, Free Univ. of Brussels, Belgien.

Prof. G.R. Martin, Fibrogene, South San Francisco, CA, USA.

Prof. S. Milani, Dept. of Clinical Pathophysiology, Univ. of Florence, Florenz, Italien.

Prof. T. Nakamura, Div. of Biochemistry, Osaka Univ. School of Medicine, Osaka, Japan.

Dr. T. Niki, Dept. of Biotechnology, Univ. of Tokio, Japan.

Prof. M. Pinzani, Dept. of Internal Medicine I, Univ. of Florence, Florenz, Italien.

Dr. K. Poelstra, Prof. D.K.F. Meijer, Dept. of Pharmacology and drug targeting, Univ. of Groningen, Niederlande.

Dr. S. Reif, Dept. of Pediatric Gastroenterology, Univ. of Tel-Aviv, Israel.

Prof. B.E.Wang, Capital Institute of Medicine, Beijing Friendship Hospital, Beijing, VR China.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Schuppan*
Deutsche Forschungsgemeinschaft "Morphologie zellulärer Interaktionen in frühen und chronischen Stadien von Leberregeneration und -fibrose" (zus. mit Dr. H. Herbst, Hamburg; He 1330/2-1).
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung des BMBF "Entzündungsprozesse-Genese, Diagnostik und Therapie": "Quantifizierung der Fibrogenese und Fibrolyse in diagnostischen Biopsien: Validierung serologischer Marker der Leberfibrose" (Teilprojekt B18).
ELAN-Fonds des Universitätsklinikums der FAU "Transfektion von Tumoren mit B7- und Interleukin-Genen in vivo zur Erzeugung einer Tumorzytotoxizität" (98.07.28.1).
ELAN-Fonds des Universitätsklinikums der FAU "Einfluß von Retinolsäure, Tamoxifen und verwandten Substanzen auf Wachstum und Invasivität hepatozellulärer Karzinome in vivo und in vitro". (98.07.36.1).
ELAN-Fonds des Universitätsklinikums der FAU: "Mechanismen der Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis C" (98.07.36.1).
Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung des BMBF "Entzündungsprozesse-Genese, Diagnostik und Therapie" "Mechanismen der Fibroseprogression bei chronischer Hepatitis C". BATIIa-Stelle/ 6 Mon.

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. Schneider*
Wilhelm-Sander-Stiftung "Extrakorporale Stoßwellenanwendung in der Gastroenterologie" (89.030.1/2).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Boigk G., Stroedter L., Herbst H., Waldschmidt, J., Riecken E.O., Schuppan D. (1997). Silymarin retards hepatic collagen accumulation in early and advanced biliary fibrosis secondary to bile duct obliteration in the rat. Hepatology 26: 643-649.

Gerling B., Becker M., Waldschmidt J., Schuppan D. (1996). Elevated serum aminoternal procollagen-III-peptide parallels collagen accumulation in rats with secondary biliary fibrosis. J. Hepatol. 25: 79-84.

Gerling B., Becker M., Luck W., Staab D., Schuppan D. (1997). Serum collagen VI predicts liver fibrosis in children with cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 336: 1611-1612.

Herbst H., Wege T., Milani S., Pellegrini G., Orzechowski H.D., Bechstein W.O., Neuhaus P., Gressner A.M., Schuppan D. (1997). Tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and -2 expression in rat and human liver fibrosis. Am. J. Pathol. 150: 1647-1659.

Hochberger J., Tschepe J., Stein R., Helfmann J., Bayer J., Schädel D., Tex S., Ell C., Martus P., Müller G., Hahn E.G. (1996). Frequenzverdoppelter Doppelpuls-Nd-YAG-Laser (FREDDY) für die Lithotripsie von Gallengangsteinen - ein effektiver und kostengünstiger neuer Festkörperlaser mit piezoakustischem Stein-Gewebe-Detektion-System (paSTDS). Lasermedizin 12: 51-57.

Hochberger J., Tschepe J., Stein R., Helfmann J., Bayer J., Schädel D., Tex S.,Müller G., Hahn E.G. (1996). Grundlagenuntersuchung zu einem neuen piezoakustischen Stein-Gewebe-Erkennungs-System (paSTDS) für die 'blinde' Laserlithotripsie von Gallensteinen. Lasermedizin 12: 130 – 134.

Iro H., Benzel W., Zenk. J., Schneider T., Waldfahrer F., Ell C. (1998).

Extracorporeal shock wave Lithotripsy of parotid stones. Ann. Otol. Rhinol Laryngol. 107: 860-864.

Iro H., Völklein B.A., Waldfahrer F., Schneider T., Riedlinger R.E., Zenk J. (1998). Cytotoxic and anti-proliferative effects of high-energy pulsed ultrasound (HEPUS) on human squamous cell carcinoma cells as compared to connective tissue fibroblasts. Eur. Arch. Otorhinolaryngol . 255: 420-426.

Iro H., Zenk J., Hornung J., Schneider Th., Ell C. (1998). Langzeiterfahrungen mit der extrakorporalen piezoelektrischen Stoßwellenbehandlung von Steinen der Glandula parotis. Dtsch. Med. Wschr. 123: 1161-1165.

Niki T., Schuppan D., DeBleser P., Vrijsen R., Marechal M., Beyaert R., Wisse E., Geerts A. (1996). Dexamethasone alters mRNA levels but not synthesis of collagens, fibronectin, or laminin by cultured rat fat storing cells. Hepatology 23, 1673-1681.

Niki T., DeBleser P., Rombouts C., Schuppan D., Yoshida M., Gabbiani G., Geerts A. (1998). Trichostatin A suppresses procollagen synthesis and blunts induction of fibrogenesis by TGF-b1 in hepatic stellate cells. Hepatology 29: 858-867.

Schneider H.T., May A., Benninger J., Rabenstein T., Hahn E.G., Katalinic A., Ell C. (1996). Technischer und klinischer Erfolg der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie bei Pankreasgangsteinen. Med. Klinik 91: 66-71.

Schneider H.T., Schell E., Wenzel F., Benninger J., Rabenstein T., Flügel H., Katalinic A., Hahn E.G., Ell C. (1998). Wandel und Akzeptanz operativer und nichtinvasiver Therapieverfahren bei Cholezystolithiasis. Med.. Klinik 93: 457-62.

Schuppan D., Schmid M., Somasundaram R., Ackermann R., Nakamura T., Rühl M., Riecken E.O. (1998). Collagens in the liver extracellular matrix bind hepatocyte growth factor (HGF). Gastroenterology 114: 139-152.

Schuppan D., Cramer T., Bauer M., Strefeld T., Hahn E.G., Herbst H. (1998). Hepatocytes as a source of collagen type XVIII-endostatin. Lancet 352: 879-880.

**Patent / Patent**

Poelstra, K., Beljaars L., Meijer D.K.F., Schuppan D. "Peptide carrier devices for stellate cells and other cell types involved in chronic inflammatory and fibrotic disorders". PCT/NL98/00579 Weltweit (1998).

## Klinische und Experimentelle Endokrinologie, Diabetologie und Ernährungsmedizin

**Endokrinologie, Stoffwechsel, Diabetes und Ernährung.** Prof. Hensen bearbeitete folgende Themen: Regulation von Salz- und Wasserhaushalt, Hochdruck (**Dr. Seifarth**), Molekulare Pathogenese der Nebennierentumoren (**Dr. Pavel, Dr. Sachse, Dr. Rico, Dr. Shao**), Hypophyseninsuffizienz (**Dr. Seifarth, Dr. Pavel**), Untersuchung von Vasopressin-Antagonisten (**Dr. Pavel**), Hormonersatztherapie (**Dr. Harsch**), Verbesserung der Behandlung von Diabetikern (**Dr. Harsch**), Neuroendokrine Tumoren (**Dr. Pavel**), Neuroendokrine Tumoren (**Dr. Pavel**), Wachstumshormonsubstitution bei Wachstumshormonmangel des Erwachsenen (**Dr. Pavel**).

## Clinical and Experimental Endocrinology, Diabetes and Nutrition

Water and electrolyte balance and endocrine tumors were the focus of this group (see list of published papers for an overview)

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Hensen*
Johannes und Frieda Marohn Stiftung der FAU "Natriuretische Hyponatriämien nach Operationen im Sellabereich" (Hen/94) (zusammen mit M. Buchfelder und R. Fahlbusch).
Deutsche Forschungsgemeinschaft "Pathogenese von Nebennierentumoren" ( He 1472/9-1).
Wilhelm-Sander-Stiftung "Molekulare Charakterisierung der Genmutationen im CYP21B Gen bei kongenitaler adrenaler Hyperplasie - Entwicklung eines Screening-Verfahrens" ( 94.010).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Hensen J., Haenelt M., and Gross P. (1996). Lithium induced polyuria and renal vasopressin receptor density. Nephrol. Dial. Transplant. 11: 622-627.

Hensen J., Seufferlein T., and Oelkers W. (1997). Atherosclerosis, aortic stenosis and sudden onset central diabetes insipidus. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 105: 227-233.

Honegger J., Fahlbusch R., Bornemann A., Hensen J., Buchfelder M., Müller M., and Nomikos P. (1997). Lymphocytic and granulomatous hypophysitis: Experience with nine cases. Neurosurgery 40: 713-722.

Kopf D., Bockisch A., Steinert H., Hahn K., Beyer J., Neumann H. P. H., Hensen J., and Lehnert H. (1997). Octreotide scintigraphy and catecholamine response to an octreotide challenge in malignant phaeochromocytoma. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 46: 39-44.

Kruger C., Hoper K., Weissortel R., Hensen J., and Dörr H. G. (1996). Value of direct measurement of active renin concentrations in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Eur. J. Pediatr. 155: 10-61.

Noske W., Hensen J., and Wiederholt M. (1997). Endothelin-like immunoreactivity in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and cataract. Graefes Arch. Clin. Exp . Ophthalmol. 235: 9-2.

Sachse R., Shao X. J., Rico A., Finckh U., Rolfs A., Reincke M., and Hensen J. (1997). Absence of angiotensin II type 1 receptor gene mutations in human adrenal tumors. Eur. J. Endocrinol. 137: 262-266.

Seegenschmiedt M. H., Keilholz L., Becker W., Gusek G., Naumann G. O. H., Wolf F., Hensen J., and Sauer R. (1997). Radiotherapy for severe, progressive thyroid-associated ophthalmo-pathy: Long-term results with comparison of scoring systems. Front. Radiat. Ther. Oncol. 30: 218-228.

## Klinische und Experimentelle Pneumologie (einschließlich Schlafapnoe), Infektiologie, internistische Intensivmedizin

**Pneumologie.** Forschungsschwerpunkte sind die Pathophysiologie und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen (**Dr. Ficker, Dr. Wiest, Dr. Lehnert**) mit mehreren klinischen Studien (Diabetes Typ 2, SPECT-Untersuchungen der Hirndurchblutung, Entwicklung und Vergleich neuer Masken mit individueller Anpassung der endexspiratorischen Drucks zur Therapie des Schlafapnoe-Syndroms). Weitere Schwerpunkte klinischer Forschung sind das Bronchialkarzinom (**Dr. Ficker**), die Mukoviszidose (**Dr. Haas, Dr. Seige, Dr. Pietzker**) sowie die Validierung molekularer Testverfahren für die Diagnose von Infektionen der Lunge und Atemwege (**Dr. Müller, Dr. Strauß, Dr. Pietzker**). Funktionen (Mediatorsynthese) von Alveolarmakrophagen werden in der bronchoalveolären Lavage in vitro untersucht, um die Wirkung von Ozon zu definieren (**Dr. Claudia Ernst**).
**Infektiologie.** Es werden Diagnostik und Therapie schwerer respiratorpflichtiger Pneumonien untersucht (**Dr. Müller, Dr. Strauß**) und die Bronchoskopie für therapeutische Entscheidungen prospektiv geprüft (**Dr. Müller, Dr. Strauß**). Verschiedene Antibiotika-Kombinationen bei Pneumonien werden klinisch geprüft (**Dr. Strauß, Dr. Müller, Dr. Pieztker**).
**Intensivmedizin.** Schwerpunkt ist die prognostische Relevanz diagnostischer Maßnahmen (**Dr. Strauß, Dr. Ehler, Dr. Müller**). Die Inzidenz affektiver Störungen und eines posttraumatischen Stressyndroms nach intensivmedizinischer Behandlung, Prognosefaktoren bei Intensivpatienten mit verschiedenen chronischen Erkrankungen, sowie die Bedeutung von im Serum nachweisbaren Markern aus Nervenzellen für die neurologische Prognose nach zerebraler Hypoxie werden prospektiv evaluiert.

## Clinical and Experimental Lung Diseases (including Sleep Apnoea), Infectious Diseases, Intensive Care

The sections of lung diseases, infectious diseases and intensive care are closely connected. Research focus is on sleep apnoea, utility of bronchioalveolar lavage, early and specific diagnosis of the infectious agent in severe pneumonia by polymerase chain reaction and validation of prognostic scores in intensive care . (See list of published papers for an overview).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. P. Escourrou, Hopital Antoine Beclere, 92141 Clarmant, Frankreich

Prof. W. de Backer, University Hospital Antwerp, Belgien

Prof. J. Hedner, University of Göteborg, Schweden

Prof. J. Krieger, Clinique Neurologique, Hospitaux Universitaire des Strasbourg, Frankreich

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. Ficker*
Wilhelm-Sander-Stiftung "Studien zur Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms". (90.009.1, 90.009.2 und 90.009.3).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Becker D., Strauss R., Günter E., Neureiter D., Cidlinsky K., Tomandl B., Lang W., Hahn E.G. (1997). Follow up of deep leg and pelvic vein thrombosis during lysis theray with color doppler imaging. J. Vasc. Invest. 3: 11-16

Brückl W.M., Ficker J.H., Wiest G.H., Hahn E.G. (1998). Mikrosatelliteninstabilität in Bronchialkarzinomen. Ein molekulargenetischer Aspekt der Tumorentstehung und Therapie. Atemw.-Lungenkrkh. 24: 198-204

Ficker, J.H., Dertinger, S.H., Siegfried, W., König, H.J., Pentz, M., Sailer, D., Katalinic, A., and Hahn E.G. (1998). Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. Eur. Respir. J 11, 14-19.

Ficker J.H., Feistel H., Möller C., Dertinger S.H., Siegfried W., Hahn E.G. (1997). Veränderungen der regionalen ZNS-Perfusion beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom: Erste SPECT-Untersuchungen mit nächtlich injiziertem Tc-99m-HMPAO. Pneumologie 51: 926-930

Ficker J.H., Müller D., Wiest G.H., Lehnert G., Dertinger S.H., Katalinic A., Hahn E.G. (1997). Nasale CPAP-Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mit exspiratorischer Druckreduktion: Eine prospektive randomisierte Untersuchung

zur Akzeptanz der Behandlung während der Therapieeinleitung. Pneumologie 51:586-591.

Ficker J.H., Wiest G.H., Lehnert G., Fischer C.J., Katalinic A., Hahn E.G. (1997). "Auto-CPAP"-Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms: Eine prospektive randomisierte Untersuchung während der Therapieeinleitung. Dtsch. Med. Wochenschr. 48:1482-1488.

Ficker, J.H., Wiest, G.H., Lehnert, G., Wiest, B., and Hahn, E.G. (1998). Evaluation of an auto-CPAP device for treatment of obstructive sleep apnoea. Thorax 53: 643-648

Ficker J.H., Wiest G.H., Lehnert G., and Hahn E.G. (1998). "Auto-CPAP"-Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. Auf dem Weg zu einem "intelligenten" CPAP-Gerät- Atemw.-Lungenkrkh. 24: 103-109

Harrer T., Schwab J., Struff W.G., Schmitt M., Ficker J.H., Rödl W., Parsch H., Kalden J.R., Gramatzki M. (1998) Intralymphatic Interleukin-2 in Combination with Zidovudine for the Therapy of Patients with AIDS. Infection 26: 368-374

Wiest, G.H., Ficker, J.H., Lehnert, G., and Hahn, E.G. (1998). Sekundäres osbtruktives Schlaf-apnoesyndrom bei Trachealstenose und beidseitiger Recurrensparese: erfolgreiche Behandlung durch nCPAP-Therapie. Dtsch. Med. Wochenschr. 123, 522-526.

## Naturheilverfahren und Komplementärmedizin

Naturheilverfahren (NHV, Schwerpunkte Phytotherapie und Hydrotherapie) und Komplementärmedizin (KM, Schwerpunkte Traditionelle Chinesische Medizin mit Akupunktur und Homöopathie) sind Gegenstand unserer Forschung. Therapiekonzepte von NHV und KM, für die bisher kein Wirkungsnachweis besteht, wurden wissenschaftlich bei chronischen Erkrankungen auf ihre Wirksamkeit untersucht (funktionelles Darmsyndrom [Colon irritabile], Dyspepsie, M. Crohn, Asthma bronchiale). Epidemiologische Untersuchungen (Pinus-Studie, Hope-Studie, UNIKAT-Studie, DCCV-Studie) wurden durchgeführt.

## Physical Therapy and Complementary Medicine

Research in Complementary Medicine is a somewhat unconventional focus in an Academic Department of medicine, but very much in demand. We have developed a research group to evaluate popular, but unproven therapeutic systems including physical therapy, acupuncture, traditional chinese medicine, traditional german medicine and phytotherapy. Our goal is evidence based complementary medicine (see list of published papers for an overview).

**Kooperationen / Collaborations**

Fr. Dr. Ausfeld-Hafter, Dr. Thurneysen, Dr. Beck, Dr. Heusser. KIKOM, Kollegiale Instanz für Komplementärmedizin. Universität Bern, Schweiz.

Prof. Dr. E. Ernst, Department of Complementary Medicine, University of Exeter, GB.

Fr. Dr. Univ-Doz. Dr. V. Fialka, Physikalische Therapie, Universität Wien, Österreich.

Prof. Dr. A. F. Furnham, Department of Psychology, University College of London, GB.

Dr. D. Reilly, Glasgow Homeopathic Hospital, Academic Department, Glasgow. Schottland.Prof. Dr. med. Saller, Abteilung für Naturheilverfahren, Universitätsspital Zürich, Schweiz.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Hahn*
Ruth- und Klaus-Bahlsen-Stiftung (Aufbau einer poliklinischen Sprechstunde für Naturheilverfahren und Komplementärmedizin).
Theo und Friedl Schöller Stiftung (Aufbau der Arbeitsgruppe für Naturheilverfahren und Komplementärmedizin).
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft Forschung und Technologie (BMBF) "Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, prospektive Studie zum Nachweis der therapeutischen Wirksamkeit von Curcuma xanthorrhiza und Fumaria officinalis bei Patienten mit funktionellen Darmstörungen" (Projekt 01 KT 9415).
European Union Commission of the European Communities. Directorate General XII - Medical Research . "Constraints Analysis" in Homeopathic Medicine in Europe.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Hentschel C., Kohnen R., Hauser G., Lindner M., Ernst E., Hahn E.G. (1996). Komplementärmedizin heute: Sachorientiert oder Irrational? Dtsch. Med. Wschr. 50 (121):1553-1560.

Hentschel C., Lindner M., Brinkhaus B., Nagel M., Kohnen R., Hahn E.G. ICD-Diagnosen in einer naturheilkundlichen universitären poliklinischen Sprechstunde (1996). Versicherungsmedizin 4:129-133.

Hentschel C., Kohnen R., Hauser G., Lindner M., Ernst E., Hahn E.G. (1996). Complementary Medicine Today: Patient Decision for Physician or Magician? European J of Physical Medicine and Rehabilitation 5:144-150.

Joos S., Schott C., Zou H. Daniel V., Martin E. (1997). Akupunktur - Immunlogische Effekte bei der Behandlung des allergischen Asthma bronchiale. Allergologie 20:63-68.

Nagel M.R., Hentschel C., Schwenk M., Lindner M., Hahn E.G. (1996). Das Heubad - Tradition, Anwendung und Stand der Forschung. Perfusion 9:411-415.

## Übergreifende Themen (Molekulare Biologie der extrazellulären Matrix, Klinische Pharmakologie, Klinikkommunikation, Telemedizin, Qualitätssicherung)

**Molekulare Biologie der extrazellulären Matrix (EZM).** Die Arbeitsgruppe **Prof. Schuppan (Dr. Bauer, Dr. Dietrich, Dr. Schöpper, Dr. Bork)** untersucht die Biochemie der EZM, die Wechselwirkung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen mit Molekülen der EZM, die Modulation ihrer biologischen Aktivitäten durch EZM-Peptide, die zeitliche und räumliche Expression von Wachstumsfaktoren/Zytokinen, ihren Rezeptoren, von Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und ihren physiologischen Inhibitoren (TIMPs). Untersuchungen zum Angiogenese-Inhibitor Endostatin ergänzt diese Gruppe von Projekten (**Dr. Bork**).

**Klinische Pharmakologie.** Die Erfassung und Analyse unerwünschter Arzneimittelwirkungen in der Inneren Medizin sowie die Pharmakokinetik von Idebenon und Ibuprofen bei leberinsuffizienten Patienten standen in Zusammarbeit mit dem Zentrallboratorium Deutscher Apotheker und dem Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie im Mittelpunkt (**Priv.-Doz. Dr. Schneider, Dr. Dormann, Dr. Herold**).

**Klinikkommunikation, Telemedizin.** Unter der Koordination von **Prof. Hahn** mit **Dr. Keymling** und **Dr. Rabenstein** erfolgte die Bedarfsanalyse, Beschaffung und Weiterentwicklung eines zeitgemäßen Befundungs- und Archivierungssystems für die bildgebende Diagnostik (Endoskopie) unter

Einbeziehung wirtschaftlich relevanter Daten (Leistungserfassung, Materialwirtschaft). Die Eignung ultraschneller Datennetze zur digitalen Befundübermittlung und Qualitätssicherung bei der Endoskopie wurde im Rahmen eines geförderten Projektes (Regionales Testbed Bayern) überprüft (**Dipl. Inf. Birgit Kraus, Dr. Rabenstein, Dr. Keymling**). Dies wird in einem erweiteten Projekt (Gigabit-Projekt zur schnellen digitalen Übertragung von Bewegtbildern) seit 1998 fortgeführt (**M. Stock Dr. Rabenstein, Dr. Maiss**).

**Qualitätssicherung.** Unter der Koordination von **Prof. Hahn** mit **Dr. Rabenstein** wurden Grundlagen für ein umfassendes Qualitätsmanagement entwickelt. Exemplarisch wurde dies für die Endoskopisch-Retrograde-Cholangio-Pankreatikographie und Endoskopische Sphinkterotomie gezeigt (**Dr. hum. biol. Christof Seggewies**). Eine multizentrisch angelegte Machbarkeitsstudie im Rahmen eines nationalen Demonstrationsprojektes des Bundesgesundheitsministeriums unter Erlanger Federführung (**Prof. Hahn, Dr. Rabenstein**) belegte die Durchführbarkeit und Sicherheit der ERCP unter ambulanten Bedingungen.

## General Topics (Molecular Biology of the Extracellular Matrix [ECM], Clinical Pharmacology, Information Systems, Telemedicine, Quality Assurance)

ECM molecules exhibit biological acitivities of potential clinical relevance; this spans many medical disciplines and is a strong focus of our research. Other groups of interdiciplinary character are interested in pharmacological alarm systems, the integration and adaptation of information technology to modern academic medicine including image tranfer and fusion, the development of gigabit modalities for telemedical application and outcome research for quality assurance (see list of published papers for an overview).

### Kooperationen / Collaborations

Dr. S. Huet, Glaxo connective tissue Res. Lab., Les Ulis, Paris, Frankreich.

Prof. Levy, Dept. of internal Medicine, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel.

### Finanzierung / Funding

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Hahn*
HBFG-Antrag Dokumentationssystem Endoskopie.
Deutsches Forschungsnetz, RT Bayern: Medizinische Bild- und Signalverarbeitung (Testbed Süd).
Deutsches Forschungsnetz, RT Bayern: Medizinische Bild- und Signalverarbeitung (Gigabit Süd).
Demonstrationsprojekt des Bundesgesundheitsministeriums Strukturqualität, Prozeßqualität und Ergebnisqualität der ambulanten ERCP und EPT (endoskopische Papillotomie).

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Schuppan*
Hermann-und-Lilly-Schilling Stiftungsprofessur (D. Schuppan).
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 366: "Zelluläre Signalerkennung und -umsetzung" (Teilprojekt C5).
Graduiertenkolleg "Modulation der Zellproliferation durch Matrixproteine" (GRK276/1).
Tumorschwerpunkt der FU Berlin: "Induktion einer anti-Tumorzellimmunität durch ex vivo Transfektion des Moleküls B7 beim Leberzell- und Kolonkarzinom.
Deutsche Krebshilfe "Modulation des Wachstums hepatozellulärer Karzinome durch extrazelluläre Matrixproteine" (W97/93/Schu 1).
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Schwerpunkt "Molekulare Grundlagen von Zell-Matrix-Interaktion in Biologie und Medizin", Projekt "Interaktion von Wachstumsfaktoren mit Matrixproteinen und Identifizierung interaktiver Peptiddomänen" (Schu 646/10-1 und Schu 646/10-2).
ELAN-Fonds de Universitätsklinikums der FAU "Isolierung und Charakterisierung eines Rezeptors für den Angiogenese-Inhibitor Endostatin" (98.07.27.1).

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. T. Schneider*
BMBF No 01 EC 9403/7 (Antragsteller Prof. Brune).

### Ausgewählte Publikationen / Selected References

Atkinson J., Ruehl M., Becker J., Ackermann R., Schuppan D. (1996). Collagen VI regulates normal and transformed mesenchymal cell proliferation in vitro. Exp. Cell Res. 228: 283-291.

Ehnis T., Dieterich W., Bauer M., von Lampe B., Schuppan D. (1996). A chondroitin/ dermatan sulfate variant of CD44 is a receptor for collagen XIV (undulin). Exp. Cell Res. 229: 388-397.

Ehnis T., Dieterich W., Bauer M., Kresse H., Schuppan D. Localization of a binding site for the proteoglycan decorin on collagen XIV (undulin). J. Biol. Chem. 272: 20414-20419.

Ehnis T., Dieterich W., Bauer M., Schuppan D. (1998). Localization of a cell adhesion site on collagen XIV (undulin). Exp. Cell Res. 239: 477-480.

Genersch E., Schuppan D., Lichtner R. (1996). Signaling by epidermal growth factor differentially affects integrin-mediated adhesion of tumor cells to extracellular matrix proteins. J. Mol. Med. 74: 609-616.

Genersch E., Schneider D.W., Sauer G., Khazaie K., Schuppan D., Lichtner R. (1998). Prevention of EGF-modulated adhesion of tumour cells to matrix proteins by specific EGF receptor inhibition. Int. J. Cancer 75: 205-209.

Klugewitz K., Walzog B., Schuppan D., Nuck R., Gaehtgens P., Ley K. (1997). Activation of 2 integrin (CD11b/CD18) function in neutrophils by an endogenous lipid mediator. J. Cell. Sci. 110: 985-990.

Pender S.L.F., Breese E.J., Günther U., Howie D., Wathen N.C., Schuppan D., MacDonald T.T. (1998). Suppression of T cell mediated injury in human gut by interleukin-10: role of matrix metalloproteinases. Gastroenterology 115: 573-583.

Rabenstein T., Seggewies C., Hahn E.G. (1997). EDV-Werkzeuge zur Qualitätssteigerung in der Gastroenterologie am Beispiel von ERCP und EPT. Endoskopie heute 1: 90-91.

Riemann, J.F., Birkner, B., Hahn, E. G. (1996). Qualitätsbeurteilung in der Endoskopie. Internist 37: 830-838.

Somasundaram R., Schuppan D. (1996). Platelet derived growth factor (PDGF AA, AB and BB) binds to collagens type I-VI: evidence for common collagenous epitopes. J. Biol. Chem. 271: 26884-26891.

### Anhang / Appendix

#### Personalia

#### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Christian Ell
Chefarzt Medizinische Klinik II, Dr. Horst-Schmidt-Kliniken Wiesbaden (01.10.1996)

Prof. Dr. J. Hensen
Chefarzt der Medizinischen Klinik Hannover Nordstadt (01.02.1999)

#### Habilitationen

Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Hochberger. Grundlagenuntersuchungen und erste klinische Ergebnisse zur Laserlithotripsie von Gallengangsteinen mit einem Rhodamin-6G Farbstofflaser und optischem Stein-Gewebe-Erkennungssystem. Antrittsvorlesung 19. 02. 1997.

Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Becker. Farbdopplersonographische Erkennung fokaler Autonomien der Schilddrüse. Antrittsvorlesung 20.11.1997.

Priv.-Doz. Dr. med. Liebwin Gossner. Experimentelle und klinische Untersuchungen zur photodynamischen Lasertherapie von Präkanzerosen und Frühkarzinomen des Gastrointestinaltraktes. Antrittsvorlesung 19.12.1997.

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Mühldorfer. Experimemtelle und klinische Untersuchungen zur Beteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes bei der systemischen Sklerodermie anhand manometrischer, elektrogastrographischer und sonographischer Testverfaheren. Antrittsvorlesung 26.5.1998.

Priv.-Doz. Dr. med. Gerhard Nusko. Risikoadaptierte Nachsorgestrategien bei kolorektalen Adenomen. Antrittsvorlesung 27. 5. 1998

**Dissertationen / Doctorate theses**

Anselstetter, Bernd: Parameter paraneoplastischer Hyperkoagulabilität beim humanen Pankreaskarzinom: Eine prospektive Erhebung von Tissue Factor, Prothrombinfragment F1+2 und Thrombin-Antithrombin III – Komplex.

Arnold, Thomas: Ofloxacin vs. Sulbactam/Piperacillin bei Infektionen der tiefen Atemwege von internistischen Intensivpatienten.

Baumgartl, Daniel: Wertigkeit der Sonographie in der Diagnostik und Differentialdiagnostik fokaler Leberläsionen.

Beck, Christof: Vergleich quantitativer Leberfunktionstests bei Patienten mit einer Leberzirrhose.

Bindner, Heike: Seltene Ursachen akuter gastrointestinaler Blutungen: Eine prospektive Untersuchung.

Blaul, B.: Klinische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit von Hylak® forte N bei Patienten mit funktioneller Dyspepsie.

Böhm, Ulrike: Die überarbeiteten Skalen zur Erfassung der Lebensqualität von Tumorpatienten im Test-Retestverfahren.

Borrmann, Joakim: In-Vivo Testung neuer Photosensibilisatoren hinsichtlich ihrer photodynamischen Aktivität an humanen Kolonkarzinomen im thymusaplastischen Nacktmausmodell.

Bulling, Daniel: Risikofaktoren der endoskopischen Sphinkterotomie.

Clemenz, Rüdiger: Kontrollierte, prospektive Studie zur Therapie der tiefen Bein-/Beckenvenenthrombose: Ultrahohe Streptokinase-Lyse vs. chirurgisch-venöse Thrombektomie – Ergebnisse der Fibrinolyse-Therapie.

Distler, Oliver: Phenobarbitalinduktion verhindert Natriumretention bei partiell portalvenenligierten Ratten.

Dohmen, Barbara: Die immunhistochemische Lokalisation von Kollagen III, IV, VI, Laminin und Fibronektin in Ulzerationen des Magens und Dünndarms.

Dressler, S.: Prospektive, randomisierte, zweizentrische, placebo-kontrollierte, klinische, doppelblinde Phase III – Studie zum Nachweis eines sprühgetrockneten Extraktes aus Fumaria officinalis L. (Echter Erdrauch) bei Patienten mit Colon irritabile.

Dürr, Regina: Behandlung der chronischen Hepatitis C mit Interferon alpha – Eine Übersichtsarbeit über das Auftreten von Nebenwirkungen unter Therapie.

Eglau, M.: Klinische Studie zur Überprüfung der Wirksamkeit eines sprühgetrockneten Extraktes aus Curcuma xanthorrhiza Roxbourgh (Japanischer Gelbwurz) bei Patienten mit Colon irritabile.

Eisenkolb, A.: Künstliche Ernährung - Zusammenhänge zwischen Grunderkrankung, Substitution und path. Laborveränderungen.

Farnbacher, Michael: Endoskopisch-interventionelle Therapie bei chronischer Pankreatitis. Eine retrospektive Studie.

Göhl, Andreas: Vergleich des Monoethylglycinxylidid-Tests mit etablierten quantitativen Leberfunktionstests bei gesunden Personen und Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen.

Gruber, Wolfgang: Die prognostische Bedeutung quantitativer Leberfunktionstests bei Patienten mit nach ihrer Ätiologie differenzierter Leberzirrhose.

Grüner, Norbert: Palliative Chemotherapie bei fortgeschrittenen colorektalen Tumoren. Klinische Studie mit 5-Fluorouracil-Monotherapie, 5-Fluorouracil und Folinsäure bzw. 5-Fluorouracil, Folinsäure und alpha-Interferon.

Hatterscheid, Dirk: Der Erlanger Phlebographie-Score: Ein neuer Ansatz in der Auswertung von Phlebographien.

Havel, Michael: Die ultraschallgesteuerte perkutane und zystogastrale Katheter-Drainage von Pankreaspseudozysten.

Herold, Jochen: Evaluierung der quantitativen Leberfunktionstests Monoethylkclycinxylidid-Test hinsichtlich der Korrelation zu Laborparametern und der Abhängigkeit von Child-Pugh-Kriterien.

Hölzer, Markus: Behandlung der alkoholischen Leberzirrhose mit LIV.52, einem Medikament der ayurvedischen Medizin: Ergebnisse einer kontrollierten, randomisierten, doppelblinden Langzeit-Therapiestudie.

Höper, Kirsten: Beeinflussung der Insulinbindung und –degradation an Hepatozyten normaler und nutritiv adipöser Ratten durch freie Fettsäuren.

Kettner, Stephan: Forschungsproduktivität deutscher Gastroenterologen im Lichte von Zitationsindices.

Klingler, Christoph: Interaktion zwischen Helicobacter pylori und Wachstumsfaktoren

Krodel, Udo: Stellenwert der kontrastmittelverstärkten farbkodierten Duplexsonographie in der Differentialdignose solider Raumforderungen.

Köhnlein, Thomas: Ekto-5'Nukleotidassen auf humanen Bronchialepithelzellen (Bet-1A) und deren Hemmbarkeit durch Ozon.

Ludwig, Ina: Risiken der perkutanen endoskopischen Gastrostomie (PEG) – Eine retrospektive Analyse von 1149 Fällen.

Meidenbauer, Norbert: Die Membrankultur von humanen Atemwegsepithelzellen als Modell für polare Interleukin 8-Sekretion und Ozonexposition in vitro.

Merz, Michael: Prospektive Untersuchungen zur Diagnostik und Therapie der akuten Ulkusblutung an der Universitätsklinik Erlangen.

Naser, Heike: Verlaufsform der chronischen Hepatitis C unter Interferontherapie und in ihrem natürlichen Verlauf.

Orth-Jacobs, Renate: Kontrollierte prospektive Studie zur Ermittlung von Erkrankungsschweregrad und Prognose bei internistischen Intensivbehandlungspatienten mit akuten nephrologischen, pneumologischen und internistisch-neurologischen Erkrankungen anhand des APACHE II -, SAPS- und TISS-Scores.

Pavel, Marianne: Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Tetrachlordecaoxid und Diäthyldithiokarbamat bei alleiniger und kombinierter Anwendung auf das Überleben von 2n CHO-Zellen nach Bestrahlung mit schnellen Elektronen.

Pentz, Michael: Erhöhte Inzidenz des Schlafapnoesyndroms bei Diabetikern mit autonomer Neuropathie.

Retterspitz, Manfred: Endoskopische Therapie der Ösophagusvarizenblutung: Ergebnisse der Aethoxysklerol- und Histoacrylinjektionstherapie 1987 bis 1992.

Riedel, Brigitte: Prospektive Studie zur Ermittlung des Erkrankungsschweregrades bei internistischen Intensivbehandlungspatienten mit kardiovaskulären Erkrankungen anhand der Score-Systeme APACHE II, SAPS und TISS.

Ruppert, Peter-Thomas: Endoskopische Papillotomie – Retrospektive Analyse des Zeitraumes 1988 – 1993 an 853 Patienten.

Saha, J.: Randomisierte, placebokontrollierte, klinische Doppelblind-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparates aus der ayurvedischen Medizin bei Patienten mit Colon irritabile.

Seggewies, Christof: Praxisnahe Informatisierung des endoskopischen Funktionsbereichs der Medizinischen Klinik I der Universität Erlangen-Nürnberg.

Sonraci, Meral: Die perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) bei Patienten mit malignen und neurologisch bedingten Schluckstörungen.

Stadelmann, Andreas: Muskarinische Rezeptor-Subtypen und Expression inhibitorischer Neurotransmitter nach Dünndarm-Transplantation im Rattenmodell.

Stübinger, Thomas: Zusammenhang zwischen Leberfunktionstests und endogen evozierten Potentialen.

Völklein, Bodo: Antiproliferative und zytotoxische Effekte von gepulstem Hochenergie-Ultraschall (HEPUS) auf benigne und maligne humane Zellen.

Wengert, Arthur: Einfluß der transjugulären, intrahepatischen, portasystemischen Stent-Shut (TIPS) auf systemische und hepatische Parameter der Hämodynamik bei Patienten mit Leberzirrhose.

Winterkamp, Sandra: Die Rolle des Eosinophilic Cationic Proteins bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Wunsch, Oliver Markus: Stellenwert der farbkodierten Duplexsonographie zur Erkennung von hepatozellulären Karzinomen.

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. med. Eckhart Hahn
Fellow of the American College of Physicians
Korrespondierendes Mitglied der American Association for the Study of the Liver
Mitglied der International Association for the Study of the Liver
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Klinische Datenverarbeitung und Kommunikation (Ärzte- und Pflegebereich)
Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik
Mitglied im Medizintechnischen Ausschuß des Bundesministeriums für Bildung und Forschung
Mitglied im Landesgesundheitsrat des Freistaates Bayern.
Editorial Board "Zeitschrift für Gastroenterologie"
Editorial Board "Endoscopy"
Editorial Board "Journal of Alimentary Pharmacology and Therapeutics"
Editorial Board "Phytomedicine"
Editorial Board "Fortschritte der Medizin"
Editorial Board "Klinikarzt"
Editorial Board "Chirurgische Gastroenterologie"

Prof. Dr. Detlef Schuppan
Secretary Elect im Scientific Committee der European Association for the Study of the Liver
Korrespondierendes Mitglied der American Gastroenterological Association
Korrespondierendes Mitglied der American Association for the Study of the Liver
Editorial Board "Journal of Hepatology"

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dieterich W., Schuppan D.: Quervernetzung von Gliadin und Transglutaminase zu autoantigenen Komplexen bei der Sprue. 1 Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (1997).

Ficker J. et al.: Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (1997).

Ficker J.H.: Forschungspreis der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) für seine Arbeiten zur Oszilloresistometrie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen (1998).

Herbst H., Schuppan D.: In situ Expression der Gewebeinhibitoren der Metalloproteinasen TIMP-1 und TIMP-2 bei der menschlichen Leberfibrose. 1. Posterpreis der European Association for the Study of the Liver (1996).

Hochberger J. et al.: 1. Posterpreis der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie gemeinsam mit der Bayerischen Gesellschaft für Gastroenterologie (1996).

Joos S.: Immunologische Effekte von Akupunktur als ergänzende Therapie bei allergischem Asthma bronchiale. Preis der SEIRIN-Stiftung zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Akupunktur (1998).

Rabenstein, T.: Vermeidung der akuten Pankreatitis nach ERCP und Sphinkterotomie durch Antikoagulantien. Abraham Vater Preis für klinische Pankreasforschung (1998).

Schuppan D., Dieterich W.: Gewebetransglutaminase als Autoantigen der Sprue. Preis der Deutschen Zoeliakiegesellschaft (1997).

Winterkamp S.: Die Rolle des Eosinophilic Cationic Proteins bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Klaus-Kalverampreis (1997).

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

1996
17. Erlanger Fortbildungskurs für Endoskopieschwestern und -pfleger (26./27. 04. 1996).
VII. Erlanger Klinische Konferenz: Innovationen in der Gastroenterologie und Hepatologie (21./22.06.1996).
Internationale Expertenkonferenz zum Thema: "Homeopathy- Madness or Medicine". Erlangen. Gemeinsame Veranstaltung mit dem Department of Complementary Medicine, Postgraduate Medical School, University Exeter, GB (Prof. Dr. med. E. Ernst). 26./27. 09. 1996.
49. Erlanger Kurs für gastroenterologische Endoskopie u. Ultraschalldiagnostik (07.-10. 10. 1996).
31. Erlanger Tagung für Praktische Gastroenterologie und Hepatologie (11. / 12.10.1996).

1997
Winterkurs der Arbeitsgemeinschaft Gastroenterologische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten: Ösophagus (07./08. 02. 1997).
18. Erlanger Fortbildungskurs für Endoskopieschwestern und -pfleger (18./19.04.1997).
VIII. Erlanger Klinische Konferenz: "Fortschritte in der Pneumologie" (20./21. 06. 1997).
50. Erlanger Kurs für gastroenterologische Endoskopie u. Ultraschalldiagnostik (06.-09. 10. 1997).
32. Erlanger Tagung für Praktische Gastroenterologie und Hepatologie (10./11. 10. 1997).

1998
19. Erlanger Fortbildungskurs für Endoskopieschwestern und -pfleger (24./25.04.1998).
Jahrestagung der Deutschen Crohn/Colitis Vereinigung (20. 06. 1998).
IX. Erlanger Klinische Konferenzen "Klinische Infektiologie" (26./27. 06. 1998).
51. Erlanger Kurs für gastroenterologische Endoskopie u. Ultraschalldiagnostik (05.-08. 10. 1998).
33. Erlanger Tagung für Praktische Gastroenterologie und Hepatologie (09./10. 10. 1998).

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

1996
Interdisziplinäre Aspekte der Lebertransplantation (13. 01. 1996).
18. Onkologische Fortbildungsveranstaltung, Leitlinien zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des kolorektalen Karzinoms (17.02.1996).
29. Erlanger Fortbildungstage in Praktischer Medizin (01./02. 03. 1996).
8. Pneumologische Fortbildungsveranstaltung, (16. 03. 1996).
Der Interessante Internistische Fall (07. 05. 1996).
4. Erlanger Fortbildungstag für Endokrinologie und Stoffwechsel. Diagnostische und operative Strategien bei endokrinen Erkrankungen (11. 05. 1996).
Psychotherapeutische Strategien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (15. 06. 1996).
9. Pneumologische Fortbildungsveranstaltung, (16.11.1996).
6. Ludwig-Demling-Vorlesung (Prof. Dr. med. J. Riemann, 27.11.1996).

1997
Entzündliche Darmerkrankungen (14./15 02. 1997).
19. Onkologische Fortbildungsveranstaltung, Palliative und supportive Versorgung von Tumorpatienten (22.02.1997).
30. Erlanger Fortbildungstage in Praktischer Medizin (28. 02. / 01. 03. 1997).
10. Pneumologische Fortbildungsveranstaltung, (15.03.1997).
5. Erlanger Fortbildungstag für Endokrinologie und Stoffwechsel. Schilddrüse - Adipositas - Osteoporose - "Update 1997 für den Kliniker" (12.04.1997).
Der Interessante Internistische Fall (24. 04. 1997).
Moderne Aspekte zur Diagnostik und Therapie der Thromboembolie (11. 07. 1997).
11. Pneumologische Fortbildungsveranstaltung, (15. 11. 1997).
7. Demling-Vorlesung (Prof. Dr. med. R. Ottenjann, 26.11.1997).
Berichtskolloquien des BMBF Forschungsvorhabens: Unkonventionelle Medizinische Richtungen (UMR). Bad Honnef (04. - 06.12. 1997).

1998
20. Onkologische Fortbildungsveranstaltung (21. 02. 1998).
31. Erlanger Fortbildungstage in Praktischer Medizin (27. 02./28. 02. 1998).
12. Pneumologische Fortbildungsveranstaltung (07. 03. 1998).
Der Interessante Internistische Fall (05. 05. 1998).
6. Erlanger Fortbildungstag für Endokrinologie und Stoffwechsel. Diabetes - Osteoporose (16. 05. 1998).
13. Pneumologische Fortbildungsveranstaltung (14. 11. 1998).
8. Demling-Vorlesung (Prof. Dr. med. P. Frühmorgen, 25. 11. 1998).

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Piezolith Economy (R. Wolf GmbH)

Pump- und Farbstofflaser (Laserscope)

Sonoline Elegra (Siemens, Erlangen und Ithaquah)

CS 192-Farbdoppler (Picker/Hitachi)

Vernetztes Datenverarbeitungs-System/Dokumentationssystem Endoskopie

# Medizinische Klinik II mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Innere Medizin II (Kardiologie und Angiologie)

## Department for Medicine II and Policlinic
## Chair for Internal Medicine II (Cardiology and Angiology)

**Östliche Stadtmauerstraße 29, D- 91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33911**
**Fax: ++499131/85-33838**
**E-Mail: Werner.G.Daniel@rzmail.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Priv.-Doz. Dr. med. Werner Moshage**
**Tel.: ++499131/85-33915**
**Fax: ++499131/85-33916**
**E-Mail: Werner.Moshage@rzmail.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Bachmann, Kurt<br>(*Direktor der Klinik / Chairman of the Department bis 30.11.1997)* | Prof. Dr. med. | | 33910 |
| Daniel, Werner G.<br>*(Direktor der Klinik / Chairman of the Department seit 01.12.1997)* | Prof. Dr. med. | Werner.G.Daniel | 33910 |
| W. Hilmer<br>*(Lehrauftrag Sportmedizin bis 30.11.1997)* | Prof. Dr. med. | | |
| Ludwig, Joseph | Priv.-Doz. Dr. med. | Josef.Ludwig | 33920 (seit 1.3.98) |
| Moshage, Werner | Priv.-Doz. Dr. med. | Werner.Moshage | 33915 |
| Nixdorff, Uwe | Priv.-Doz. Dr. med. | Uwe.Nixdorff | 36911 (seit 1.6.98) |
| Wortmann, Alois | Priv.-Doz. Dr. med. Dr. ing. | Alois.Wortmann | 36913 |

### Forschungsschwerpunkte

- Nicht-invasive Koronardiagnostik mittels Elektronenstrahltomographie
- Kernspintomographie des Herzens und der großen Gefäße
- Echokardiographie
- Analyse der physiologischen und pathologischen Magnetfelder des Herzens (Biomagnetismus, Magnetokardiographie)
- Invasive Kardiologie und Angiologie
- Rhythmusstörungen des Herzens
- Molekulare Kardiologie

## Arbeitsgruppe Elektronenstrahltomographie

Die Elektronenstrahltomographie ("Electron Beam Computed Tomography", EBCT) ist ein der herkömmlichen Computertomographie verwandtes Röntgen-Schnittbildverfahren. Durch Verzicht auf eine rotierende Röntgenröhre wird jedoch eine sehr hohe Bildgebungsgeschwindigkeit erreicht. Zudem können die Aufnahmen zum EKG getriggert werden, weshalb sich die Elektronenstrahltomographie in besonderem Maße zur Bildgebung des schnell bewegten Herzens und hier vor allem der Koronararterien eignet. Die Arbeitsgruppe um **Priv.-Doz. Dr. med. W. Moshage** und **Dr. med. S. Achenbach** mit den weiteren Mitgliedern Dr. B. Seese, Dr. D. Ropers und Dr. J. Nossen beschäftigt sich seit 1994 mit dieser Technologie mit dem Ziel der nichtinvasiven Bildgebung der Koronararterien. Im Jahre 1996 und 1997 wurden diese Arbeiten in Zusammenarbeit mit der Firma Siemens durchgeführt, auf deren Gelände ein Elektronenstrahltomograph installiert war. Die Untersuchungen galten hierbei zum einen dem Nachweis koronarer Verkalkungen, wobei sowohl methodologische Untersuchungen als auch klinische Arbeiten im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie und zur intrakoronaren Ultraschalluntersuchung durchgeführt wurden. Ein zweiter Schwerpunkt galt der Weiterentwicklung und klinischen Erprobung der nichtinvasiven Koronarangiographie mittels Elektronenstrahltomographie. Nachdem die Arbeitsgruppe 1995 erstmals ein Protokoll zur nichtinvasiven Koronarangiographie mittels EBCT nach intravenöser Kontrastmittelinjektion publizierte, galten die weiteren Arbeiten in den Jahren 1996-1998 einerseits der klinischen Anwendung des Verfahrens an definierten Kollektiven, beispielsweise Patienten nach aorto-koronarer Bypass-Operation oder nach Ballonangioplastie (PTCA) und der Bestimmung der diagnostischen Wertigkeit der neuen Methode, andererseits der Entwicklung neuer Protokolle zur Datenaufnahme und -verarbeitung.
Im November 1997 wurde ein Elektronenstrahltomograph an der Medizinischen Klinik II mit Poliklinik als Schenkung der Siemens AG in Betrieb genommen. Der Betrieb dieses Gerätes wird durch Patientenuntersuchungen finanziert. Das Gerät dient hierbei zum einen der weiteren Erforschung und Entwicklung der Methoden, zum anderen ermöglicht es im klinischen Betrieb den hier untersuchten Patienten, von den diagnostischen Vorteilen der Elektronenstrahltomographie zu profitieren.

## Working Group "Electron Beam Computed Tomography"

Electron Beam Computed Tomography (EBCT) is a cross-sectional imaging method similar to conventional Computed Tomography (CT). Due to the lack of a rotating X-ray tube, however, a very high imaging speed can be achieved. Along with the possibility to trigger image acquisition to the electrocardiogram, this makes EBCT especially well suited for cardiac imaging and investigations of the coronary arteries. The group around **Priv.-Doz. Dr. med W. Moshage**, **Dr. med. S. Achenbach,** Dr. B. Seese, Dr. D. Ropers and Dr. J. Nossen has been evaluating this new technology since 1995, partly together with Siemens AG, who provided access to a scanner installed on their premises in Erlangen. In 1996 to 1998, the group focused on the use of EBCT for the detection and quantification of coronary calcifications by pursuing methodological and clinical investigations (i.e. concerning comparisons to invasive angiography and intracoronary ultrasound studies), and on the application of EBCT for non-invasive coronary angiography. The first protocol to permit non-invasive visualization of the coronary artery lumen by EBCT after intravenous injection of contrast agent had been published in 1995 by this group. In the following two years, research was targeted on one hand to the clinical evaluation of the method in well-defined subsets of patients (e.g., after coronary artery bypass operation or balloon angioplasty), on the other hand to the development of new strategies for data acquisition and evaluation to improve diagnostic accuracy.
In November 1997, an Electron Beam CT scanner was installed in the department´s outpatient department and has since been operated by this group. Costs are covered by patient examinations. This scanner is used both to continue research and also to permit patients to profit from the diagnostic advantages of this new method.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. G. Steinbeck, Klinikum Großhadern, Universität München

Prof. Dr. R. Erbel, Universitätsklinikum Essen

Imatron, San Francisco

Siemens AG, Erlangen

Prof. Dr. W. Kalender, Institut für Medizinische Physik, FAU, Erlangen

Prof. Dr. W. Bautz, Institut für Radiologie, FAU, Erlangen

**Finanzierung / Funding**

Johannes und Frieda Mahron Stiftung;Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

ADUMED Stiftung, Zürich, Schweiz

ELAN- Programm (Fonds für Forschung und Lehre), Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg

Bayer AG, Bereich Herz-Kreislauf, Leverkusen, Deutschland

Schering AG, Deutschland

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Achenbach S, Moshage W, Bachmann K.: Coronary angiography by electron beam tomography. Herz 1996; 21:106-117

Braun J., Oldendorf M., Moshage W., Heidler R., Zeitler E., Luft F.C.:Electron beam tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients. Am J Kidney Disease 1996; 27: 394-401

Moshage W, Achenbach S, Seese B, Bachmann K. Nichtinvasive Koronardiagnostik mittels EBT. Fortschr Med 1997; 115:45-49

Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Bachmann K. Non-invasive coronary angiography by electron beam tomography: methods and clinical evaluation in the follow-up after PTCA. Z Kardiol 1997; 86:121-130

Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Bachmann K. Noninvasive, three-dimensional visualization of coronary artery bypass grafts by electron beam tomography. Am J Cardiol 1997; 79:856-861

Seese B, Moshage W, Achenbach S, Bachmann K, Kirchgeorg M. Possibilities of electron beam tomography in nonvasive diagnosis of coronary artery disease: a comparison between quantity of coronary calcification and angiographic findings. Int J Angiology 1997; 6:124-129

Achenbach S, Moshage W, Bachmann K. Detection of high-grade restenosis after PTCA using contrast-enhanced electron beam CT. Circulation 1997; 90:2785-2788

Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Bachmann K.: Comparison of vessel diameters in electron beam tomography and quantitative coronary angiography. Int J Card Imaging 1998;14:1-7

Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Bachmann K.: Curved multiplanar reconstructions for the evaluation of contrast-enhanced electron beam CT of the coronary arteries. Am J Roentgenol 1998;170(4):895-899

Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Nossen J, Daniel WG.: Value of electron-beam computed tomography for the noninvasive detection of high-grade coronary-artery stenoses and occlusions. N Engl J Med 1998;339:1964-1971

Achenbach S, Moshage W, Bachmann K.: Noninvasive coronary angiography by contrast-enhanced electron beam computed tomography. Clin Cardiol 1998;21:323-330

Moshage W, Achenbach S, Bachmann K.: Möglichkeiten und Grenzen der Elektronenstrahltomographie. Z Kardiol 1998;87:522-527

Seese B, Brandt-Pohlmann M, Moshage W, Achenbach S, Schwarz T, Bachmann K.: Evaluation of the association between coronary calcification detected by electron beam computed tomography and atherosclerosis of extracranial carotid arteries in vivo. Int J Angiol 1998;7:301-306

## Kernspintomographie des Herzens und der großen Gefäße

Wesentliche Grundlagenuntersuchungen aber auch Beiträge zur klinischen Anwendungen der Kernspintomographie in der Kardiologie bezüglich Morphologie, Funktion und Perfusion des Herzens wurden in den vergangenen 10 Jahren an der Medizinischen Klinik II mit Poliklinik in Kooperation mit der Siemens AG erarbeitet. Der Forschungsschwerpunkt der Jahre 1996-1998 lag auf der nicht-invasiven Darstellung und Beurteilung der Herzkranzarterien mittels Kernspintomographie. Die technische Voraussetzung dafür war mit der Weiterentwicklung der Hard- und Software, insbesondere ultraschneller Sequenzen und atemgetriggerter Techniken gegeben.
Die Magnetresonanztomographie (MRT) könnte in Zukunft eine Alternative zur invasiven Herzketheteruntersuchung darstellen, da sie das Potential zur sowohl anatomischen als auch funktionellen Gefäßuntersuchung beinhaltet und als nicht-invasive Untersuchungsmethode bereits weit verbreitet ist. Die Darstellung der Koronararterien wurde zu Beginn der 90er Jahre mit der Einführung schneller MR-Abbildungstechniken möglich. An der Medizinischen Klinik II beschäftigt sich die Arbeitsgruppe Magnetresonanztherapie seit 1995 intensiv in Zusammenarbeit mit der Firma Siemens (Bereich Medizintechnik, MR-Applikationsentwicklung, **Dr. G. Laub**) mit der Evaluierung verschiedener Untersuchungstechniken zur Koronardarstellung (**Dr. med. W. Kessler, Dr. med. M. Regenfuß, Dr. med. S. Achenbach, Dr. med. D. Ropers, Priv.-Doz. Dr. med. W. Moshage**). Geprüft wird u.a. die klinische Wertigkeit neuer, atemkontrollierter Untersuchungstechniken, die es erlauben, einen lückenlosen dreidimensionalen Bilddatensatz aus aneinandergrenzenden Schnittbildern zu akquirieren. In den Jahren 1996 -1998 wurden verschiedene Studien zur Darstellbarkeit signifikanter Koronararterienstenosen sowie zur Beurteilbarkeit der Durchgängigkeit aortokoronarer Venenbypässe durchgeführt. Von großem Interesse ist auch die Frage, inwieweit hämodynamisch wirksame Koronarstenosen indirekt über die kernspintomographische Messung des Koronarflusses bestimmt werden können. Eine Pilotstudie zur Evaluierung der MR-Flußmessung im Vergleich zur intrakoronaren Dopplerflußmessung wurde zu diesem Zweck durchgeführt. Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit an der Medizinischen Klinik II ist der Vergleich der Magnetresonanztomographie mit der Elektronenstrahltomographie, die sich als nicht-invasives bildgebendes Verfahren seit 1997 klinisch im Einsatz befindet (**Dr. med. D. Ropers, Dr. med. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. med. W. Moshage**).
In Zukunft könnte ein weiterer Fortschritt in der MR-angiographischen Bildgebung durch eine Verkürzung der Aufnahmedauer erreicht werden, so dass der gesamte Bilddatensatz in einem einzigen Atemanhaltemanöver akquiriert werden kann. Erste klinische Studien zur Evaluierung dieser ultraschnellen Abbildungstechniken wurden 1997 an der Medizinischen Klinik II begonnen.

## Magnetic Resonance Imaging of the Heart

Magnetic resonance imaging could be an alternative diagnostic method to the invasive coronary catheterization, since it offers the potential of both, anatomical and functional investigation of vascular structures. In addition, this method is already widely used as noninvasive diagnostic tool. MR coronary angiography has become possible since the early 1990s with the introduction of new fast imaging techniques. In cooperation with the Siemens Medical Engineering Group, Erlangen (MR-application center, **Dr. G. Laub**) the working group of magnetic resonance imaging of the Department of Internal Medicine II of the Univerity of Erlangen-Nuernberg is investigating intensively since 1995 different MR techniques for the visualisation of the coronary arteries (**Dr. med. W. Kessler, Dr. med. M. Regenfuß, Dr. med. S. Achenbach, Dr. med. D. Ropers, Priv.-Doz. Dr. med. W. Moshage**). Of special interest are the evaluation of new respiratory gated techniques which permit the acquisition of a three-dimensional data set made up of continuos sections. Using this approach, in 1996 and 1997 different studies focusing on the detection of

significant coronary artery stenoses and the patency of aorto-coronary bypass conduits have been performed. Also of great interest is the question whether or not significant coronary artery stenoses can be detected indirectly by determining the coronary flow. For this reason, a pilot-study comparing MR flow mapping with intracoronary Doppler flow measurements has already been performed. Another major focus of the investigational work at the Department of Internal Medicine II is the comparison of MR imaging with the Electron Beam Tomography (EBCT), the latter of which is already in clinical use since 1997 (**Dr. med. D. Ropers, Dr. med. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. med. W. Moshage**).
In future, a major step forward could be reduction of MR imaging time thus permitting the acquisition of the comlpete 3D data set within one single breath-hold. Initial clinical studies focusing on the evaluation of these ultrafast imaging techniques have been already started in Erlangen 1997.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. G. Laub, Siemens AG Erlangen.

**Finanzierung / Funding**

ELAN-Programm (Fonds für Forschung und Lehre); Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

ADUMED Stiftung, Zürich, Schweiz

Schering AG, Deutschland

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Kessler W, Achenbach S, Moshage W, Zink D, Kroeker R, Nitz W, Laub G, Bachmann K. Usefulness of respiratory gated magnetic resonance coronary angiography in assessing narrowings > 50% in diameter in native coronary arteries and in aortocoronary bypass conduits. Am J Cardiol 1997;80:989-93

Achenbach S, Kessler W, Moshage W, Ropers D, Zink D, Kroeker R, Nitz W, Laub G, Bachmann K: Visualisation of the coronaries arteries in three-dimensional reconstructions using respiratory gated magnetic resonance imaging. Coronary Artery Dis 1997;8:441-448

Achenbach S., Moshage W., Diem B., Bieberle T., Schibgilla V., Bachmann K.: Effects of magnetic resonance imaging on cardiac pacemakers and electrodes Am Heart J 1997;134 (3): 467-473

Kessler W, Moshage W, Galland A, Zink D, Achenbach S, Nitz W, Laub G, Bachmann K. Assessment of coronary blood flow in humans using phase difference MR imaging. Int J Card Imaging 1998;14:179-186

Kessler W, Achenbach S, Moshage W, Zink D, Ropers D, Kroeker R, Nitz W, Laub G, Bachmann K. : Beurteilung von Koronararterienstenosen mittels atemkontrollierter NMR-Angiographie. Z Kardiol 1998;87:119-127

## Arbeitsgruppe Echokardiographie

Unter der Leitung von Herrn **Dr. med. G. Pongratz** führte die Arbeitsgruppe Echokardiographie Studien mit folgenden Schwerpunkten durch: Morphologische und funktionelle Beurteilung des Herzens mittels transthorakaler und transösophagealer Echokardiographie; Untersuchungen zur Funktion des linken Vorhofohres (LAA), Bedeutung der LAA-Dysfunktion bei Vorhofflimmern für Hämostaseologie und Hämodynamik und deren Relevanz für klinisch apparente embolische Ereignisse.

Seit Mitte 1998 wurde in der Arbeitsgruppe (**Priv.-Doz. Dr. U. Nixdorff** , M. Winklmaier, Dr. C. Pohle, Dr. T. Giesler, Dr. T. Menendez) die Streßechokardiographie klinisch und wissenschaftlich eingeführt. Schwerpunkt ist derzeit die Evaluierung neuer Emissions- und Registriertechniken ("second harmonic imaging"-Technik) im Rahmen der Dobutamin-Streßechokardiographie. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Gewebe-Doppler-Echokardiographie, die seit 1995 zur Verfügung steht. Durch modifizierte Filtereigenschaften der Echokardiographie-Geräte wird die Doppler-Technik im Gegensatz zur konventionellen Blutflußanalyse zur intramuralen myokardialen Kontraktionsanalyse verwendet. Auf der Grundlage experimenteller und klinischer Ergebnisse zum sogenannten Wellenfront-Phänomen der Myokardischämie (noch aus der Wirkzeit von Priv.-Doz. Dr. U. Nixdorff an der Universitätsklinik Mainz bis 5/98) werden weiterführende serielle Herzinfarkt-Studien aufgelegt (ELAN-Projektförderung). Die regionale diastolische Funktionsanalyse stellt hierbei einen Schwerpunkt dar. Da die konventionelle zweidimensionale Echokardiographie bei der linksventrikulären Funktionsanalyse auf Algorithmen beruht, die Annahmen zur Geometrie beinhalten, werden mittels neuer "software"-Programme dreidimensionale Rekonstruktionen der Ventrikelanatomie in-vitro und in-vivo evaluiert.
Erst seit kurzem ist es durch lungengängige Echokontrastmittel im Zusammenhang mit der echokardiographischen Technologieentwicklung ("second harmonic imaging") möglich geworden, eine nicht-invasive Myokardkontrastierung zu erzielen. Serien an herzgesunden Probanden, aber auch simultane Untersuchungen zu intrakoronaren Flußmessungen inklusive der koronaren Flußreserve im Herzkatheterlabor sollen klären, ob eine Perfusionsmessung valide möglich ist. Besondere Bedeutung bekommt die Methode im Zusammenhang mit interventionellen Revaskularisationsmaßnahmen, wie z.B. im Infarktgeschehen. Trotz angiographisch erfolgreicher Therapie kann in 25% der Fälle ein sogenanntes "slow / no reflow"-Phänomen (eingeschränkte Integrität der Mikrozirkulation) auftreten, das in einem ELAN-geförderten Projekt untersucht wird.

## Working Group Echocardiography

Topics of previous investigations (**Dr. med. G. Pongratz**): Morphological and functional evaluation of the heart using transthoracic and transesophageal echocardiography, investigation of LAA dysfunction in the setting of non-rheumatic atrial fibrillation with special respect to hemostaseologic and hemodynamic factors contributing to clinically apparent embolic events.
In July 1998, stress-echocardiography was introduced in clinical as well as scientific terms by the working group around **Priv.-Doz. Dr. U. Nixdorff**. A focus is the evaluation of new emission and recording techniques (second harmonic imaging) within dobutamine stress echocardiography. A further focus is tissue Doppler echocardiography, which is

available since 1995. The filter modalities are modified within the echocardiography machines. Thus, in contrast to the measurement of blood flow velocities a intramural myocardial contraction analysis is possible. On the basis of experimental and clinical data on the so called wavefront phenomenon of myocardial ischaemia (from the work until 5/98 by Priv.-Doz. Dr. U. Nixdorff at the university clinic Mainz, Germany) further serial post-myocardial infarction-series are performed (ELAN-project grant). The regional diastolic functional analysis is addressed as a special focus. Conventional two-dimensional echocardiography for left ventricular function analysis is based on algorithms which imply assumptions of ventricular geometry. New software programs of three-dimensional reconstruction of the ventricular anatomy are investigated in in-vitro and in-vivo studies. It is only recently that lung crossing echo contrast materials in conjunction with echocardiographic technology developments (second harmonic imaging) made it possible to reach a noninvasive myocardial contrast effect. Series in healthy volunteers as well as studies with simultaneous coronary flow reserve measurements in the cath lab should elucidate if contrast echocardiographic myocardial perfusion measurements are possible with sufficient validity. Special attention is paid to the method during interventional revascularization procedures, for instance within the infarct situation. In spite of angiographically efficacious therapies a socalled slow / no reflow phenomenon (limited integrity of microcirculation) may appear in some patients which is investigated in a project (ELAN grant).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Pongratz G., M. Brandt-Pohlmann, K.H. Henneke, C. Pohle, D. Zink, G. Gehling, K. Bachmann: Platelet activation in embolic and preembolic status of patients with nonrheumatic atrial fibrillation. Chest 1997; 111: 929-33.

Pongratz G., M. Pohlmann, G. Gehling, K. Bachmann: Pseudoaneurysm in the intervalvular mitral-aortic region after endocarditis and prosthetic aortic valve replacement. Circulation 1997; 96: 3241-3242.

Rupprecht H-J, Nixdorff U, Meyer J. Myokardperfusion und -funktion nach Koronarinterventionen. Internist 1998; 39:713-719

Nixdorff U. Neue Techniken: Gewebe-Doppler-Echokardiographie. Streßechokardiographie. Praktischer Leitfaden für die Klinik und Praxis, Rehabilitation, Sozialmedizin und Sportmedizin, Hrsg.: Haug G, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1998: 76-78

Nixdorff U. Quantitative Auswertungsmethoden: Normalwerte: Dynamische Streß-echokardiographie; Dobutamin-Streßechokardiographie. Streßechokardiographie. Praktischer Leitfaden für die Klinik und Praxis, Rehabilitation, Sozialmedizin und Sport-medizin, Hrsg.: Haug G, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1998, 125-137

Nixdorff U. Pharmakologische Streßechokardiographie mit Arbutamin: Praktische Durchführung. Streßechokardiographie. Praktischer Leitfaden für die Klinik und Praxis, Rehabilitation, Sozialmedizin und Sportmedizin, Hrsg.: Haug G, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1998, 346-359

Nixdorff U. Methoden zur Erkennung vitalen Myokards. Echokardiographische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit, 2. Auflage, Hrsg.: Gehring J, von Bibra H, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1998, 137-153

Gehring J, Nixdorff U. Streßechokardiographische Normalwerte der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion. Echokardiographische Diagnostik bei koronarer Herzkrankheit, 2. Auflage, Hrsg.: Gehring J, von Bibra H, Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1998, 111-128

Brandt-Pohlmann M, Achenbach S, Pongratz G, Moshage W, Wortmann A.: Non-invasive diagnosis of a congenital coronary artery fistula. Int J Card Imaging 1998; 14: 211-214

## Arbeitsgruppe Biomagnetismus/ Magnetokardiographie

Seit 1990 besteht an der Universität die Arbeitsgemeinschaft Biomagnetismus, die sich zusammensetzt aus den Arbeitsgruppen experimentelle Neuropsychiatrie **(Prof. Dr. J. Vieth)**, Neurologie und Epileptologie **(Prof. Dr. H. Stefan)** und Kardiologie **(Priv.-Doz. Dr. W. Moshage)**. Der Vorsitz wechselt vereinbarungsgemäß in 2-jährlichem Turnus zwischen den Arbeitsgruppenleitern. Seit 9.12. 97 ist Priv.-Doz. Dr. W. Moshage als Nachfolger von Prof. Dr J. Vieth 1. Vorsitzender. Der Arbeitsgemeinschaft stand seit 1990 das weltweit erste biomagnetische Vielkanalsystem (Krenikon, Siemens AG) in den Räumen der Arbeitsgemeinschaft (Schwabachanlage) zur Verfügung. Die Anschaffung wurde durch die DFG (Antrag vom 24.7.89) und nach HBFG (Antrag vom 6.11.89) unterstützt und gefördert. 1995 wurde das Meßsystem gegen ein weiterentwickeltes 2- Ebenen Meßsystem ausgetauscht (Magnes II, BTI, San Diego). Im Vergleich mit nicht-invasiven Registrierungen von elektrischen Erregungen im Körper werden die gleichzeitig entstehenden Magnetfelder von den Körpergeweben wesentlich weniger beeinflußt und erlauben so eine genauere nicht-invasive Aussage über den zu Grunde liegenden Erregungsvorgang.
Die Arbeitsgruppe Kardiologie unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. med. W. Moshage** und **Dr. med. S. Achenbach**, weitere Mitglieder **Dr. L. Klinghammer, Dr. C. Pohle, M. Winklmaier, Dr. T. Menendez, Dr. T. Giesler**, untersucht die klinische Wertigkeit der magnetischen Registrierung der elektrischen Herzerregung (Magnetokardiogramm, MKG) an den wichtigsten Herzerkrankungen. Forschungsschwerpunkte sind die nichtinvasive Lokalisation arrhythmogener Substate im Myokard, die pränatale Diagnostik von Herzrhythmusstörungen des ungeborenen Kindes (fetales MKG), und die Risikostratifizierung von Patienten für den plötzlichen Herztod mit Hilfe des Magnetokardiogramms.

## Working Group Biomagnetism/ Magnetocardiography

The magnetic fields caused by the human heart´s electrical excitation can be recorded without contact over the body surface to obtain the "magnetocardiogram" (MCG). As compared to the conventional electrocardiogram (ECG), the magnetic fields are influenced far less by the conductive properties of the body tissues, so that the MCG permits a more direct and accurate analysis of cardiac excitation. Possible clinical applications could be the non-invasive localization of cardiac arrhythmias, the registration of the magnetic field produced by the fetal heart (fetal MCG) and the identification of patients at risk for sudden unexspected cardiac death.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. N. Lang, PD Dr. Beinder, Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. H. Singer, PD Dr. M. Hofbeck, Abteilung für Kinderkardiologie der Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. M. Schalldach, PD Dr. A. Bolz, Zentralinstitut für Biomedizinische Technik, Universität Erlangen-Nürnberg

Prof. Dr. G. Stroink, Dalhousie Universität, Halifax, Canada

Prof. Dr. Trahms, Physikalisch-technische Bundesanstalt Berlin

Prof. Dr. Wach, Institut für Biomedizinische Technik, Universität Graz, Österreich

Prof. Dr. Katila, Dr. M. Makijaervi, Helsinki Universität, Finnland

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Bonn

BTI, San Diego, USA

BTG, Aachen, Deutschland,

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Achenbach S., Moshage W., Menéndez T, Beinder E., Bittl A., Hofbeck M., Kollert A., Singer H, Bachmann K.: Investigations of fetal cardiac arrhythmias by magnetocardiography, Biomed Technik 1997; 42 (suppl 1): 253-256

Menéndez T., Achenbach S., Moshage W., Flüg M., Beinder E., Bittl A., Hofbeck M., Kollert A., Singer H, Bachmann K.: Development of the fetal magnetocardiogram during pregnancy, Biomed Technik 1997; 42 (suppl 1): 88-91

Moshage W., Achenbach S., Göhl K., Bachmann K.: Evaluation of the non-invasive localization accuracy of cardiac arrhythmias attainable by multichannel magnetocardiography (MCG), Int J Cardiac Imaging 1996; 12:47-59

Moshage W., Achenbach S.: Clinically significant differences between ECG and MCG, Biomed Technik 1997; 42 (suppl 1): 25- 28

Moshage W., Achenbach S., Bachmann K.: Present state and future of magnetocardiographic, Herzschr Electrophys 1997; 8: 148-158

Menéndez T, Achenbach S, Moshage W, Flüg M, Beinder E, Kollert A, Bittel A, Bachmann K.: Pränatale Registrierung fetaler Herzaktionen mit Magnetokardiographie., Z Kardiol 1998;87:111-118

Pohle K, Flüg M, Giesler T, Klinghammer L, Achenbach S, Moshage W, Daniel WG.: Verbesserte Risikostratifizierung durch Berechnung der QT-Dispersion bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie unter Verwendung der biplanen Technik in der Magnetokardiographie. Biomed Techn 1998;43(Suppl. 1):164-165

Giesler T, Pohle K, Flüg M, Achenbach S, Klinghammer L, Moshage W, Daniel WG: Nachweis der räumlichen Verteilung der QT-Dispersion im biplanen Magnetokardiogramm bei verschiedenen Lokalisationen eines Myokardinfarktes. Biomed Techn 1998;43(Suppl.1):230-231

Pohle K, Flüg M, Giesler T, Winklmaier M, Achenbach S, Klinghammer L, Moshage W, Daniel WG.: Risikostratifikation durch Analyse von QT-Dispersion und Spätpotentialen im Elektrokardiogramm und biplanen Magnetokardiogramm bei Patienten mit KHK. Biomed Techn 1998;43(Suppl. 1):236-236

Winklmaier M, Pohle K, Achenbach S, Kaltenhäuser M, Moshage W, Daniel WG.: P-wave analysis in MCG and ECG after conversion of atrial fibrillation. Biomed Techn 1998;43(Suppl. 1):238-239

Menendez T, Achenbach S, Moshage W, Beinder E, Schnid O, Daniel WG.: Fetale Sinusbradykardien im Magnetokardiogramm als Ausdruck sympatho-vagaler Dysbalance im 2. Trimenon. Biomed Techn 1998;43(Suppl. 1):250-251

Winklmaier M, Achenbach S, Kaltenhäuser M, Moshage W, Daniel WG.: Einfluß der Gewebsimpedanzen auf das EKG- und MKG-Signal: eine Phantomstudie.

Biomed Techn 1998;43 (Suppl 1):354-355

Stroink G, Moshage W, Achenbach S.: Cardiomagnetism. In: Andrä W, Novak H (eds): Magnetism in Medicine. A Handbook. Wiley-VCH, Berlin,1998; 136-189

## Arbeitsgruppe invasive Kardiologie und Angiologie

Traditionell erfolgte an der Medizinischen Klinik II mit Poliklinik die Fortentwicklung der invasiven Kardiologie in Zusammenarbeit mit der Siemens AG. Schwerpunkte in den letzten Jahren waren qualitative und quantitative Untersuchungen an den Herzkranzarterien, invasive intrakoronare Dopplermessungen und densitometrische Ventrikelanalysen unter direkter Anleitung von **Prof. Dr. med. K. Bachmann.** Die grundsätzliche Wichtigkeit invasiver kardialer Diagnostik und Therapie bei älteren Patienten konnte an umfangreichen Patientenkollektiven gezeigt werden. Zudem wurden die invasiven Verfahren als Goldstandard für vergleichende Untersuchungen mit nichtinvasiven Verfahren (Echokardiographie, Kernspintomographie, Elektronenstrahltomographie) herangezogen.

Studien zur Diagnostik und Therapie peripherer Arterien wurden unter Leitung von **Dr. med. R. Altstidl** und **Dr. med. M. Regenfuß** durchgeführt. Seit 1998 leitet **Priv.- Doz. Dr. med. J. Ludwig** die Arbeitsgruppe invasive Kardiologie, **Dr. A. Schmidt** die Arbeitsgruppe Angiologie.

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie (**Priv.-Doz, Dr. med. V. Strnad**) versucht eine Arbeitsgruppe (**Priv. Doz. Dr. med. J .Ludwig, Dr. med. T. Giesler, Dr. med A. Schmeißer, Dr. med S. Mang, Dr. med. K. Pohle** ) eines der aktuellen Probleme der invasiven Kardiologie, die Rezidivstenose nach Angioplastie (PTCA, Stent), durch intrakoronare, beta-emittierende radioaktive Bestrahlung zu lösen oder zumindest zu reduzieren. Der transradiale Zugangsweg als Alternative im Rahmen einer Akutintervention beim akuten Myokardinfarkt wird nach umfangreichen Voruntersuchungen im Rahmen einer von Erlangen aus initiierten Multi-Center-Studie (**Priv. Doz. Dr. med. J .Ludwig, Dr. med S. Mang, Dr. med A. Schmeißer, Priv. Doz. Dr. med. Dr. Ing. A. Wortmann, Dr. med. K. Pohle)** untersucht (The European TRABI Trial).

Desweiteren sind klinische Untersuchungen zur Induktion der Angiogenese mittels interventioneller Kathetertechniken in Entwicklung (**Priv.-Doz. Dr. med. J .Ludwig,. Dr. med. A. Schmeißer**). In enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe "Molekulare Kardiologie" (**Dr.med. C. Garlichs, Dr.med. A. Schmeißer**) sollen diese klinisch etabliert und weiterentwickelt werden.

## Working Group Invasive Cardiology and Angiology

Traditionally, the Department of Internal Medicine II (Cardiology) has been developing new technologies in invasive cardiology in close collaboration with Siemens AG, Erlangen. Under the leadership **of Prof. Dr. K. Bachmann**, the Department´s research and develepoment efforts during the past decade were focused on qualitative and

quantitative investigations of the coronary arteries, invasive intracoronary Doppler ultrasound investigations, and left ventricular analysis by densitometry. In large patient groups, the importance of invasive diagnostic and therapeutic procedures was studied especially in older patiens. In addition, invasive diagnostic procedures were used as gold standard in comparative investigations to non-invasive tests (echocardiography, magnetic resonance imaging, electron beam CT). Diagnostic and therapeutic studies in peripheral vascular disease were conducted by **Dr. R. Altstidl** and **Dr. M. Regenfuß**.
Since 1998, the research group on invasive cardiology is headed by **Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig**, the Angiology group is headed by **Dr. A. Schmidt**.
In collaboration with the Department of Radiotherapy (**Priv.-Doz. Dr. V. Strnad**), one project **group (Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig, Dr. T. Giesler, Dr. A. Schmeisser, Dr. S. Mang, Dr. K. Pohle**) tries to develop a strategy to avoid – or at least to reduce – the development of restenosis after angioplasty (PTCA, STENT), one of the most prominent problems in invasive cardiology, by using intracoronary beta-irradiation. After the completion of thorough pilot trials, the transradial approach is evaluated as an alternative to the conventional transfemoral approach for intracoronary interventions in acute myocardial infarction. A respective multi-center study has been initiated (The European TRABI-Trial, **Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig**, Dr. S. Mang, Dr. A. Schmeisser, **Priv.-Doz. Dr. A. Wortmann**, Dr. K. Pohle).
Additionally, clinical studies concerning the induction of angioneogenesis by catheter-based interventional techniques are under development (**Priv.-Doz. Dr. J. Ludwig**, Dr. A. Schmeisser). Further development of these techniques is attempted in collaboration with the research group on "Molecular Cardiology" (Dr. C. Garlichs, **Dr. A. Schmeisser**).

**Kooperationen / Collaborations**

Siemens AG, Erlangen

Drs Lefevre-Louvard-Morice-Piechaud,

L'angio, Institut Jacques Cartier

Rue du Noyer Lambert, 91300, MASSY, FRANCE

Prof. Dr. R. Sauer, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, FAU, Erlangen

Prof. Dr. K. Werdan, Lehrstuhl für kardiologische Intensivmedizin an der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universität Halle-Wittenberg

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

K. Bachmann, K. Reynen: Diagnosis and therapy of cardiovascular disease in elderly patients. Do differrent criteria apply ? Fortschr Med 1996; 114 (7): 23-28

H. Lehmkuhl, B. Blunck, R. Altstidl, K.Barth, K. Bachmann: Digital ventriculography: valid on-line calculation of cardiac volumes by corrected computer densitometry in coronary artery disease. Angiology 1996; 47: 1127-1137

H. Lehmkuhl, R. Altsidl, T. Machnig, B. Blunck, K. Barth, K. Bachmann: On-line evaluation of systolic performance by densitometry in digital left ventriculography. Clin Cardiol 1996; 19: 729-736

G. Janssen, S. Kretschmer, S. Achenbach, J. von der Emde, W. Moshage, K. Bachmann: Post-traumatic aneurysma spurium of the right atrium. Z Kardiol 1996; 85: 351-356

K. Reynen, K. Bachmann: Coronary angiography in patients over 80 years of age. Therapeutic consequences and long-term follow-up. Z Kardiol 1996; 85: 299-305

R. Altstidl, M. Regenfus, H. Lehmkuhl, H. Dill, K. Bachmann: Evaluation of successful PTCA by transstenotic flow velocity ratios. Angiology 1997; 48: 775-782.

R. Altstidl, H. Lehmkuhl, E. Voss, C. Herold, D. Becker, E. Guenter, K. Bachmann: Ultrasound-guided nonsurgical closure of postangiographic femoral artery injuries. Vasc Surg 1997; 31: 781-90.

R. Altstidl, C. Goth, H. Lehmkuhl, K. Bachmann: Quantitative angiographic analysis of PTCA-induced coronary vasoconstriction in single vessel coronary artery disease. Angiology 1997; 48: 863-869.

K. Reynen, K. Bachmann: Coronary arteriography in elderly patients: risk, therapeutic consequences and long-term follow-up. Coron Artery Dis 1997; 8: 657-666

Achenbach S, Moshage W, Bachmann K. Detection of high-grade restenosis after PTCA using contrast-enhanced electron beam CT. Circulation 1997; 90:2785-2788

M. Regenfuß, Altstidl, R., Lehmkuhl H, Dill H. Bachmann K.: Poststenotic coronary blood flow following percutaneous transluminal coronary angioplasty. Physiol Meas 1998; 19: 345-351

K. Reynen, K. Bachmann: Natural course of angiographic parameters after myocardial infarction: an evaluation in the prethrombolytic and pre-angiotensin converting enzyme inhibition era. J Card Fail 1998; 4: 27-35

Achenbach S, Moshage W, Ropers D, Bachmann K.: Comparison of vessel diameters in electron beam tomography and quantitative coronary angiography. Int J Card Imaging 1998;14:1-7

## Arbeitsgruppe Rhythmologie

Die Reduktion der Größe antibradykarder Herzschrittmacher sowie die zunehmende Implementierung zusätzlicher diagnostischer aber auch therapeutischer Funktionen beeinhalten die Gefahr einer frühzeitigen Batterieerschöpfung. Aus diesem Grund ist eine Minimierung der Stimulationsenergie notwendig. Neben dem Versuch einer automatischen Reizschwellenerkennung ist die Weiterentwicklung von Stimulationselektroden notwendig. Die Evaluierung der Performance von neuen Elektrodenlegierungen sowie deren Kombination mit einem Steroiddepot sind Gegenstand eines Forschungsschwerpunktes der Arbeitsgruppe Rhythmologie (**Dr. V. Schibgilla, Dr. J. Nossen**).
Chronotrop inkompetente Patienten weisen ein vermindertes Herzminutenvolumen auf, welches über eine Zunahme des Schlagvolumens nur begrenzt kompensiert werden kann. Die Therapie mit frequenzadaptiven Schrittmachersystemen ermöglicht eine weitgehende Normalisierung des Herzminutenvolumens insbesondere unter körperlicher Belastung. Eine dem physiologischen Frequenzanstieg ähnliche Frequenzanpassung wird insbesondere durch eine Messung der Thoraximpedanz als Maß für das Atemminutenvolumen und damit der körperlichen Belastung als auch durch Messung der intrakardialen Impedanz und damit der kardialen Kontraktilität erreicht. Die Beurteilung derartiger Sensoren durch definierte Spiroergometrien ist ein weiterer Schwerpunkt in der klinischen Forschung (**Fr. Dr. S. Kuly**).
Aufgrund der zunehmenden Verbreitung von Mobiltelefonen ist in den letzten Jahren zunehmend die Gefährdung von Herzschrittmacherträgern durch die abgestrahlten elektromagnetischen Felder in den Mittelpunkt klinischen Interesses gerückt. Aufgrund der experimentell in ca. 50% aller anti-

bradykarder Schrittmacher nachweisbaren Störung von Schrittmacherfunktionen und Fallberichten über inadaequate Therapieabgaben bei Trägern von antitachykarden Herzschrittmachern (ICD) wurde in der Arbeitsgruppe Rhythmologie die Beeinflussung dieser letztgenannter Geräte durch Mobiltelefone systematisch untersucht (**Dr. V. Schibgilla**).

## Working Group Cardiac Arrhythmias

Reduction of antibradycardia pacemaker size and implementation of new diagnostic and therapeutic functions may lead to early battery depletion. Therefore reduction of stimulation energy is crucial. Beside the automatic threshold measurement development of new stimulation electrodes becomes necessary. Evaluation of new electrode materials and combination with cortison plugs is subject to research in the pacemaker working group (**Dr. V. Schibgilla, Dr. J. Nossen**)
Patients with chronotropic incompetence have a reduced exercise capacity due to a reduced cardiac output. Compensation by increasing the ejection fraction is limited. Exercise capacity may be restored by rate-adaptive-pacing. Physiological rate adaption is achievable by measuring thoracic impedance as a parameter of minute ventilation and myocardial impedance as an expression of myocardial contractility. Evaluation of these rate-adaptive-pacing systems by defined spiroergometric tests is a further priority in clinical research. (**Dr. S. Kuly**)
With the spreading use of mobile-phones interest evolved on possible hazards for pacemaker patients caused by electromagnetic fields emanating from these devices. With experimental settings showing that up to 50 % of antibradycardia pacemakers may be influenced by mobile-phones, questions came up about possible interference with antitachycardia pacemakers (ICD´s). Stimulated by case-reports on inadaequate ICD-therapies due to electromagnetic interference clinical evaluation of electromagnetic interference between ICD´s and mobile-phones were performed (**Dr. V. Schibgilla**).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. M.E. Josephson, Harvard-Thorndike Electrophysiology Institute and Arrhythmia Service Beth Israel Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

Dean MacCarter, Teletronics Pacing Systems, Englewood, USA

Dr. Stertmann, Universitätsklinikum Gießen, Gießen, Deutschland

Dr. Holt, Guy`s Hospital, London, England

Prof. Dr. Jordaens, Universitätsklinikum Gent, Gent, Belgien

Prof. Dr. Oto, Universitätsklinikum Hacettepe, Ankara, Türkei

**Finanzierung / Funding**

Forschungsschwerpunkt Elektroden:

Pacesetter Inc., Sylmar, CA, USA

Guidant GmbH, Giessen, Deutschland

Forschungsschwerpunkt frequenzadaptive Stimulation:

Teletronics Inc., Englewood, USA

Biotronik GmbH, Lörrach, Deutschland

Forschungsschwerpunkt Elektromagnetische Beeinflussung von ICD´s:

Guidant GmbH, Giessen, Deutschland

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Josephson M.E., Schibgilla V. (1996). Athletes and arrhythmias: clinical considerations and perspectives. Eur Heart J 17: 498-509

Josephson M.E., Schibgilla V. (1996). Non-pharmacological treatment of supraventricular tachyarrhythmias. Eur Heart J 17 Supp C: 26-34

Schibgilla V., Kuhn I., Diem B., Bachmann K. (1996). Klinische Erfahrungen mit Titanium-Nitrid beschichteten Elektroden. Herzschrittmacher 16: 136-142

Schibgilla V., Kuly S., Diem B., Mang S., Janßen G., Bachmann K. (1997). Beeinflussen D-Netz Mobiltelefone pektoral implantierte Defibrillatoren? Herzschr Elektrophys 8: 124-128

Schibgilla V., Zboril C., Kuly S., Winter I., Kuhn I., Bachmann K. (1997). Frequenzadaptive Einkammerstimulation: Einflüsse auf die Sauerstoffkinetik von Schrittmacherpatienten mit chronischem Vorhofflimmern während submaximaler Belastung. Herzschrittmacher 17: 84-92

Achenbach S., Moshage W., Diem B., Bieberle T., Schibgilla V., Bachmann K. (1997). Effects of magnetic resonance Imaging on cardiac pacemakers and electrodes. Am Heart J 134 (3): 467-473

Schibgilla V., Nossen J., Kuhn I, Bachmann K.: Anti-bradycardia ventricle stimulation during the vulnerable phase of the heart cycle in ICD system with DDD cardiac pacemaker function. Z Kardiol 1998, 87: 640-643

## Arbeitsgruppe Molekulare Kardiologie

Ein erster Arbeitsschwerpunkt des 1998 neu eingerichteten Labors für Molekulare Kardiologie an der Universität Erlangen – Nürnberg bearbeitet Fragen zur therapeutischen Neovaskularisation sowie Reendothelialisierung beim Adulten mit dem langfristigen Forschungsziel einer Beeinflussung von Mechanismen der Arterio- und Angiogenese. Grundlage dieser Forschung sind u.a. neuere Literaturdaten über den Nachweis von endothelialen Progenitorzellen (Angioblasten) mit vaskulogenetischem Potential im peripheren Blut von Menschen. Die Arbeitsgruppe um **Dr. med. A. Schmeißer, Dr. med. C. Garlichs** sowie **Dr. med. Hong Zhang** und **Dr. S. Eskafi** konzentriert sich dabei auf Projekte zur Isolierung dieser endothelialen Vorläuferzellen, ihrer Kultivierung, biologischen Charakterisierung sowie Studien zum Nachweis derartiger Zellen bei Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten. In einem weiteren Schritt werden *in-vitro* Untersuchungen an isolierten deendothelialisierten Schweinekoronararterien sowie *in-vivo* Untersuchungen an einem Restenose-Modell der Arteria carotis der Ratte durchgeführt. Ziel ist es, Möglichkeiten einer beschleunigten Reendothelialisierung durch endotheliale Progenitorzellen sowie eine Verminderung der intimalen Hyperplasie und des Remodelings durch Schrumpfung der Adventitia zu erarbeiten.
Ein zweiter Arbeitsschwerpunkt befaßt sich mit Projekten zur inflammatorischen Genese der Atherosklerose. Ein Hauptinteresse liegt dabei auf Untersuchungen zu dem immunregulatorischen Molekül CD40 Ligand, welches mit seinem Rezeptor CD40 auf Makrophagen, T-Lymphozyten, Endothel- und glatten Muskelzellen in atherosklerotischen Läsionen exprimiert wird. CD40 Ligand induziert die Freisetzung von Interleukin-1ß aus glatten Muskelzellen und potenziert hierdurch den inflammatorischen Prozeß. Dabei führt eine Blockierung

der CD40 – CD40 Ligand Interaktion in hyperlipidämischen Tieren zur deutlichen Reduktion der Atherosklerose. Ein Projektteil befaßt sich mit dem Nachweis von CD40 Ligand – positiven Zellen bei Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten, ein zweiter mit in-vitro Experimenten zur Interaktion von CD40 Ligand mit Gefäß- sowie Blutzellen.

## Working Group 'Molecular Cardiology'

Therapeutical neovascularisation and reendothelialisation in patients with cardiovascular diseases are potential new means to overcome chronic myocardial ischemia or restenosis after PTCA. In our new laboratory of molecular cardiology at the university of Erlangen-Nürnberg, we focus on endothelial progenitor cells, which have been recently detected in peripheral blood of patients. These cells possess vasculogenetic potential. Our research work deals with the isolation of endothelial progenitor cells, their cultivation and biological characterization, and studies about the role of these cells in patients with different cardiovascular diseases. Further studies on isolated coronary arteries of pigs as well as in animal-models of restenosis should proof the possibilities of accelerated reendothelialisation by endothelial progenitor cells in order to reduce intimal hyperplasia after PTCA.
The second main research project of our laboratory deals with the inflammatory genesis of atherosclerosis. It focuses on the immunoregulatory molecule CD40 ligand which can be expressed by macrophages, T cells, endothelium, and smooth muscle in atherosclerotic lesions in vivo, and its receptor CD40. Both are up-regulated in lesions of atherosclerosis, providing some evidence of immune acitvation in atherosclerotic lesions. Inhibition of the CD40 – CD40 ligand interaction with blocking antibodies reduces lesion formation in hyperlipidaemic mice.

**Kooperationen / Collaborations**

Medizinische Klinik III mit Poliklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Ausgewählte Publikationen / Selected References

Hong Zhang, Christoph D. Garlichs, Andreas Mügge, Werner G. Daniel. Involvement of tyrosine kinases, Ca2+ and PKC in activation of mitogen-activated protein (MAP) kinase in human polymorphonuclear neutrophils. Journal of Physiology (1998), 513.2, 359 - 367

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. med. Alois Wortmann

Antrittsvorlesung 28.2.1996: Die klinische Bedeutung der 24-h-Blutdruckmessung

**Dissertationen / Doctorate theses**

Engelbrecht, Frank-Dieter, cand. med.: Hämodynamisches und koronardilatives Wirkprofil eines neuen, wasserlöslichen Nitroglycerinsprays (16.7.97)

Göldl Elke, cand. med.: Morphometrische und impulszytometrische Untersuchungen an normalen und hypertrophierten menschlichen Herzen (17.7.97)

Haetinger, Siegberto Martin, cand. med.: Möglichkeiten und Grenzen der Echokardiographie in der kardiologischen Diagnostik (24.3.1996)

Leucht, Markus, cand. med.: Restenosierungsrate nach perkutaner transluminaler Koronarangioplastie (PTCA) unter der Gabe des Kalziumantagonisten Diltiazem. Ergebnisse einer randomisierten Doppelblindstudie an 170 Patienten (7.8.1996)

Meer, Friedrich, cand. med.: Hypoxierisiko Koronarkranker bei Höhenexposition – Untersuchung in der Unterdruckkammer (18.7.1996)

Müller Hans-Joachim, cand. med.: Funktionsanalyse des linken Ventrikels unter tachykarder Ventrikelstimulation. (17.12.97)

Proschek, Till, cand. med.: AV-Synchronität und Frequenzadaptation: Einflüsse auf die Sauerstoffkinetik von chronotrop inkompetenten Schrittmacherpatienten während submaximaler Belastung.

Regenfuß Matthias, cand. med.: Intrakoronare Flußgeschwindigkeitsmessungen zur funktionellen Beurteilung von Koronararterienstenosen und zur Evaluierung der interventionellen Myokardrevaskularisation (16.4.97)

Ropers, Dieter, cand. med.: Überprüfung der Abbildungsgenauigkeit bei der Koronararteriendarstellung durch Elektronenstrahltomographie mittels Phantomstudien und Vergleich zur quantitativen Koronarangiographie.

Schultz, Michael, cand. med.: Schulung der Koordinationsfähigkeit von Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie unter Verlaufsbeobachtung hämodynamischer Parameter (24.2.1996)

Von der Grün, Martin, cand. med.: Untersuchung der Häufigkeit von Bakteriämien während der transösophagealen Echokardiographie – ist eine antibiotische Prophylaxe notwendig (18.7.1996)

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Facharzt für Innere Medizin : 7

Zusatzbezeichnung Kardiologie: 9

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Werner G. Daniel

Fellow of the American College of Cardiology (F.A.C.C.)

Fellow of the European Society of Cardiology (F.E.S.C.)

Deutsche Gesllschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung

Mitglied der Kommission für Klinische Forschung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Vorsitzender der Programmkommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Deutsche Herzstiftung

Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Herzstiftung

Stiftung für Herzforschung

International Cardiac Doppler Society (Member of the Board of Directors)

American Society of Echocardiography

European Society of Cardiology

Working Group "Echocardiography" of the European Society of Cardiology

Working Group "Myocardial and Pericardial Disease" of the European Society of Cardiology

Working Group "Coronary Circulation" of the European Society of Cardiology

Editorial Board "Echocardiography"

Editorial Board "Clinical Nephrology"

Editorial Board "Journal of the American Society of Cardiology"

Editorial Board "Journal of the American College of Cardiology"

Editorial Board "Herz"

Wissenschaftliches Komitee "Zeitschrift für Kardiologie"

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Priv.-Doz. Dr. med. Werner Moshage, Dr. med. Stephan Achenbach,

Certificate of excellence for Pioneering Work in Coronary Artery Imaging By

Electron Beam Tomography, Imatron, August 1997

Dr. med. Dieter Ropers

Promotionspreis der Medizinischen Fakultät, Erlangen, 11. 7. 1998

cand. med. Markus Winklmaier

2. Preis Studentenwettbewerb der Deutschen Gesellschaft für Biomedizinische Technik, München, 23. 10 1997

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Symposium "Elektronentrahltomographie in der Kardiologie", Erlangen, 20.4.1996, Aula im Schloß der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Organisation: Dr. med. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. med. W. Moshage

Einweihung Elektronenstrahl-Tomograph in der Medizinischen Klinik II mit Poliklinik, Erlangen, 22. 9. 1997

Arbeitstreffen zur Standardisierung der Untersuchungs- und Auswerteprotokolle zum "Coronary Screening" mittels Elektronenstrahltomographie (EBT), Erlangen, 12.12.1997, Organisation: Dr. med. S. Achenbach, Priv.-Doz. Dr. med. W. Moshage

Fortbildungsveranstaltung: Aspekte der modernen ICD-Therapie, Erlangen-Tennenlohe, 06.06.1998, Organisation; Dr. V. Schibgilla

Fortbildungsveranstaltung für niedergelassen Kardiologen in Bayern: Neuentwicklungen in der Kardiologie, Erlangen- Tennenlohe; 25.7.1998, Organisation: Prof. Dr. W.G. Daniel

Fortbildungsveranstaltung: Beta-blocker und Herzinsuffizienz- Klinische und Pathophysiologische Aspekte, Erlangen- Tennenlohe, 08. 08. 1998, Organisation: Prof. Dr. W.G. Daniel

4. Internationales Symposium Biomagnetismus, Erlangen 7.11.1998, Aula im Schloß der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Organisation: Priv.-Doz. Dr. med. W. Moshage, Dr. med. S. Achenbach, M. Winklmaier, Dr.C. Hummel

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Erlanger Fortbildungstage in Praktischer Medizin (zusammen mit der Medizinischen Klinik I), jährlich letztes Februarwochenende, Einladungen werden vorher verschickt.

Kardio-chirurgische Konferenz (Mittwoch, 16.30-18.00, zusammen mit der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie und der kinderkardiologischen Abteilung, Programm wird wöchentlich verschickt, HS Chirurgische Klinik)

Kardiologische differentialdiagnostische und- therapeutische Konferenz/ Filmkonferenz (Mo, Di, Do, 17.00 – 17. 45, Fr. 15.00 – 15.45, Med. Klinik II, Konferenzraum, Östliche Stadtmauerstraße 29)

Ambulante Selbstkontrolle der Antikoagulation (14- tägig Dienstag, 16.15 – 17.45, SR. Universitätsstraße 27)

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Biomagnetismussystem (Magnes II, BTI, San Diego)

Elektronenstrahltomograph (Evolution, Imatron)

Farbcodiertes Doppler-Echokardiographiegerät (Vingmed)

Farbcodiertes Doppler-Echokardiographiegerät (Power Vision, Toshiba)

Farbcodiertes Doppler-Echokardiographiegerät (HP Sonos 5500, HP, Leihgerät)

Farbcodiertes Doppler-Echokardiographiegerät (Aspen, Acuson, Leihgerät)

Farbcodiertes Doppler-Echokardiographiegerät (System Five,GE/Sonotron, Leihgerät)

1-Ebenen-Herzkathetermeßplatz (Coroscop, Siemens)

1-Ebenen-Herzkathetermeßplatz (Coroscop, Siemens)

2-Ebenen-Herzkathetermeßplatz (Bicor top, Siemens)

Digitale Bildvernetzung (Acom, Siemens)

Kernspintomograph (Vision 1,5 T im Anlagenzentrum Siemens AG, Erlangen, zur regelmäßigen Nutzung)

# Medizinische Klinik III mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Innere Medizin III (Immunologie, Rheumatologie, Hämatologie und Internistische Onkologie)

## Department for Medicine III and Policlinic
## Chair for Medicine III (Immunology, Rheumatology, Haematology, and Oncology)

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Joachim R. Kalden**
**Tel: ++499131/85-33363**
**Fax: ++499131/85-34770**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Kalden, Joachim R. (*Vorstand / Chairman of the Department)* | Prof. Dr. med. Dr. h.c. | | 33418 |
| Baenkler, Hanns-Wolf | Prof. Dr. med. | Baenkler | 33796 |
| Burkhardt, Harald | Prof. Dr. med. | Harald.Burkhardt | 36990 |
| Gramatzki, Martin | Prof. Dr. med. | gramatzki | 33447 |
| Manger, Bernhard | Prof. Dr. med. | Bernhard.Manger | 33717 |
| Harrer, Thomas | Priv.-Doz. Dr. med. | Thomas.Harrer | 32093 |
| Waßmuth, Ralf | Priv.-Doz. Dr. med. | ralf.wassmuth | 36345 |
| Helm, Gisela | Dr. med. | Gisela.Helm | 33447 |
| Herrmann, Martin | Priv.-Doz. Dr. rer. nat. | Martin.Herrmann | 36345 |
| Lorenz, Hanns-Martin | Priv.-Doz. Dr. med. | Hannes.Lorenz | 36387 |
| Valerius, Thomas | Priv.-Doz. Dr. med. | Thomas.Valerius | 36590 |

### Forschungsschwerpunkte

- Pathogenese und Therapieentwicklung entzündlicher Gelenkerkrankungen und systemischer Vaskulitiden
- Pathogenese und Therapieentwicklung hämatopoetischer Systemerkrankungen
- Pathogenese und Therapieentwicklung von Immundefizienzen; Infektionsimmunologie
- Immungenetik und Transplantationsimmunologie
- Diagnose und Therapie allergischer Erkrankungen
- Klinische Studien
- Entwicklung und Evaluierung von Diagnostikverfahren

### Research Focus

- Inflammatory joint diseases and systemic vasculitis: pathogenesis and development of therapeutic strategies
- Hematopoietic malignancies: pathogenesis and development of therapeutic strategies
- Congenital and aquired immunodeficiencies: pathogeneis and development of therapeutic strategies; infectious immunology
- Immunogenetics
- Diagnosis and treatment of allergic diseases
- Clinical trials
- Development and evaluation of diagnostic procedures

## Klinische Immunologie und Rheumatologie

**(Oberärzte/Attendings: Prof. Dr. Bernhard Manger, Prof. Dr. Harald Burkhardt)**

**Rolle von Autoantikörpern und Th-Zellen bei der Entstehung der rheumatischen Arthritis (RA)**

Die rheumatoiden Arthritis (RA) ist mit einer Krankheitsinzidenz von 1% die häufigste entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankung. In der Pathogenese der Erkrankung werden Autoimmunreaktionen gegen Gelenkstrukturen als relevante Mechanismen diskutiert. In der Projektgruppe von **Prof. Dr. Harald Burkhardt** wird daher die immunologische Erkennung von Knorpelkollagenen durch autoreaktive Lymphozyten in einem experimentellen Arthritismodell sowie in kliniknahen Forschungsansätzen analysiert. Die Arbeitsgruppe von **Dr. Hendrik Schulze-Koops** untersucht die Rolle von T-Zellen und deren Effektorfunktionen in der Pathogenese der RA und interessiert sich vor allem für Mechanismen, die zu der charakteristischen, von aktivierten Th1-Effektorzellen dominierten chronischen rheumatoiden Entzündung beitragen.

**Rolle der synovialen Fibroblasten in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis**

Die Arbeitsgruppe von **Dr. Thomas Geiler** beschäftigt sich mit zellulären und molekularen Mechanismen in der Pathogenese der rheumatoiden Arthritis. Ausgehend von Beobachtungen *in situ* die zeigen, dass synoviale Fibroblasten der entzündlich veränderten, hyperplastischen Synovialmembran Gelenkknorpel invadieren und destruieren, werden diese Zellen *in vitro* und *in vivo* in einem SCID-Mausmodell untersucht. Fokusiert werden dabei die Untersuchungen auf die *in vitro*-Apoptose kultivierter Fibroblasten. Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von **PD Dr. M. Herrmann** wird an der Entwicklung eines Gentherapievektors, abgeleitet vom Poliomyelitis-Impfvirus, gearbeitet, der potentiell zur intraartikulären Therapie entzündlicher Gelenkerkrankungen wie der RA eingesetzt werden soll.

**Immunmodulation durch apoptotische Zellen**

Die Arbeitsgruppe von **Dr. Reinhard Voll, Dr. Peter Kern und PD Dr. Martin Herrmann** beschäftigt sich mit der Immunogenität von apoptotischen Zellen und mit deren Rolle bei der Ätiopathogenese des systemischen Lupus erythematodes. Schwerpunkte sind der Einfluß apoptotischer Zellen auf Reifung dendritischer Zellen und Wechselwirkungen zwischen apoptotischen Zellen und Endothel. Ziel ist die Untersuchung der Immunregulation durch apoptotische Zellen mit dem Hinblick auf Autoimmunerkrankungen und Tumorvakzinierung.

**Regulation der Apoptose in Lymphozyten von Normalspendern und Patienten mit Autoimmunopathien**

Die Arbeitsgruppe von **PD Dr. Hanns-Martin Lorenz** vergleicht die Regulation des apoptotischen Zelltodes in immunkompetenten Zellen von Normalspendern mit den Kontrollmechanismen in Zellen von Patienten mit Autoimmunopathien. Eine Fehlregulation der Apoptose-assoziierten Kontrollmechanismen wird als wichtiger pathogenetischer Faktor bei Autoimmunopathien diskutiert. Der Schwerpunkt der Arbeiten liegt im Studium intrazellulärer Signaltransduktionswege, die in die Regulation der Apoptose eingreifen. Ziel ist es, Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen zu definieren, um Mechanismen der Pathogenese bei Autoimmunopathien erkennen zu können.

**Pathophysiologie der T-Zellaktivierung durch akzessorische Moleküle bei Autoimmunerkrankungen**

Die Arbeitsgruppe von **Dr. Thomas Nagel** und **Prof. Dr. Bernhard Manger** beschäftigt sich mit der Rolle von akzessorischen Molekülen bei der Aktivierung von Lymphozyten und den Mechanismen der intrazellulären Signaltransduktion während dieser Aktivierungsvorgänge. Der Schwerpunkt der Untersuchungen gilt den Liganden/Rezeptormolekülen CD28/CTLA-4/B7, CD40/CD40L sowie CD7. Ziel ist die Untersuchung der Regulation dieser Aktivierungsmechanismen bei Autoimmunerkrankungen und gegebenenfalls die gezielte therapeutische Intervention.

## Clinical Immunology and Rheumatology

**(Attendings: Prof. Dr. Bernhard Manger, Prof. Dr. Harald Burkhardt)**

**The role of autoantibodies and Th cells in the pathogensis of Rheumatoid Arthritis**

Rheumatoid arthritis (RA) is the most abundant inflammatory joint disease with an incidence of approximately 1% of the population worldwide. Autoimmunity to cartilage components is considered as a relevant mechanism in the pathogenesis of RA. Therefore, a main focus of **Prof. Dr. Harald Burkhardt**'s interest is on the molecular analysis of autoimmune reactions towards the cartilage-specific collagens in an experimental arthritis model and in RA-patients. The group of **Dr. Hendrik Schulze-Koops** is working on the role of T-cells and their effector functions in the pathogenesis of RA with a special interest on mechanisms underlying the characteristic Th1 domination in the chronic rheumatoid inflammation.

**Role of synovial fibroblasts in the pathogenesis of Rheumatoid Arthritis (RA)**

**Dr. Thomas Geiler's** group is working on cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of RA. Based on observations made *in situ* showing synovial fibroblasts invading and destructing articular cartilage these cells are investigated in vitro and in vivo in a SCID mouse model. The studys are focused on in vitro apoptosis of cultured fibroblasts. Additionally, in cooperation with the group of **PD Dr. Martin Herrmann** on gene therapy vector based on the poliomyelitis vaccine virus is developed for potential use in intraarticular treatment of chronic inflammatory joint diseases like RA.1. Dr. T. Geiler

**Regulation of apoptosis in lymphocytes from normal donors or patients with autoimmunopathies**
The work of this study group compares the regulation of apoptosis in immunocompetent cells from normal donors with control mechanisms in cells from patients with autoimmunopathies. A dysregulation of apoptosis is discussed as a central factor in the pathogenesis of autoimmunopathies. The main focus concentrates on intracellular signaling mechanisms being involved in the regulation of apoptosis. Aim of this work is to define differences between normal donor cells and cells from patients in order to learn more about the pathogenesis of these diseases.

**Immune modulatory effects of apoptotic cells**
The laboratories of **Dr. Reinhard Voll, Dr. Peter Kern** and **PD Dr. Martin Herrmann** are investigating the immunogenicity of apoptotic cells and their role in the etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. The main interest is the influence of apoptotic cells on dendritic cell maturation and on endothelial cells. The aim of the studies is the evaluation of the immune regulatory functions of apoptotic cells focussing on autoimmune diseases and tumor vaccination.

**Pathophysiology of T-cell activation through accessory molecules in autoimmune diseases**
The aim of this study group **(Dr. Thomas Nagel, Prof. Dr. Bernhard Manger)** is the investigation of the role of accessory molecules for the activation of lymphocytes and their mechanisms of signal transduction. The main focus is on the ligand/receptor molecules CD28/CTLA-4/B7, CD40/CD40L and CD7. Goal is to analyse these activation mechanisms in autoimmune diseases as potential targets for therapeutic interventions.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. A. Rosen, Johns-Hopkins University, Baltimore, USA

Prof. J. Berden, University Nijmegen, Niederlande

Prof. Sankar Ghosh, Yale University, New Haven, USA

Prof. John B. Imboden, University of California, San Francisco, USA

Prof. Peter Lane, Basel Institut für Immunologie, Schweiz

Nurullah Akkoc, MD, Dept. of Rheumatology, University of Izmir, Turkey

Prof. Rikard Holmdahl, Center of Molecular Biology, Lund University, Lund, Sweden

Prof. Jörgen Wieslander, Department of Nephrology, Lund University, Lund, Sweden

Prof. Lars Fugger, Department of Clinical Immunology, University of Aarhus, Denmark

Prof. Carl Blobel, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA

Prof. Peter. E. Lipsky, UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA

Prof. Cosimo Tortorella, Universita Degli Studi di Bari, Bari, Italien

Prof. Dr. Steffen Gay, Universität Zürich, Schweiz

Prof. Dr. Kenneth Hardy, University of Mississippi, Jackson, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. H. Burkhardt:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 263: "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität" (Teilprojekt C3)
Wilhelm Sander Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 96.018.1)
EU im Rahmen des Biotechnology-Program: BIO4-98-0479
Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen "Entzündungsprozesse - Genese, Diagnostik und Therapie" (Teilprojekt RH2)

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. H. Schulze-Koops:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Einzelantrag (Schu 768/2-1 und 2-2)

*Projektleiter/Principal Investigator: PD Dr. M. Hermann, Prof. Dr. J.R.Kalden:*
Forschungsverbund "Klinisch-Biomedizinische Forschung" des BMFT
Forschungsverbund Grundlagen gentechnischer Verfahren (FORGEN)

*Projektleiter/Principal Investigator: PD Dr. H. M. Lorenz, Prof. Dr. B. Manger, Prof. Dr. C. Bogdan:*
Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen "Entzündungsprozesse - Genese, Diagnostik und Therapie" (Teilprojekt C2)

*Projektleiter/principal investigator: PD Dr. H.-M. Lorenz*
Deutsche Forschungsgemeinschaft Sonderforschungsbereich 263 263 "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität" (Teilprojekt C11)

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. T. Nagel, Prof. Dr. B. Manger:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft Sonderforschungsbereich 263 "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität" (Teilprojekt C12)

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. T. Geiler:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sachbeihilfe (1994-1996)
Deutsche Forschungsgemeinschaft Sonderforschungsbereich 263 "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität" Teilprojekt C10

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. T. Geiler, PD Dr. M. Herrmann, Prof. Dr. Kalden:*
Förderschwerpunkt "Somatische Gentherapie" im Programm Gesundheitsforschung 2000" des BMBF

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. L. Keilholz, PD Dr. R. Hallmann, Dr. P. Kern*
Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen "Entzündungsprozesse - Genese, Diagnostik und Therapie" (Teilprojekt B5)

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. S. Landgraf, Prof. Dr. J.R. Kalden*
Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung der Medizinischen Fakultät Erlangen "Entzündungsprozesse - Genese, Diagnostik und Therapie" (Teilprojekt A1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Herrmann M, Voll R, Woith W, Lorenz H-M, Manger B, Kalden JR. 1996. Small apoptotic DNA fragments isolated from human T-cell clones are enriched of sequences involved in DNA bending. Cell, Death and Differentiation 3:391-395.

Voll R, Roth EA, Girkontaite I, Herrmann M, Fehr H, Lorenz H-M, Kalden JR. 1997. Histone-specific Th0 and Th1 clones derived from systemic lupus erythematosus patients induce dsDNA antibody production. Arthritis Rheum. 40:2162-2171.

Lorenz H-M, Lagoo AS, Lagoo-Deenadayalan S, Barber WH, Kalden JR, Hardy KJ. 1998. Epitope-specific signaling through CD45 on T lymphocytes leads to cAMP synthesis in monocytes after ICAM-1-dependent cellular interaction.

Eur. J. Immunol. 28:2300-2310.

Haas P, Grünke M, Hieronymus T, Lorenz H-M, Herrmann M. 1998 Increased spontaneous in vitro apoptosis in double negative T cells of humans with a fas/apo-1 mutation. Cell, Death and Differentiation 5:751-757.

V. Malmström V., Michaelsson E., Burkhardt H., Mattsson R., Vurio E.& Holmdahl R. (1996). Systemic versus cartilage specific expression of a type II collagen specific T cell epitope determines the level of tolerance and susceptibility to arthritis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 4480 - 4485.

Erdmann S., Müller W., Bahrami S., Vornehm S.,Meyer H. , Bruckner P., von der Mark K.& Burkhardt H.(1996). Differential effects of parathyroid hormone fragments on collagen gene expression in chondrocytes. *J. Cell Biol.* 135: 1179 - 1191.

Burkhardt H., Meyer P., Buchner E., Palombo-Kinne E., Heinzel-Wieland R., Becker W., Wolf F., Kalden J.R. & Kinne R. (1997) The serine proteinase inhibitor *antileukoproteinase* accumulates in normal but not in arthritic cartilage. *J. Rheumatol.* 24: 1145-1154.

Schulte S. , Unger C., Mo J.A.,Wendler O., Bauer E., Frischholz S., von Der Mark K., Kalden J.R., Holmdahl R.& Burkhardt H. (1998). Arthritis-related B cell epitopes in collagen II are conformation-dependent and sterically priveleged in accessible sites of cartilage collagen fibrils. *J. Biol. Chem.* 273: 1551 - 1561.

Erdmann S., Burkhardt H., von der Mark K.& Müller W. (1998). Mapping of a carboxyl-terminal active site of parathyroid hormone by calcium imaging.*Cell Calcium* 23: 413 - 421.

Kinne R.W., Meyer P., Gründer W., Buchner E., Palombo-Kinne E., Heinzel-Wieland R., Becker W., Wolf F., Kalden J.R.,Burkhardt H.(1998). Rat antigen-induced arthritis: scintigraphic detection of mild cartilage alterations using the 123iodine-labelled serine proteinase inhibitor antileukoproteinase. *J. Nucl. Med.* 39: 1638 - 1645.

Schulze-Koops H., Lipsky P. E., Kavanaugh A. F., Davis L. S. (1996). Persistent reduction in IL-6 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis after treatment with a monoclonal antibody to CD54 (ICAM-1). *Clin. Exp. Immunol.* 106:190-196

Schulze-Koops H, Davis L. S., Kavanaugh A. F., Lipsky P. E. (1997). Elevated cytokine mRNA levels in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis suggest different degrees of myeloid cell activation. *Arthritis Rheum.* 40:639-647

Schulze-Koops H., Lipsky P. E., Davis L. S. (1998). Human memory T cell differentiation into Th2-like effector cells is dependent on IL-4 and CD28 stimulation and inhibited by TCR ligation. *Eur J Immunol.* 28: 2517-2529

Akkoc, N, Geiler, T, State, M, Hieronymus, T, Lorenz, HM, Kalden, JR. (1997). Fas antigen stimulation of human fibroblasts ledas to proliferation rather than to apoptosis. Arthritis Rheum 40, 601

Akkoc, N, Geiler, T, State, , Herrmann, M, Hieronymus, T, Lorenz, HM, Kalden, JR. (1998). Fas stimulation induces apoptosis in synovial fibroblasts in the presence of protein synthesis inhibtion. Arthritis Rheum 41, 662

Geiler, T, Akkoc, N, State, , Herrmann, M, Hieronymus, T, Lorenz, HM, Kalden, JR. (1998). TNF induced apoptosis in synovial fibroblasts. Arthritis Rheum 41, 663

Herrmann M., Voll R., Woith W., Hagenhofer M., Lorenz H.-M., Manger B., Kalden J.R. (1996). Small apoptotic DNA fragments isolated from human T cell clones are enriched of sequences involved in DNA bending. Cell Death and Differentiation 3: 391-395.

Kolowos W., Herrmann M., Ponner B.B., Voll R., Kern P., Frank C., Kalden J.R. (1997). Detection of restricted junctional diversity of peripheral T cells in SLE patients by spectratyping. Lupus 6: 701-707.

Voll R., Roth E., Girkontaite I., Fehr H., Herrmann M., Lorenz H.-M., Kalden J.R. (1997). Histone-specific Th0 and Th1 clones derived from systemic Lupus Erythematosus patients induce double-stranded DNA antibody production. Arthritis & Rheum. 12: 2162-2169.

Voll R., Herrmann M., Roth E., Stach C., Kalden J.R., Girkontaite I. (1997). Immunosuppressive effects of apoptotic cells. Nature 390: 350-351.

Perniok A., Wedekind F., Herrmann M., Specker C., Schneider M. (1998). High levels of circulating early apoptotic peripheral blood mononuclear cells in systemic lupus erythematosus. Lupus 7: 113-118.

Ponner B.B., Stach C., Zoller O., Hagenhofer M., Voll R., Kalden J.R., Herrmann M. (1998). Induction of apoptosis reduces immunogenicity of human T-cell lines in mice. Scand J Immunol. 47/4: 343-347

Hagenhofer M, Germaier H, Hohenadl C, Rohwer P, Kalden JR, Herrmann M (1998). UV-B irradiated cell lines execute programmed cell death in various forms. Apoptosis 3: 123-132.

Herrmann M., Voll R., Zoller O.M., Hagenhofer M., Ponner B.B., Kalden J.R. (1998). Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic Lupus Erythematosus. Arthritis & Rheum 41: 1241-1250.

Haas J.P., Grunke M., Frank C., Kolowos W., Dirnecker D., Leipold G., Hieronymus T., Lorenz H.-M., Herrmann M. (1998). Increased spontaneous in vitro apoptosis in double negative T cells of humans with a fas/apo-1 mutation. Cell Death and Differentiation 5: 751-757

Nüsslein HG, Frosch KH, Woith W, Lane P, Kalden JR, Manger B. (1996). Increase of intracellular calcium is essential for the expression of CD40 ligand. Eur J Immunol 26:846-850.

Truitt KE, Nagel T, Fang Suen L, Imboden JB. (1997). Structural requirements for CD28-mediated requirements of IL-2 production in Jurkat T-cells. J Immunol 156: 4539-4543.

Lorenz HM, Antoni C, Valerius T, Repp R, Grünke M, Schwerdtner N, Nüsslein H, Woody J, Kalden JR, Manger B. (1996). In vivo blockade of TNF-alpha by i.v. infusion of a chimeric, monoclonal TNF-alpha antibody inpatients with rheumatoid arthritis: short term cellular and molecular effects. J Immunol 156:1646-1653.

Meusser S, Rubbert A, Manger B, Bock E, Platsch G, Feistel H, Engelhardt A, Wolf F, Kalden JR. (1996). 99m-Tc-HMPAO-SPECT in diagnosis of early cerebral vasculitis. Rheumatol Int 16:37-42.

Lorenz HM, Grünke M, Hieronymus T, Herrmann M, Kühnel A, Manger B, Kalden JR. (1997). In vitro apoptosis and expression of apoptosis-related molecules in lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. Arthritis Rheum 40:306-317.

Lorenz HM, Hieronymus T, Grünke M, Manger B, Kalden JR. (1997). Differential role for IL-2 and IL-15 in the inhibition of apoptosis in short term activated human lymphocytes.

Scand J Immunol 45:660-669.

Barz C, Nagel T, Truitt KE, Imboden JB. (1998). Mutational analysis of CD28-mediated costimulation of Jun-N-terminal kinase and IL-2 production. J Immunol 161:5366-5372.

Manger K, Repp R, Spriewald BM, Rascu A, Geiger A, Wassmuth R, Westerdaal NAC, Wentz B, Manger B, Kalden JR, van de Winkel JGJ. (1998). Fc-gamma receptor IIa polymorphism in caucasian patients with systemic lupus erythematosus: association with clinical symptoms. Arthritis Rheum 41:1181-1189.

Alsalameh S, Manger B, Kern P, Kalden JR. (1998). New onset of RA in a patient with multiple sclerosis during interferon-beta 1B treatment: a case report. Arthritis Rheum 41:754.

## Hämatologie und Onkologie

**(Oberärzte / Attendings: Prof. Dr. Martin Gramatzki, Dr. Gisela Helm)**

Ein Schwerpunkt dieses Forschungsbereiches (Leiter: **Prof. Martin Gramatzki**) ist die Entwicklung monoklonaler Antikörper gegen verschiedene Antigene, die von hämatolymphatischen Tumorzellen exprimiert werden. Hierbei handelt es sich sowohl um international klassifizierte Antikörper gegen neoplastische Zellen T-lymphatischer Differenzierung, z. B. TH-69 (CD7), TH-111 (CD96), TC12, als auch gegen B-Zell-Neoplasien, z. B. EBU-141 (CD75). Immunphänotypanalysen werden hier zentral im Rahmen multizentrischer Therapiestudien akuter Leukämien durchgeführt und prognostische Aspekte erfaßt. Darüber hinaus wurden Immunkonjugate sowohl mit Zytostatika als auch Radionukliden und insbesondere bispezifische Antikörper in präklinischen Modellen eingesetzt. Für einige Antikörper konnte darüber hinaus bei Hämoblastosen wie auch soliden Tumoren ein erster klinischer Einsatz realisiert werden. In diesen von **PD Thomas Valerius** und **Dr. Roland Repp** geleiteten Arbeiten stehen die Mechanismen der Tumorzelleradikation durch monoklonale Antikörper und bispezifische Moleküle im Vordergrund des Interesses.

Ein zweiter Schwerpunkt der Abteilung liegt in der Erkennung von ätiopathologisch relevanten Mechanismen bei B-lymphatischen Tumoren, speziell auch bei Plasmazelltumoren. Durch die Generierung von Zytokin-responsiven menschlichen Plasmazellinien gelang es, präklinische Modelle zu schaffen, welche die Rolle der Wachstumsregulation maligner Plasmazellen besser verstehen lassen. In der Arbeitsgruppe von **Dr. Renate Burger** und **Dr. Andreas Günther** werden insbesondere die Rolle des Zytokins Interleukin(IL)-6 sowie verwandter Zytokine der gp130-Familie untersucht. Die Wirkung von sowohl humanem IL-6 als auch, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische und Molekulare Virologie, dem viralen IL-6 des humanen Herpesvirus-8 (HHV-8) am Rezeptor und die anschließende intrazelluläre Signalvermittlung konnten erhellt werden. Molekulare Mechanismen der Proliferationssteuerung und Apoptoseregulation werden mit dem Ziel untersucht, neue Ansatzpunkte für

therapeutische Interventionen am Rezeptor und auf intrazellulärer Ebene zu entwickeln. In internationaler Zusammenarbeit konnten erstmals auch Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten und Antikörper vergleichend im Tiermodell präklinisch untersucht werden.
Der dritte Schwerpunkt liegt auf der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen und Immunzellen. Neben der Versorgung von Patienten mit den üblichen Indikationen durch autologe und allogene periphere Blutstammzellen bzw. Knochenmarkzellen (auch von Fremdspendern) steht hier die Fortentwicklung dieses Therapieprinzips im Mittelpunkt. Dabei arbeitet die Gruppe um **Dr. Gisela Helm**, **Dr. Julia Winkler** und **Dr. Wolf Rösler** am "Transplantat-Engineering". Mit Hilfe von monoklonalen Antikörpern werden Stammzellen angereichert, Tumorzellen entfernt oder zur Verminderung allo-reaktiver T-Lymphozyten die T-Lymphozytenpopulation verändert. Ferner sollen durch in-vivo-Gabe von Antikörpern und. geeignete Konditionierungstechniken zwei Ziele der Knochenmarktransplantation besser erreicht werden, nämlich die Verminderung residueller Tumorzellen bei malignen Leiden und die immunologische Akzeptanz des Transplantats mit guter Funktion. Klinische Schwerpunkte sind hier das Multiple Myelom und die akuten Leukämien. Schließlich wurde in Kooperation mit dem Institut für Klinische und Molekulare Virologie die Häufigkeit und Bedeutung von Adenovirusinfektionen bei Knochenmarktransplantationspatienten in einer prospektiven Studie mit molekularbiologischen Methoden untersucht.

## Hematology and Oncology

**(Attendings: Prof. Dr. M. Gramatzki and Dr. G. Helm)**
The development of monoclonal antibodies detecting different antigens expressed by hemato-lymphatic tumor cells is one of the research areas of the Division of Hematology / Oncology (Head: **Prof. Martin Gramatzki**) in the Department of Medicine III. This includes internationally classified antibodies to neoplastic cells of T-lymphatic differentiation, such as TH-69 (CD7), TH-111 (CD96), TC12, as well as antibodies detecting B-cell neoplasias, for instance EBU-141 (CD75). Immunophenotyping of samples from patients with acute leukemias participating in multicenter trials are performed also in order to evaluate the prognostic implications. Immunoconjugates with cytostatic drugs as well as radioisotopes and, in particular, bispecific antibodies were studied in preclinical models. Some antibodies could already be evaluated in the clinic in patients with hematologic malignancies or solid tumors. Performed primarily by **PD Dr. Thomas Valerius** and **Dr. Roland Repp**, these studies focus on mechanisms of tumor cell eradication by monoclonal antibodies or bispecific molecules.
A second research area of the Division is the understanding of mechanisms relevant for the pathogenesis of B-lymphatic tumors, particularly plasma cell tumors. Generating cytokine-responsive human plasma cell lines allowed the design of preclinical models, which provide the opportunity to shad some light on growth regulation of malignant plasma cells. The group of **Dr. Renate Burger** and **Dr. Andreas Günther** work in particular on the role of the cytokine Interleukin(IL)-6 and related cytokines of the gp130-family. The action of human IL-6 as well as, in collaboration with the Instiute of Clinical and Molecular Virology, viral IL-6 of herpesvirus type 8 (HHV-8) at the receptor site and the subsequent intracellular signal transduction were elucidated. Molecular mechanisms of the regulation of proliferation and apoptosis were evaluated to develop innovative ways to intervene at the receptor site and intracellularily. In international collaborations we were able to test for the first time in a relevant animal model IL-6 receptor antagonists and antibodies preclinically.
The third research focus is on the transplantation of hematopoietic stem cells and immune cells. In addition to treating patients with the usual indications for autologous and allogenic bone marrow (including matched unrelated donors) transplantation, the improvement of these therapeutic strategies is of upmost importance. The group of **Dr. Gisela Helm**, **Dr. Julia Winkler** and **Dr. Wolf Rösler** works particularly on "transplantat engineering". By means of monoclonal antibodies stem cells are enriched, tumor cells removed or in an attempt to decrease allo-reactive T-lymphocytes, the composition of the lymphocyte population altered. Furthermore, using antibodies in vivo or applying innovative conditioning regimens two goals of bone marrow transplantation are tried to be improved, namely reduction of the load of residual tumor cells in malignant diseases and better immunologic compatibility of the transplant without compromising its function. Clinically, the focus here is on the multiple myeloma and the acute leukemias. In cooperation with the Institute of Clinical and Molecular Virology the frequency and importance of adenovirus infections in patients undergoing bone marrow transplantation was evaluated in a prospective study employing molecular methods.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. K. C. Anderson, Dana Farber Cancer Center, Boston, USA
Prof. Dr. G. Ciliberto, Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare, Rom, Italien
Dr. Y. Deo, Medarex, Annandale, N.J., U.S.A
Dr. M. Glennie, Tenovous Research Institute, Southampton, U.K.
Dr. R. Savino, Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare, Rom, Italien
Dr. C. d'Urso, Sigma-Tau, Rom, Italien
Dr. Dominque Vanhecke, University Hospital, Gent, Belgien
Dr. J. Wijdenes, Diaclone, Besancon, Frankreich
Prof. J. van de Winkel, University of Utrecht, Utrecht, Niederlande
Dr. G. Weiner, Iowa Cancer Center, Iowa, U.S.A

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator: Prof. Dr. M. Gramatzki, PD. Dr. T. Valerius*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Va 124/1-3)
Wilhelm Sander-Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 96.019.1)
Deutsche Krebshilfe (AML-96-Studie)
Frieda und Johannes Marohn-Stiftung
Deutsche Forschungsgemeinschaft: Graduiertenkolleg "Autoimmunität und Entzündung"

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Baum W, Steininger H, Bair HJ, Becker W, Hansen-Hagge TE, Kressel M, Kremmer E, Kalden JR, Gramatzki M (1996). Therapy with CD7 monoclonal antibody TH-69 is highly effective for xenografted human T-cell ALL. Brit J Haematol 95:327-338

Burger R, Neipel F, Fleckenstein B, Savino R, Ciliberto G, Kalden JR, Gramatzki M (1998). Human herpesvirus type 8 interleukin-6 homologue is functionally active on human myeloma cells. Blood 91: 1858

Collenberg C, von den Drisch P, Gramatzki M, Fartasch M, Gruschwitz MS (1996). Monitoring of the disease progress in Sezary Syndrome by CD7-cells using flow cytometry. British J Dermatology 134: 980

Deo YM, Graziano RF, Repp R, van de Winkel JGJ (1997). Clinical significance of IgG Fc receptors and FcgR-directed immunotherapies. Immunol Today 18:127

Eisenhut M, Lehman WD, Becker W, Behr T, Elser H, Steinsträsser A, Baum R, Valerius T, Repp R, Deo Y (1996). Bifunctional NHS-BAT ester for antibody conjugation and stable $^{99m}$Tc labeling: conjugation chemistry, immunoreactivity and kit formulation. J Nucl Med 37:362

Elsässer D, Valerius T, Repp R, Weiner GJ, Deo Y, Kalden JR, Van de Winkel JGJ, Glennie MJ, Gramatzki M (1996). HLA class II as potential target antigen on malignant B cells for therapy with bispecific antibodies in combination with G-CSF. Blood 87: 3803

Gramatzki M, Ludwig WD, Burger R, Moos P, Rohwer P, Sendler A, Kalden JR Andreesen R, Henschke F, Moldenhauer G (1998). Antibodies TC-12 ("unique") and TH-111 (CD96) define subgroups of acute leukemias. Exp Hematology 26: 1209

Heijnen IAFM, Rijks LJM, Schiel A, Stockmeyer B, van Ojik H, Dechant M, Valerius T, Keler, T, Tutt AL, Glennie MJ, van Royen, EA, Capel PJA, van de Winkel JGJ.(1997). Generation of HER-2/neu- specific cytotoxic neutrophils in vivo: efficient arming of PMN by combined administration of G-CSF and FcgRI bispecific antibodies. J Immunol 159:5629

Repp R, Helm G, van de Winkel JGJ. (1998). Use of Filgrastim (r-metHuG-CSF) in Autoimmune Disease. p. 553-573. In: Filgrastim (r-metHuG-CSF) in Clinical Practice. Eds.: G Morstyn and TM Dexter. Marcel Dekker

Repp R, van de Winkel JGJ. (1998) FcR and autoimmunity. In Immunoglobulin Receptors and their Physiologic and Pathologic Roles in Immunity. Eds.: van de Winkel JGJ and PM Hogarth. Kluwer

Rösler W, Manger B, Repp R, Kalden JR, Gramatzki M. (1998) Autologous PBSCT in a patient with lymphoma and Sjögren's syndrome: complete remission of lymphoma without control of autoimmune disease. Bone Marrow Transplant 22: 211

Stockmeyer B, Valerius T, Elsässer D, Repp R, Heijnen IAFM, Bühring HJ, Deo YM, Kalden JR, Gramatzki M, Van de Winkel JGJ. (1997). Preclinical studies with FcgR bispecific antibodies and G-CSF primed neutrophils as effector cells against HER-2/neu overexpressing breast cancer. Cancer Research 57: 696

Valerius T, Elsässer D, Repp R, Van de Winkel JGJ, Gramatzki M, Glennie MJ. (1997). HLA class II antibodies recruit G-CSF activated neutrophils for treatment of B cell malignancies. Leukemia and Lymphoma 26: 261

Valerius T, Stockmeyer B, van Spriel AB, Graziano RF, van den Herik-Oudijk IE, Repp R, Deo YM, Lund J, Kalden JR, Gramatzki M, van de Winkel JG. (1997). FcaRI (CD89) as a novel trigger molecule for bispecific antibodies. Blood 90: 4485

Valerius T, Würflein D, Stockmeyer B, Repp R, Kalden JR, Gramatzki M. (1997) Activated neutrophils as effector cells for bispecific antibodies. Cancer Immunol Immunother 45: 142

Würflein D, Dechant M, Stockmeyer B, Tutt AL, Hu P, Repp R, Kalden JR, van de Winkel JGJ, Epstein AL, Valerius T, Glennie M, Gramatzki M. (1998). Evaluating antibodies for their capacity to induce cell-mediated lysis of malignant B-cells. Cancer Research 58: 3051

Fehm T, Beck E, Valerius T, Gramatzki M, Jäger W. (1998). CA125 elevations in patients with malignant lymphomas. Tumor Biol 19: 283

## Immundefizienzen und Infektionsimmunologie

**(Oberarzt: PD Dr. Thomas Harrer)**

Die Medizinische Klinik III ist eine der wichtigsten klinischen Anlaufstellen in Nordbayern für Patienten mit primären und sekundären Defektimmunopathien, für HIV-infizierte Patienten und Patienten mit einer Reihe von weiteren infektiösen Erkrankungen. Im Zentrum der derzeitigen wissenschaftlichen Arbeit der Arbeitsgruppe für Infektionsimmunologie (Leitung **PD Dr. T. Harrer**) steht die HIV-Infektion. Die derzeitigen Forschungsprojekte reichen von der Grundlagenforschung zur Immunologie der HIV-Infektion über experimentelle Therapieforschung bis hin zur klinischen Erprobung neuer therapeutischer und diagnostischer Verfahren. Basierend auf umfangreichen Vorarbeiten über die Rolle von HIV-spezifischen zytotoxischen T-Zellen wurde ein Prototyp einer therapeutischen HIV-Vakzine entwickelt, der derzeit in einer klinischen Studie getestet wird. Weiterhin erfolgt eine Beteiligung an klinischen nationalen und internationalen Multicenterstudien und Phase-II-Studien zur Erprobung neuer innovativer Medikamente zur Therapie der HIV-Infektion. Darüber hinaus werden in Kollaboration mit dem Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene und dem Institut für Klinische und Molekulare Virologie Studien zur Epidemiologie, Klinik und Immunologie von verschiedenen anderen Infektionserregern wie HHV-8 und Bartonellen durchgeführt.

## Immunodeficiencies and Infectious Diseases

**(Attending: PD Dr. Thomas Harrer)**

The Department of Medicine III is an important treatment center for patients with primary and secondary immunodeficiencies, with HIV-infection and with a variety of other infectious diseases. The major interest of research of the group of *PD* Dr. Th. Harrer are various aspects of HIV-infection such as immunology of HIV-infection and basic and clinical research on development and evaluation of new therapeutic and diagnostic procedures. Based on intensive research on HIV-specific cytotoxic T-cells the development of a therapeutic HIV vaccine is a major focus of research. A first prototype of a lipopeptide vaccine currently is tested in a clinical phase - 1 - study. The clinic participated in national and international clinical studies including phase-II-studies for the evaluation of new innovative therapeutics of HIV-infection. In addition to HIV-research other projects are investigating several other infectious pathogens such as HHV-8 and Bartonella.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Bruce Walker, Center of AIDS Research, Massachussetts General Hospital

Harvard Medical School, Boston

Prof. Dr. Annemie Vandamme, Rega Institut, Universität Leuven, Belgien

PD Dr. Ralf Wagner, Institut für Mikrobiologie und Hygiene, Universität Regensburg

Prof. Dr. Günther Jung, Institut für Organische Chemie, Universität Tübingen

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principial Investigator PD Dr.med.Thomas Harrer:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft: "Untersuchungen zur Bedeutung der HIV-1 spezifischen CTL-Antwort für den Krankheitsverlauf HIV-1 infizierter Patienten." (Ha 2331/1-1, Förderung 1994-1996)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466 "Virale Immundefizienz und Lymphoproliferation" (Teilprojekt B6, Förderbeginn 7/1996)
AIDS-Forschungsprogramm des Bayerischen Staatsministeriums für Kultus, Erziehung und Wissenschaft
AIDS - Stipendium: 1991-1996

*Projeketleiter/Principal Investigator Dr. Ellen Harrer*
HSP II :1994-1996
HSP III: 1997-1998

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Harrer T, Harrer E, Barbosa P, Kaufmann F, Wagner R, Bruggemann S, Kalden JR, Feinberg M, Johnson RP, Buchbinder S, Walker BD. (1998). Recognition of two overlapping CTL epitopes in HIV-1 p17 by CTL from a long-term nonprogressing HIV-1-infected individual. J Immunol;161:4875-4881.

Schmit JC, Van Laethem K, Ruiz L, Hermans P, Sprecher S, Sonnerborg A, Leal M, Harrer T, Clotet B, Arendt V, Lissen E, Witvrouw M, Desmyter J, De Clercq E, Vandamme AM. (1998). Multiple dideoxynucleoside analogue-resistant (MddNR) HIV-1 strains isolated from patients from different European countries. AIDS;12:2007-2015.

Low P, Neipel F, Rascu A, Steininger H, Manger B, Fleckenstein B, Kalden JR, Harrer T. (1998). Suppression of HHV-8 viremia by foscarnet in an HIV-infected patient with Kaposis sarcoma and HHV-8 associated hemophagocytic syndrome. Eur J Med Res;3:461-464.

Grunke M, Kraetsch HG, Low P, Rascu A, Kalden JR, Harrer T. (1998). Nelfinavir associated with peripheral neuropathy in an HIV-infected patient. Infection;26:252.

Grunke M, Valerius T, Manger B, Kalden JR, Harrer T. (1997). Renal dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient who was treated with indinavir. Clin Infect Dis;25:1270-1271.

Leiberich P, Engeter M, Olbrich E, Rubbert A, Schumacher K, Brieger M, Kalden JR, Joraschky P. (1997). Longitudinal development of distress, coping and quality of life in HIV- positive persons. Psychother Psychosom;66:237-247.

Low P, Weber C, Harrer E, Rohwer P, Kalden JR, Harrer T. (1997). CD80 expression on monocytes in HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol;15:264-268.

Cook PM, Schulz TF, Rascu A, Kalden JR, Harrer T. (1997). Lack of serologic evidence for involvement of human herpesvirus 8 in autoimmune diseases. Arthritis Rheum;40:1906-1907.

Harrer E, Harrer T, Barbosa P, Feinberg M, Johnson RP, Buchbinder S, Walker BD. (1996). Recognition of the highly conserved YMDD region in the human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase by HLA-A2-restricted cytotoxic T lymphocytes from an asymptomatic long-term nonprogressor. J Infect Dis;173:476-479.

Harrer T, Harrer E, Kalams SA, Elbeik T, Staprans SI, Feinberg MB, Cao Y, Ho DD, Yilma T, Caliendo AM, Johnson RP, Buchbinder SP, Walker BD. (1996). Strong cytotoxic T cell and weak neutralizing antibody responses in a subset of persons with stable nonprogressing HIV type 1 infection. AIDS Res Hum Retroviruses;12:585-592.

Harrer T, Harrer E, Kalams SA, Barbosa P, Trocha A, Johnson RP, Elbeik T, Feinberg MB, Buchbinder SP, Walker BD. (1996). Cytotoxic T lymphocytes in asymptomatic long-term nonprogressing HIV-1 infection. Breadth and specificity of the response and relation to in vivo viral quasispecies in a person with prolonged infection and low viral load. J Immunol;156:2616-2623.

Kalams SA, Johnson RP, Dynan MJ, Hartman KE, Harrer T, Harrer E, Trocha AK, Blattner WA, Buchbinder SP, Walker BD. (1996). T cell receptor usage and fine specificity of human immunodeficiency virus 1-specific cytotoxic T lymphocyte clones: analysis of quasispecies recognition reveals a dominant response directed against a minor in vivo variant. J Exp Med;183:1669-1679.

Harrer T, Harrer E, Kalams SA, Walker BD, Buchbinder S. HIV-1-specific immune responses in asymptomatic long-term nonprogressing infection. In Vaccines 96: Molecular approaches to the control of infectious diseases (ed. F. Brown et al.), pp273-277. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York.

## Immungenetik und Transplantationsimmunologie

**(Oberarzt: PD Dr. Ralf Waßmuth)**

Forschungsschwerpunkte der Abteilung Immungenetik liegen auf dem Gebiet der Autoimmunität und der Transplantationsimmunologie. Im Rahmen nationaler und internationaler Kooperationen werden epidemiologische und genetische Studien zur Erfassung einer genetischen Prädisposition und Protektion durch Gene des Haupthistokompatibilitätskomplexes des Menschen (HLA) durchgeführt. Im Vordergrund stehen dabei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (SLE, rheumatoide Arthritis), des Diabetes mellitus Typ1 sowie gastrointestinale Erkrankungen mit autoimmuner Komponente. Grundlagen-orientierte Studien beschäftigen sich in diesem thematischen Zusammenhang mit strukturellen und funktionellen Aspekten der Regulation der Expression von HLA Klasse II Genen. Für den Bereich der Transplantation solider Organe wird die immunologische Versorgung des Nordbayerischen Transplantationsverbunds mit den Transplantationszentren Erlangen-Nürnberg, Würzburg und Regensburg für Eurotransplant wahrgenommen. Für den Bereich der Knochenmarktransplantation werden immungenetische Untersuchungen zur Familien- und Fremdspendersuche für die allogene Knochenmarktransplantation in der Region durchgeführt. Transplantationsimmunologische Forschungsarbeiten befassen sich mit dem Nachweis von HLA-Alloantikörpern und die Möglichkeiten zur Suppression bei sensibilisierten Transplantationspatienten und mit Fragen des Monitorings der Toleranzentwicklung nach Lebertransplantation.

## Immunogenetics and Transplantationimmunology

**(Attending: PD Dr. Ralf Waßmuth)**

Research interest of the Division of Immunogenetics are concentrated on the areas of autoimmunity and transplantation immunology. Within international and national studies our efforts are aimed at the identification of genetic markers of disease susceptibility and protection provided by genes of the human major histocompatibility complex (HLA). Of particular interest are rheumatic diseases such as SLE and rheumatoid arthritis, type 1diabetes mellitus and autoimmune gastrointestinal diseases. Moreover, structural and functional aspects of the regulation of gene expression of HLA class II genes are investigated in this context. For the transplantation of solid organs the division serves the Northern Bavarian Transplant region (transplantation centers: Erlangen-Nürnberg, Würzburg, and Regensburg) as a Eurotransplant laboratory. In addition, immunological services are provided for the related and unrelated bone marrow donor searches for the region. Research projects are focused on the detection and suppression of HLA alloantibodies in patients awaiting

kidney transplantation and are concerned with monitoring tolerance induction after liver transplantation.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Ronald Bontrop, Biomedical Primate Research Centre, Dutch Primate Centre, Department of Immunobiology, The Netherlands

Prof. Dr. Glenys Thomson, University of California Berkeley, Department of Integrative Biology, Berkeley, USA

Prof. Dr. Åke Lernmark, R.H. Williams Laboratory, Department of Medicine, University of Washington, Seattle, USA

Prof. Dr. Gerald T. Nepom, Virginia Mason Research Center, Seattle, USA

Prof. Dr. Ronald Johnson, University of Bergen, Broegelmann Research Laboratory, Bergen, Norway

Prof. Dr. Marta Alarcon-Riquelme, Department of Genetics and Pathology, Unit for Medical Genetics, Biomedical Center, Uppsala University, Sweden

Prof. Dr. Stefan Lindgren, Malmö General Hospital, Department of Medicine, University of Lund, Gastroenterology and Hepatology Div., Malmö, Sweden

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: PD Dr. Ralf Waßmuth*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 263 "Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität" (Teilprojekt C8)
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie. Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) der Medizinischen Fakultät
(Teilprojekt C8, Kooperationen im Teilprojekt C7, B13)
Europäische Union, Biomedical and Health Research Programme (BIOMED 2 / European Concerted Action BMH4-CT96-059). Sjögren's syndrome - A strategy for clarifying the disease process that underlies a chronic disorder of the mucous membranes (Teilprojekt: Immunogenetics of Sjögren's syndrome)
Europäischen Union, Biomedical and Health Research Programme (BIOMED 2 / European Concerted Action BMH4-98-3498). The genetics of systemiuc lupus erythermatosus and Sjögren's sysndrome: a strategy for the identification of susceptibility genes in two related disorders " (Teilprojekt: Immunogenetic family studies in SLE)
Biotest Pharma GmbH. In-vitro und in-vivoUntersuchungen zur Wirksamkeit von intravenös verabreichten polyvalenten Immunglobulinen zur Suppression von anti-HLA-Alloantikörpern bei immunisierten Transplantationspatienten.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Spriewald, BM., Wassmuth, R., Carl, HD., Köckerling, F., Reichstetter, S., Kleeberger, A., Klein, M., Hohenberger, MW., Kalden, JR. (1998). Microchimerism after liver transplantation: prevalence and methodological aspects of detection. Transplantation, 66, 77-83.

Manger, K., Repp, R., Spriewald, BM., Rascu, A., Geiger, A., Wassmuth, R., Westerdaal, NA., Wentz, B., Manger, B., Kalden, JR., van de Winkel, JG. (1998). Fc receptor Iia polymorphism in Caucasian patients with systemic lupus erythematosus: association with clinical symptoms. Arthritis Rheumat 41, 1181-1189.

Sjöberg, K., Eriksson, KF., Bredberg, A., Wassmuth, R., Eriksson, S. (1998). Screening for coeliac disease in adult insulin-dependent diabetes mellitus. J Intern Med 243, 133-140.

Wagner, U., Kaltenhäuser, S., Sauer, H., Arnold, S., Seidel, W., Häntzschel, H., Kalden, JR., Wassmuth, R. (1997). HLA markers and prediction of clinical course and outcome in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumat 40, 341-351.

Brünnler, G., Haas, JP., Fan, LA., Petzl-Erler, ML., Volgger, A., Yao, Z., Wassmuth, R., Albert, ED., Middleton, D., Barboni, F., Contu, L., Alvarez, LR., Ferrara, GB., Adorno, D., Gorodezky, C., Alaez, C., Cerna, M., Mazzilli, MC. (1997). DQA1 promoter polymorphism: 12th International Histocompatibility Workshop study In: Charron D (Ed.), Genetic diversity of HLA: Functional and Medical Implication, Paris, EDK 171 – 175.

Reichstetter, S., Adorno, D., Alaez, C., Albert, ED., Böhm, BO., Canossi, A., Carrier, C., Colombo, G., Contu, L., Cuccia, MC., Dolzan, V., Fan, L., Hsu, SH., Ikäheimo, I., Klitz, W., Mantovani, V., Mazzilli, MC., Middleton, D., Muro, M., Pera, C., Tongio, MM., Wassmuth, R. (1997). DQB1 promoter polymorphism: 12th International Histocompatibility Workshop study. In: Charron D (Ed.), Genetic diversity of HLA: Functional and Medical Implication, Paris, EDK 176 – 183.

Ottinger, HD., Albert, E., Arnold, R., Beelen, DW., Blasczyk, R., Bunjes, D., Burdach, S., Ebel,l W., Ehninger, G., Einsele, H., Enczmann, J., Fauser, A., Friedrich, W., Finke ,J., Göbel, U., Goldmann, SF., Gramatzki, M., Helbig, W., Kanz, L., Klingebiel, T., Kolb, HJ., Kühnl, P., Löliger, C., Müller, CR., Müller, CA., Niethammer, D., Schaefer, UW., Sayer, H., Schmitz, N., Schulze-Rath, R., Waßmuth, R., Wernet P., Westphal, E., Zander, R., Zintl, F., Grosse-Wilde H. (1997). German Consensus on immunogenetic donor search for transplantation of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cells Bone Marrow Transplantation 20, 101-105.

von den Driesch, P., Simon, M., Djawari, D., Wassmuth, R. (1997). Analysis of HLA antigens in Caucasian patients with acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome). J Am Acad Dermatol 37, 276-278.

Reichstetter, S., Brünnler, G., Kalden, JR., Wassmuth, R. (1996). DQB1 promoter sequence variability and linkage in caucasoids. Hum Immunol 51,73-80.

## Abteilung Allergologie

**Leiter: Prof. Dr. med. H.-W. Baenkler**

Die Abteilung für Internistische Allergologie befaßt sich insbesondere mit der Diagnostik und der Entwicklung neuer Therapieverfahren allergischer Krankheitsbilder. Dazu zählen neben dem Asthma bronchiale, chronische Sinusititen, Lebensmittel- wie Arzneimittelallergien, Kontaktallergien und Pollenallergien sowie Allergien gegen Tierhaare und Hausstaub. Es besteht in der Versorgung der Patienten eine enge Kooperation mit der Universitätsklinik für Hals-Nasen-Ohren Erkrankungen, der Dermatologischen Universitätsklinik und der Medizinischen Klinik I. In den letzten Jahren ist es Professor Baenkler und seinen Mitarbeitern gelungen, ein Testsystem zu entwickeln, das sogenannte Pseudoallergien im Bereich des Respirationstraktes, induziert durch unterschiedliche Arzneimittel, von allergologischen Erkrankungen wie z. B. einem Pollenasthma oder einem Asthma aufgrund einer Allergie gegen Umweltallergene differenzieren läßt.

## Division of Allergology

**Head: Prof. Dr. H.-W. Baenkler**

The Department of Internistic Allergology is working on the diagnosis and the development of new treatment principles for allergological disease entities. These disease entities include bronchitic asthma, chronic sinusitis, food and drug allergies/hypersensitivities, contact allergies and pollinosis as well as allergies against animal hair and house dust. The Department of Internistic Allergology is working in close cooperation with the University Hospital Erlangen for Throat-Nose-Ear Diseases, the Dermatological University Hospital Erlangen and den Medizinische Klinik I of the University Erlangen. Professor Baenkler and his co-workers have successfully developed a test procedure to differentiate so called Pseudoallergies within the respiratory tract being induced by different medications, from allergological disorders i.e. pollinosis or asthma on the basis of allergies against environmental allergens.

## Therapiestudien

### Nationale und international Therapiestudien bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Die Studienkoordinatoren sind C. Antoni und Dr. C. Dechant. Im Rahmen der laufenden nationalen und internationalen Therapiestudien werden neue Therapieansätze bei der rheumatoiden Arthritis durchgeführt. Der Schwerpunkt der Studien liegt in der Behandlung durch Zytokinantagonisten oder Fusionsproteinen die den TNF-alpha blockieren. Zusätzlich werden Therapiestudien mit einem IL-1 Rezeptorantagonisten COX-2 Inhibitoren sowie einem Metalloproteinaseinhibitor und mit Leflunomid und Antikörper gegen Adhästionsmolekülen durchgeführt. Im Rahmen der klinischen Studien laufen wissenschaftliche Untersuchungen zur Klärung der Wirkungsprinzipien der neuen biologisch aktiven Substanzen. Zusätzlich umfassen assoziierte Untersuchungen die Analyse genetischer Faktoren die möglicherweise über einen Responder bzw. einen Nicht-Responder des jeweiligen Studienprinzips Aussagen zu lassen. Ein weiterer Schwerpunkt ist im Rahmen von internationalen multizentrischen Studien die Standardisierung von Untersuchungstechniken bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis. Letztlich werden in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Röntgendiagnostik Therapiestudien mit bildgebenden Verfahren als mögliches Read-out System analysiert.

## Therapeutic Trials

### National and international therapeutic studies related to rheumatoid arthritis (RA)

Study coordinators are C. Antoni and Dr. C. Dechant. Beside local studies, most of the trials are international multicentered trials in Europe as well as with USA and Australia. The major focus of the therapeutic trials is on therapeutic principals which block the proinflammatory cytokine Tumornecrosis factor alpha. In addition, anti-CD4 monoclonal antibody studies as well as studies using cyclosporin A to suppress T cell response are performed. In the past, trials have additionally been conducted with an IL-1 receptor antagonist, COX-2 inhibitors as well as inhibitors for metalloproteinasis and Leflunomide and antibodies against adhesion molecules. Along with the clinical trials, studies are performed, trying to define the mode of action of new therapeutics for RA patients as well as trying to define by immunogenetic analysis those patients who might not respond to the new treatment principle. Furthermore, with the Department for Radiological Diagnostics and the Department for Nuclearmedicine, investigations are performed to evaluate the value of technologies, such as bone scans or MRT for determining the clinical efficacy of new treatment principles for RA patients. Finally, new indications for anti-TNF-alpha treatments are currently under investigation, such as patients with psoriatric arthritis and Morbus Still.

**Kooperationen / Collaborations**

(die über die Teilnahme an Multizenterstudien hinausgeht / which goes beyond the pure participation in multicentered trials)

Prof. RN Maini, Kennedy Institute, London, Great Britain

Prof. J. Smolen, University of Vienna, Vienna, Austria

Prof. F. Breedveld, University of Leiden, Leiden, The Netherlands

Prof. P. E. Lipsky, Prof. A. Kavanaugh, University of Texas, Dallas, USA

Prof. B. Kirkham, St. George Hospital, Sydney, Australia

**Finanzierung / Funding**

Von folgenden Firmen werden zur Zeit eine finanzielle Unterstützung im Rahmen von klinischen Studien erhalten:/financial support for clinical trials was received from the following companies:

Centocor, Leiden, The Netherlands

Hoechst Marion Roussel, Frankfurt, Germany

Knoll, Ludwigshafen, Germany

Novartis, Nürnberg, Germany

Merck Sharp and Dome, München, Germany

SmithKline Beecham, München, Germany

Wyeth, Münster, Germany

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Davis D, Macfarlane JD, Antoni C, Leeb B, Elliott M, Woody J, Schaible F, Feldmann M. (1998). Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum; 41:1552-63

Antoni C, Manger B, Reichstetter S, Smolen J, Breedveld F, Maini RN, Bijl H, DeWoody K, Kalden JR, Waßmuth R. (1996). The HLA DR low and DR4 high resolution background of 55 patients with rheumatoid arthritis treated with cA2 antibody against tumor necrosis factor in a double blind placebo controlled study. Arthritis Rheum; 39: (Supplement) 224

Antoni C, Kavanaugh A, Rascu A, Braakman T, Manger B, Kalden JR. (1997). Standardization of joint evaluation prior to a multicenter rheumatoid arthritis trial reduces variability among examiners. Arthritis Rheum; 40: (Supplement) 95

Kalden JR, Breedveld FC. Monoclonal antibodies against CD4 in the treatment9 of rheumatoid arthritis. (1996). J Biotechnologicy Healthcare; 2:423-432

Kalden JR. (1996). Experimental approaches to the treatment of systemic lupus erythematosus. Seminars in Clin Immunol; 12:25-30

Manger K, Kalden JR. (1996). Neue Therapieprinzipien in der Rheumatologie. Arzneimitteltherapie; 6:167-173

Manger K, Kalden JR, Manger B. (1996). Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. Brit Soc Rheumatol; 35:669-675

Kalden JR, Manger B. (1996). Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases. Curr Opin Rheumatol; 8:195-200

Kalden-Nemeth D, Grebmeier J, Antoni C, Manger B, Wolf F, Kalden JR. (1997). NMR monitoring of rheumatoid arthritis patients receiving anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. Rheumatol Int; 16:249-255

Lorenz HM, Geiler T, Kalden JR. (1997). Immunsuppressive Therapiemodalitäten bei chronischen Polyarthritiden. Internist; 38:532-540

Kalden JR, Manger B. (1997). Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases.

Curr Opin Rheumatol; 9:206-212

Kalden JR, Geiler T, Herrman M, Bertling W. (1998). Gentherapie der rheumatoiden Arthritis - ein bereits anwendbares Therapieprinzip? / Gene therapy for RA: an already feasible treatment principle? Z Rheumatol; 57:139-146

Lorenz HM, Kalden JR. (1998). Biological agents in rheumatoid arthritis. Which ones could be used in combination? BioDrugs; 9(4):303-324

Kalden JR, Sieper J. (1998). Oral collagen in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheum; 41(2):191-194

Kalden JR, Manger B. (1998). Biologic agents in the treatment of inflammatory rheumatic diseases.

Curr Opin Rheumatol 1998; 10:174-178

Kalden JR, Breedveld FC, Burkhardt H, Burmester GR. Immunological treatment of autoimmune diseases. Advances Immunol; 68:333-418

Zeidler HK, Kvien TK, Hannonen P, Wollheim F, Førre Ø, Geidel H, Hafström I, Kaltwasser JP, Leirisalo-Repo M, Manger B, Laasonen L, Markert ER, Prestele H, Kurki P. (1998). Progression of joint damage in early active severe rheumatoid arthritis during 18 months of treatment: Comparison of low-dose cyclosporine and parenteral gold. Brit J Rheumatol 37:874-882.

Burkhardt H. & Kalden J.R. (1997). Xenobiotic immunosuppressive agents: therapeutic effects in animal models of autoimmune diseases. Rheumatol. Int. 17: 85-90.

Burkhardt H. & Kalden J.R. (1997). Animal models of autoimmune diseases.Rheumatol. Int. 17: 91-99.

Schulze-Koops H., Burkhardt H., Kalden J. R. (1998). What we have learned from trials of immunomodulatory agents in RA: Future directions. Telesymposia Proceedings: Innovative Therapies for Rheumatoid Arthritis: Discovery, Development and Evaluation of New Antiarthritic Drugs. Internet Conference, URL: http://www.prous.com/ts. Prous Science, Barcelona.

Kavanaugh A. F., Schulze-Koops H., Davis L. S., Lipsky P. E. (1997). Repeat treatment of rheumatoid arthritis patients with a murine anti-ICAM-1 monoclonal antibody. Arthritis Rheum. 40:849-853

Tao X., Schulze-Koops H., Ma L., Cai J., Mao Y., Lipsky P. E. (1998). Effects of Tripterygium Wilfordii Hook F extracts on induction of cyclooxygenase 2 activity and prostaglandin E2 production. Arthritis Rheum. 41:130-138

Schulze-Koops H., Davis L. S., Haverty T. P., Wacholtz M. C., Lipsky P. E. (1998). Reduction of Th1 cell frequency in the peripheral circulation of patients with rheumatoid arthritis after treatment with a non-depleting humanized monoclonal antibody to CD4. J Rheumatol. 25:2065-2076

## Nationale und Internationale Therapiestudien bei Patienten mit hämatologisch-onkologischen Erkrankungen / National and international therapeutic trials in patients with haematological-oncological diseases

Phase I Trial of MDX H 210 ( Bispecific Antibody 520C9 x H22; anti HER-2/neu x anti Fc*RI ) in Combination with Filgrastim (Granulocyte Colony-Stimulating Factor) for Treatment of Patients with Advanced Breast Cancer expressing HER-2/neu.

A phase II study to determine the biological effects of bispecific antibody MDX H 210 (520C9 x H22) combined with GM-CSF in patients with advanced prostate cancer or renal cell carcinomas that express HER-2/neu.

Risikoadaptierte und randomisierte Postremissionstherapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen. Kooperative AML-Studie 96 der Süddeutschen Hämoblastosegruppe.

A study of the efficacy and safety of CMA-676 as single agent treatment of patients with acute myeloid leukemia (AML) in first relapse.

Therapie centroblastisch/centrocytischer, centrocytischer und lymphoplasmocytoider Lymphome in fortgeschrittenen Stadien. Prospektiv randomisierte Prüfung des kurativen Potentials von myeloablativer Radio-Chemotherapie mit peripherer Stammzelltransplantation im Vergleich zu konventioneller Erhaltungstherapie mit Interferon alpha nach initialer zytoreduktiver Chemotherapie mit Mitoxantrone, Chlorambucil, Prednison (MCP) versus Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (CHOP) und prospektiv randomisierte Prüfung einer intensivierten, kontinuierlichen versus konventionellen intermittierenden Erhaltungstherapie mit Interferon alpha bei nicht für die Hochdosis-Therapie qualifizierenden Patienten.

Treatment of relapsed centroblastic-centrocytic, centrocytic and lymphoplasmocytoid lymphoma with FCM chemotherapy alone or in combination with the monoclonal anti CD 20 antibody rituximab followed by anti-CD 20 maintenance or observation only. German Low Grade Lymphoma Study Group.

Therapie rezidivierter zentroblastisch/zentrozytischer sowie zentrozytischer Non Hodgkin-Lymphome: prospektiv nicht randomisierte multizentrische Evaluation der therapeutischen Wirksamkeit des Anti-CD20 Antikörpers IDEC-C2B8 hinsichtlich der Rate kompletter und partieller Remissionen sowie der Remissionsdauer.

Phase II-Studie: Autologe Transplantation von B-Zell-depletierten peripheren Blutstammzellen bei Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie in Remission nach einer Induktionstherapie mit Fludarabin.

Treatment of follicular and mantle-cell Non-Hodgkin`s lymphoma with anti-CD20 antibody rituximab (IDEC-C2B8) after high-dose chemotherapy with autologous CD 34+ enriched peripheral blood stem-cell transplantation.

**Kooperationen / Collaborations**

II. Medizinische Klinik, Universität Tübingen/Department of Medicine II, University of Tübingen, Germany

Medarex Inc. Annandale, New Jersey, USA

Abteilung für Immunologie Universitätshospital Utrecht/Department for Immunology, University Hospital Utrecht, The Netherlands

Abteilung für Immunologie, Universität Birmingham/Department for Immunology, University Birmingham, UK

Abteilung für Pathologie, Universität of Southern California/Department of Pathology, University of Southern California, Los Angeles,USA

Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Ulm/Department of Pediatry, Ulm, Germany

Immunologisches Institut GSF, München/Institute of Immunology, GSF Munich, Germany

Anatomisches Institut, Universität Zürich/Institute of Anatomy, University of Zurich, Switzerland

**Finanzierung / Funding**

Medarex Inc., Annandale, New Jersey, USA

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wandt H, Frank M, Ehninger G, Schneider C, Brack N, Daoud A, Fackler-Schwalbe I, Fischer J, Gäckle R, Geer T, Harms P, Löffler B, Öhl S, Otremba B, Raab M, Schönrock-Nabulsi P, Strobel G, Winter R, Link H. (1998). Safety and cost effectiveness of a 10x109/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20x109/L trigger: A prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. Blood 91: 3601-3606

Gramatzki M und Valerius T. (1997). Antikörper als spezifische Tumortherapeutika - Wunschtraum oder Realität? Internist 38: 1055

Hiddemann W, Unterhalt M, Herrmann R, Woltjen HH, Kreuser ED, Trumper L, Reuss-Borst M, Terhardt-Kasten E, Busch M, Neubauer A, Kaiser U, Hanrath RD, Middeke H, Helm G, Freund M, Stein H, Tiemann M, Parwaresch R. (1998). Mantle-cell lymphomas have more widespread disease and a slower response to chemotherapy compared with follicle-center lymphomas: results of a prospective comparative analysis of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. J Clin Oncol 16:1922-30

Hoelzer D, Ludwig WD, Thiel E, Gaßmann W, Löffler H, Fonatsch C, Rieder H, Heil G, Heinze B, Arnold R, Hossfeld D, Büchner T, Koch P, Freund M, Hiddemann W, Maschmeyer G, Heyll A, Aul C, Faak T, Kuse R, Ittel T, Gramatzki M, Diedrich H, Kolbe K, Fuhr HG, Fischer K, Schadeck-Gressel C, Weiss A, Strohscheer I, Metzner B, Fabry U, Gökbuget N, Völkers B, Messerer D, Überla K. (1996). Improved outcome in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. Blood 87: 495

Hübner G, Link H, Ehninger G, Schönrock-Nabulsi P, Wandt H, Gramatzki M, Löffler B, Fackler-Schwalbe I, Queißer W, Brack N, Geer T, Raab M, Öhl S, Schneider B, Schneider C, Freund M, Poliwoda H, Ehninger G. (1996). Intensive Postremissionstherapie bei akuter myeloischer Leukämie. Med. Klinik 91: 26

Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Bender-Götze C, Bosi A, Dekker A, De la Camara R, Gmür J, Newland AC, Prentice HG, Robinson AJ, Rovira M, Rösler W, Veil D. (1998). For the Infectious Diseases Working Party of the EBMT: Use of intravenous immune globulin in addition to antiviral therapy in the treatment of CMV gastrointestinal disease in allogeneic bone marrow transplant patients: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplantation 21: 473

Ottinger HD, Albert E, Arnold R, Beelen DW, Blasczyk R, Bunjes D, Burdach S, Ebell W, Ehninger G, Einsele H, Enczmann J, Fauser A, Friedrich W, Finke J, Göbel U, Goldmann SF, Gramatzki M, Helbig W, Huss R, Kanz L, Klingebiel T, Kolb HJ, Kühnl P, Löliger C, Müller C, Müller CA, Niethammer D, Sayer H, Schaefer UW, Schmitz N, Schulze-Rath R, Waßmuth R, Wernet P, Westphal E, Zander R, Zintl F, Grosse-Wilde H. (1997). German consensus on immunogenetic donor search for transplantation of allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cells. Bone Marrow Transplantation 20: 101

## Nationale und Internationale Studien im Bereich der HIV-Infektion / National and international studies in HIV-infection

Randomisierte Therapiestudie mit 3TC und Loviride bei HIV-infizierten Patienten unter AZT-Therapie / Randomised therapeutic trials using 3TC and Loviride in HIV-infected patients under ACT-therapy.
Randomisierte Therapiestudie mit AZT, DDC und Saquinavir bei HIV-infizierten Patienten / Randomised therapeutic trial with ACT, DDC and Saquinavir in HIV-infected patients.
Open-Label-Treatment Studie mit Saquinavir bei Patienten mit AIDS / Open-lable-treatment study with Saquinavir in patients with AIDS.
Randomisierte Phase-II-Studie zur Therapie von HIV Patienten mit Castanospermin / Randomised phase-II-trial for treating HIV-patients with Castanospermin.
Randomisierte Phase-II-Studie zur Therapie von HIV-Patienten mit Abacavir / Randomised phase-II-trial for treating HIV-patients with Abacavir.
Open-Label-Therapiestudie mit Abacavir / Open-lable-therapeutic trial with Abacavir.
Therapeutische Vakzinierung von HIV-Patienten mit Lipopeptiden / Therapeutic vaccination of HIV-patients with lipopeptides.

**Finanzierung / Funding**

Glaxo-Wellcome GmbH & Co., Hamburg, Germany

Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Whylen, Germany

Marion-Merrill-Dow

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Staszewski S, Katlama C, Harrer T, Massip P, Yeni P, Cutrell A, Tortell SM, Harrigan RP, Steel H, Lanier RE, Pearce G. (1998). A dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment naive subjects. AIDS; 12 (16):F197-202

CAESAR Coordinating Committee (1997). (Löw P, Medizinische Klinik III listed as participating investigator). Randomised trial of addition of lamivudine or lamivudine plus laviride to zidovudine-containing regimens for patients with HIV-1 infection: The CAESAR trial. Lancet; 349:1413-1421

Harrer T, Schwab J, Struff WG, Schmitt M, Ficker JH, Rödl W, Parsch H, Kalden JR, Gramatzki M. (1998). Intralymphatic interleukin-2 in combination with zidovudine for the therapy of patients with AIDS. Infection; 6:368-374

Harrer T. (1997). Immuntherapie der HIV-Infektion mit Interleukin-2. AIDS, Neue Perspektiven-Therapeutische Erwartungen-Die Realität. Jäger (Hrsg), - Landsberg/Lech: Ecomed, S 304-306.

Harrer T. (1997). Entwicklung einer immuntherapeutischen Vakzine zur Behandlung der HIV-Infektion. AIDS, Neue Perspektiven-Therapeutische Erwartungen-Die Realität. Jäger (Hrsg), - Landsberg/Lech: Ecomed, S 307-310.

Harrer T, Harrer E, Kalams SA, Barbosa P, Elbeik T, Feinberg M, Cao Y, Ho DD, Caliendo AM, Kalden JR, Johnson RP, Buchbinder S, Walker BD. (1996). Virologische und immunologische Parameter bei HIV-infizierten Langzeit-Überlebenden. AIDS-Management der Erkrankung. AIDS und HIV-Infektionen in Klinik und Praxis, 5. Herausgeber: H.Jäger. Landsberg/Lech. ecomed Verlagsgesellschaft.

Harrer T, Löw P. (1998). Antiretrovirale Therapie: Eine Zusammenstellung an Informationsblättern für den behandelten Arzt sowie für den Patienten zu den aktuell einsetzbaren antiretroviralen Medikamenten. API-Verlag GmbH, Mönchen: ISBN 3-00-0026460.

## Therapiestudien im Bereich der Immungenetik / Immunogenetic therapeutic trials

In-vivo Pilotstudie (offene Phase II Studie) in Zusammenarbeit mit der Biotest Pharma GmbH und der Medizinischen Klinik IV mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. R. B. Sterzel).
In-vivo Untersuchungen zur Wirksamkeit von intravenös verabreichten polyvalenten Immunglobulinen (Pentaglobin) zur Suppression von anti-HLA-Alloantikörpern bei immunisierten Transplantationspatienten.

**Finanzierung / Funding**

Biotest Pharma GmbH, Dreieich, Germany

## Teilnahme an internationalen Evaluierungs- und Standardisierungsstudien von diagnostischen Tests im Bereich der Rheumatologie

Seit vielen Jahren nimmt die Medizinische Klinik III zum Teil als einzige deutsche Institution an internationalen Standardisierungsverfahren von Testsystemen zum Nachweis krankheitsspezifischer Serummarker bei rheumatischen Erkrankungen teil. Bis 1996 war der Leiter der Institution Vorsitzender des WHO/IUIS Standardisierungskommittees. Die noch immer laufenden Standardisierungsbemühungen werden einmal im europäischen Rahmen, im Rahmen des European Workshops for Rheumatology Research, durchgeführt, zum anderen international unter der Schirmherrschaft von IUIS, ILAR und WHO. Die Studien werden zum Teil von der International League against Rheumatism, die International Union of Immunological Societies sowie von der WHO finanziert.

## Participation in international evaluation and standardization studies of diagnostic procedures in rheumatology

Partly as one of the only German institutions, the Department of Internal Medicine III is participating in international standardization procedures of test systems for several years. The Department of Internal Medicine III is one of the only German institutions who is participating in international standardization procedures of test systems in diagnosing pathogenic serum markers in rheumatic diseases. The director of the institution was chairman of the WHO/IUIS Standardization Commitee up until 1996. The ongoing standardization efforts/endeavours are being run by the European Workshop for Rheumatology Research on an European level and by the IUIS, ILAR as well as the WHO on an international basis. The studies are being financed by the International League against Rheumatism, the International Union of Immunological Societies and the WHO.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Aupperle KR, Alsalameh S, Stock KP, Burmester GR, Kalden JR. (1996). Rheumafaktortestverfahren im Vergleich - Aussagekraft und kritische Interpretation von Sensitivität und Spezifität sowie deren Einfluß auf Pre-Test- und Post-Test-Wahrscheinlichkeiten. Rheumatol; 55:158-167

Tan EM, Feltkamp TEW, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin JA, Kalden JR, Lahita RG, Maini RN, McDougal JS, Rothfield NF, Smeenk, RJ, Takasaki Y, Wiik A, Wilson MR, Koziol JA. (1997). Range of antinuclear antibodies in healthy individuals. Arthritis & Rheum; 40 (9):1601-1611

Smolen JS, Butcher B, Fritzler MJ, Gordon T, Hardin J, Kalden JR, Lahita R, Maini RN, Reeves W, Reichlin M, Rothfield N, Takasaki Y, van Venrooij W, Tan EM. (1997). Reference sera for antinuclear antibodies. Arthritis & Rheum; 30(3):413-418

Manger B, Kalden JR. (1995). Joint and connective tissue ultrasonography - a rheumatological bedside procedure? A German experience. Arthritis Rheum 38:736-742.

Backhaus M, Manger B. (1997). The use of ultrasonography in the rheumatological diagnosis of the shoulder. Rheumatol Eur 26:89-92.

Manger B, Backhaus M. (1997). Ultraschalldiagnostik bei rheumatischen/entzündlichen Gelenkerkrankungen Z ärztl Fortbild Qual sich 91:341-345.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Habilitationen**

PD Dr. med. Thomas Valerius: "Aktivierte Granulozyten als Effektorzellen in der Antikörper-vermittelten Tumortherapie". Antrittsvorlesung: 16.7.98

PD Dr. med. Hanns-Martin Lorenz: "Untersuchungen über physiologische immuninhibierende Mechanismen am Beispiel der Signaltransduktion durch CD45 und der Regulation des programmierten Zelltodes". Antrittsvorlesung: 16.7.98

PD Dr. rer. nat. biol. Martin Herrmann: "Lymphozytenaktivierung bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematodes". Antrittsvorlesung: 16.12.97

PD Dr. med. Ralf Waßmuth: "Immungnetische Aspekte bei der Erkrankung mit autoimmuner Beteiligung". Antrittsvorlesung: 13.2.97

PD Dr. med. Thomas Harrer: "Untersuchungen über die HIV-spezifische T-Zellantwort". Antrittsvorlesung: 8.1.97

**Dissertationen / Doctorate theses**

Naturwissenschaftliche Dissertationen:

Erdmann, Silke, Dipl.-Biol.: Einfluß von Parathormonfragmenten auf die Kollagen-Genexpression von Chondrozyten.

Unger, Christine, Dipl.-Biol.: Molekulare Analyse konformationsabhängiger, autoreaktiver B-Zellepitope des Typ II Kollagens.

Kockum, Ingrid, Dipl.-Biol.: Population-based analyses of the HLA-associated risk for IDDM

Reichstetter, Sandra, Dipl.-Biol.: Untersuchungen zur allelspezifischen Regulation des HLA-DQB1 Gens und ihrer Bedeutung für die Immungenetik des Diabetes mellitus Typ 1.

Fehr, Holger, Dipl.-Chem.: Remutationsanalyse humaner anti-dsNDA Autoantikörper

Medizinische Dissertationen:

Urbanski-Borrmann, Andrea, Cand. Med.: Epidemiologie des systemischen Lupus erythematodes - eine Analyse des Patientengutes der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen

Scharnagel, Barbara, Cand. Med.: Wertigkeit der immunologischen Diagnostik bei systemischen Vaskulitiden unter besonderer Berücksichtigung der Chapel-Hill-Klassifikation von 1994

Elsässer, David, Cand. Med.: HLA Klasse II als potentielles Zielantigen auf malignen B- Zellen: ein immuntherapeutischer Ansatz mit bispezifischen Antikörpern in Kombination mit Granulozyten Kolonie- Stimulierendem Faktor.

Geiger, Matthias, Cand. Med.: Mitoxantron Immunkonjugate: Synthese und Testung .

Stockmeyer, Bernhard, Cand. Med.: Präklinische Untersuchungen mit Fc?R bispezifischen Antikörpern und G-CSF- stimulierten Granulozyten als Effektorzellen gegen HER-2/neu exprimierende Mammakarzinome.

Keller-Tang, Yuhua, Cand. Med.: Untersuchungen zur Immungenetik des Morbus Crohn.

Schmiedl, Isabella, Cand. Med.: Untersuchungen zur Immungenetik des insulinpflichtigen Diabetes mellitus Typ I.

Kerling, Frank , Cand. Med.: Modulation der Alloreaktivität nach Impfung gegen Hepatitis B.

Bernhard, Claudia, Cand. Med.: Modulation der Alloreaktivität nach Impfung gegen Hepatitis A.

Carl, Hans-Dieter , Cand. Med.: Methodische Aspekte der Untersuchung des Mikrochimerismus nach Lebertransplantation.

Schmidt, Michael, Cand. Med.: Inhibition der mixed lymphocyte reaction mit TNF- mAk und Cyclosporin A. Möglichkeiten der Induktion von Toleranz.

Grünke, Mathias, Cand. Med.: Regulation der Apoptose in ruhenden Zellen von Patienten mit Autoimmunopathien und Normalspendern.

Salinger, Reinhard, Cand. Med.: Entwicklung von Methoden zur Anreicherung von menschlichen Blutstammzellen.

Pohlt, Christian, Cand. Med.: Die Rolle der CD40/CD40 Ligand-Interaktion bei Erkrankungen mit Hypogammaglobulinämie.

Sollfrank, Matthias, Cand. Med.: Effekt der Stimulation von B-Zellen von Patienten mit systemischen Lupus erythematodes via CD40 auf Profliferation und Immunglobulinsynthese".

Frosch, Karl-Heinz, Cand. Med.: Signalmechanismen der Expression des CD40-Liganden auf humanen T-Zellen

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. Roland Repp
Posterpreis Deutscher Krebskongress, 1998.

PD Dr. Thomas Valerius
Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, 1998.

Dr. Hendrik Schulze-Koops:
American College of Rheumatology Research & Education Foundation Award (1996)
European League Against Rheumatism Junior Rheumatologist Award (1998)

Prof. Dr. Jochen Kalden
Honorary speaker, 5th International Symposium of Japan Rheumatism Foundation, February 1996
Kare Berglund Lecture, University Lund, Sweden, March 13, 1996
Dr. Franziscus-Blondel-Medaille, Aachen, December 1997
Honorary doctorate of the Medical Faculty Charité Berlin, June 1998
Visiting Professor, Mc Gill University, Montreal, 1998

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. J. R. Kalden:
Chairman of the "International Scientific Committee" of the "Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg" (1989 - 1998)
Council Member of the International Union of Immunological Societies (IUIS) (1992 – 1998)
Member of the Scientific Board - Paul-Ehrlich-Gesellschaft (Paul Ehrlich Award) since 1993)
Member of the ACR Annual Meeting Planning Committee: International relations (1993 - 1997)
President of the "Board of Trustees" Deutsches Rheumaforschungszentrum, Berlin (since 1994)
Member of the Scientific Board of the Bundesgesundheitsrat, BMFT (1996 - 1997)
Member of the Scientific Board, Forschungsinstitut Borstel (since 1997)
Member of the Presidential Committee for Clinical Research, Max-Planck Society (1997 - 1998)

Prof. Dr. B. Manger:
Mitglied der Projektgruppe "Diagnose- und Therapierichtlinien" des Modellverbundes BMG-geförderter Rheumazentren (seit 1993)
Mitglied des Prüfungsauschusses der Bayerischen Landesärztekammer für das Gebiet Innere Medizin (seit 1995)
Stellv. Vorsitzender der Kommission Pharmakotherapie der Dt. Gesellschaft für Rheumatologie (seit 1996)
Delegierter der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie bei der Arbeitsgemeinschaft Medizinische Laboratoriumsdiagnostik (seit 1996)
Standardisierung von Gelenk- und Weichteilsonographie als Mitglied des "EULAR Standing Committee on International Clinical Studies including Therapeutic Trials" (seit 1997)
Vorsitzender der Prüfungsausschüsse der Bayerischen Landesärztekammer für nicht-operative Fächer (seit 1997)
Mitglied des Beirates der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (seit 1998)

PD Dr. R. Waßmuth:
Deutsche Gesellschaft für Immungenetik: Mitglied des Vorstands, Mitglied der Kommission für Organtransplantation

Prof. M. Gramatzki, Mitgliedschaft in Berufsverbänden:
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
Gesellschaft für Immunologie
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), Deutsche Krebsgesellschaft
Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation (DAG-KBT)
European Haematology Association (EHA)
American Society of Hematology (ASH)
American Society of Clinical Oncology (ASCO)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Mitglieder der Medizinischen Klinik III mit Poliklinik und des Instituts für Klinische Immunologie waren federführend miteingebunden in die Organisation von:

Members of the Department for Internal Medicine III and the Institute for Clinical Immunology participated in the organization of the following congresses and training courses:

3rd European Conference on Systemic Lupus erythematosus, Pisa, Italy, 13.-15.06.1996

5th International SLE Congress, Cancun, Mexico, April 18-25, 1998

10th International Congress of Immunology, New Delhi, India, November 1-6, 1998

Hämato-Onkologisches Symposium jährlich mit wechselnder Thematik / Annual Hemato-Oncological Symposium with changing topics

Hämatologisch-Onkologisches Seminar mit nationalen und internationalen Referenten / Hematological-Oncological Seminar with national and international speakers

Fortbildungsveranstaltung des Rheumazentrums Erlangen. Der Kreuzschmerz, Erlangen, Juni 1998 (in Zusammenarbeit mit Dr. P. Heppt und Prof. Dr. G. Weseloh) / Training course of the Rheumazentrum Erlangen. The Backache, Erlangen, June 1998 (in cooperation with Dr. P. Heppt und Prof. Dr. G. Weseloh)

2nd International Symposium of the SFB 263. New frontiers in Infection, Inflammation and Autoimmunity, Erlangen, November 1998 (in Zusammenarbeit mit PD Dr. Dr. A. Gessner und Prof. Dr. M. Röllinghoff)

Erlanger HIV-Symposium 1997: Neue Perspektiven in Pathogenese, Diagnostik und Therapie, Erlangen, 13. Dezember 1997 / Erlangen HIV-Symposium 1997: New frontiers in the pathogenesis, diagnosis and therapy, Erlangen, December 13, 1997.

Erlanger Intensivkurs HIV-AIDS - kompakt und relevant, 21. Juni, 1997

Erlanger Intensivkurs HIV-AIDS - kompakt und relevant, 16. Mai, 1998

International Symposium, Neuroimmunology, Behavior and Health (sponsored by the Volkswagen-Stiftung), Bamberg, October 1-3, 1998

1st Erlanger Rheumatology Day, invited guest speaker: Prof. M. Reichlin, Oklahoma City, May 1996

2nd Erlanger Rheumatology Day, invited guest speaker: Prof. Peter E. Lipsky, Dallas, May 1997

3rd Erlanger Rheumatology Day, invited guest speaker: Prof. W. van Venrooij, Nijmegen, Erlangen, May 1998

Vortragsveranstaltung "Immunologie und Transplantation" am 5. 2. 98

Jährlich stattfindende Intensivkurse zur Vorbereitung auf die Facharztprüfung in Innerer Medizin

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

DNS-Sequenzierautomaten (Applied Biosystems)

Zytofluorometer (Coulter)

Zellsorter (Coulter)

# Medizinische Klinik III mit Poliklinik
# Abteilung für Molekulare Immunologie

## Department for Medicine III and Policlinic
## Department for Molecular Immunology

siehe Kapitel D (S. 385)

# Medizinische Klinik IV mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Innere Medizin IV (Nephrologie und Hypertensiologie)

## Department for Medicine IV and Policlinic
## Chair for Medicine IV (Nephrology and Hypertensiology)

**Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-39002**
**Fax: ++499131/85-39209**
**http:\\www.med4.med.uni-erlangen.de**
**E-Mail:med4@rzmail.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. med. Roland Schmieder**
**Tel.: ++49911/398-2702**
**Fax: ++49911/398-3183**
**E-Mail: Roland.Schmieder@rzmail.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Sterzel, Ralf Bernd<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | Bernd.Sterzel | 39002 und 0911/398-2702 |
| Brüne, Bernhard | Prof. Dr. rer. nat. | Bernhard.Bruene | 36311 |
| Goerig, Robert Matthias | Prof. Dr. med. | Matthias.Goerig | 0911/398-2703 |
| Goppelt-Strübe, Margarethe | Prof. Dr. rer. nat. | Margarete.Goppelt-Struebe | 39201 |
| Kunzendorf, Ulrich | Prof. Dr. med. | Ulrich.Kunzendorf | 33935 |
| Schmieder, Roland Erich | Prof. Dr. med. | Roland.Schmieder | 0911/398-3119 |
| Schulze, Bernd | Prof. Dr. med. | Bernd-Detlef.Schulze | 0911/398-5130 |
| Höffken, Bernd | Priv.-Doz. Dr. med. | Bernd.Hoeffken | 0911/398-2702 |
| Nonnast-Daniel, Barbara | Priv.-Doz. Dr. med. | | 0911/398-5147 |
| Rupprecht, Harald | Priv.-Doz. Dr. med. | Harald.Rupprecht | 0911/398-3128 |
| Schobel, Hans Paul | Priv.-Doz. Dr. med. | Hans-Paul.Schobel | 0911/ 398-5136 |
| Veelken, Roland | Priv.-Doz. Dr. med. | Roland.Veelken | 39224 |
| Walter, Helmut | Priv.-Doz. Dr. med. | | 0911/398-5742 |

### Forschungsschwerpunkte

- Glomeruläre Nierenerkrankungen
- Pathogenese und Klinik der arteriellen Hypertonie
- Akutes und chronisches Nierenversagen sowie Nierenersatztherapie
- Transplantation
- Prävention von Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen

### Research Focus

- Glomerular Renal Disease
- Pathogenesis and Clinical Manifestations of Arterial Hypertension
- Acute and Chronic Renal Failure and Renal Replacement Therapy
- Transplantation
- Prevention of Renal Disease, Hypertension and Cardiac Disorders

## Glomeruläre Nierenerkrankungen

Den meisten progredienten Nierenerkrankungen des Menschen liegt eine chronische Entzündungsreaktion in den glomerulären Kapillarenknäuelchen zugrunde. Die deutlichsten histopathologischen Merkmale dieser Gewebsreaktion auf immunologische, metabolische oder mechanische Verletzungsreize sind die Veränderungen des proliferativen und synthetisch-sekretorischen Phänotyps der glomerulären Mesangium- und Endothelzellen. Vermehrtes Wachstum dieser Zellen sowie Zunahme und veränderte Zusammensetzung der von ihnen produzierten extrazellulären Matrix sind Ausdruck der chronischen glomerulären Entzündung. Neben Arbeiten an kultivierten glomerulären Mesangiumzellen, glomerulären und vaskulären Endothelzellen sowie monozytären Zellen wurden Projekte begonnen, um die Relevanz der in vitro identifizierten Regulationssysteme für glomeruläre Entzündungsprozesse in vivo zu überprüfen. Hierzu wurden verschiedene Modelle in Ratten und Mäusen der glomerulären Entzündungsreaktion etabliert (anti-Thy1.1-, anti-GBM-Nephritis, Habu-Toxin-Modell).
Die einzelnen Projekte konzentrieren sich zum einen auf die Bearbeitung von Mechanismen, die das Wachstumsverhalten von Mesangium- und Endothelzellen in Kultur und in vivo regulieren. Speziell wird der Einfluß von Cytokinen, insbesondere TGF und dessen Rezeptoren (**Prof. R.B. Sterzel, Dr. H. Schöcklmann**), von Transkriptionsfaktoren (**PD Dr. H. Rupprecht**) sowie von Zellzyklusregulatoren (**Prof. R.B. Sterzel, Dr. H. Schöcklmann**) untersucht. Es werden jedoch nicht nur mitogene, proinflammatorische Stimuli und ihre molekulare Vermittlung untersucht, sondern es werden auch deaktivierende Mechanismen sowie Prozesse der physiologischen Wachstumshemmung und des Zelltodes analysiert. Die in vitro erhobenen Befunde sollen im Tiermodell in vivo vor allem durch Gentransfermethoden (Liposomen-Sendai Virus) überprüft werden. Mechanismen des programmierten Zelltodes (Apoptose) und der Regulation des NO-Systems sowie seiner Effekte auf die Kontrolle von Wachstum bzw. Tod von glomerulären Zellen werden dabei charakterisiert (**Prof. B. Brüne**). In einem weiteren Projekt wird die Regulation der Expression entzündungsrelevanter Gene, wie des Chemokins MCP-1, des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 und des Schlüsselenzyms der Prostaglandinsynthese COX-2 und deren pharmakologische Modulation durch Immunsuppressiva untersucht (**Prof. M. Goppelt-Strübe**).
Einen zweiten Schwerpunkt bilden Mechanismen der Zell-Matrix-Interaktion. Hier werden Effekte von Thrombospondin, einem TGF-ß-aktivierenden Protein auf Matrixdeposition und Fibroseentstehung analysiert (**Dr. Ch. Hugo**). Weiterhin soll getestet werden, inwieweit Hemmung der Expression und Funktion spezifischer Integrin-Rezeptoren von Matrixliganden glomeruläre Schäden verursacht und den Verlauf experimentell induzierter Glomerulopathien beeinflußt (**Prof. R.B. Sterzel und Dr. A. Hartner**). Hierzu werden vor allem Untersuchungen an z. B. α8 Integrin-defizienten knock-out Mäusen durchgeführt.
Ein weiterer Forschungsschwerpunkt betrifft die Pathogenese der diabetischen Glomerulopathie und Nephrosklerose im experimentellen Rattenmodell (**PD R. Veelken, Dr. K. Hilgers, Dr. K. Böhmer und Prof. R.B. Sterzel**). Insbesondere wird die Bedeutung der intraglomerulären Fehlregulation der auto- und parakrinen Mediatoren NO, Angiotensin II und TGF-ß bei diabetischen Ratten mit und ohne arteriellen Hochdruck für die Entwicklung der Nierenschädigung untersucht.
Langfristige Zielsetzung ist es, Angriffspunkte zu definieren, an denen die Progression der Entzündungsreaktion unterbrochen werden kann, um so therapeutische Konzepte für glomeruläre Nierenerkrankungen zu entwickeln.

## Glomerlular Renal Diseases

Most progressive glomerular renal diseases in response to immunological, metabolic or mechanical injury are characterised by changes in the proliferative or secretory phenotype of mesangial or endothelial cells. Chronic glomerular inflammation results in an increase in cellular proliferation and matrix deposition and altered matrix composition. To identify regulatory systems involved in glomerular inflammation, in vitro studies are undertaken in cultured mesangial, endothelial, and monocytic cells. Furthermore, various animal models (anti-Thy1.1-, anti-GBM-nephritis, Habu snake-venom model) are established and gene transfer methods to target the glomerular compartment are used (Liposome-Sendai virus method). Specific projects focus on the influence of cytokines, e.g. TGF and its receptors (**Prof. R.B. Sterzel, Dr. H. Schöcklmann**), transcription factors (**PD Dr. H. Rupprecht**) and cell cycle regulators (**Prof. R.B. Sterzel, Dr. H. Schöcklmann**) on glomerular cell growth. Not only mitogenic, proinflammatory stimuli, but also mechanisms of deactivation, growth inhibition and cell death are analysed. Regulation of programmed cell death (apoptosis) and mechanisms of the NO-system in controlling the balance between growth and death of glomerular cells are characterised (**Prof. B. Brüne**). Furthermore, expression of inflammation-associated genes, such as the chemokine MCP-1, adhesions molecules, and the key enzyme of prostanoid synthesis COX-2 are studied including their modulation by immunosuppressive drugs (**Prof. M. Goppelt-Strübe**).
A second research focus concerns the signaling pathways of cell-matrix interaction. Effects of thrombospondin, a TGF-ß-activating protein, on matrix deposition and progression of fibrosis are under investigation (**Dr. Ch. Hugo**). Moreover, we will identify, how alterations in expression and function of specific integrin receptors cause glomerular damage and affect the course of experimental glomerular diseases in vivo (**Prof. R.B. Sterzel and Dr. A. Hartner**). Here, experiments in

α8 integrin-deficient knock-out mice are performed. In addition, research is conducted to clarify pathogenetic mechanisms involved in experimental diabetic glomerular disease (**Dr. K. Hilgers, PD R. Veelken, Dr. K. Böhmer and Prof. R.B. Sterzel**). Dysregulation of NO, angiotensin II and TGF-ß and their contributions to glomerular and renal damage are analyzed in diabetic rats with and without arterial hypertension.
Longterm goal will be to identify potential targets to intervene with the progression of the inflammatory reaction and to develop new therapeutic strategies to control glomerular diseases.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. E. Böttinger, Albert Einstein College, New York, USA

Prof. T. Daniel, Vanderbilt University, Nashville, USA

Prof. R. Fässler, University of Lund. Lund, Schweden

Prof. E. deHeer, Department of Pathology, University of Leiden, Leiden, Niederlande

Prof. R.J. Johnson, Division of Nephrology, University of Washington, Seattle, USA

Prof. E.G. Lapetina, Case Western Reserve University, Cleveland, USA

Prof. U. Müller, Friedrich Miescher Institut, Basel, Schweiz

Prof. J. Murphy-Ullrich, Department of Pathology, University of Alabama, Birmingham, USA

Prof. T. Nakamura, University of Osaka, Osaka, Japan

Prof. V.P. Sukhatme, Beth Israel Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. C. Thiemermann, William Harvey Research Institute, London, UK

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. R.B. Sterzel:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe Ste 196/3-2)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 263, TP B5)
IZKF-Erlangen (TP B12)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP A2)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. M. Goppelt-Strübe:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe Ste 196/3-2, TP 1)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Go 413/8-1)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 353, TP A2)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP B3)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. B. Brüne:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Leiter der Klinischen Forschergruppe Ste 196/3-2, TP 6)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Br 999/8-1 und 8-2)
Deutsche Krebshilfe (10-1188 Br 1)
The European Community (BMH4-CT96-0979)
Johannes und Frieda Marohn Stiftung (Brü/96)
IZKF-Erlangen (TP B19)
Novartis-Stiftung für therapeutische Forschung
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP A5)

*Projektleiter/Principal Investigator PD D. H. Rupprecht:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe Ste 196/3-2, TP 4)
IZKF-Erlangen (TP B15)
IZKF-Erlangen (TP B19)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP B1)

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. H. Schöcklmann:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 263, TP B5)
IZKF-Erlangen (TP B15)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP A3)

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. Ch. Hugo:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe Ste 196/3-2, TP 5)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP B6)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Hugo, C., Shankland, S.J., Pichler, R., Couser, W.G. and Johnson, R.J. (1998). Thrombospondin 1, a TGF-ß activating protein, precedes and predicts the development of tubulointerstitial fibrosis in glomerular disease. Kidney Int. 53:302-311

Yao, J., Schoecklmann, H.O., Pröls, F., Gauer, S. and Sterzel, R.B. (1998). Exogenous nitric oxide inhibits mesangial cell adhesion to extracellular matrix components. Kidney Int. 53:598-608

Hofer, G., Grimmer, C., Sukhatme, V.P., Sterzel, R.B., Rupprecht, H.D. (1996). The transcription factor Egr-1 regulates mesangial cell proliferation. J. Biol. Chem. 271:28306-28310

Hugo, C., Pichler, R., Gordon, K., Schmidt, R., Amieva, M., Couser, W.G., Johnson, R.J. (1996). The cytoskeletal linking proteins, moesin and radixin, are upregulated by platelet-derived growth factor, but not basic fibroblast growth factor in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. J. Clin. Invest. 97:2499-2508

Gauer, S., Schulze-Lohoff, E., Schleicher, E., Sterzel, R.B. (1996). Glomerular basement membrane-derived perlecan inhibits mesangial cell adhesion to fibronectin. Eur. J. Cell Biol. 70:233-242

Hartner, A., Goppelt-Struebe, M., Hocke, G., Sterzel, R.B. (1997). Differential regualtion of chemokines by leukemia inhibitory factor, interleukin-6 and oncostatin M in cultured mesangial cells.Kidney Int. 51:175460

Rupprecht, H.D., Hofer, G., deHeer, E., Sterzel, R.B., Faller, G., Schöcklmann, H.O. (1997). Expression of the transcriptional regulator Egr-1 in experimental nephritis: requirement for mesangial cell proliferation. Kidney Int. 51:694-702

Schöcklmann, H.O., Rupprecht, H.D., Zauner, I., Sterzel, R.B. (1997). TGF-ß1-induced cell cycle arrest in renal mesangial cells involves inhibition of cyclinE-cdk2 aktivation and retinoblastoma protein phosphorylation. Kidney Int. 51:1228-1236

Hugo, C., Shankland, S.J., Bowen-Pope, D.F., Couser, W.G. and Johnson R.J. (1997). The extraglomerular origin of the mesangial cell after injury - a new role of the juxtaglomerular apparatus. J. Clin. Invest. 100:786-794

Sandau, K., Pfeilschifter, J., Brüne, B. (1997). The balance between nitric oxide and superoxide determines apoptotic and necrotic rat mesangial cell death. J. Immunology 158:4938-4996

Sandau, K., Pfeilschifter, J., Brüne, B.(1997). Nitric oxide and superoxide induced p53 and bax accumulation during mesangial cell apoptosis. Kidney Int. 52:378-386

von Knethen, A., Brüne, B. (1997). Cyclooxygense-2: an essential regulator of NO-mediated apoptosis. FASEB J. 11:887-895

Reiser, C.O.A., Lanz, T., Hofmann, F., Hofer, G., Rupprecht, H.D., Goppelt-Struebe, M. (1998). Lysophosphatidic acid-mediated signal transduction pathways involved in the induction of the early response genes prostaglandin G/H synthase-2 and Egr-1. Biochem. J. 330:1107-1114

Goppelt-Struebe, M., Stroebel, M. (1998). Signaling pathways mediating induction of early response genes prostaglandin G/H synthase-2 and egr-1 by serotonin via 5-HT2a receptors. J. Cell Physiol. 175:341-347

Pröls, F., Heidgress, D., Rupprecht, H.D., Marx, M. (1998). Regulation of osteopontin expression in rat mesangial cells. FEBS Letter 422:15-18

Hartner, A., Goppelt-Struebe, M., Hilgers, K.F. (1998). Coordinate expression of cyclooxygenase-2 and renin in the rat kidney in renovascular hypertension. Hypertension 31:201-205

Callsen D, Pfeilschifter J, Brüne B. Rapid and Delayed p42/p44 Mitogen-Activated Protein Kinase Activation by Nitric Oxide: The Role of Cyclic GMP and Tyrosine Phosphatase Inhibition[1]. J Immunology 161:4852-4858, 1998.

## Pathogenese und Klinik der arteriellen Hypertonie

Ein Forschungsschwerpunkt des Lehrstuhles für Innere Medizin IV ist die Erforschung des Bluthochdruckes, dessen Ätiologie, Genetik, Pathogenese, klinische Manifestation und therapeutische Interventionen sowie die pathophysiologische Analyse von Störungen des Volumenhaushaltes. Die Arbeitsgruppen befassen sich sowohl mit Grundlagenforschung als auch mit klinischen Untersuchungen an Patienten mit arterieller Hypertonie.

Im Rahmen der Laborprojekte (**PD R. Veelken, Dr. K. Hilgers, Prof. R. Schmieder**) wird die pathogenetische Bedeutung des Renin-Angiotensinsystems vor allem lokaler Gefäß-ständiger Komponenten dieses Systems über in-vitro Modelle verschiedener Rattenstämme untersucht. Dabei kommen auch immunhistochemische und molekularbiologische Arbeitstechniken zum Einsatz. Einen weiteren Schwerpunkt bildet die Untersuchung entzündlicher Veränderungen der Niere im Rahmen der Bluthochdruckgenese an verschiedenen Rattenmodellen, Renin-transgenen Rattenstämmen und knock-out Mäusen. Schließlich werden neurogene Störungen der Ausscheidungsfunktion der Niere, die zu Fehlsteuerung von Druck- und Volumen-Homöostase beitragen können, an Ratten- und Mausmodellen untersucht. Dabei kommen neuro-und elektrophysiologische Arbeitstechniken zur Anwendung.
Mittels spezieller experimenteller Techniken (Mikroneurographie) wird darüber hinaus im Kreislaufphysiologie-Labor die autonome Kontrolle der Blutdruck- und Herzfrequenzregulation bei Patienten mit primärer oder sekundärer Hypertonie sowie bei niereninsuffizienten und nierentransplantierten Patienten untersucht (**PD H. Schobel, Prof. R. Schmieder**). Einen Schwerpunkt stellen hierbei die Schwangerschaftshypertonie, die Präeklampsie und das HELLP-Syndrom dar.
Im Rahmen klinischer Untersuchungen wird zudem der Einfluß verschiedener antihypertensiver Substanzklassen auf die Regression von Bluthochdruck-bedingten Organschädigungen an Nieren, Gefäßen und Herz geprüft (**PD H. Schobel, Prof. R. Schmieder**). Dies geschieht durch den Einsatz laborchemischer (z. B. Mikroalbuminurietestung etc.) und klinisch-nephrologischer Funktionsteste (PAH und Inulin Clearance) sowie nicht-invasiver echokardiographischer Methoden (Bestimmung der linksventrikulären Struktur und Funktion). Strukturelle Gefäßwand-Veränderungen werden ebenfalls sonographisch oder mittels kardiovaskulärer Provokationsteste analysiert (**Dr. A. Klingbeil, Prof. R. Schmieder**). Eine prospektive klinische Untersuchung zur therapeutischen Beeinflußbarkeit von familiären Zystennieren wurde initiiert (**Prof. B. Schulze, Prof. R. Schmieder**).
Weiterhin wird mit der Methode der Plethysmographie die Reagibilität des Gefäßendothels und dessen pharmakologische Beeinflußbarkeit durch antihypertensive und lipidsenkende Medikamente bei Hypertonikern, Patienten mit Hypercholesterinämie und bei niereninsuffizienten Patienten untersucht (**Dr. S. John, Prof. R. Schmieder**). Das Gefäßendothel stellt eine ganz entscheidende Organstruktur bei der Entwicklung einer Hypertonie, Arteriosklerose oder auch der Progression der Niereninsuffizienz dar. Die Entwicklung eines nicht-invasiven Verfahrens anstelle der aufwendigen intraarteriellen pharmakologischen Teste ist ein Forschungsziel.

## Pathogenesis and Clinical Manifestation of Arterial Hypertension

The main focus of our research (**PD R. Veelken, Dr. K. Hilgers, Prof. R. Schmieder**) is directed towards high blood pressure and its etiology, genetics, pathogenesis, clinical manifestation and possible therapeutic interventions. A further topic in this respect is the investigation of volume-retaining disorders as seen in heart failure, liver cirrhosis and nephrotic syndrome.
In our laboratories we investigate the pathophysiological importance of vascular renin-angiotensin systems in *in-vitro* models of selected rat and mice strains (**PD R. Veelken, Dr. K. Hilgers, Prof. R. Schmieder**).
Furthermore, we study inflammatory processes in the kidney related to the pathogenesis of hypertension. Various animal models are used for this purpose including renin transgenic rat strains and renin knock-out mice. Renal tissue is investigated with the help of immunohistochemical techniques and molecular biology approaches.
Finally, alterations of various neurogenic mechanisms involved in the excretion of salt and water are studied. Improper salt and water handling by the kidney endangers volume homeostasis and blood pressure control. With respect to these research activities, a set of neurophysiological and electrophysiological techniques including patch-clamping is used.
In our clinical cardiovascular research unit, we investigate the role of the autonomics nervous system in the control of blood pressure and heart rate in patients with primary and secondary hypertension as well as with kidney failure and renal transplants. Important topics in this respect are hypertension in pregnancy, preclampsia and the HELLP syndrom (**PD H. Schobel, Prof. R. Schmieder**). We use specialized techniques (microneurography) to directly assess the activity of sympathetic nerve fibers in humans.
The influence of different types of substances on the regression of hypertension- related organ failure (e.g. kidney, heart and arterial vessels) is one of the major research topics of this research unit (**PD H. Schobel, Prof. R. Schmieder**). We use various non-invasive procedures like testing for microalbuminuria, PAH and inulin clearances and evaluating left ventricular structure and function with echocardiographic techniques. These investigations include the sonographic assessment of structural changes of the heart, that are furthermore analyzed with the help of cardiovascular provocation tests (**Dr. A. Klingbeil, Prof. R. Schmieder**).
The proper function of the vascular endothelium is investigated by plethysmography. We want to assess the influence of antihypertensive and lipid-lowering drugs on the endothelium in patients with hypercholesterolemia and patients suffering from renal failure (**Dr. S. John, Prof. R. Schmieder**). The vascular endothelium is of pivotal importance for the development of hypertension,

arteriosclerosis and the progression of renal insufficiency. The development of non-invasive procedures instead of sophisticated pharmacological tests with intraarterial lines is one of the goals of our research activities.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. D. S. Celermajer, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australien

Dr. M. De Gasparo, Novartis Pharma, Basel, Schweiz

Prof. R. B. Devereux, Medical Cornell Center, New York, USA

Prof. G. F. di Bona, Dept. of Internal Medicine and Nephrology, Iowa City, USA

Prof. M. Esler, Alfred Baker Medical Institute, Melbourne, Australien

Prof. R. A. Gomez, Dept. of Pediatrics and Center for developmental Biology, Charlottesville, USA

Prof. G. Grassi, M.D., Hospital Maggiore, Universität Mailand, Italien

Prof. G. Jennings, Alfred Baker Medical Institute, Melbourne, Australien

Prof. F. H. Messerli, Alton Ochsner Foundation, New Orleans, USA

Prof. V. Somers, M.D., Ph.D., University of Iowa, Iowa City, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. R. Schmieder:*
Alton Ochsner Foundation, New Orleans: Konsequenzen der Herzhypertrophie
Deutsche Forschungsgemeinschaft Schm 638/8-1 und 8-2
Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 423, TP B5)
Pharmazeutische Industrie
Leitung multizentrischer und internationaler klinischer Studien

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. H. P. Schobel:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Scho 398/7-1)
Pharmazeutische Industrie

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. R. Veelken:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ve 244/2-3)
IZKF-Erlangen (TP B12)
Pharmazeutische Industrie

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. K. Hilgers:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Hi 510/5-1 bis 3)
IZKF-Erlangen (TP B12)
Pharmazeutische Industrie

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Schobel HP, Fischer Th, Heusser K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia - a state of sympathetic overactivity. *N Engl J Med, 1996; 335: 1480-1485.*

Schobel HP, Ringkamp M, Behrmann A, Forster C, Schmieder RE, Handwerker HO. Hemodynamic and sympathetic nerve responses to painful stimuli in normotensive and borderline hypertensive subjects. *Pain 1996; 66: 117-124.*

Schobel HP, Langenfeld M, Gatzka C, Schmieder RE. Treatment and post-treatment effects of alpha-versus betareceptors blockers on left ventricular structure and function in essential hypertension. *Am Heart J 1996; 132: 1004-1009.*

Schmieder RE, Schobel HP, Gatzka C, Häuser W, Dominiak P, Mann JFE, Luft FC: Effects of angiotensin converting enzyme inhibitor on renal hemodynamics during mental stress. *J. Hypertens 14:1201-07,1996.*

Schmieder RE, Langenfeld MRW, Friedrich A, Schobel HP, Gatzka C, Weihprecht H: Angiotensin II related to sodium excretion modulates left ventricular structure in human essential hypertension. *Circulation 94:1304-1309, 1996.*

Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A: Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Am Med Ass 275:1507-1513, 1996.*

Veelken R, Glabasnia A, Stetter A, Hilgers KF, Mann JFE, Schmieder RE: Epicardial bradykinin $B_2$-receptors elicit a sympathoexcitatory reflex in rats. *Hypertension 28:615-621, 1996.*

Veelken R, Hilgers KF, Ditting T, Fierlbeck W, Geiger H, Schmieder RE: Subthreshold stimulation of serotonin 5HT3 reflex attenuates cardiovascular reflexes. *Am J Physiol 271:R1500-R1506, 1996.*

Schmieder RE, Langenfeld MRW, Hilger KF: Endogenous erythropoietin correlates with blood pressure in essential hypertension. *Am J Kid Dis 29:376-382, 1997.*

Schmieder RE, Langenfeld MRW, Gatzka CD, Weidinger G, Schobel H. Impact of alpha- versus beta-blockers on hypertensive target organ damage. *Am J Hypertens 1997; 10: 985-991.*

Schmieder RE, Rockstroh J, Schlaich M, Messerli FH: Renal and systemic hemodynamics in black and white hypertensive patients. *Am J Hypertens 1997; 10: 971-978.*

Schmieder RE, Veelken R, Schobel HP, Dominiak P, Mann JFE, Luft FC: Glomerular hyperfiltration during sympathetic nervous system activation in early essential hypertension. *J Am Soc Nephrol 97; 8: 893-900.*

Schmieder RE, Weihprecht H, Gatzka C, John S, Weidinger G, Schobel H: Is endothelial function of the radial artery altered in human essential hypertension? *Am J Hypertens 1997; 10: 323-331.*

Hilgers KF, Reddi V, Krege JH, Smithies O, Gomez RA: Aberrant renal morphology and renin expression in mutant mice lacking angiotensin converting enzyme. *Hypertension 29: 216-221, 1997.*

John S, Schlaich MP, Langenfeld MRW, Schmitz G, Schmieder RE: Improved endothelial function after lipid lowering therapy in hypercholesterolemic patients is mediated by increased bioavailability of nitric oxide. *Circulation 98: 211-216, 1998.*

Schlaich MP, John S, Langenfeld MRW, Lackner KJ, Schmieder RE: Does lipoprotein (a) impair endothelial function? *J Am Coll Cardiol 31: 359-365, 1998.*

Hilgers KF, Bingener E, Stumpf C, Müller DN, Schmieder RE, Veelken R: Angiotensinases restrict locally generated angiotensin II to the blood vessel wall. *Hypertension 31: 368-372, 1998.*

Hartner A, Goppelt-Struebe M, Hilgers KF: Coordinate expression of cyclooxygenase-2 and renin in the rat kidney in renovascular hypertension. *Hypertension 31: 201-205, 1998.*

Hilgers KF, Nagaraji SN, Karginova EA, Kazakova I, Chevalier RL, Carey RM, Pentz ES, Gomez RA: Molecular cloning of KS, a novel rat gene expressed exclusively in the kidney. *Kidney Int 54: 1444-54,1998.*

Schobel HP, Heusser K, Schmieder RE, Veelken R, Fischer T, Luft FC: Evidence against elevated sympathetic vasoconstrictor activity in borderline hypertension. *J Am Soc Nephrol 9:1581-1587, 1998.*

Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, Frank H, Sterzel RB, Fahlbusch R: Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. *Lancet 352:446-449, 1998.*

Schobel HP, Handwerker HO, Schmieder RE, Heusser K, Dominiak P, Luft FC. Effects of naloxane on hemodynamic and sympathetic nerve responses to pain in normotensive vs borderline hypertensive men. *J Aut Nerv Sys 69:49-55, 1998.*

Veelken R, Hilgers KF, Scrogin KE, Mann JFE, Schmieder RE: Endogenous Angiotensin II and the Reflex Responses to Stimulation of Cardiopulmonary Serotonin 5-$HT_3$ Receptors. *British J Pharm 124 (8):1761-1766, 1998.*

Hilgers KF, Bingener E, Stumpf C, Müller D, Schmieder RE, Veelken R: Angiotensinases restrict locally generated Angiotensin II to the blood vessel wall. *Hypertension 31:368-372, 1998.*

## Akutes und chronisches Nierenversagen sowie Nierenersatztherapie

*Hämodialyse*

Die Hämodialyse wird bei Risikopatienten zunehmend über Venenkatheter durchgeführt. In einer prospektiven, randomisierten Studie wurde eine signifikante Verbesserung der Punktionstechnik durch eine simultan verwendete Ultraschall-Visualisierung der Vena jugularis nachgewiesen (**Dr. C. Nadig**). Durch die Implantation sog. Vorhofkatheter konnten Patienten ohne funktionierende Fistel auch ambulant hämodialysiert werden, so dass die stationäre Verweilzeit im Mittel um die Hälfte verkürzt wurde (**Dr. C. Nadig**). Ein silberhaltiges Material soll die bakteriziden Eigenschaften der Verweilkatheter weiter verbessern (**PD Dr. B. Höffken**). Weiterhin wird die Funktionsfähigkeit und Sicherheit eines Dialysekatheters untersucht, der mit einem subkutanen Port verbunden ist und durch die Haut anpunktiert wird, um auch infektgefährdeten Patienten die Dialyse zu ermöglichen, die für die Peritonealdialyse nicht geeignet sind (**PD Dr. B. Höffken**).

*Pharmakokinetik*
Unter den Bedingungen der Hämodialyse sind die pharmakologischen Eigenschaften von Medikamenten verändert. Es wurden zwei Antihypertensiva, den α-Blocker Bunazosin und den AT1-Rezeptorantagonisten Valsartan, in einer offenen klinischen Therapiestudie untersucht, um zu gesicherten Dosisempfehlungen zu gelangen (**Dr. M. Leidig, Prof. R. Schmieder**)
*Akutes Nierenversagen*
Bei Patienten mit akutem Nierenversagen aufgrund eines septischen Schocks ist die Mikrozirkulation im Splanchnikusgebiet ein zuverlässiger Parameter für die Abschätzung der Prognose. Ein Vergleich der beiden Behandlungsverfahren "Kontinuierliche Hämofiltration" (CVVH) gegenüber "Hämodialyse" ergab jedoch keinen Unterschied in der Mikrozirkulation trotz verbesserter Kreislaufstabilität durch CVVH (**Dr. S. John, Prof. R. Schmieder**). Auch der Austausch der Laktathaltigen Dialysatlösung durch Bikarbonat-gepuffertes Dialysat veränderte die Mikrozirkulation des Splanchnikusgebietes nicht signifikant (**Dr. S. John, Prof. R. Schmieder).**
*Hepatitis B, C und G*
Dialysepatienten stellen eine Risikogruppe für verschiedene Hepatitisformen dar, insbesondere Hepatitis B, C und G. Die Durchseuchung mit dem neu beschriebenen Hepatitis G-Virus betrug 22,2 % bei 379 Hämodialysepatienten (**Dr. A. Kullab, PD Dr. P. Weber**). Bei 16 Hepatitis C positiven Hämodialysepatienten wurden die Wirkung und Nebenwirkungen einer vergleichsweise hohen (4 Mill. E 3 x pro Woche) Dosis von Interferon- mit einer 50 %igen Erfolgsrate getestet, ohne dass gravierende Nebenwirkungen auftraten (**Dr. L. Renders**).
*Qualitätssicherungsprogramm*
Bei den Qualitätssicherungsprogrammen handelt es sich um Langzeitprojekte über mehrere Jahre, die folgende Schwerpunkte umfassen: Datenerfassung und Dialysequalität (**Prof. M. Goerig, PD Dr. B. Höffken**), Schulungsprogramme im "Modellprojekt psychosoziale Versorgung" (**PD Dr. B. Höffken**) und praktische Umsetzung in einem Qualitätsmanagement-Projekt (**Prof. M. Goerig**). In einer weiteren Verlaufsstudie wird der Einfluß somatischer und psychosozialer Bedingungen auf die Überlebensrate und Lebensqualität von Dauerdialysepatienten untersucht (**T. Heinecke, Prof. J. Braun, PD Dr. B. Höffken**).

## Acute and Chronic Renal Failure and Renal Replacement Therapy

*Haemodialysis*
To facilitate the implantation of central venous catheters for temporary or permanent hemodialysis, we developed an insertion technique using real time ultrasound guidance. We could show that the time of implantation, safety and success rate were significantly improved by this technique as compared to blind venipuncture of the jugular vein (**Dr. C. Nadig**). Permanent access could also be achieved by the implantation of a tunnelled double lumen catheter to insure sufficient blood flow and low infection rate. Hospitalisation was reduced by 50 %, thus improving patient's comfort and cutting costs considerably. Catheter infection can further be reduced by silver granules dispersed within the catheter material. A Tesio type catheter is to be compared to a standard catheter as to the rate of infections, thromboses and dialysis parameters (**PD Dr. B. Höffken**). For high risk patients prone to infection a new catheter has been developed combining the advantages of a central venous access and a subcutaneous port. In an open clinical study we are assessing the characteristics and feasability of this device, mainly the effect of repetitive percutaneous punctures by standard dialysis needles, complications and catheter survival (**PD Dr. B. Höffken**).
*Pharmacokinetics*
The half life and altered pharmacodynamics of new drugs are being studied in patients with chronic renal failure and on renal replacement therapy. In particular, the pharmacokinetics of antihypertensive drugs and other cardiovascular drugs were examined (α-blocking agent bunazosine and AT1-receptor antagonist valsartan). Our project will help to adjust the dosage to the special requirements of dialysis patients and provides valuable information for drug labelling (**Dr. M. Leidig, Prof. R. Schmieder**).
*Acute Renal Failure*
The prognosis of patients with acute renal failure due to septic shock who require dialysis can be evaluated by parameters of splanchnic microcirculation like intramucosal pH and pCO2. We were able to demonstrate that continuous hemofiltration (CVVH) has no advantage over conventional bicarbonate hemodialysis in spite of improved mean arterial pressure (**Dr. S. John, Prof. R. Schmieder**). Also, the replacement of bicarbonate buffer by lactate containing buffer in CVVH had no significant influence on splanchnic microcirculation (**Dr. S. John, Prof. R. Schmieder**).
*Hepatitis*
Since the risk of infection is high in dialysis units, we investigated 379 patients on dialysis for hepatitis G-markers, like positive HGV-E2-antibodies and positive HGV-RNA, and found a prevalence of 22,2 % positive patients, who are to be isolated from noninfectious patients (**Dr. A. Kullab, PD Dr. P. Weber**). - In a therapeutic trial 16 hemodialysis patients with chronically active hepatitis C were treated with interferon at

a high dose of 4 mill units thrice weekly over a period of 12 weeks. We were able to demonstrate that in 6 patients the amount of virus particles were significantly reduced or absent and that interferon was well tolerated without complications at the dose given (**Dr. L. Renders**).

*Quality Management*

Current programs comprise continuous quality management in ambulatory dialysis units, the prospective value of dialysis parameters and the influence of dialysis prescription on patient survival and quality of life (**Prof. M. Goerig, PD Dr. B. Höffken**).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator PD B. Höffken:*
Stiftung Fresenius (FMC)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. R. Schmieder:*
Pharmazeutische Industrie
Projektleiter/Principal Investigator Prof. M. Goerig, PD B. Höffken:
Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

John S, Griesbach D, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H: Continuous Hemofiltration (CVHH) vs. Hemodialysis (HD) in Septic Shock: No Improvement of Splanchnic Microcirculation Despite Improved Systemic Hemodynamics. Kidney Blood Press Res 1998; 21:180-181.

Weber P, Kullab A, Korn K, Schmidt B, Höffken B: Prevalence of Hepatitis G Virus (HGV) Infection in Hemodialysis Patients. Kidney Blood Press Res 1998; 21: 209-210.

Leidig MF, Schlaich MP, Kuchenbecker C, Lederle P, Schmieder RE: A Pharmakokinetic Study of Buna-zosin Retard in Patients with Varying Degree of Renal Impairment. Kidney Blood Press Res 1998; 21: 113.

Nadig C.: The use of ultrasound for the placement of dialysis catheters. Nephro Dialysis Transplant 1998; 13:978-981.

Renders L, Goerig M, Burkhardt K, Weber P: Efficacy and Side Effect of a High Dose Interferon Therapy in Hemodialysis Patients. Kidney Blood Press Res 1998; 21: 186.

John S, Griesbach D, Baumgärtel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H: Continuous hemofiltration (CVH) vs. HD in septic schock: No improvement of splanchnic microcirculation despite improval systemic hemodynamics. J Am Soc Nephrol 1998, 9, Suppl 212 A.

## Transplantation

In der Medizinischen Klinik IV werden in Zusammenarbeit mit den Kliniken für Urologie, Chirurgie und anderen Abteilungen pro Jahr etwa 80-100 Nieren- und Nieren-Pankreas-Transplantationen durchgeführt. Ein Schwerpunkt ist die Transplantation von Nieren von lebenden Organspendern. Eine weitere Aufgabe der Medizinischen Klinik IV, neben der Versorgung der transplantierten Patienten im nordbayerisch-fränkischen Raum, ist die Einführung und Optimierung neuer immunsuppressiver Strategien. Die Klinik hat in den vergangenen Jahren an einer Reihe multizentrischer, randomisierter, doppelblinder Studien zur Testung der Medikamente Rapamycin, Mucophenolat-Mofetil, FK506 und humanisierter Antikörper gegen CD25 teilgenommen. Darüber hinaus ist die Wirkung dieser immunsuppressiven Substanzen auch experimentell untersucht worden, insbesondere die Einwirkung dieser Substanzen auf die Zell-Zell-Interaktion (**PD I. Hauser, Prof. M. Goppelt-Strübe**). Ein weiterer Schwerpunkt der experimentellen Forschung auf dem Gebiet der Transplantation ist die Modulation der Immunantwort mit Hilfe von chimärischen Proteinen. Diese Proteine, die gentechnisch hergestellt werden, werden im Tiermodell zur passageren Hemmung der Apoptose eingesetzt. Dies dient dem Schutz des Transplantates (Organprotektion). Auch läßt sich mit diesen Fusionsproteinen passager und zell-spezifisch die Apoptose von immunreaktiven Zellen induzieren, wodurch neue Formen der Suppression der Transplantatrejektion erforscht werden (**Prof. U. Kunzendorf, Dr. T. Tran**). Darüber hinaus werden innovative Ultraschalltechniken evaluiert, um hierdurch nicht-invasiv Funktionsänderungen der Transplantatfunktion näher zu charakterisieren (**PD B. Nonnast-Daniel**).

## Transplantation

In cooperation with the Departments of Urology and Surgery, the Department of Internal Medicine. IV performs approximately 80-100 kidney and combined kidney-pancreas-transplantations per year. Living kidney donor transplantations are performed since 1966. Thus it serves patients in the North-Bavarian area providing high-standard transplantation medicine. Another major task is the development and testing of new immunosuppressive strategies. During the last two years immunosuppressive drugs like Rapamycin, Mucophenolat-Mofetil, FK506 and humanized antibodies against CD25 were tested in multicentric randomized double-blinded studies. In addition to its clinical research program, the department tested the influence of immunosuppressive drugs on cell-cell-interaction in different in-vitro and in-vivo systems (**PD I. Hauser, Prof. M. Goppelt-Strübe**). Genetically engineered chimeric proteins were used to modulate immune responses in different animal models. Recently, we succeeded to protect transplanted organs in animal models by transient blockage of Fas induced apoptosis, and suppressed deleterious immune responses by cell-specific induction of apoptosis in immunoreactive lymphocytes using chimeric proteins (**Prof. U. Kunzendorf, Dr. T. Tran**). New sonographic imaging methods were introduced to characterize changes of the kidney graft function (**PD B. Nonnast-Daniel**).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. I. P. Witz, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Prof. G. Walz, Beth Israel Hospital, Harvard University, Boston, USA

Prof. F.H. Bach, Deaconess Hospital, Harvard University, Boston, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. U. Kunzendorf:*
DFG Ku 760/5-2: Immunsuppressive Therapie der akuten Transplantatrejektion mit Hilfe chimärischer Proteine und durch Induktion von Apoptose immunkompetenter Zellen.
German-Israel-Foundation I-167-174 02/92: The regulation of genes conferring a malignancy phenotype upon umor cells by T cell and macrophage-derived cytokines.
SFB 366 (Teilprojekt B5/YE4): Signaltransduktion von Adhäsionsmolekülen und Expression von Metallo-proteinasen.
SFB 423 (Teilprojekt A6): Protektive Wirkung von Interleukin-15-

Fusionsproteinen durch Hemmung der Apoptose nach allogener Nierentransplantation.
Deutsches Patentamt: Aktenzeichen 197 21 867.9

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. I.A. Hauser:*
DFG HA 1719/2-2: Bedeutung von Zelladhäsionsmolekülen für die Nierentransplantatabstoßung; Einfluß von Immunsuppressiva auf die Expression und Regulation von Adhäsionsmolekülen.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Hauser IA, Johnson DR, Thevenod F, Goppelt-Strübe M (1997). Effect of mycophenolic acid on TNF alpha-induced expression of cell adhesion molecules in human venous endothelial cells in vitro. *Br J Pharmacol* Dec;122(7):1315-1322.

Hauser IA, Riess R, Hausknecht B, Thueringer H, Sterzel RB (1997). Expression of cell adhesion molecules in primary renal disease and renal allograft rejction. *Nephrol Dial Transplant* Jun;12(6):1122-31.

Budde K, Fritsche L, Mai I, Bauer S, Smettan S, Waiser J, Hofmann T, Hauser I, Reinke P, Neumayer HH (1996). Clinical pharmacokinetics of tacrolimus in rexcue therapy after renal transplantation. *Int J Clin Pharmacol Ther* Nov;34(11):493-497.

Kunzendorf U, Pohl T, Bulfone-Paus S, Krause H, Notter M, Onu A, Walz G, Diamantstein T (1996). Suppression of cell-mediated and humoral immune responses by an Interleukin-2-immunoglobulin fusion protein in mice. *J Clin Invest* 97:1204-1210.

Haller H, Kunzendorf U, Sacherer K, Lindschau C, Walz G, Luft FC (1997) .T-cell adhesion to P-Selectin induces tyrosine phosphorylation of pp125 focal adhesion kinase and other substrates. *J Immunol* 158:1061-1067.

Bulfone-Paus S, Ungureanu D, Pohl T, Krause H, Paus R, Kunzendorf U (1997). Interleukin-15 proctects from lethal apoptosis in vivo. *Nature Med* 3:1124-1128.

Zhang EP. Pohl T, Bulfone-Paus S, Wachtlin J, Kunzendorf U, Hoffmann F (1998). Prolongation of corneal allograft survival by an interleukin-2-immunoglobulin fusion protein in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 236:486-492.

Kunzendorf U, Tran HT, Bulfone-Paus S. The Th1-Th2 paradigm in 1998: law of nature or rule with exceptions. *Nephrol Dial Transplant* 13:2445-2448.

Bulfone-Paus S. von Bernuth H, Ruckert R, Wachtlin J, Ungureanu D, Notter M, Kraus H, Pohl T, Paus R, Kunzendorf U (1998). Vaccination with tumor cells engineered to secrete interleukin 2-immunoglobulin G fusion protein induces tumor rejection. *Cancer Res* 58:2707-2710.

Bulfone-Paus S, Krause H, Pohl T, Notter M, Kunzendorf U. An Interleukin-2-IgG-Fas-ligand fusion protein suppresses delayed-type hypersensitivity in mice by triggering apoptosis in activated T cells. (eingereicht)

Tran TH, Gray S, Anrather J, Steinhauslin F, Bach FH, Winkler H (1998). Regulated and endothelial cell-specific expression of Fas Ligand: an in vitro model for a strategy aiming at inhibiting xenograft rejection. *Transplantation* 66: 1126-1131.

**Prävention von Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen**

Eine ausführliche Darstellung des Instituts für Präventive Medizin der Nieren-, Hochdruck- und Herzerkrankungen (IPM) an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg kann einem separaten Teil dieses Bandes entnommen werden (siehe Inhaltsverzeichnis).

**Prevention of Renal and Cardiovascular Disease**

An extensive overview of the activities of the "Institute of Preventive Medicine for Renal Disease, Hypertension and Cardiac Disorders" (IPM) is given in a separate chapter (see list of contents).

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

Prof. Dr. Johannes Mann
Berufung auf die Chefarztposition in der Medizinischen Klinik 6 (Innere Medizin - Nephrologie) des Krankenhauses München-Schwabing (01.12.1992).

Prof. Dr. Friedrich C. Luft
Berufung auf eine C4-Professur für Innere Medizin - Nephrologie der Humboldt-Universität, Berlin in Berlin-Buch (01.01.1993).

Prof. Dr. Hans-Helmut Neumayer
Berufung auf eine C3-Professur der selbständigen Abteilung für Innere Medizin - Nephrologie an der Humboldt-Universität Berlin, Charité (01.10.1994).

Prof. Dr. Manfred Weber
Berufung auf die Chefarztposition in der Medizinischen Klinik I (Innere Medizin - Nephrologie) des Krankenhauses Köln-Merheim (16.08.1995)

Priv.-Doz. Dr. Helmut Geiger
Berufung auf eine C3-Professur für Innere Medizin mit Leitung der selbständigen Abteilung für Nephrologie an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt a. M. (01.02.1997).

Priv.-Doz. Dr. Paul Weber
Berufung auf die Chefarztposition des Siloah-Krankenhauses in Pforzheim (01.10.1997).

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. Eckhard Schulze-Lohoff: Extrazelluläre Nukleotide als Signalmoleküle für glomeruläre Mesangiumzellen der Niere. Antrittsvorlesung 25.02.1997.

Priv.-Doz. Dr. Harald Rupprecht: Das Early Growth Response Gen-1: Regulator der Proliferation glomerulärer Mesangiumzellen in der Niere. Antrittsvorlesung 18.07.1997.

Priv.-Doz. Dr. Roland Veelken: Das hepatorenale Syndrom. Antrittsvorlesung 25.07.1997.

Priv.-Doz. Dr. Ingeborg Hauser: Endotheliale Zelladhäsionsmoleküle und Transplantatabstoßung - Wirkungsweise neuer Immunsuppressiva in vivo und in vitro. Antrittsvorlesung 19.12.1997.

eingereicht Dez. 1998: Dr. med. Christian Hugo: Die Bedeutung von Thrombospondin I in der Pathogenese von entzündlichen Nierenerkrankungen.

**Dissertationen / Doctorate theses**

Brücklmayer, Stefan, Dr. med.: Die renale Hämodynamik in Ruhe und unter mentalem Streß bei jungen essentiellen Hypertonikern. 1996

Gauer, Stefan, Dr. rer. nat.: Der Einfluß des Heparansulfat-Proteoglykans Perlekan auf das Verhalten kultivierter Mesangiumzellen. 1996

Habighorst, Frederike, Dr. med.: Einfluß des Renin-Angiotensin-Systems auf die Nieren-hämodynamik unter Streßbedingungen. 1996

Hartmann, Silke, Dr. med.: Kardiovaskuläre Effekte von Bromocriptin beim gesunden Menschen. 1996

Hartner, Andrea, Dr. rer. nat.: Funktionelle Bedeutung von Leukemia Inhibitory Factor in glomerulären Mesangiumzellen in Kultur und bei Glomerulonephritis. 1996

Kalantar-Zadeh, Kamyar, Dr. med.: Diagnose der Eisenmangel-Anämie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen nach der Erythropoietin-Einführung. 1996

Köhler, Matthias, Dr. med.: Divergente Effekte von Arginin-Vasopressin und Angiotensin II auf das Wachstum und die Expression wachstumsassoziierter Gene in kultivierten Mesangiumzellen der Niere. 1996

Langenfeld, Matthias, Dr. med.: Linksventrikuläre Hypertrophie bei der essentiellen Hypertonie: Einfluß von Renin-Angiotensin-Aldosteron System und Kochsalzkonsum. 1996

Ruhe, Jörg, Dr. med.: Ein hochselektiver kardiorenaler, serotenerger 5-HTltn3-vermittelter Reflex bei wachen Ratten. 1996

Rupprecht, Gerhard, Dr. med.: Wirkung von Angiotensin II auf die sympathische Neurotransmission in Widerstandsgefäßen. 1996

Stetter, Alexander, Dr. rer. nat.: Sensorische Leistungen des Herzens. 1996

von Karsa, Lawrence, Dr. med.: Reevaluierung der Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren anhand der Gesundheitsuntersuchung nach § 25 SGB V unter spezieller Berücksichtigung der Linksherzhypertrophie. 1996

Kohler, Hans, Dr. med.: Bedeutung des Endothels für lokale Bildung von ANG I und II in Widerstandsgefäßen. 1998

Bitzer, Markus, Dr. med.: Mechanismen der mitogenen Effekte von extrazellulären ATP. 1997

Schagerl, Sabine, Dr. med.: Regulation des Proliferationverhaltens von Mesangiumzellen durch Thrombozytenprodukte. 1997

Fischer, Tina, Dr. med.: Untersuchung der Induktion der NO-Produktion und der iNOS-m RNA in epithelialen tubulären Zellen des TEL- und IMCD-Segmentes in Abhängigkeit von der Anwesenheit von Vasokonstriktoren und Mitogenen. 1997

Pichler, Johannes, Dr. med.: Die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und des effektiven renalen Plasmaflusses mit Inulin und Paraaminohippurat im Single Shot Verfahren. 1998

Löbermann, Lara, Dr. med.: Rejektionsbehandlung mit monoklonalen Antikörpern: Retrospektive Analyse in Hinsicht auf den Langzeiterfolg. 1997

Katzhammer, Thomas, Dr. med.: Verlauf der renalen Osteopathie nach allogener Nierentransplantation. 1997

Ditting, Tilmann, Dr. med.: Serotonin- und volumensensitive kardiopulmonale Reflexe bei prähypertensiven DOCA-Ratten. 1997

Drenckhahn, Jan-Thorsten, Dr. med.: CMV-Infekton nach Nierentransplantation. Eine retrospektive Untersuchung bei 534 Patienten des Transplantationszentrums Erlangen-Nürnberg. 1997

Zitzmann, Jörg, Dr. med.: Arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Patienten nach allogener Nierentransplantation. 1997

Glabasnia, Alexander, Dr. med.: Epikardiale Bradykinin $B_2$-Rezeptoren lösen einen sympathoexcitatorischen Reflex bei Ratten aus. 1998

Murrmann, Stefan, Dr. med.: Einfluß von Insulin auf die linksventrikuläre Hypertrophie bei der essentiellen Hypertonie in Verbindung mit Adipositas. 1998

Vogt-Ladner, Gernot, Dr. med.: Einflußfaktoren auf die linksventrikuläre Struktur und links-ventrikuläre Funktion nach erfolgreicher Nierentransplantation. Eine Follow-up Untersuchung.1998

Haselmann, Jutta, Dr. rer. nat.: Untersuchungen zur Regulation der $sPLA_2$ in der humanen Hepatomazellinie HepG2, 1997.

Sandau, Kathrin, Dr. rer. nat.: Nitric Oxide and Superoxide in Mesangial Cell Death. 1998

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

*Facharzt Innere Medizin*

Dr. med. Klaus Burkhardt (Januar 1996)

Dr. med. Rainer Lang (April 1996)

Dr. med. Michael Leidig (April 1996)

Priv.-Doz. Dr. med. Harald Rupprecht (Juli 1996)

Dr. med. Kirsten Böhmer (Juli 1996)

Dr. med. Erwin Fleischmann (August 1996)

Priv.-Doz. Dr. med. Roland Veelken (März 1997)

Dr. med. Christina Foltis (Mai 1997)

Dr. med. Arnfried Klingbeil (Dezember 1997)

Dr. med. Elke Oberdorf (April 1998)

Dr. med. Birgit Stiasny (Juni 1998)

Dr. med. Christian Hugo (September 1998)

Dr. med. Helga Frank (November 1998)

*Schwerpunktbezeichnung Nephrologe*

Priv.-Doz. Dr. med. Hans Paul Schobel (Juni 1996)

Dr. med. Rainer Gronwald (August 1996)

Priv.-Doz. Dr. med. Paul Weber (September 1996)

Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf (Oktober 1996)

Dr. med. Christoph Stumptner (November 1996)

Priv.-Doz. Dr. med. Horst Weihprecht (November 1996)

Dr. med. Matthias Schreiber (Juli 1998)

*Schwerpunktbezeichnung Internistische Intensivmedizin*

Dr. med. Irmgard Mayer (Februar 1996)

Dr. med. Stefan John (November 1996)

*Forschungs-/Ausbildungsstipendien für wiss. Assistenten im Ausland*

Dr. med. Matthias Baumgärtel, gefördert durch Verein zur Förderung der Nephrologie an der FAU, an der Univ. of Birmingham, England; von 01/97 - 04/97.

Dr. med. Markus Bitzer, gefördert durch DFG, am Albert Einstein College of Medicine, New York, USA; von 10/98 - 09/00.

Dr. med. Erwin Fleischmann, Renal Fellowship, an der Univ. of Mississippi, Jackson, USA; von 07/97 - 06/99.

Dr. med. Christoph Gatzka, gefördert durch DFG, am Baker Institute, Melbourne, Australien; von 03/96 - 03/99.

Dr. med. Karl Hilgers, gefördert durch DFG, an der Univ. of Virginia, Charlotteville, USA; von 08/94 - 08/96.

Dr. med. Rainer Lang, Renal Fellowship, an der Univ. of Vermont, Burlington, USA; von 07/96 - 06/99.

Dr. med. Kai Netzer, gefördert durch Fritz-Thyssen-Stiftung, an der Univ. of Kansas, Kansas City, USA; von 06/94 - 05/96.

Dr. med. Eckhard Schulze-Lohoff, gefördert durch DFG, an der Harvard Medical School, Boston, USA; von 09/97 - 08/99.

Dr. med. Thuong Hien Tran, gefördert durch DFG, an der Univ. of Philadelphia u. Harvard Medical School, Boston, USA; von 11/94 - 10/96.

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Priv.-Doz. Dr. med. Martin Marx und Frau Dr. rer. nat. Felicitas Pröls
Erster Preis der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin für die Arbeit "Molekulare Regulation der Angiogenese: Identifizierung differentiell exprimierter Gene" (April 1996)

Priv.-Doz. Dr. med. Helmut Geiger
Nils-Alwall-Preis der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie (September 1996)

Prof. Dr. med. R. Bernd Sterzel
Fellow of the Royal College of Physicians, Edinburgh (September 1996)
Bundesverdienstkreuz 1. Klasse (August 1998)

Dr. med. Christian Hugo
Carl-Ludwig-Nachwuchspreis der Gesellschaft für Nephrologie (September 1997)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. med. Robert-Matthias Goerig
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology
Gesellschaft für Nephrologie
Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie
International Institute for Advanced Studies (member of the board of directors)
Deutsche Gesellschaft für Ernährung
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
Deutsche Gesellschaft für internistische Intensivmedizin
Deutsche Diabetesgesellschaft
American Society of Gastroenterology

Prof. Dr. med. Ulrich Kunzendorf
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Gesellschaft für Nephrologie
Deutsche Transplantationsgesellschaft (Delegierter der Universität für die Organkomission Niere)
Japanese-European Nephrology Forum (Mitglied im Scientific Committee)
Medizinische Gesellschaft der Universität Erlangen-Nürnberg (Sekretär)

Prof. Dr. med. Roland E. Schmieder
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Gesellschaft für Nephrologie
Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie
Deutsche Gesellschaft für internistische Intensivmedizin
Landesbeauftragter der Deutschen Hypertoniegesellschaft
Vorstandsvorsitzender des Instituts für Präventive Medizin

Prof. Dr. med. R. Bernd Sterzel
Vorstand der Gesellschaft für Nephrologie
Klinikvorstand der Med. Klinik IV der Universität Erlangen-Nürnberg
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie
Kommission Forschung der Medizinischen Fakultät
Mitglied der AG Klinische Forschung der DFG

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Symposium: Nephroprotektion bei chronischen Nierenerkrankungen; Fokus Zystennieren
Hamburg, 10.02.1996

Symposium anläßlich der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin
Nieren- und Hochdruckkrankheiten: Von der Therapie zur Prävention
Wiesbaden, 14.04.1996

4. Medizinisches Forum: Nieren-, Leber- und Darmerkrankungen - Aktuelle klinische Aspekte
in Kooperation mit der Bayerischen Landesärztekammer
Nürnberg, 29.06.1996

Jahreskonferenz des Transplantationszentrum der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen, 23.11.1996

Interdisziplinäres Erlanger Symposium der Nieren- und Hochdruckkrankheiten in der Schwangerschaft (in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Geburtshilfe und

Frauenheilkunde der Friedrich-Alexander-Universität)
Erlangen, 07.06.1997

Kolloquium der Klinischen Forschergruppen der DFG aus Erlangen, Würzburg und Gießen
Pommersfelden, 20./21.06.1997

5. Medizinisches Forum: Diagnostik und Therapie bei Patienten mit Hämaturie: Internistische und urologische Fragen
in Kooperation mit der Bayerischen Landesärztekammer
Nürnberg, 18.10.1997

Symposium im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin: Präventive Nephrologie
Wiesbaden, 19.04.1998

Organisation des Jahreskongresses der Gesellschaft für Nephrologie gemeinsam mit der Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Nephrologie (1010 Teilnehmer)
Erlangen, 19. - 22.09.1998

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Qualitäts-Prävention Fortbildungskurse in Nürnberg "Praxis-Klinik-Präventionsforum für Nieren-, Kreislauf- und Herzerkrankungen

Update Nephrologie

Seminar Qualitätssicherung: Nürnberger Betreuungsmodell

Seminar Qualitätssicherung: Hochdruck, Diabetes mellitus und Nierenerkrankungen

Seminar Qualitätssicherung: Ambulante 24-h-Blutdruckmessung

Die wissenschaftlichen Seminare und Fortbildungsveranstaltungen der Medizinischen Klinik IV / 4 für Ärzte (und für alle anderen Interessierten) finden seit 1989 regelmäßig jeweils am Montag und Donnerstag im Klinikum Nürnberg Süd und am Mittwoch im Forschungslabor Erlangen, Loschgestr. 8, statt. Hierzu werden auch regelmäßig auswärtige (oft auch internationale) Gastsprecher eingeladen.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Coulter Durchflußzytometer

Videodensitometer

Fluoreszenzmikroskop mit CCD-Kamera

FPLC-Anlage

In situ PCR-System

Sonographie-Gerät Hitachi EUB 8000

# Nuklearmedizinische Klinik mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Klinische Nuklearmedizin

## Nuclear Medical Department and Policlinic
## Chair for Clinical Nuclear Medicine

**Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33411**
**Fax.: ++499131/85-39262**
**http://www.uni-erlangen.de/nuklear/nukstart.htm**
**E-Mail: torsten.kuwert@nuklear.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. med. Torsten Kuwert**
**Tel.: ++499131/85-33411**
**Fax: ++499131/85-39262**
**E-Mail: torsten.kuwert@nuklear.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Kuwert, Torsten | Prof. Dr. med. | | |
| *Leiter der Institution seit dem 1.11.1998 / Chairman of the Department since 1-11-98* | | | |
| Feistel, Herbert | Priv.-Doz. Dr. med. | | |

### Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung und Validierung neuer nuklearmedizinischer Methoden zur in vivo Stoffwechselanalyse
- Pathogenese, Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
- Neuronuklearmedizin
- Kliniknahe Forschung für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie
- Development and validation of nuclear medical methods for the in-vivo analysis of metabolism
- Pathogenesis, diagnosis and therapy of thyroid diseases
- Neurological Nuclear Medicine
- General Nuclear Medicine

Mit dem Wechsel der Lehrstuhlführung 11/98 wird in den nächsten Jahren auch eine Restrukturierung der Forschungsaktivitäten der Klinik stattfinden. Die im folgenden beschriebenen Schwerpunkte stellen einen ersten Ansatz in diese Richtung dar.
With the change in the leadership of the department in November 1998 a restructuration of the research efforts of the department will take place within the following years. The below-described concept represents a first attempt in this direction.

## Entwicklung und Validierung neuer nuklearmedizinischer Methoden

Nuklearmedizinische Verfahren können die Brücke zwischen Erkenntnissen der Molekularen Medizin und klinischer Bildgebung sein. Essentiell für die Entwicklung neuer Verfahren zur in-vivo Analyse des Stoffwechsels ist die Synthese und Validierung neuer Radiopharmaka. Die Einrichtung eines radiochemischen Labors zählt zu den Berufungszusagen für den neuen Lehrstuhlinhaber und wird 1999 stattfinden. Vorrichtungen zur Validierung neuer Radiopharmaka in biologischen Modellen sind teilweise vorhanden, werden aber innerhalb der nächsten Jahre nachgebessert werden. Hierzu wird insbesondere die Kooperation mit den biochemischen Instituten der Medizinischen Fakultät und den chemischen Instituten der Naturwissenschaftlichen Fakultät gesucht. Thematische Schwerpunkte der Methodenentwicklung werden Verfahren zur in-vivo Untersuchung der Expression und Aktivität membranständiger Proteine wie von Rezeptoren und Transportproteinen sein.

## Development and Validation of New Nuclear Medical Methods

Nuclear Medicine can bridge the gap between Molecular Biology and Clinical Imaging. Essential to the development of new nuclear medical methods is the synthesis and validation of new radiopharmaceuticals. Therefore, a radiochemical laboratory will be installed within the department in 1999. Facilities allowing the validation of radiotracers in biological models are to some extent already available and will be ameliorated within the next years. In this context, the cooperation with the Departments of Biochemistry of the Medical Faculty and also with the Faculty of the Natural Sciences will be sought. The thematic focus will be the development of new methods for the in-vivo characterization of membrane-bound proteins such as carriers and receptors.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

T. Kuwert, O. Schober: Von der Schilddrüsen-Szintigraphie zur in-vivo Darstellung der Signaltransduktionskaskade und darüber hinaus [Editorial] . Nuklearmedizin 35 (1996): 3 - 4.

T. Kuwert, S. Probst-Cousin, B. Woesler, C. Morgenroth, P. Matheja, S. Palkovic, B. Vollet, M. Schäfers, H. Lerch, F. Gulotta, H. Wassmann, O. Schober: SPECT with I-123-a-methyl tyrosine in gliomas: Correlation with cellular density and proliferative activity. Journal of Nuclear Medicine 38 (1997): 1551 - 1555.

K.-J. Langen, K. Ziemons, J.C.W. Kiwit, H. Herzog, T. Kuwert, W.J. Bock, G. Stöcklin, L.E. Feinendegen, H.-W. Müller-Gärtner: 3-[$^{123}$I]Iodo-a-methyltyrosine and [methyl-$^{11}$C]-L-methionine uptake in cerebral gliomas: a comparative study using SPECT and PET. Journal of Nuclear Medicine 38 (1997): 517 - 522.

S. Mruck, H. Henneken, A. Dragu, B. Stüttgen, G. Tenderich, R. Körfer, C. Holubarsch, T. Kuwert: A force-generating preparation from human atria as a model for studying myocardial uptake of radiopharmaceuticals. Journal of Nuclear Cardiology (submitted).

B. Riemann, F. Stögbauer, K. Kopka, H. Halfter, M. Lasic, A. Schirmacher, T. Kuwert, M. Weckesser, E.B. Ringelstein, O. Schober: Kinetics of 3-[$^{123}$I]iodo-L-a-methyl tyrosine ($^{123}$I-IMT) transport in rat C6 glioma cells. Nuclear Medical Communications (submitted).

L. Stegger, P. Matheja, S. Biedenstein, T. Kuwert, O. Schober: Calculation of cerebral glucose consumption with the autoradiographical FDG-PET-method without measuring the initial plasma activity curve.

Nuklearmedizin (in press).

## Pathogenese, Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

Die Versorgung von Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen ist ein traditioneller Schwerpunkt der Erlanger Universitätsklinik für Nuklearmedizin. Die Forschung auf diesem Sektor umfaßt derzeit klinische Studien zur Diagnostik und Therapie gut differenzierter Schilddrüsenkarzinome. Ein weiterer Schwerpunkt der klinischen Forschung ist die Therapie des Morbus Basedow und der endokrinen Orbitopathie in Kooperation mit den Universitätskliniken für Strahlentherapie, Augenheilkunde und Chirurgie. Neben die mehr klinisch ausgerichteten Forschungsprojekte sollen in den nächsten Jahren molekularbiologische Untersuchungen in kultivierten Schilddrüsen-zellen treten, die es gestatten, sowohl die Mechanismen der Dedifferenzierung ehemals gut differenzierter Schilddrüsenkarzinome als auch die Aufnahme-mechanismen thyreotroper Radiopharmaka zu untersuchen.

## Pathogenesis, Diagnosis and Therapy of Thyroid Diseases

The treatment of patients with thyroid disorders has been a traditional focus of the department since its foundation. Current research projects of the department in this area include clinical studies of the management of thyroid carcinoma and Grave´s Disease in cooperation with the University Departments of Ophthalmology, Radiation Therapy, and Surgery. Within the next years, these clinical research efforts will be complemented by investigations performed in thyroid cell cultures to study the mechanisms of dedifferentiation of thyroid carcinomas as well as the molecular mechanisms of uptake of thyreotropic radiopharmaceuticals.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

G. Altenvoerde, H. Lerch, T. Kuwert, P. Matheja, M. Schäfers, O. Schober: Positron emission tomography with F-18-deoxyglucose in patients with differentiated thyroid carcinoma, elevated thyroglobulin levels, and negative iodine scans. Langenbeck´s Arch Surg 383 (1998): 160 – 163.

H. Lerch, O. Schober, T. Kuwert, H.B. Saur: Survival in differentiated thyroid carcinoma: results from 500 patients. Journal of Clinical Oncology 15 (1997): 2067 - 2075.

P. Matheja, H. Lerch, K.W. Schmid, T. Kuwert, O. Schober: Intense I-131 accumulation in a mucocele of the right frontal sinus mimicking a metastasis of papillary thyroid carcinoma. Journal of Nuclear Medicine 38 (1997): 1022 - 1024.

## Neuronuklearmedizin: In-vivo Untersuchungen zur Pathobiochemie des Gehirns

Mit den nuklearmedizinischen Computertomographien PET und SPECT lassen sich Durchblutung, Energiestoffwechsel und Neurotransmission des Gehirns in vivo darstellen und quantifizieren. PET und SPECT finden deshalb zunehmend Eingang in die nervenärztliche Diagnostik; weiterhin erlauben sie die Untersuchung der Pathogenese und des Verlaufs von Krankheiten des ZNS. In Kooperationen mit den Kliniken für Neurochirurgie, Neurologie und Psychiatrie der Universität Erlangen-Nürnberg werden thematische Schwerpunkte unter anderem die Hirntumoren, neurodegenerative Krankheiten und die Epilepsien sein.

## Neurological Nuclear Medicine: In-vivo Investigation of Cerebral Pathobiochemistry

The nuclear medical computerized tomographies PET and SPECT allow the visualization and measurement of regional cerebral blood flow, regional cerebral energy metabolic rates, and regional parameters of neurotransmission. Therefore, PET and SPECT are increasingly used for diagnostic purposes in Neurology and the associated specialties; furthermore, they help elucidate the pathogenesis and the course of diseases of the brain. In cooperation with the Departments of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, future research efforts will be directed to the study of brain tumors, neurodegenerative diseases, and epilepsies.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

H. Boecker, A. Weindl, K.L. Leenders, A. Antonini, T. Kuwert, F. Kruggel, H. Gräfin von Einsiedel, B. Conrad: Secondary Parkinsonism due to focal substantia nigra lesions: a PET study with [$^{18}$F]FDG and [$^{18}$F]Fluorodopa. Acta Neurologica Scandinavica 93 (1996): 387-392.

T. Kuwert, C. Morgenroth, B. Woesler, P. Matheja, S. Palkovic, B. Vollet, M. Schäfers, H. Wassmann, O. Schober: The influence of the size of regions of interest on the measurement of uptake of iodine-123-a-methyl tyrosine by brain tumors. Nuclear Medicine Communications 17 (1996): 609 - 615.

T. Kuwert, P. Matheja, O. Schober: Effektivität von PET und SPECT bei degenerativen Hirnkrankheiten und Hirntumoren. Nuklearmediziner 19 (1996): 51 - 59.

T. Kuwert, S. Stodieck, C. Puskás, B. Diehl, Z. Puskás, G. Schuierer, B. Vollet, O. Schober: Reduced $GABA_A$ receptor density contralateral to a potentially epileptogenic MRI abnormality in a patient with complex partial seizures. European Journal of Nuclear Medicine 23 (1996): 95 - 98.

T. Kuwert, C. Morgenroth, B. Woesler, P. Matheja, S. Palkovic, B. Vollet, S. Samnick, U. Maasjosthusmann, F.-J. Gildehaus, H. Wassmann, O. Schober: Uptake of iodine-123-a-methyl tyrosine by primary brain tumors and non-neoplastic brain lesions. European Journal of Nuclear Medicine 23 (1996): 1345-1353.

A. Schlaug, H. Hefter, V. Engelbrecht, T. Kuwert, S. Arnold, G. Stöcklin, R.J. Seitz: Neurological impairment and recovery in Wilson´s disease: evidence from PET and MRI. Journal of the Neurological Sciences 136 (1996): 129-139.

C.G. Haase, H. Masur P. Matheja, T. Kuwert, O. Schober: Bilateral periventricular nodular heterotopia: PET and MRI of a patient with focal seizures. Clinical Nuclear Medicine 22 (1997): 119 – 120.

J.G. Heckmann, G. Platsch, H. Stefan, A. Katalinic, W. Huk, H. Feistel, B. Neundörfer: Value of EEG in comparison to SPECT and CCT in early ischemich stroke. Z EEG-EMG 28 (1997): 151 – 157.

B. Woesler, T. Kuwert, S. Probst-Cousin, M. Schäfers, S. Palkovic, H. Wassmann, F. Gulotta, O. Schober: Spinal metastasis of a high-grade astrocytoma visualized by FDG-PET. Clinical Nuclear Medicine 22 (1997): 863 - 864.

B. Woesler, T. Kuwert, C. Morgenroth, P. Matheja, S. Palkovic, M. Schäfers, B. Vollet, K. Schäfers, H. Lerch, W. Brandau, S. Samnick, H. Wassmann, O. Schober: Non-invasive grading of primary brain tumors: Results of a comparative study between SPECT with I-123-a-methyl tyrosine and PET with F-18-deoxyglucose. European Journal of Nuclear Medicine 24 (1997): 428 – 434.

T. Kuwert, B. Woesler, C. Morgenroth, H. Lerch, P. Matheja, M. Schäfers, S. Palkovic, H. Wassmann, O. Schober: Diagnosis of recurrent glioma with SPET and I-123-a-methyl tyrosine. Journal of Nuclear Medicine 39 (1998): 23 – 27.

T. Kuwert, P. Bartenstein, F. Grünwald, G. Herholz, R. Larisch, O. Sabri, H.-W. Müller-Gärtner, M. Schwaiger, O. Schober, U. Büll, W.-D. Heiss: Klinische Wertigkeit der Positronen-Emissions-Tomographie in der Neuromedizin: Positionspapier zu den Ergebnissen einer interdisziplinären Konsensus-Konferenz. Nervenarzt 69 (1998): 1045 – 1060.

P. Matheja, S.R.G. Stodieck, T. Kuwert, B. Diehl, K. Schäfers, M. Schäfers, H. Lerch, B. Vollet, E.B. Ringelstein, O. Schober: Measurement of temporal asymmetries of glucose consumption using linear profiles: Reproducibility and comparison with visual analysis. Nuklearmedizin 37 (1998): 43 - 48.

P. Matheja, T. Kuwert, S.R.G. Stodieck, B. Diehl, K. Wolf, G. Schuierer, E.B.Ringelstein,O.Schober:Temporal asymmetries of glucose consumption, benzodiazepine receptor density, and blood flow in patients with medically non-refractory complex-partial seizures. Nuklearmedizin 37 (1998): 221 – 226.

G. Mölenkamp, B. Riemann, T. Kuwert, R. Sträter, G. Kurlemann, O. Schober, H. Jürgens, J.E.A. Wolff: Monitoring tumor activity in low grade glioma of childhood. Klinische Pädiatrie 210 (1998): 239- 242.

B. Woesler, T. Kuwert, G. Kurlemann, C. Morgenroth, S. Probst-Cousin, H. Lerch, F. Gullotta, H. Wassmann, O. Schober: High amino acid uptake in a low-grade desmoplastic infantile ganglioglioma. Neurosurgical Review 21 (1998): 31 - 35.

P. Matheja, T. Kuwert, S.R.G. Stodieck, B. Diehl, P. Olszewski, K. Schäfers, M. Schäfers, H. Lerch, B. Vollet, E.B. Ringelstein, O. Schober: Temporal glucose consumption measured by PET in patients with newly diagnosed complex-partial seizures. Neurology (submitted).

## Kliniknahe Projekte

Nuklearmedizinische Verfahren werden zur Diagnostik und auch zur Therapie einer Vielfalt von Krankheiten aus verschiedenen medizinischen Gebieten eingesetzt. Das Ausmaß und die Art der sich in den nächsten Jahren sich entwickelnden Kooperationen ist derzeit schwer abschätzbar, wobei diese Kooperationen auch mit der Entwicklung neuer nuklearmedizinischer Methoden erheblichen Aufschwung nehmen werden. Derzeitige klinisch-nuklearmedi-zinische Schwerpunkte sind unter anderem die Radiosynoviorthese in Kooperation mit dem Rheumazentrum und die weibliche Infertilität in Kooperation mit der Klinik für Gynäkologie. Eine Vertiefung der Kooperation mit Kardiochirurgie und Kardiologie einerseits und mit den onkologischen Fächern der Universität andererseits wird angestrebt. Neben der Untersuchung eigentlich medizinischer Aspekte soll auch die Erforschung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses nuklear-medizinischer Verfahren und ihrer möglichen Rolle im "Managed Care", insbesondere bei Krebserkrankungen, treten.

## General Nuclear Medicine

Nuclear medical procedures have a role in a great number of medical fields. It is to be expected that the number of cooperations between the department of Nuclear Medicine and other Departments of the University Hospital will increase in the following years consecutively to the development of new methods for the in-vivo analysis of metabolism. Current clinical nuclear medical research efforts deal with evaluating the value of radiosynoviorthesis in cooperation with the Center of Rheumatic Diseases and with scintigraphically studying tubar transport in cooperation with the Division of Gynecological Endocrinology of the department of Gynecology. There is high interest in intensifying the scientific cooperation with the Departments of Cardiology and Cardiac Surgery as well as with the oncological specialties. Besides the investigation of purely medical aspects, it is intended to give special attention also to the analysis the cost-benefit-ratio of Nuclear Medicine and its role in "managed-care" scenarios.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

T. Kuwert, P. Matheja, B. Vollet, G. Lottes, M. Schäfers, O. Schober: PET - Kosten-Nutzengesichtspunkte. Radiologe 36 (1996): 337 - 344.

M.H. Thelen, T. Kuwert, H. Lerch, C. Witting, B. Winterberg, O. Schober: Double-phase Tc-99m-MIBI scintigraphy in secondary hyperpara thyroidism relapsing after para-thyroidectomy and removal of a parathyroid autograft. Clinical Nuclear Medicine 21 (1996): 609 - 611.

H. Lerch, M. Schäfers, F. Gietzen, K. Schäfers, T. Kuwert, H. Kuhn, O. Schober: Myocardial perfusion and metabolism after transcoronary ablation of septum hypertrophy (TASH) in Hypertrophic Obstructive Cardio-myopathy. Nuklearmedizin 36 (1997): 218 – 222.

J.H. Ficker, H. Feistel, C. Möller, M. Merkl, St. Dertinger, W. Siegfried, E.G. Hahn: Veränderungen der regionalen ZNS-Perfusion beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom: Erste SPECT-Untersuchungen mit nächtlich injiziertem $^{99m}$Tc-HMPAO. Pneumologie 51 (1997): 926 – 930.

G. Lottes, P. Gorschlüter, T. Kuwert, D. Adam, O. Schober: Kosten für die F-18-FDG-PET: Erfahrungen mit einem Satellitenkonzept. Nuklearmedizin 37 (1998): 159 - 164.

M. Schäfers, T. Wichter, H. Lerch, T. Kuwert, K. Schäfers, M. Borggrefe, G. Breithardt, O. Schober: Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine uptake in Idiopathic Ventricular Tachycardia and Fibrillation. Journal of Nuclear Medicine 40 (1999): 1 – 6.

A. Druschky, A. Spitzer, G. Platsch, D. Claus, H. Feistel, K. Druschky, M.-J. Hilz, B. Neundörfer: Cardiac sympathetic denervation in early stages of amyotrophic lateral sclerosis demonstrated by $^{123}$I-MIBG-SPECT. Acta Neurologica Scandinavica 98 (1999): 1 – 7.

S. Shikare, T. Kuwert, M. Weckesser, N. Czech, K.-J. Langen, H.W. Müller-Gärtner: Localization of a pheochromocytoma, using I-123 meta-iodobenzylguanidine adrenal scintigraphy:a case report. Indian Journal of Postgraduate Medicine (in press).

S. Biedenstein, M. Schäfers, L. Stegger, T. Kuwert, O. Schober: Three-dimensional contour detection of left ventricular myocardium using elastic surfaces. European Journal of Nuclear Medicine (in press).

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. med T. Kuwert
Direktor des Institutes für Molekulare Biophysik, Radiopharmazie und Nuklearmedizin des Herz- und Diabeteszentrums Nordrhein-Westfalen in Bad Oeynhausen und korporationsrechtlich C4-Professor für Nuklearmedizin an der Ruhr-Universität Bochum vom 1.11.1997 bis zum 31.10.1998

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr.med. H. Feistel
Der regionale cerebrale Blutfluß eim epileptischen Anfall. Vorbetrachtungen am fokalen Modell des Rattenhirns und Anwendung in der prächirurgischen Epilepsiediagnostik.
Antrittsvorlesung: 19.12.1996

**Dissertationen / Doctorate theses**

Cand. med. Frank Bengel:
Einsatz der Szintigraphien mit Indium-111-markierten Antimyosin-Antikörpern zum Nachweis diffuser Herzmuskelzellschädigungen bei dilatativer Kardiomyopathie - ergänzend eine Fallstudie bei kardialer Sarkoidose.
Datum der mündlichen Prüfung: 13.8.96

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Dr. med. F.-J. Ferstl

Dr. med. A. Khandani

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. med. Torsten Kuwert
Verleihung des Hans-Creutzig-Preises für nuklearmedizinische Tumordiagnostik 1996 durch die Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Nuklearmedizin

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Herbert Feistel
Verleihung des Thiersch-Preises der Medizinischen Fakultät 1996

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Fortbildungskurs für ärztliches Assistenzpersonal während des Nürnberger Fortbildungskongresses der Bayerischen Landesärztekammer jeweils erster Freitag und Samstag im Dezember

Qualitätszirkel Nuklearmedizin für Nuklearmediziner in Mittel- und Oberfranken, 3mal im Jahr

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

1 planare Gammakamera (Basicam)

1 Ganzkörpermeßsystem (Bodyscan)

1 Einkopf-SPECT-Kamera (Orbita)

1 Dreikopf-SPECT-Kamera (voraussichtlich ab Sommer 1999)

# Institut für Diagnostische Radiologie
# Lehrstuhl für Diagnostische Radiologie

## Institute for Diagnostic Radiology
## Chair for Diagnostic Radiology

**Maximiliansplatz 1, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-36066, -36064**
**Fax.: ++499131/85-36068**
**http://www.rrze.uni-erlangen.de/docs/FAUWWW/Fakultaeten/MED/medinst_19.htm**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. med. Werner Bautz**
**Tel.: ++499131/85-36064**
**Fax.: ++499131/85-36068**
**E-Mail: werner.bautz@idr.imed.uni-erlangen.de**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Bautz, Werner<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | werner.bautz | 36064 |
| Lenz, Martin | Prof. Dr. med. | seit 8/99 in Reutlingen | |
| Schmitt, Rainer | Priv.-Doz. Dr. med. | seit 10/98 in Neustadt/Saale | 09711/66-0 |
| Schulz-Wendtland, Rüdiger, | Prof. Dr. med. | schulz-wendtland | 33460 |

## Forschungsschwerpunkte

- Applikationsforschung (Schwerpunkt CT, MRT und Digitale Radiographie)
- Dosisreduktion in der Computertomographie
- Quantitative CT (Diagnostik von Lungenventilationsstörungen)
- Diagnostik von Leber- und Pankreastumoren
- Nichtinvasive Diagnostik der Gallenwege und des Ductus pancreaticus mit der Kernspintomographie (MRCP)
- Interventionell-radiologische Therapie von Lebertumoren
- Früherkennung des Mammakarzinoms
- Nicht invasive Gefäßdiagnostik
- Radiologische Diagnostik der rheumatoiden Arthritis
- Klinische Anwendung neuer MR-Kontrastmittel
- Digitale Bildnachverarbeitungs- und Präsentationstechniken
- Multimedia in der Lehre
- Teleradiologie

## Applikationsforschung

Auf dem Gebiet der Applikationsforschung kooperiert das Institut für Diagnostische Radiologie mit mehreren Medizingeräte- und Kontrastmittelherstellern (u. a. Siemens, Philips, Feinfocus, Fuji, Guerbet und Nycomed) und dem Institut für Medizinische Physik (IMP; Direktor: Prof. Dr. W. Kalender). Schwerpunkte der Projekte sind derzeit Neuentwicklungen in der Schnittbilddiagnostik, vor allem in der Computertomographie und Kernspintomographie.
In der **Computertomographie** (CT) wird gegenwärtig eine neue Gerätegeneration mit **Mehrzeilen-Detektorsystem** für den klinischen Einsatz vorbereitet, die eine wesentliche Steigerung der räumlichen und zeitlichen Auflösung der Methode bringt. Mitarbeiter des Instituts erproben derzeit ein im IMP installiertes Forschungsgerät und entwickeln und testen Untersuchungsprotokolle für die verschiedenen klinischen Fragestellungen (Ansprechpartner: Dr. U. Baum).
Die Spiral-CT mit einem Mehrzeilendetektor ermöglicht auch den Nachweis und die Quantifizierung von Koronarkalk, die bislang nur mit Elektronenstrahl-CT möglich war. Die dafür notwendige Spezialsoftware wurde von den Mitarbeitern des IMP entwickelt. Diese sogenannte **Cardio-CT** wird von den Mitarbeitern des Instituts in Kooperation mit der Medizinischen Klinik II (Direktor: Prof. Dr. W. G. Daniel) in der Patientenversorgung erprobt und optimiert. In Zukunft wird mit der Cardio-CT ein preiswertes, nicht invasives Verfahren für die Koronardiagnostik ("Koronarkalk-Screening") zur Verfügung stehen (Ansprechpartner: Dr. U. Baum).
Die CT steuert wesentlich zur Strahlenbelastung der Bevölkerung durch medizinische Anwendungen bei. Ein Verfahren, mit der die **Röntgenstrahlendosis bei der CT** verringert werden kann, ist die anatomisch angepaßte Röhrenstrommodulation, die im IMP mit der Siemens AG entwickelt wurde und die wir in der klinischen Anwendung im Vergleich zu den Standardtechniken erproben (Ansprechpartner: Dr. H. Greeß). Die Ergebnisse der bisherigen und bereits viel beachteten Untersuchungen lassen erkennen, dass mit diesem Verfahren ein wesentlicher Beitrag zum Strahlenschutz in der CT erreicht werden kann (Reduktion der Röntgendosis im Mittel um ca. 20 %, bei Schulteruntersuchungen bis 50 %).
Stabiles Xenon eignet sich als Inhalationskontrastmittel besonders für die CT. In Zusammenarbeit mit dem IMP entwickelten wir die sogenannte Xenon-CT, mit der computertomographisch eine Messung der Lungenventilation möglich ist. Das Verfahren erforderte umfangreiche Hard- und Softwareentwicklungen am IMP (Xenon-Respirator, Atemtriggerung, semiautomatische Auswerteprogramme). Es wurden Normalwerte der Lungenventilation für diese Methode erstellt. Das Verfahren wird bei Patienten mit restriktiven und obstruktiven Lungenerkrankungen geprüft (Ansprechpartner: Dr. R. Strühn).
Auf dem Gebiet der **Kernspintomographie** (MRT) konnte nachgewiesen werden, dass sich stark T2-gewichtete **FLAIR-Sequenzen** sehr gut zum Nachweis spezifischer Veränderungen bei der amyotrophen Lateralsklerose (ALS) eignen. Es wurden Untersuchungstechniken entwickelt, die neue Möglichkeiten in der morphologischen Diagnostik dieser Erkrankung eröffnen (Ansprechpartner: Dr. F. Fellner).
Mit hoch auflösenden 3D-Datensätzen lassen sich kernspintomographisch alle 12 **Hirnnerven** darstellen. Es wurden Untersuchungstechniken erarbeitet, die für die einzelnen Hirnnerven optimal sind (Ansprechpartner: Dr. F. Fellner).
Neueste MR-Techniken mit intravenöser Kontrastmittelapplikation ermöglichen eine Untersuchung der **Becken-Bein-Gefäße** in Schrittverschiebetechnik. Ziel der Untersuchungen ist es, die Methode zu optimieren, ihre Wertigkeit im Vergleich zur Digitalen Subtraktions-angiographie (DSA) und ihre Indikationen zu definieren (Ansprechpartner: Dr. F. Fellner).
Am Institut werden Spezialanwendungen für **offene Niederfeld-MR-Geräte** untersucht. Ein Ergebnis dieser Arbeiten ist, dass Patienten mit dynamischer analer Graziloplastik ohne Gefährdung am Niederfeld-MR-Gerät untersucht und entzündliche oder degenerative Veränderungen in der Region der Muskelplastik diagnostisch ausreichend dargestellt werden können (Ansprechpartner: Dr. A. Cavallaro).
Die Güte einer sonographischen Untersuchung ist bislang stark abhängig von der Erfahrung des Untersuchers und der Technik der Befunddokumentation. Neue technische Entwicklungen wie Panoramabild-Darstellung und die **3D-Sonographie** können diese Nachteile überwinden helfen. Die Methoden werden in der Weichteiltraumatologie, der Schilddrüsendiagnostik, der präoperativen Mammakarzinomdiagnostik und für die Tumorvolumetrie erprobt (Ansprechpartner: PD Dr. R. Schulz-Wendtland; Dr. H. Bair; Dr. M. Dobritz).

## Application Research

In the field of application research the department of Diagnostic Radiology cooperates with several manufacturers of medical devices and contrast agents (Siemens, Philips, Feinfocus, Fuji, Guerbet, Nycomed, and others) as well as with the Institute of Medical Physics (IMP, Director: Prof. Dr. W. Kalender). Current important research projects are new developments in tomographic imaging, especially computed tomography and magnetic resonance imaging.
In **computed tomography (CT)** a new generation **multi row detector system** is prepared for clinical use which provides improved spatial and temporal resolution. Currently, members of the department are testing a research unit that is located in the Institute of Medical Physics and are developing examination protocols for different clinical applications (Dr. U. Baum). Spiral CT with multirow detectors allows visualization and quantification of coronary calcifications which so far has only been possible with electron beam CT. A dedicated software has been developed by the IMP; the so-called Cardio-CT package is now being tested and optimized for clinical use in cooperation with

Medizinische Klinik II (Director: Prof. Dr. W.G. Daniel). In the future Cardio-CT will be a low cost, non-invasive modality for imaging of coronary arteries ("coronary calcification screening") (Dr. U. Baum).
CT contributes considerably to the medical radiation exposure of the population. A novel method for **radiation dose reduction in CT** is the *Anatomically Adapted Tube Current Modulation*, developed at the IMP. This method is evaluated in comparison with standard examinations (Dr. H. Greess). The results demonstrate that this technique provides a relevant progress in radiation protection in CT (average dose reduction 20 %, up to 50 % in shoulder examinations).
Stabile Xenon is well-suited as an inhalation contrast agent, especially for CT. In collaboration with the IMP we developed the so-called Xenon-CT for measurements of lung ventilation. This technique required extensive hard- and software developments at the IMP (Xenon respirator, breath-triggering, semiautomatic analysis software). This method is evaluated in patients with restrictive and obstructive lung diseases (Dr. R. Strühn).
In the field of **magnetic resonance imaging (MRI)** we were able to demonstrate that a heavily T2-weighted **FLAIR sequence** is well-suited for the detection of specific brain lesions in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). We developed examination protocols providing new possibilities in the diagnosis of this disease (Dr. F. Fellner).
High resolution 3D data sets allow the visualization of all **cranial nerves**. Specific imaging and postprocessing protocols were developed for optimal imaging and analysis of the different cranial nerves (Dr. F. Fellner).
New MR techniques with intravenous application of contrast agent are used for the non-invasive examination of **peripheral angiography** (pelvis and lower extremities). The aim of the project is to optimize this method, to determine its value in comparison with digital subtraction angiography (DSA), and to define the indications (Dr. F. Fellner).
Special applications for **open low-field MR units** are developed and evaluated in the department. One result of this project is that patients with anal dynamic graciloplasty can be examined safely using low field MR systems. This method reliably shows inflammatory and degenerative changes of the transposed muscle(s) and surrounding pelvic structures (Dr. A. Cavallaro).
The quality of sonographic examinations is strongly correlated with the experience of the examiner and the technique of documentation. New technical developments, such as "panoramic view" and **3D sonography** are able to overcome these drawbacks. These methods are evaluated in the fields of soft tissue traumatology, imaging of the thyroid gland, preoperative visualization of breast carcinoma and tumor volumetry (PD Dr. R. Schulz-Wendtland, Dr. H. Bair, Dr. M. Dobritz).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Cavallaro A, Fellner F, Matzel KE, Stadelmaier U, Rupprecht T, Böwing B, Hohenberger W, Bautz W: Low-field magnetic resonance imaging of the pelvis in patients with anal dynamic graciloplasty: initial experience. MAG*MA, in Druck

Fellner C, Fellner F, Schmitt R, Helmberger T: Einzel- und Doppelecho Turbo Spinecho-Sequenzen in der Routine-MR-Diagnostik des Zerebrums. Klinische Ergebnisse und theoretische Ansätze. Röntgenpraxis 50 (1997): 214-223

Fellner C, Schlaier J, Müller E, Fellner F: Functional MRI of the motor cortex using a conventional gradient system: comparison of FLASH and EPI techniques. Magn Reson Imaging 16 (1998): 1171-1180

Fellner F, Fellner C, Held P, Schmitt R: Comparison of GRASE, FSE, and SE techniques for imaging of the brain. AJNR Am J Neurorad 18 (1997): 1617-1625

Fellner F, Holl K, Held P, Fellner C, Schmitt R, Böhm-Jurkovic H: The importance of a T1-weighted rapid three-dimensional gradient-echo technique (MP-RAGE) in preoperative MRI of brain tumors. Neuroradiology 38 (1996): 199-206

Fellner F, Lungenschmid K, Fellner C, Böhm-Jurkovic H, Bautz W: Experiences with gadodiamide, a non-ionic contrast agent, in MRI of brain metastases. Röntgenpraxis 51 (1998): 203-211

Fellner F, Triebe S, Fellner C, Reutter N, Obletter N, Eberhardt K: MRT diskreter Rückenmarksläsionen – Bedeutung T2-gewichteter Turbo Spinecho-Sequenzen. Röntgenpraxis 50 (1997): 321-329

Greess H, Wolf H, Baum U, Kalender W, Bautz W: Dosisreduktion in der Computertomographie durch anatomieorientierte schwächungsbasierte Röhrenstromregelung: Erste klinische Ergebnisse. RöFo in press

Held P, Fellner C, Fellner F, Seitz J, Graf S, Hilbert M, Strutz J: MRI of inner ear and facial nerve pathology using 3D MP-RAGE and 3D CISS sequences. Br J Radiol 70 (1997): 558-566

Held P, Fellner F, Fellner C, Schmitt R, Bautz W: Wertigkeit der MP-RAGE-Technik in der MR-Bildgebung von intrakraniellen Raumforderungen. Röntgenpraxis 50 (1997): 97-102

Kalender W, Wolf H, Suess C, Gies M, Greess H, Bautz W: Dose reduction in CT by on – line tube current control: Principles and validation on phantoms and cadavers.
European Radiology in press

Greess H, Wolf H, Kalender W, Bautz W: Dose Reduction in CT by Anatomidally Adapted Tube Current Modulation: First Patient Studies. Krestin GP, Glazer GM: Advances in CT IV. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1998

## Tumordiagnostik

Forschungsschwerpunkte in der onkologischen Diagnostik sind das Pankreaskarzinom, die Leber- und Gallengangstumoren.
Eine Arbeitsgruppe versucht mit modernen MRT-Techniken die Diagnostik des **Pankreaskarzinoms** zu verbessern. Zur Anwendung kommen neueste Hardware (Power-Gradientensystem, Body-Array-Coil), neue Sequenzen (Turbo-Spinecho mit Fettunterdrückung und Atem-Gating; Gradientenecho-Sequenzen in Atemanhaltetechnik), weiter entwickelte MRCP-Technik (3D-Akquisition mit schnellen Turbo-T2-Spinecho-Sequenzen oder in HASTE-Atemanhaltetechnik), MR-Angiographie (KM-verstärkte Gradientenecho-Technik), neue MRT-Kontrastmittel für die Diagnostik der Leber (Mangan-DPDP) und die orale Applikation eisenoxidhaltiger Kontrastmitteln (SPIO) zur Verbesserung der MRCP. Potentiell kann die MRT alle therapeutisch relevanten Informationen liefern (Ansprechpartner: Dr. F. Fellner).
Dieselbe Arbeitsgruppe versucht, die MR-Diagnostik von Lebertumoren zu verbessern. Zur Anwendung kommen dabei Power-Gradientensysteme, Body-Array-Coils und neue Sequenzen (Turbospin-Echo mit Fettunterdrückung und Atem-Gating, Gradientenecho-Sequenzen in Atemanhaltetechnik,

dynamische KM-Studien der gesamten Leber) sowie neue MR-Kontrastmittel (neben dem Gadolinium-DTPA Eisenoxid-Mikropartikel, Mangan-DPDP und Gd-BOPTA). Ziel dieser Studien ist die Entwicklung von Untersuchungsmethoden und Strategien, die die Sensitivität der Kernspintomographie erhöhen, die Möglichkeit der Klassifikation von Lebertumoren verbessern und die Leberanatomie bestmöglich darstellen.
Die Gynäkologische Radiologie in der Frauenklinik verfügt über Untersuchungsgeräte der neuesten Technologie. Forschungsschwerpunkt in diesem Bereich ist die Entwicklung und Erprobung der Digitalen Mammographie. Diesen Arbeiten kommt erhebliche praktische Bedeutung zu, da die Einführung eines Mammakarzinom-Screenings in Deutschland wahrscheinlich. Bei dem dann zu erwartenden Untersuchungsaufkommen und den gestellten Anforderungen werden Digitaltechniken (Computer Assisted Diagnosis, Teleradiologie) zwingend notwendig. Die bisherigen Untersuchungen betrafen sowohl Phantommessungen als auch klinische Studien und die Ergebnisse zeigen, dass unter Verwendung von hoch auflösenden Speicherfolien und Vergrößerungstechniken die gesetzlichen Vorschriften hinsichtlich der Bildgüte eingehalten werden können. Die klinischen Ergebnisse belegen, dass die Digitale Mammographie der klassischen Filmmammographie mindestens ebenbürtig ist (Ansprechpartner: PD Dr. R. Schulz-Wendtland; Prof. Dr. M. Säbel).
Verbesserungen in der Diagnostik des Mammakarzinoms können auch mit der MR-Mammographie erwartet werden. Eine Arbeitsgruppe untersucht die Wertigkeit von fettunterdrückten T1-gewichteten Turbo-Spinecho-Sequenzen nach Gd-Gabe im Vergleich zu den bisherigen Subtraktionstechniken, die artefaktanfällig sind. In einer Pilotstudie konnte zumindest eine Gleichwertigkeit dieser Technik mit den bisherigen Verfahren nachgewiesen werden, die Diagnose des Fibroadenoms und der Mastopathie erscheint durch die fettunterdrückte Technik verbessert (Ansprechpartner: Dr. M. Dobritz).

## Tumor Diagnostics

The main emphasis in oncologic diagnostics is the evaluation of pancreatic carcinoma, liver and biliary tumors.
One team of the department tries to improve diagnosis of **pancreatic carcinoma** using modern MRI techniques applying optimal hardware (power gradient system, phased-array body coil), special sequences (turbo spin-echo with fat suppression and respiratory gating, breath-hold gradient-echo sequences), magnetic resonance cholangiopancreatography (3D acquisition with T2-weighted turbo spin-echo sequences), MR angiography (contrast enhanced gradient-echo technique), newest MRI contrast agents for liver diagnostics (Mangan-DPDP) and oral application of iron oxides for MRCP improvement. Potentially, MRI provides all the therapeutically relevant information (Dr. F. Fellner).
The same team works on improvement of liver tumor diagnostics using power gradient systems, phased-array body coils, and special sequences (turbo spin-echo with fat suppression and respiratory gating, breath-hold gradient-echo sequences, dynamic contrast agent studies of the whole liver), as well as new MR contrast agents (besides gadolinium-DTPA iron oxides, Mangan-DPDP and Gd-BOPTA). The aim of these studies is to develop examination strategies resulting in an improved sensitivity of MRI, improvement of liver tumor classification, and optimal visualization of liver anatomy.
The Division of Gynecologic Radiology has medical devices with the latest technology at its disposal. This division emphasizes the development and evaluation of digital mammography. This work has considerable practical impact, because screening of breast carcinoma will probably be introduced in Germany. The increased amount of examinations and special quality requests will make digital techniques (computer assisted diagnosis, teleradiology) indispensable. Results have already been obtained in phantom measurements as well as in clinical studies. They show that offical regulations concerning image quality can be met by high-resolution storage sceens and magnification techniques. Clinical results reveal that digital mammography is at least as good as conventional film mammography (PD Dr. R. Schulz-Wendtland, Prof. Dr. M. Säbel).
Furthermore, MRI may improve diagnosis of breast carcinoma. One team examines the value of fat suppressed T1-weighted turbo spin-echo sequences after application of gadolinium-DTPA in comparison to conventional artifact-prone subtraction techniques. A pilot study showed at least equal results provided by fat suppressed images when compared to subtraction images. Furthermore, fibroadenomas and fibrocystic disease seem to be better visualized with fat suppression techniques (Dr. M. Dobritz).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Schulz-Wendtland R, Krämer S, Döinghaus K, Lang N: Erkennung multizentrischer Mammakarzinome durch Magnetresonanztomographie. Archives of Gynecology and Obstretics 258 (1996) 29

Schulz-Wendtland R, Krämer S, Döinghaus K, Säbel M, Lang N, Bautz W: Die Bedeutung der Röntgen-Mammographie für das Mammakarzinom-Screening.
Röntgenpraxis 50 (1997) 103-109

## Nicht invasive Gefäßdiagnostik

Von den nicht invasiven Methoden zur Gefäßdiagnostik werden in die **MR-Angiographie** (MRA) die größten Hoffnungen gesetzt. Die bisherigen Techniken zur Darstellung von Gefäßen mit der MRT (Time of Flight und Phasenkontrast) führen häufig zu einer Überschätzung der Länge von Gefäßstenosen. Verbesserungen in der Gefäßdarstellung konnten durch Power-Gradientensysteme, schnelle Gradienten-Echosequenzen und Kontrastmittelapplikation erzielt werden. Alle diese Techniken einschließlich der Tischverschiebe-Technik

stehen seit kurzem zur Verfügung. Untersuchungsschwerpunkte sind Carotisstenosen, MR-Angiographie der Becken-Bein-Gefäße und der Gefäße des Abdomens (Ansprechpartner: Dr. F. Fellner).
Dr. F. Fellner und Mitarbeiter haben eine Methode entwickelt (**virtuelle Zisternoskopie**), mit der sich aus CT- oder MR-Volumendatensätzen zerebrale Gefäßmißbildungen darstellen lassen. Dazu ist eine spezielle Bildnachverarbeitungsmethode (Perspective volume rendering) notwendig. Die klinische Anwendung dieses Verfahrens zeigt, dass im Vergleich zur Digitalen Subtraktionsangiographie mit der virtuellen Zisternoskopie therapierelevante Zusatzinforma-tionen besonders bei diffizilen Gefäßtopographien gewonnen werden können (Ansprechpartner: Dr. F. Fellner).

## Diagnostik des muskuloskelettalen Systems

PD Dr. R. Schmitt und Mitarbeiter haben die Radiologische Diagnostik der Hand umfassend bearbeitet. Die Ergebnisse finden starke Beachtung und sind in einem Lehrbuch zusammengefaßt.
Weitere Projekte betreffen die Entwicklung standardisierter und automatisierter Nachverar-beitungs-Software zur Messung dynamischer Kernspinsequenzen bei entzündlichen Erkrankungen am Beispiel der rheumatoiden Arthritis. Mit diesem Verfahren ist es möglich, anhand dynamischer Kernspinmessungen Therapieeffekte zu quantifizieren.
Die Entwicklung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik III (Direktor: Prof. Dr. J. R. Kalden; Ansprechpartner: Dr. Dolores Kalden-Nemeth).

## Non-invasive vascular imaging

Among the non-invasive methods for vascular imaging **MR angiography** (MRA) seems to be the most promising technique. The different techniques applied so far (time-of-flight and phase contrast MRA) overestimated the length of vessel stenoses. Improvements in the visualization of vessels were yielded by application of power gradient systems, fast gradient-echo sequences and application of contrast agent. Most of these methods including the "moving-table-MRA" are available now. Research focus: Stenoses of the carotid arteries, peripheral MRA (pelvis and lower extremities), and abdominal vessels (Dr. F. Fellner).
Dr. F. Fellner and coworkers developed a method for visualization of difficult intracranial vascular malformations using volume data sets (CT and MR) called **virtual cisternoscopy**. Virtual cisternoscopy uses *perspective volume rendering* as a powerful postprocessing method. The clinical use of this method showed that additional, therapeutically important informations can be acquired in addition to digital subtraction angiography, especially in vascular malformations with a complex topography (Dr. F. Fellner).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Eberhardt KE, Tomandl B, Nömayr A, Huk WJ: Stellenwert der CT-Angiographie in der Diagnostik von Aneurysmen der Hirnarterien. Radiologe 37 (11) (1997): 905-12

Fellner C, Strotzer M, Fraunhofer S, Held P, Spies V, Seitz J, Fellner F: MRA of the carotid arteries using a dedicated head-neck coil: image quality and evaluation of stenoses. Neuroradiology 39 (1997):763-771

Fellner F, Blank M, Fellner C, Böhm-Jurkovic H, Bautz W, Kalender W: Virtual cisternoscopy of intracranial vessels – a novel visualization technique using virtual reality. Magn Reson Imaging 16 (1998): 1013-1022

## Diagnostics of the musculo-skeletal system

PD Dr. R. Schmitt and coworkers dealt extensively with the radiological diagnostics of the wrist and hand. The results received considerable attention and were published in a textbook.
Further projects address the development of a standardized and automated postprocessing software for quantitative assessment of dynamic MRI sequences in patients with inflammatory diseases featuring rheumatoid arthritis. This method allows quantification of therapeutical effects using dynamic MRI sequences. This work was done in cooperation with Medizinische Klinik III (Director: Prof. Dr. J.R. Kalden) (Dr. D. Kalden-Nemeth).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Kalden-Nemeth D, Grebmeier J, Antoni C, Manger B, Wolf F, Kalden JR: NMR monitoring of rheumatoid arthritis patients receiving ant - TNF - alpha monoclonal antibody therapy. Rheumatology International (1997) Springer Verlag

Schmitt R, Fellner F, Obletter N, Fiedler E, Bautz W: Diagnostik und Stadieneinteilung der Lunatumnekrose. Eine aktuelle Übersicht. Handchir Mikrochir Plast Chir 30 (1998): 142-150

Schmitt R, Fellner F, Obletter N, Lenz M, Bautz W: Die Skaphoidpseudarthrose: Klassifikation und Staging mittels CT und MRT. Röntgenpraxis 50 (1997): 18-24

Schmitt R, Heinze A, Fellner F, Obletter N, Strühn R, Bautz W: Imaging and staging of avascular osteonecroses at the wrist and hand. Europ J Radiol 25 (1997): 92-103

Schmitt R, Lanz U (Hrsg): Bildgebende Diagnostik an der Hand. Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1996

**Anhang / Appendix**

*Am 1.7.1996 Erstbesetzung des Lehrstuhls für Diagnostische Radiologie und Gründung des Instituts für Diagnostische Radiologie.*

**Personalia**

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. med. Rainer Schmitt
"Experimentelle und klinische Ergebnisse zur Schnittbilddiagnostik (Sonographie, CT, MRT) an der Handwurzel und Hand"
Antrittsvorlesung: 22.07.1998

**Dissertationen / Doctorate theses**

Dr. med. Michael Marcus Lell
"Signalveränderungen in der Magnetresonanztomographie bei Tumoren während und nach Radio-/Chemotherapie" (23.06.1998)

Dr. med. Alexandra Strühn
"Bestimmung von Normwerten der Lungendichte mit der Quantitativen Computertomographie" (23.06.1998)

Dr. med. Ralph Strühn
"Messung der regionalen Lungenventilation mit der Xenon-CT – Normwerte und Messungen bei Ventilationsstörungen" (23.06.1998)

Dr. med. Anton Noemayr
"MR-tomographisch nachweisbare Gewebeveränderungen nach Strahlentherapie" (21.07.1998)

**Abgeschlossene Facharztausbildung**

seit 1996 haben 4 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ihre Weiterbildung zum Facharzt für Radiologische Diagnostik abgeschlossen.

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Fellner F; Blank M; Fellner C; Böhm-Jurkovic H; Kalender W; Bautz W.: "Virtual cisternoscopy of intracranial vessels – a novel visualization technique using virtual reality". Poster Award, 15th annual Meeting of the ESMRMB, Geneva 1998

Cavallaro A; Fellner F; Matzel K; Rupprecht T; Böwing B; Bautz W: "Low field MR imaging of the pelvis in patients with anal dynamic graciloplasty: first clinical results". Poster Award, 15th annual Meeting of the ESMRMB, Geneva 1998

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

"1. Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik" am 10. und 11. 01. 1996

"2. Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik" am 19. und 20.04.1997

Symposium "Moderne Kernspintomographie" anläßlich der Einweihung des MRT-Geräts Gyroscan ACS-NT in der Abteilung in den Medizinischen Kliniken am 31.10.1997

"Radiologische Diagnostik von Verletzungen der Extremitäten", Fortbildungsveranstaltung am 30. und 31.01.1998

"3. Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik" am 21. und 22.03.1998

Kurs "Mammasonographie" am 02. und 03.10.1998

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßig stattfindende "klinisch-radiologische Kolloquien" (einmal im Quartal, mittwochs, 19.00 – 21.00 Uhr):

"Arterielle Verschlußkrankheit" am 24. 09. 1997

"Lungentumore" am 11. 02. 1998

"Mammakarzinom" am 13. 05 1998

"Lebertumoren" am 23. 09. 1998

"Schlaganfall" am 09. 12. 1998

Programmankündigungen erscheinen in den Mitteilungen des Ärztlichen Kreisverbandes und werden nach Anforderung (Sekretariat Institut für Diagnostische Radiologie, Tel. ++499131/85-36066) zugeschickt.

Regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen zu "Aktuelle Themen der Diagnostischen Radiologie", dienstags von 16.15 – bis 17.00 Uhr.

Programmankündigungen hängen im Sekretariat Institut für Diagnostische Radiologie aus und werden nach Anforderung (Tel. ++499131/85-36066) zugeschickt.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Spiral-CT-Gerät (Somatom Plus 4, Siemens AG), Bereich Medizinische Kliniken

Mehrzeilen-Spiral-CT-Gerät (Somatom Plus 4 VZ, Forschungsgerät, Siemens AG) des Instituts für Medizinische Physik

MRT-Gerät 1,5 Tesla (Gyroscan ACS-NT, Philips), Bereich Medizinische Kliniken

MRT-Gerät Magnetom Jazz (Siemens AG, Forschungsgerät, Einbau 5/99), Bereich Chirurgische Klinik

Digitale Subtraktionsangiographie, Bereich Chirurgische Klinik

Digitale Mammographie (incl. Feinfocus Vergrößerungsmammographie), Bereich Frauenklinik

Digitale Stanzbiopsie-Geräte für die Mamma (einschließlich ABBI-System), Bereich Frauenklinik

Sonographiegeräte mit Panoramabild- und 3D-Zusatz, Bereiche Chirurgie und Frauenklinik

# Chirurgische Klinik mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Chirurgie

## Department for Surgery and Policlinic
## Chair for Surgery

**Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33296**
**Fax: ++499131/85-36595**
**http://www.rrze.uni-erlangen.de/docs/FAU/fakultaet/med/kli/kiu/ck/chirhome.htm**
**E-Mail.: werner.hohenberger@chir.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Priv. Doz. Dr. med. Werner Haupt**
**Tel.: ++499131/85-33296 oder 85-33559,**
**Fax: ++499131/85-36595**
**E-Mail: werner.haupt@chir.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Hohenberger, Werner<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | werner.hohenberger | 33201 |
| Eckstein,<br>*Abteilungsleiter / Head of Department* | Prof. Dr. med.<br>*Abteilung für Transfusionsmedizin / Department of Transfusion Medicine* | | 33322 |
| Hennig,<br>*Abteilung für Unfallchirurgie / Department for Bone and Trauma Surgery* | Prof. Dr. med. | | 33272 |
| Hümmer,<br>*Abteilung für Unfallchirurgie / Department for Bone and Trauma Surgery* | Prof. Dr. med. | | 35974 |
| Grünert, Jörg<br>*Hand- und Plastische Chirurgie / Hand and Plastic Surgery* | Prof. Dr. med. | | 33276 |
| Lang, Werner | Priv. Doz. Dr. med. | seit 01.10.1995 | 32968 |
| Schweiger, Hansjosef<br>*Gefäßchirurgie / Vascular Surgery* | Prof. Dr. med. | bis 30.09.1995 | |
| Schneider, Ignaz<br>*Poliklinik / Outpatient Surgery* | Priv. Doz. Dr. med. | | 33254 |
| Schwille, Paul Otto<br>*Chirurgische Forschung / Surgical Research* | Prof. Dr. med. Dr. med. vet. | bis 28.02.1998 | 33890 |
| Göhl, Jonas | Prof. Dr. med. | jonas.goehl | 33270 |
| Groitl, Heinrich | Prof. Dr. med. | | 33429 |
| Klein, Peter | Prof. Dr. med. | | 33359 |
| Köckerling, Ferdinand | Prof. Dr. med. | bis 14.04.1998 | |
| Rupprecht, Holger | Prof. Dr. med. | bis 31.12.1998 | 33559 |
| Haupt, Werner | Priv.-Doz. Dr. med. | werner.haupt | 33559 |
| Hofmann, Arthur[1] | Priv.-Doz. Dr. med. | bis 31.12.1998 | 36157 |
| Kessler, Hermann<br>*vom 1.7.97 bis 30.6.98 als Laparoscopic Surgery Fellow im Department of Colorectal Surgery (Chairman: Dr. V.W.Fazio) und im Minimally Invasive Surgery Center der Cleveland Clinic Foundation in Cleveland, Ohio.*<br>*Seit 1.7.98 als Laparoscopic Surgery Fellow im Department of Surgery, Division of Colorectal Surgery (Chief: Dr.J.W. Milsom) und im Minimally Invasive Surgery Center des Mount Sinai Medical Centers und der New York City University, New York, NY, USA* | Priv.-Doz. Dr. med. | | (212) 360 1915 |
| Matzel, Klaus E. | Priv.-Doz. Dr. med. | | 39140 |
| Reck, Thomas | Priv.-Doz. Dr. med. | | 39114 |
| Schaller, Peter[2] | Priv.-Doz. Dr. med. | bis 31.12.1998 | 33348 |
| Wölfel, Rainer[3] | Priv.-Doz. Dr. med. | bis 31.12.1998 | 33606 |

*[1]Gefäßchirurgie; [2]Hand- und Plastische Chirurgie; [3]Abteilung für Unfallchirurgie*

## Forschungsschwerpunkte

- Kontinenzerhaltende onkologische Chirurgie des Rektums.
- Kolorektales Karzinom: Diagnostische und prognostische Tumormarker, adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom, neoadjuvante und adjuvante Therapie beim Rektumkarzinom.
- Neuroprothetische Behandlung anorektaler Dysfunktionen.
- Ösophaguskarzinom: Stellenwert systematischer Lymphknotendissektion.
- Magenkarzinom: Stellenwert erweiterter Lymphknotendissektion.
- Pankreaskarzinom: Neoadjuvante Therapie.
- Vererbliche Tumorerkrankungen: FAP, HNPCC.
- Malignes Melanom: Isolierte hypertherme Zytostatikaperfusion, Sentinel Node Biopsie.
- Sepsis
- Organtransplantation (Leber, Pankreas)

## Research Focus

- Sphincter preserving oncological surgery of the rectum.
- Colorectal carcinoma: diagnostic and prognostic tumor markers, adjuvant therapy in colon cancer, neoadjuvant and adjuvant therapy in rectal cancer.
- Neuroprosthetic treatment of anorectal dysfunction
- Esophageal carcinoma: value of systematic lymph node dissection
- Gastric carcinoma: value of extended lymph node dissection
- Pancreatic carcinoma: neoadjuvant therapy
- Hereditary cancer: FAP, HNPCC
- Malignant melanoma: isolated hyperthermic limb perfusion, sentinel node biopsy
- Sepsis
- Transplantation surgery (liver, pancreas)

## EUROPROTEOME – An European Cancer Phenotype Research Network: Phänotypische Charakterisierung kolorektaler Karzinome und Detektion neuer diagnostischer, prognostischer und therapeutischer Tumormarker mittels Differential-Display-Analyse

Im Juni 1996 wurde an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen ein prospektives, internationales Forschungsprojekt namens EUROPROTEOME gestartet, welches primär zum Ziel hat, kolorektale Karzinome phänotypisch mit Differential-Display-Methoden zu charakterisieren. Neben der Evaluation neuer diagnostischer und prognostischer Tumormarker sollen dabei auch therapeutische Ansatzmöglichkeiten erforscht werden.
Hintergrund der Arbeit ist das Fehlen differenzierter, aussagekräftiger Prognosefaktoren für das kolorektale Karzinom mit der Folge einer nur ungenauen, individuellen Patientenselektion für adjuvante Therapiemaßnahmen (bislang nur anhand des UICC-Stadiums etabliert). Mögliche Kriterien, wie z.B. moderne molekulare Marker stellten sich in Studien nie als von klinischer Relevanz dar.
Als wesentliche Voraussetzung für das Projekt wurde eine Methode entwickelt, die es erstmals erlaubte, humane Tumor- und gesunde Mucosazellen aus Op-Präparaten in ausreichend hoher Zahl und genügender Reinheit vital zu isolieren.
Für die Analysen werden folgende Techniken angewandt: Zweidimensionale Gelelektrophorese auf Proteinebene und RAP (RNA arbitrarily primed)-PCR auf RNA-Ebene. Untersucht werden Tumorgewebe und Metastasen kolorektaler Karzinome, normale Kolonschleimhaut und entzündliche Darmerkrankungen (als Kontrollen).
Auf Proteinebene ist es bereits gelungen, ein für die normale Kolonschleimhaut konstantes, reproduzierbares Proteinmuster als sog. virtuelle Kolonkarte mit über 3000 Proteinen zu erstellen, von der abweichend die Tumoren beschrieben werden. Bislang konnten etwa 100 signifikante Unterschiede - zu 50 % bei Tumoren über- und zu 50 % unterexprimiert dargestellt und bereits teilweise identifiziert werden. Einige dieser Proteine stellen Kandidaten für im Serum nachweisbare diagnostische oder prognostische Tumormarker dar. Entsprechende Versuche werden nach erfolgter AK-Generierung auf den im Rahmen dieser Studie ebenfalls asservierten Patientenseren ausgeführt. Dabei können Aussagen zur Prognose erst nach entsprechender Nachbeobachtungszeit, frühestens in 5 Jahren, gezogen werden, wobei das Tumorzentrum der Universität die entsprechenden Follow-up Daten prospektiv erhebt.

## EUROPROTEOME – An European Cancer Phenotype Research Network: Phenotypic characterisation of colorectal carcinomas and detection of new diagnostic, prognostic and therapeutic tumour markers, using differential display analysis

At the Department of Surgery, in June 1996, a prospective, international research project, called EUROPROTEOME was started to characterise the phenotypes of colorectal carcinomas using differential display analysis. Primarily the evaluation is aimed at new diagnostic and prognostic tumour markers, secondarily it also targets for specific therapy.
The background of this work is the lack of differentiated, reliable prognostic parameters for colorectal cancer, enabling only a rough individual patient selection for adjuvant therapy – up to now only using the criteria of UICC-stage. Other criteria, e.g. modern molecular markers have never been shown to give additional information with clinical relevance.
Basis for this work was the invention of a method enabling for the first time the isolation of vital human tumour and mucosa cells from surgical specimens in sufficient quantity and pureness.
Comparing tumour and normal mucosa in each patient, metastases and inflammatory bowel disease (controls) alone, the following techniques are used: two dimensional gel electrophoresis on protein level and RAP (RNA arbitrarily primed)-PCR on RNA-level.
On protein level a constant and reproducible protein pattern could be defined, a so-called virtual colon map with more than 3000 proteins to which the tumours can be compared. Up to now about 100 significant differences – 50 % up - and 50 % down-regulated in tumours – have been shown and partially identified. Some of these proteins are possible candidates for diagnostic or prognostic tumour markers in the blood. After antibody production the required tests will be made with blood samples collected during this study. Results concerning the prognosis will be available not before 5 years, whereas the follow-up is done prospectively by the Tumour Centre of the University of Erlangen.

**Kooperationen / Collaborations**

Marc A. Reymond, M.D., Dept. of Surgery, University of Geneva, Switzerland

Prof. Philippe Morel, M.D. Dept. of Surgery, University of Geneva, Switzerland

Prof. Denis Hochstrasser, M.D., Institute for Clinical Chemistry, University of Geneva, Switzerland

Silvia Tórtola, Ph.D., Foundation for Medical Research, University of Geneva, Switzerland

Prof. Bettina Borisch, M.D., Institute for Pathology, University of Geneva, Switzerland

Miguel Peinado, Ph.D., Insitute for Oncological Research, Hospital Llobregat, Barcelona, Spain

Philip Drew, M.D., Dept. of Surgery, University of Hull, England

Prof. John R.T. Monson, M.D., Dept. of Surgery, University of Hull, England

Ingo Gastinger, M.D., Dept. of Surgery, Klinikum Cottbus, Germany

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator:* Dr. med. K. Günther, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Universität Erlangen-Nürnberg

Electrophoretics International plc, UK

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Reymond M.A., Sanchez J.-Ch., Hughes G.J., Günther K., Riese J., Tórtola S., Peinado M.A., Kirchner Th., Hohenberger W., Hochstrasser D.F., Köckerling F. (1997). Standardized Characterization of Gene Expression in Human Colorectal Epithelium by Two-Dimensional Electrophoresis. *Electrophoresis* 18: 2842-2848

Köckerling F., Reymond M.A., Altendorf-Hofmann A., Hohenberger W. (1998). Influence of Surgery on Metachronous Distant Metastases and Survival in Rectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* 16: 1-7

Tórtola S., Capellà G., Marcuello E., Günther K., Aiza G., Masramon L., Reymond M.A., Peinado M. (1998). Analysis of Differential gene Expression in Human Colorectal Tumor Tissues by RNA Arbitrarily Primed-PCR: A Technical Assessment. *Lab. Invest.* 78: 309-317

Reymond M.A., Dworak O., Remke S., Hohenberger W., Kirchner Th., Köckerling F. (1998). Prognostic and Predictive Value of the DCC Protein in Rectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* (accepted)

Günther K., Brabletz T., Kraus C., Dworak O., Reymond M.A., Jung A., Hohenberger W., Kirchner Th., Köckerling F., Ballhausen W.G. (1998). Predictive Value of Nuclear Beta-Catenin Expression for the Occurrence of Distant Metastasis in Rectal Cancer. *Dis. Colon Rectum* (accepted)

Reymond M.A., Dworak O., Günther K., Remke S., Meyer M., Altendorf-Hofmann A., Hohenberger W., Köckerling F. (1998). Immunohistochemistry Applied to Disease-Free Survival Prediction After Curative Surgery for Rectal Cancer. *Cancer* (in review)

## Kontinenzerhaltende onkologische Chirurgie des Colon und Rektums

Bei zunehmenden längerem Überleben nach chirurgischer Behandlung maligner Erkrankungen des Colorektum gewinnt die Wahrung der Organfunktion an Bedeutung. Die Arbeitsgruppe (Dr. U. Stadelmaier, Dr. M. Siassi) untersucht unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. K.E. Matzel durch Vergleich unterschiedlicher prä- und postoperativer anatomischer Situationen die physiologischen Grundlagen des Anorektums, die die Kontinenz gewährleisten, und die Auswirkung operativer Eingriffe auf diese Funktion. Die Zielsetzung besteht neben der differenzierten Erfassung einzelner physiologischer Funktionen in der Entwicklung individuell angepaßter, funktionerhaltender operativer Maßnahmen.

**Neuroprothetische Behandlung anorektaler Dysfunktionen**

Die chirurgische Behandlung anorektaler Dysfunktionen, insbesondere der anorektalen Inkontinenz, beschränkte sich in der Vergangenheit auf die Rekonstruktion oder Modifikation der muskulären Anatomie. Ein Großteil der Erkrankungen beruht allerdings auf Störungen der Innervation. Es war der Arbeitsgruppe von K. E. Matzel erstmals möglich unter dem Einsatz implantierbarer Neuroprothesen durch chronische Niederfrequenz-stimulation der sakralen Spinalnerven funktionelle Reserven der Muskulatur in therapeutischer Weise zu nutzen.

## Preservation of continence in surgery of colorectal oncology

With improved survival after surgical treatment of colorectal malignancies the preservation of organ function gains importance. By comparison of pre- and postoperative function in various anatomical reconstructions after colorectal surgery it was possible to investigate the physiologic mechanisms of continence and the effect of operative procedures on function (Priv.-Doz. Dr. K.E. Matzel, Dr. U. Stadelmaier, Dr. M. Siassi). These investigations aim to identify specific physiologic function in altered anatomy and thus to develop function preserving operative procedures.

**Neuroprothetic treatment of anorectal dysfunctions**

Surgical treatment of anorectal disorders, especially of fecal incontinence, was in the past limited to reconstruction or modification of muscular anatomy. But anorectal disorders are frequently due to dysfunction of the innervation. For the first time the research group (Priv.- Doz. Dr. K.E. Matzel) was able to restore deficient function of the muscular anal sphincter by chronic low frequency stimulation of the sacral spinal nerves with implantable neuroprotheses.

**Internationale Kooperation / International Collaborations**

Prof. E.A. Tanagho, Department of Urology, University of California San Francisco, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. med. K. Matzel*
Bakken Research Center, Maastricht, Niederlande

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Matzel K.E., Stadelmaier U., Hohenfellner M., Gall F.P. (1996). Electrical stimulation of sacral nerves for treatment of incontinence. Lancet 347: 63-64.

Matzel K.E., Stadelmaier U., Dünne A., Mühldorfer S.M., Hohenberger W. (1997). Continence after colorectal reconstruction following resection : Impact of level of anastomosis.

Int. J. Colorect. Dis. 12: 82-87.

Mühldorfer S.M., Matzel K.E., Stadelmaier U., Hohenberger W., Hahn E.G. (1997). Prä- und postoperative Ergebnisse der Anorektalmanometrie bei Patienten mit Rektumprolaps. Coloproctology 3: 114-118.

Mühldorfer S.M ,. Matzel K.E, Hübler C., Hohenberger W., Hahn E.G. (1997). Langzeitergebnisse der Kontinenzfunktion nach ileoanaler Pouchanlage. Langenbecks Arch. 382: 337-342.

## Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms

Die Radiochemotherapie bei der Behandlung des Rektumkarzinoms wird kontrovers diskutiert.

Wir untersuchen im Rahmen einer multizentrischen kontrollierten klinischen Studie den Wert einer adjuvanten gegenüber einer neoadjuvanten Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Patienten bis 75 Jahre, bei denen aufgrund eines fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (Mason CS III/IV, uT3/4 oder uN+ in der Endosonographie) eine tiefe anteriore Rektumresektion oder -exstirpation geplant, und eine kurative

Resektion (R0) wahrscheinlich ist, werden randomisiert und erhalten bei neoadjuvanter Behandlung 50,4 Gy Bestrahlung und 2 Kurse 5-Fluorouracil präoperativ und 4 Kurse postoperativ. Bei adjuvanter Behandlung erfolgen Radiatio und 6 Chemotherapiekurse postoperativ. Beurteilungskriterien der Studie sind die Rate lokoregionärer Rezidive, Fernmetastasen, kurativer Resektionen und sphinktererhaltender Operationen, Nebenwirkungen und Komplikationen der Behandlungen sowie die Überlebenszeit. Die Datenerhebung erfolgt durch Chirurgen, Pathologen und Strahlenmediziner. Bislang wurden über 300 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die neoadjuvante Behandlung bedingte im Erlanger Kollektiv bisher keine Erhöhung der peri- und postoperativen Morbidität und Mortalität und führte insbesondere nicht zu einer höheren Anastomoseninsuffizienzrate, trotz Lage der Anastomose im vorbestrahlten Gebiet. Wir folgern, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie gegenüber einer adjuvanten Behandlung keine erhöhten Risiken birgt. Langzeitergebnisse zu den Beurteilungskriterien liegen noch nicht vor.

## Adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer

There are still controversies in radiochemotherapy treatment of rectal cancer. In a multicentric controlled clinical trial the effects of adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy in advanced rectal cancer are studied. Patients up to the age of 75 years are included, in whom a low anterior or abdominoperineal resection is scheduled and curative resection (R0) is possible, judged by preoperative staging. Clinical stage has to be advanced (Mason CS III/IV, transrectal endosonography uT3/T4 or uN+). Patients will be randomized in one of two study arms: neoadjuvant: 50.4 Gy radiation and two courses 5-FU pre- and 4 courses postoperatively; adjuvant: radiation (50.4 Gy) and 6 courses of chemotherapy (5-FU) will be administered postoperatively. Endpoints of the study are local recurrences, distant metastasis, 5-year survival, rate of curative resections and sphincter saving procedures, side effects and complication due to treatment mode. Up to date more than 300 patients are included. In our patient population in Erlangen neoadjuvant treatment did not increase peri- or postoperative morbidity and mortality, especially the rate of anastomotic leakage was not affected, despite the fact the anastomosis is placed in a radiated field. We conclude that neoadjuvant radiochemotherapy for rectal cancer bears not higher risk than adjuvant treatment. So far long term results are not available.

**Kooperationen / Collaborations**

Studie der Deutschen Krebsgesellschaft e.V., Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO), Chirurgische Arbeitsgemeinschaft für Onkologie (CAO) und Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)

*Studienleitung:*
Prof. R. Sauer, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie der Universität Erlangen-Nürnberg,
PD Dr. R. Raab, Zentrum für Chirurgie der Medizinischen Hochschule Hannover
Chirurgische Studienbetreuung in Erlangen:
Dr. C.H. Schick, Chirurgische Klinik mit Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Mitteilungen der deutschen Krebsgesellschaft: Konsensus der CAO, AIO und ARO der Deutschen Krebsgesellschaft zur adjuvanten Therapie bei Kolon und Rektumkarzinom (1994). Strahlenther Onkol 170: 428.

Hohenberger W, Günther K, Fietkau R (1998). Current controversies in cancer. Is Radiochemotherapy necessary in the treatment of rectal cancer? Contra. Eur J Cancer 34: 438.

Schick CH, Rödel C, Raab R, Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Hohenberger W (1998). Introduction od a randomized trial: adjuvant and neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer. Eur J Surg Oncol 24: 255 (Abstract).

Rödel C, Schick CH, Raab R, Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, Hohenberger W (1998). Prospective randomised trial of preoperative versus postoperative radiochemotherapy (RCT) for advanced rectal cancer - first results regarding surgical morbidity and toxicity of (neo-)adjuvant treatment. Eur J Surg Oncol 24: 208 (Abstract).

## InTACT: Interdisziplinäre, multizentrische klinische Vergleichsstudie einer adjuvanten Chemotherapie versus Beobachtung beim Kolonkarzinom im Stadium III.

Der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie beim Kolonkarzinom im Stadium III ist nicht hinreichend geklärt. Der mittlerweile etablierte, hochsignifikante Prognosefaktor Chirurg wird in den bisher vorliegenden Studien nicht oder nicht adäquat berücksichtigt. Daher ist bislang keine Aussage möglich, ob unter einer standardisierten qualitätskontrollierten Chirurgie eine Verbesserung der Prognose durch adjuvante Therpie zu erzielen ist und welche Subgruppen innerhalb des Stadiums III ggf. von dieser Behandlung profitieren. Seit 3/96 wird die vorliegende Studie prospektiv randomisiert durchgeführt. Sie setzt ein standardisiertes chirurgisches und pathologisches Vorgehen voraus. Eingeschlossen werden Patienten zwischen 18 und 75 Jahren mit nachgewiesenem und im Gesunden entfernten Adenokarzinom des Kolons im Stadium III. Ausgeschlossen sind unter anderem Notfalloperationen, vorliegende oder durchgemachte Zweitkarzinome sowie FAP und Karzinome auf dem Boden chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.
Die adjuvante Chemotherapie wird über 6 Monate mit Folinsäure (500 mg/m2/2h) und 5-FU (2000 mg/m2/24h) 1x wöchentlich in Therapieblöcken von 6 Wochen mit nachfolgender Pause von 2 Wochen durchgeführt. Der Kontrollarm besteht aus alleiniger chirurgischer Behandlung.
Hauptzielkriterien sind das rezidivfreie Überleben, die 5-Jahres-Überlebensrate sowie die Wertigkeit der adjuvanten Behandlung bei den Subgruppen pN1 vs. pN2/3.

## InTACT: Interdisciplinary, multicentric clinical comparative study of adjuvant chemotherpy vs. observation for stage III colon carcinoma

The benefits of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer have not yet been sufficiently proven. The well established, highly significant prognostic factor of the operating surgeon himself has not been adequately considered in the relevant studies on the topic. Therefore, the effects of standardized quality controlled surgery on improvement of prognosis by adjuvant chemotherapy and the definition of subgroups within stage III which will benefit from chemotherapy cannot be evaluated.
From March 1996 the presented study has been conducted in a randomized prospective fashion requiring a standardised pathological and surgical approach. Included are patients between 18 and 75 years of age with a proven and completely resected adenocarcinoma of the colon of stage UICC III. Excluded are among others emergency operations, present or past malignancies of different entities, FAP and carcinomas secondary to chronic inflammatory bowel diseases.
The adjuvant chemotherapy is administered over a period of 6 months and consists of folinic acid (500 mg/m2/2h) and 5-FU (2000 mg/m2/24h) once weekly in therapy periods of 6 weeks with therapy free intervals of 2 weeks. The controls receive surgical therapy alone.
Main criteria of interest are recurrence free survival, 5-year survival rates as well as the value of adjuvant treatment in the subgroups pN1 vs. pN2/3.

**Kooperationen / Collaborations**

Beteiligt sind die folgenden Kliniken aus dem gesamten Bundesgebiet (Stand 8/98):

Universitätsklinikum Aachen
Krankenhaus Coburg
Universitätsklinikum Dresden
Universitätsklinikum Düsseldorf
Marienhospital Düsseldorf
Krankenhaus Elmshorn
Universitätsklinikum Erlangen
Waldkrankenhaus Erlangen
Städt. Krankenhaus Forchheim
Universitätsklinikum Göttingen
Allgem. Krankenhaus Hamburg-Altona
Universitätsklinikum Heidelberg
St. Josef- Krankenhaus Heidelberg
Frankenwaldklinik Kronach
Universitätsklinikum Köln
Krankenhaus Lichtenfels
Universitätsklinikum Lübeck
Universitätsklinikum Marburg

*Studienkoordinatoren/study coordinators: Fr. Dr. med. S. Kastl, Dr. med. B. Reingruber, Chirurgische Klinik und Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg*

**Finanzierung / Funding**

Industrielle Unterstützung der Studientreffen; kostenloses Monitoring durch Fa. IMEREM, Nürnberg.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wein A, Riedel C, Lehnert T, Wakker R, Reingruber B, Teichmann W, Kohnen R, Herfarth C, Hohenberger W, Hahn EG (1998). Adjuvante Behandlung beim Kolonkarzinom. Resultate und Perspektiven. Dtsch Med Wschr 123: 674-680

Schaible A, Lehnert T, Wein A, Riedel C, Herfarth C, Hahn EG, Hohenberger W (1998). Standardised lymphadenectomy for colon cancer. Results of a randomised trial of adjuvant therapy for stage III colon cancer with quality controlled surgery. Eur J Surg Oncol 24: 253 (Abstract).

## Neoadjuvante Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen, primär nicht resektablen Pankreaskarzinom

Ziel dieser Pilotstudie war es, die Durchführbarkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) beim primär nicht resektablen Pankreaskarzinom zu prüfen mit der Frage nach der Verträglichkeit der Therapie und deren Auswirkung auf ein späteres chirurgisches Vorgehen. Ebenso sollte die Frage geklärt werden, ob eine Tumorregression zu beobachten ist, die eine nachfolgende R 0-Resektion erlaubt.
Nach Durchführung eines standardisierten Diagnostikalgorithmus wurden von 1995 - 1997 insgesamt 22 Patienten mit einem nach CT-Kriterien lokal inoperablen Pankreaskarzinom durch eine Radiochemotherapie behandelt; zur Bestrahlung (50.4 Gy + 5.4 Gy) wurde simultan 5-FU als Dauerinfusion (n=8, 1000 mg/m2 Tag 1-5 und 29-33) bzw. zusätzlich Mitomycin C (n=14, 10 mg/m2 Tag 1, 29) verabreicht.
4 Wochen nach Bestrahlungsende wurde die Operationsindikation innerhalb eines standardisierten Stagingalgorithmus überprüft; entweder erfolgte eine Resektion in kurativer Absicht, oder der Eingriff wurde als Exploration beendet.
In 7 Fällen erfolgte ein "down-staging" mit nachfolgender R-0 Resektion. Alle Patienten entstammten der Gruppe, die 5-FU + Mitomycin C erhalten hatten. Aus der Gruppe, die mit 5-FU alleine behandelt worden war, konnte kein Patient operiert werden.
In 5 Fällen traten dennoch bereits wenige Monate später Fernmetastasen auf, Lokalrezidive im Bestrahlungsfeld wurden nie beobachtet.
Das Studienprotokoll der neoadjuvanten Radiochemotherapie ist sicher durchführbar. Chirurgische Komplikationen nach Whipple´scher Operation traten häufiger auf, als beim nicht vorbehandelten Vergleichspatienten.

## Neoadjuvant radiochemotherapy in advanced, primarily non-resectable pancreatic cancer

To investigate the feasibility of neoadjuvant radiochemotherapy (RCT) in the treatment of primarily non-resectable pancreas carcinoma in terms of its tolerability and its effects on subsequent surgery. A further aim was to clarify the question whether tumour regression permittung a subsequent R 0 resection occurs.
Between 1995 and 1997, following a standardized diagnostic algorithm a total of 22 patients with locally inoperable -as shown by CT- carcinoma of the pancreas received radiochemotherapy comprising irradiation (50.4 Gy + 5.4 Gy) and either -FU alone, given as a continuous infusion (n=8, 1000 mg/m2 day 1-5 and 29-33) or 5-FU and mitomycin C (n=14, 10 mg/m2 day 1, 29). Four weeks after termination of irradiation the indication for surgery was evaluated using a standardized staging algorithm; either a resection in curative intent was done, or the procedure was terminated as an exploratory procedure.
In 7 patients -all from the group receiving 5-FU + mitomycin C-, the tumour was downstaged and an R0 resection performed. None of the patients in the group receiving 5-FU alone proved to be operable.
In 5 of the 7 cases, however, distant metastases occurred within a matter of months; no local recurrence was observed in the irradiated area.
The neoadjuvant radiochemotherapy study protocol is feasible. Surgical complications following Whipple´s procedure occurred more frequently than in comparable non-treated patients.

**Kooperationen / Collaborations**

Sigrid Kastl1, P. Klein1 , O. Herrmann1, T. Brunner2, Michaela Riepl2, 3, R. Fietkau2, 3, G. Grabenbauer2, R. Sauer2 , W. Hohenberger1

1 Chirurgische Universitätsklinik Erlangen

2 Klinik für Strahlentherapie der Universität Erlangen

3 Klinik für Strahlentherapie der Universität Rostock

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Klein, P., Hermann, O., Kastl, S., Hohenberger, W. (1998). Is portal vein resection justified in infiltrating ductal carcinoma of the pancreas? Eur J Surg Oncol 24: 231 (Abstract)

## Sepsis

Aufgrund des hohen Stellenwertes infektiöser Komplikationen und der postoperativen Sepsis, die für über 60% der schweren postoperativen Komplikationen und für über 50% der postoperativen Letalität in der großen Abdominalchirurgie verantwortlich sind, beschäftigt sich die Arbeitsgruppe mit immunologischen Risikofaktoren und mit perioperativen Störungen der Immunfunktion.
Untersucht werden Monozyteneigenschaften wie die Expression von Oberflächenantigenen (HLA-DR) und Zytokinen (IL-6, TNF, IL-10) sowie zirkulierende Entzündungsmediatoren (IL-6). Durch perioperatives Monitoring der posttraumatischen immunologischen Reaktion und Identifizierung von Störungen wie die präoperative Akute Phase Reaktion und die Verminderung der Stimulierbarkeit von Monozyten zur Zytokinproduktion, die potentiell zu einer erhöhten Infektions-und Komplikationsrate führen, sollen die Voraussetzungen für neue immunologisch orientierte Präventivmaßnahmen und Therapieansätze geschaffen weden. Diese könnten situationsabhängig in den verschiedenen Phasen der perioperativen Periode sowohl in einer Stimulation, z.B. durch IFNg, G-CSF oder GM-CSF, wie auch in einer gezielten Hemmung der Aktivierberkeit, z.B. durch IL-10 oder Kortison bestehen.
Die immunologische Dysregulation bei der Sepsis sowie die Regulation und Störung der Immunantwort des humanen Peritoneums bei der Peritonitis stellen einen weiteren Schwerpunkt der Arbeitsgruppe dar. Mit Hilfe eines der Situation in vivo nahekommendes Zellkultur-Modell des intakten humanen Peritoneums, das in den einzelnen Untersuchungsschritten durch Messungen in vivo bestätigt wird, soll die Interaktion und die Aktivierung der beteiligten Zellpopulationen erfasst und somit die Kenntnisse erarbeitet werden, die als Voraussetzung für die beabsichtigten therapeutischen Eingriffe durch Modulation der immunologischen Reaktion unabdingbar sind.
Untersucht wird die Expression von Zytokinen und Chemokinen wie IL-6, TNF, MCP-1 und MIP-1. Von besonderem Interesse ist dabei die Frage, welche Zellen im intakten Zellverband regulatorische Funktionen besitzen, da bereits nachgewiesen werden konnte, dass sich die Zytokin- und Chemokinexpression des intakten Peritoneums von der isolierter Mesothelzellen signifikant unterscheidet. Dabei wird das Peritoneum als ein immunologisches Kompartiment betrachtet, das mit der systemischen Immunreaktion interferiert. Kooperationspartner im Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung unterstützen und erweitern dieses Projekt.
Durch die Arbeitsgruppe werden außerdem klinische Studien der Phasen II/III zur Immunmodulation, Antibiose und parenteralen Ernährung durchgeführt.
Mitarbeiter der Arbeitsgruppe: Priv. Doz. Dr. med. W. Haupt, Dr. hum. biol. J. Riese, Hr. C. Denzel, Frau Leitmann.
Methodik: Zellkulturen, Zytokin- ELISA, Immulite$^{R}$, Durchflußzytometrie, Peritoneum - Kultur, in - vivo - Zytokin/Chemokinbestimmung am Peritoneum, PCR.

## Sepsis

50% of the postoperative mortality and 60% of severe postoperative complications in major abdominal surgery are due to infectious or septic complications. Therefore, immunological risk factors and the perioperative immunosuppression are a major focus of research in the department.

We are investigating monocyte properties like the expression of surface antigens (HLA-DR, CD 95) and cytokine production (IL-6, TNF, IL-10) as well as circulating inflammatory mediators (IL-6). To identify options of prevention and therapy of septic complications, the perioperative immune function is monitored and immune disorders like the preoperative acute phase reaction and desensibilisation of monocytes are screened. Dependent on the situation, these options may include stimulation of the immune system , for example by IFN, G-CSF or GM-CSF, as well as downregulation, for example by IL-10 or cortisone. Another project is focussed on the immune function of the human peritoneum in peritonitis. A culture model of human peritoneum has been developed, which is backed up by measurements in vivo. It is used to investigate activation and interactions of immunocompetent cells. The focus of this project is on options to modulate the immune response of the peritoneum in the early phase of peritonitis. Currently, we are looking at cytokine- and chemokine expression (IL-6, TNF, MCP-1, MIP-1) and the cellular source of these proteins in the peritoneal layer. We could already demonstrate, that mediator production of the peritoneum is different to isolated cells, which may be due to the regulatory effect of minor cell populations like macrophages and T-cells in the peritoneum. In this context, the peritoneum is looked at as an immunological compartment, which interferes with the systemic immune reaction. The project runs in cooperation with the Interdisciplinary Center of Clinical Research of the FAU. The research group also conducts clinical studies phase II/III on immunomodulation, antibiotics and parenteral nutrition.

**Kooperationen / Collaborations**

Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung der Universität Erlangen

Prof. Dr. T. Papadopoulos, Institut für Pathologie(Prof. Dr. T. Kirchner); Prof. Dr. B. Brüne, Medizinische Klinik IV (Prof. Dr. R. B. Sterzel); Dr. H. M. Lorenz, Medizinische Klinik III und Institut für Klinische Immunologie (Prof. J. R. Kalden); Prof. Dr. C. Bogdan, Institut für Klinische Mikrobiologie und Immunologie (Prof. Dr. M. Röllinghoff).

Prof. J. M. Cavaillon, Pasteur-Institut, Paris

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. med. W. Haupt*
IZKF, Teilprojekt A 13
Mittel für Forschung und Lehre der Chirurgischen Universitätsklinik
Drittmittel aus Industrie- Kooperationen der Forschergruppe "Sepsis"

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Haupt W., Hohenberger W., Müller R., Klein P., Christou N.V. (1997). The relationship between the preoperative acute phase response and postoperative complications. Eur. J. Surg. 163: 39-44

Haupt W., Zirngibl H., Riese J., Stehr A., Linde H.J., Hohenberger W. (1997). Depression of TNF, IL-6 and IL-10 production - a reaction to the initial systemic hyperactivation in septic shock. J. Invest. Surg. 10: 349-355

Haupt W., Riese J., Mehler C., Weber K., Zowe M., Hohenberger W. (1998). Monocyte Function before and after Surgical Trauma. Dig. Surg. 15: 102-104

Haupt W., Zirngibl H., Klein P., Riese J., Hohenberger W. (1998). Reduced TNFa and IL-6 production in patients who mount a preoperative acute phase response. Langenbeck Arch. Surg. 383: 71-74

## Transplantationschirurgie / Transplantation Surgery

### Neue immunsuppresive Therapie Schemata: German Multicenter Studie. (FK 506 vs. Cyclosporin A)

Teilnahme an einer randomisierten klinischen Multicenterstudie, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Tacrolimus als Basis Immunsuppressivum mit dem herkömmlichen Cyclosporin A Schema vergleicht.

### New immunosuppressive treatment regimens: German multi-centre Study (FK 506 vs. cyclosporine A)

Participation in a randomised, multi-centre clinical trial comparing the safety and efficacy of tacrolimus as basic immunosuppressive and a conventional cyclosporine regimen in liver allograft transplantation.

### Pathophysiologie des endokrinen Stoffwechsels nach Pankreas- und Lebertransplantation

Der Einfluß der Denervation nach Transplantation von Pankreas und Leber auf den Glukose-, Lipid-, Mineralstoffwechsel und die Entwicklung von Arteriosklerose im Tiermodell an der Inzuchtratte wurde von Dr. H. Kissler in Zusammenarbeit mit Prof. Schwille in der Abteilung für Experimentelle Chirurgie untersucht.

### Pathophysiology of endocrine metabolism after liver and pancreas transplantation

Changes in glucose, lipid and mineral homeostasis as well as the development of arteriosclerosis were investigated after denervation of pancreas or liver by transplantation in an inbred rat model. This was done by Dr. H. Kissler in cooperation with Prof. Schwille in the division of experimental surgery.

### Folgen der Reinnervation bei Lebertransplantaten: Stoffwechsel- und morphologische Studien.

Das Ausmaß und der Zeitraum der Reinnervation des Lebertransplantats nach orthotoper Transplantation an der Inzuchtratte wurde mit Hilfe retrograder Tracertechniken ermittelt. Dieses Projekt wurde von Dr. V. Müller in Zusammenarbeit mit dem Anatomischen Institut I (Prof. Neuhuber) durchgeführt.

## Consequences of reinnervation in liver transplants: metabolic and morphological studies

Reinnervation of the transplanted liver was investigated in a rat inbred model after orthotopic liver transplantation by means of retrograde tracer techniques. The project was done by Dr. V. Müller in cooperation with Prof. Neuhuber (Department I of Anatomy).

## Arterialisierung der Pfortader des Lebertransplantats bei vorbestehender Pfortaderthrombose: klinische und tierexperimentelle Untersuchungen

Die Folgen der Arterialisierung der Pfortader des Lebertransplantats bei der orthotopen Lebertransplantation als Therapieoption einer vorbestehenden Pfortaderthrombose wurde in der Arbeitgruppe von Dr. V. Müller, Dr. R. Ott und PD. Dr. T. Reck sowohl klinisch als auch tierexperimentell am Hausschwein und an der Inzuchtratte untersucht.

## Portal vein arterialization of the liver transplant in portal vein thrombosis: clinical and experimental studies

The side effects on a liver transplant with arterialisation of the portal vein in case of an preexisting portal vein thrombosis was investigated in the project form, Dr. V. Müller, Dr. R. Ott and Dr. T. Reck. In animal models with pigs and inbred rats these side effects were investigated in comparison with clinical data.

## Entwicklung einer RT-PCR für Parathormon der Ratte

Nach Gastrektomie kommt es zu Störungen im Mineralstoffwechsel des Knochens. Um einen klinisch bestehenden Hyperparathyreoidismus genauer zu evaluieren wurde von Dr. G. Born und Dr. H. Kißler in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische und Molekulare Virologie eine RT-PCR für das Parathormon der Ratte entwickelt.

## Developement of an RT-PCR for the parathyroid hormone in rats

After gastrectomy metabolic imbalance of the bone is common. To investigate a clinical existing hyperparathyroidism a RT-PCR for the parathyroid-hormone of the rat was developed. The project was done by Dr. G. Born and Dr. H. Kißler in cooperation with the Institute of Clinical and Molecular Virology.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. med. Th. Reck*
Fa. Novartis; Forschungsetat der Chirurgischen Universitätsklinik.

**Kooperationen / Collaborations**

Beteiligte Zentren: Abteilung Allgemeine Chirurgie des Klinikums der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, Abteilung Chirurgie der Universitätsklinik Essen, Klinik für Chirurgie der Universität Rostock, II. Medizinische Klinik des Klinikums Großhadern der LMU München, Sektion für Transplantationschirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Freiburg, Chirurgische Klinik der Christian-Albrecht-Universität Kiel, Chirurgische Universitätsklinik Bonn, Chirurgische Universitätsklinik Würzburg, Abteilung Allgem. Chirurgie der Universitätsklinik Tübingen.

## Die Bedeutung molekularer Resistenzmechanismen bei der hyperthermen isolierten Extremitätenperfusion maligner Melanome

Die isolierte hypertherme Extremitätenperfusion (HILP), ein Verfahren der regionalen Chemotherapie, kommt u.a. in der Behandlung lokoregionär metastasierter maligner Melanome zur Anwendung. Trotz guter Remissionsraten ist die Rate der Lokalrezidive, die zum Teil bereits nach kurzem Intervall auftreten, beträchtlich (bis 40 %) und hat Auswirkungen auf die Prognose der Patienten (10-Jahres-Überlebensrate 20-40 %). Dies deutet darauf hin, dass Resistenzmechanismen eine bedeutende Rolle spielen.
Das Ziel des Projektes besteht darin, in einem experimentellen Ansatz den Einfluß solcher Resistenzmechanismen zu untersuchen. Es ist Teil eines 1992 initiierten Gesamtkonzeptes, im Rahmen dessen bereits umfangreiche experimentelle Studien auf In-vitro und In-vivo Ebene durchgeführt wurden, um essentielle Faktoren für die Wirkung der HILP zu charakterisieren. Da dem tumoriziden Effekt der HILP Hyperthermie und Zytostase zugrunde liegen, wurden als Parameter einer möglichen Resistenzentwicklung während der HILP Heat-Shock Proteine (HSP) und das Multi-Drug-Resistance Gen (MDR1/P-gp 170) ausgewählt.
In experimentellen Extremitätenperfusionen an melanomtragenden Nacktratten wird die Auswirkung von Hyperthermie und Chemotherapie auf die Expression dieser Parameter überprüft.
Mitarbeiter der Arbeitsgruppe: Prof. Dr. med. J. Göhl, Dr. med. Th. Meyer, Dipl.-Biol. R. Greim, cand. med. Ch. Knorr, cand. med. M. Wlassow

## Importance of molecular mechanisms of resistance in hyperthermic isolated limb perfusion of malignant melanoma

Hyperthermic isolated limb perfusion (HILP), a special form of regional chemotherapy, is used in the treatment of locoregionally metastasizing malignant melanoma. Despite of satisfying local response the rate of local recurrence is considerably high (up to 40-50 %) exerting influence on the patients´s prognosis (10-year-survival rate 20-40 %). There are suggestions that certain mechanisms of resistance may play a role.
The aim of the project is to investigate the impact of such mechanisms in an experimental setting. It is part of a concept that was started in 1992 to characterize essential factors for the effect of HILP employing in vitro and in vivo studies. For tumoricidal action of HILP is based on hyperthermia and the cytostatic drug, heat-shock proteins and the multi-drug-resistance-gene (mdr1/p-gp 170) were chosen as parameters of a potential developement of resistance.
In experimental limb perfusions on melanoma bearing nude rats the effect of hyperthermia and cytostatics on the expression of these parameters are investigated.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. med. Th. Meyer*
Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Göhl J, Meyer Th, Hohenberger W (1996). Die hypertherme Zytostatika-Perfusion beim metastasierten malignen Melanom der Extremitäten. Aktuelle Chirurgie 31: 298-305

Meyer Th, Göhl J, Haas Ch, Altendorf-Hofmann A, Hohenberger W (1996). Technique and results of therapeutic hyperthermic isolated limb perfusion (HILP) for the treatment of malignant melanoma. Eur J Surg Oncol 22: 451-452 (Abstract)

Meyer Th, Göhl J, Hohenberger W (1997). Technique and results of repeated perfusions for locoregional recurrence of malignant melanoma. Reg Cancer Treat Suppl 1: 21 (Abstract)

Meyer Th., Göhl J. Hohenberger W (1998). Hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan in malignant melanoma - improvement of results with modified technique.

Eur J Surg Oncol 24: 204 (Abstract)

Meyer T, Göhl J, Haas C, Hohenberger W (1998). Hyperthermic isolated limb perfusion - 23 years´experience and improvement of results by modification of technique. Onkologie 21: 198-202

## Telemedizin – Innovative Kommunikationstechnik in der Medizin

Um die Kommunikation in der Medizin zu verbessern und so eine optimale Qualität der Behandlung zu erreichen, nutzt die Chirurgische Universitätsklinik Erlangen modernste Technik. Das Gigabit-Testbed Süd Teilprojekt 1.14 des DFN-Vereins verfolgt in Form von angewandter Telepräsenz das Ziel, externe Qualitätssicherungsmaßnahmen innerhalb der modernen Chirurgie zu etablieren. Es wird geprüft, ob die in den Leitlinien formulierten Operationsschritte durch den Einsatz der in der Studie angewandten Telekommunikation in den Chirurgischen Universitätskliniken München und Erlangen kontrollierbar und von technischer Seite her ausreichend beurteilbar sind. Mit Schwerpunktsetzung auf Krebserkrankungen hat sich ein Verbund von Kompetenz- und Forschungszentren entwickelt, die Ihr Spezialwissen nun gemeinsam einsetzen, das Referenzzentrum für kolorektales Karzinom liegt hierbei in Erlangen, das für Magenkarzinom in München. In dem Projekt im Rahmen des Gigabit-Testbed-Süd, Teilprojekt 1.14 werden Live Bilder aus dem Operationssaal ohne Zeitverzug zwischen den beteiligten Universitätskliniken in München und Erlangen übertragen. Dies erfolgt mit einer Gigabit-Testbed-Leitung, die mit 3 x 2.5 GB/sec eine Kapazität vergleichbar 120.000 ISDN-Leitungen hat. Den Anforderungen an ein Höchstmaß an Auflösung und Farbtiefe bei der Bewegtbildübertragung sowie an Synchronität und Qualität der Tonübertragung wird versucht, durch die Anwendung von YUV-Komponensignalen als Übertragungssignalen, MPEG2-Codecs beim Codierverfahren und ATM als Übertragungsverfahren gerecht zu werden. Die von Februar 1999 bis Januar 2001 zur Anwendung kommenden Komprimier- und Übertragungsverfahren werden optisch und akustisch makroskopisch untersucht; die Qualität wird mikroskopisch im Regionalen Rechenzentrum der Friedrich- Alexander-Universität Erlangen mittels QoS-Überwachung registriert und ausgewertet. Ziel des Projektes ist es, herauszufinden, welche Übertragungs- und Codierverfahren von hochaufgelösten Videosignalen zu dieser qualitätssichernden Maßnahme in der Tumorchirurgie am besten geeignet sind.
Mitarbeiter der Arbeitsgruppe Telemedizin: Dr. med. J. Gusinde, Dr. med. F. Schönleben, Dr. med. S. Schoolmann, Dr. med. H. Weber

**Kooperationen / Collaborations**

Chirurgische Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München Klinikum rechts der Isar (Prof. Dr. J.R. Siewert, PD Dr. H. Feussner, Dr. M. Etter, Hr. Thiele)

Regionales Rechenzentrum der Universität Erlangen-Nürnberg (RRZE) (Dr. P. Holleczeck, Hr. F. Dressler)

Leibniz Rechenzentrum München (Dr. V. Apostolescu)

**Finanzierung / Funding**

*Projektleitung/Principal Investigator:* Dr. med. H. Weber
DFN-Verein TK 598 - NT047.4 "Gigabit-Testbed-Süd; Teilprojekt 1.14"
Mittel für Forschung und Lehre der Chirurgischen Universitätsklinik

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. med. H. Schweiger
Herz- und Gefäßklinik GmbH Bad Neustadt, Abteilung: Gefäßchirurgie
Salzburger Leite 1, 97616 Bad Neustadt an der Saale, seit 01.10.1995

Prof. Dr. med. F. Köckerling
Klinikum Hannover-Siloah, Klinik f. Chirurgie, Zentrum für minimal.invasive Chirurgie
Akadem. Lehrkrankenhaus der Medizinischen Hochschule Hannover
Roesebeckstr. 15, 30449 Hannover, seit 15.04.1998

Prof. Dr. med. H. Rupprecht
Allgemein- und Gefäßchirurgie, Klinikum Hof
Akadem. Lehrkrankenhaus der Universität Erlangen-Nürnberg
Eppenreuther Str.9, 95032 Hof, seit 01.12.1998

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Matzel: Elektrostimulation der sakralen Spinalnerven zur Behandlung von Stuhlinkontinenz. Anatomische Grundlagen - klinische Anwendung. Antrittsvorlesung 27.11.1995. PD 11.04.1996

Priv.-Doz. Dr. med. Werner Lang: Der Stellenwert des Widerstandes in der peripheren Bypasschirurgie - Ergebnisse einer klinisch-experimentellen Studie zur intraoperativen Messung des peripheren Abstromwiderstandes. Antrittsvorlesung: 24.06.1996. PD 03.09.1996

Priv.-Doz. Dr. med. Werner Haupt: Die Bedeutung der Monozytenfunktion für die Entwicklung einer Sepsis nach chirurgischen Eingriffen und Perspektiven der immunmodulatorischen Intervention. Antrittsvorlesung: 12.05.1997. PD 29.07.1997

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Schaller: Untersuchungen zur Mikrozirkulation und Ischämietoleranz von frei transplantiertem Gewebe in Abhängigkeit von der venösen Gewebedrainage. Antrittsvorlesung: 21.07.1998. PD 14.01.1998

Priv.-Doz. Dr. med. A. Hoffmann: Wirkung von Ausschaltung des Magens aus dem Speiseweg mittels Jejunuminterponat auf Gastrin und Cholecystokinin im Blut sowie Morphologie der Mukosa des Intestinaltraktes, unter besonderer Betrachtung von Antrektomie, Fundektomie und Gastrektomie - eine tierexperimentelle Studie an der Ratte.

Antrittsvorlesung: 27.07.1998. PD: 27.12.1998

**Dissertationen / Doctorate theses**

Angeloski, Klime, cand. med.: Die chirurgische Behandlung der Divertikulitis des Kolons. Retrospektive Analyse des Erlanger Patientengutes der Jahre 1988 – 1992. (12.12.1997)

Auer, Karin, cand. med.: Gastrointestinale Motilität und Magenulcera bei der Ratte – Einfluß von Immobilisationsstreß und Papaverin, unter besonderer Betrachtung von ACTH und Motilitin im Plasma. (17.3.1998)

Bauernschmidt, Barbara, cand. med.: Einfluß verschiedener Rekonstruktionsmethoden nach Gastrektomie auf Blutglukose, Insulin und GIP, untersucht mittels oraler und intravenöser Glucosetoleranztests an der wachen Ratte. (10.9.1997)

Baumann, Matthias, cand. med.: Ergebnisse der chirurgischen Therapie des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms – retrospektive Studie an 199 Patienten im Zeitraum von 1984-1990. (20.3.1996)

Beck, Jürgen, cand. med. dent.: Stadienabhängige Risikoanalyse des femoropoplitealen Venenbypasses. (13.8.1996)

Bernard, Peter, cand. med.: In vivo-Perfusion des Magenlumens an der wachen Ratte – Einfluß von intravenösem Omeprazol auf pH und Substanzen im Perfusat, Gastrinämie und Urin-pH. (15.12.1997)

Betz, Ruth, cand. med.: Carotischirurgie im hohen Alter – gibt es ein Alterslimit? Prospektive Untersuchung an 53 über achtzigjährigen Patienten. (25.4.1996)

Bohn, Klaus, cand. med.: Anastomosenkomplikationen nach Magen- und colorectalen Operationen. Eine Patientenanalyse zur Anastomosentechnik anhand des Krankengutes der Chirurgischen Klinik des Waldkrankenhauses St. Marien, Erlangen. (28.1.1998)

Bortfeldt, Stephan, cand. med.: Der Stellenwert der Zuggurtungsosteosynthese zur Arthrodese von Daumengrund- und Langfingermittelgelenken. (9.7.1997)

Buchinger, Karin, cand. med.: Brovia/Hickman–Katheter zur ambulanten parenteralen Langzeittherapie. (13.8.1996)

Büttner, Petra, cand. med.: Das Polytrauma. Organverletzungen und deren Management mit besonderer Berücksichtigung des Bauch- und Thoraxtraumas. Retrospektive Analyse von 495 Mehrfachverletzten der Klinik für Abdominal- und Thoraxchirurgie am Klinikum Nürnberg (1987-1990) (15.1.1997)

Daiker, Doris, cand. med.: Vergleich zwischen intraoperativer Widerstandsmessung und präoperativer Angiographie bei peripheren Gefäßrekonstruktionen in Bezug auf die Prognose des Bypasses. (29.1.1997)

Dhein, York, cand. med.: In Vivo-Perfusion des Magenlumens an der wachen Ratte – Einfluß von intravenösem Sekretin auf Nettosäure, Protein und Kalium im Perfusat sowie auf Urinvolumen und –säure. (1.8.1996)

Einsle, Robert, cand. med.: Die chirurgische Therapie der Colitis ulcerosa in den Jahren 1966-1993. (12.12.1997)

Emmanulidis, Klaus, cand. med.: Expressionsmuster der endothelialen Adhäsionsmoleküle ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1, P-Selektin und E-Selektin während humaner Hemihepatektomien. (2.12.1997)

Faber, Achim, cand. med.: Überlebensraten beim operierten Rektumkarzinom. Ergebnisse einer retrospektiven Studie in der Frankenwaldklinik Kronach. (20.3.1996)

Fischer, Martina, cand. med.: Colondiskontinuitätsresektion nach Hartmann bei malignen Colonprozessen. Indikation - Postoperativer Verlauf – Langzeitergebnisse. (16.1.1997)

Flennert, Sabine, cand. med.: Zur Chirurgie der Vertebralarterie. Indikation – Technik – Ergebnisse. (17.3.1998)

Giering-Jänsch, Sandra, cand. med.: Vergleichende Gegenüberstellung konventioneller und computertomographischer Röntgenverfahren zur Objektivierung asbestverursachter pleuraler Läsionen. (21.10.1997)

Gunselmann, Manfred, cand. med.: Der schnellende Finger im Kindesalter. (15.1.1997)

Gunsilius, Hansjörg, cand. med.: Pathogenese, Risikofaktoren und Klinik der tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose. (16.4.1997)

Hager, Ulrike, cand. med.: Das stumpfe Bauchtrauma im Kindes- und Jugendalter. (29.3.1996)

Hammer, Dieter, cand. med.: Die chirurgische Therapie von Lebermetastasen nicht-kolorektaler Primärtumore. (27.4.1998)

Hammer, Stefan, cand. med.: Pilzinfektionen bei chirurgischen Intensivpatienten mit akut nekrotisierender Pankreatitis. (29.7.1996)

Hänsler, Johannes, cand. med.: Die laparaskopische Cholezystektomie. Bericht über 300 konsekutiv operierte Patienten. (19.12.1997)

Haubenreißer, Frank, cand. med.: Diskontinuitätsresektion nach Hartmann und Wiederanschlußoperation bei benignen Kolonprozessen. Indikation, postoperativer Verlauf und Langzeitergebnisse der Patienten der Chirurgischen Abteilung des Klinikum Nürnberg. (17.7.1996)

Heckel, Hans-Peter, cand. med.: Broviac/Hickman-Katheter zur Therapie bei Kindern mit maligner Erkrankung. (13.11.1996)

Helldoerfer, Nicole, cand. med.: Die aorto-bifemorale Prothese – perioperative Letalität und Frühkomplikationen. (29.3.1996)

Heppner, Hans, cand. med.: Untersuchungen zur Auswirkung von Magenresektionen auf die weitere Trophik des Gastrointestinaltrakts bei der Ratte am Modell der kompletten gastrischen Umgehung. (18.3.1998)

Hering, Sabine, cand. med.: Endoskopische Applikation von Fibrinkleber: Ein effektives Verfahren zur Behandlung von Anastomoseninsuffizienzen, Perforationen und Fisteln im Gastrointestinaltrakt. (14.1.1998)

Hermann, Eva, cand. med.: Monoklonale Antikörper: Langzeit-Überleben bei Pankreaskopfkarzinom nach Gabe von BW 494/32. (16.7.1997)

Herrmann, Oliver, cand. med.: Die Bedeutung ausgewählter klinischer Zeichen für die Thrombosediagnostik. (5.8.1997)

Hessberger, Andreas, cand. med. dent.: Einfluss des Operationszeitraumes und der präoperativen Stadien nach Fontaine auf Ergebnisse nach Implantation von aorto-bifemoralen Gefäßprothesen. (25.3.1996)

Holzer, Ulrike, cand. med.: Lebensqualität Schwerstpolytraumatisierter. (14.1.1996)

Horn, Michael, cand. med.: Paracolostomale Hernien nach abdomino-perinealer Rektumexstirpation – ihre Häufigkeit und ihr Einfluß auf die Lebensqualität von Stomapatienten. (20.3.1996)

Irmer, Heidrun, cand. med.: Der Rektumprolaps. Die anteriore Rektumresektion. Eine retrospektive Studie. (25.4.1996)

Iserhardt, Nataly, cand. med. dent.: Karzinome der extrahepatischen Gallengänge unter spezieller Berücksichtigung des Klatskintumors. Eine statistische Auswertung der Patienten aus den Jahren 1969-1992. (15.12.1997)

Jung, Peter, cand. med.: Das Polytrauma beim alten Menschen. (4.9.1996

Kaiser, Sigrid, cand. med.: Stuhlinkontinenz: Klinische Bedeutung der analen Manometrie und Elektromyografie – Klinische Studie – (4.9.1996)

Kaller, Oliver, cand. med. dent.: Die unlaterale aorto- bzw. iliaco-femorale Gore-Tex-Beckenarterienrekonstruktion bei verschlossener Oberschenkel-Etage: Lassen sich Komplikationen durch standardisierte präoperative Untersuchungsmethoden voraussagen? (23.1.1997)

Kasprzak, Piotr, cand. med.: Eversionsendarteriektomie vs konventioneller Endarteriektomie der Arteria carotis; Ergebnisse einer retrospektiven, randomisierten Studie. (29.3.1996)

Keck, Tobias, cand. med.: Langzeitprognose beim Weichteilsarkom. (12.8.1997)

Kessler, Peter, Dr. med. dent., cand. med.: Tierexperimentelle Untersuchung zu Stoffwechselveränderungen und gastrointestinalen Hormonen nach Gastrektomie und Bildung eines jejunalen Pouchreservoirs. (23.1.1997)

Kießling, Stefan, cand. med.: Präoperative Komplikationen und postoperatives Risiko intestinaler Resektionen bei Morbus Crohn. (4.9.1996)

Knauer, Ute, cand. med.: Postoperativer Verlauf nach Carotis-interna Operation. (13.3.1996)

Koch, Michael, cand. med.: Fundektomie mit und ohne Erhaltung des Nervus vagus bei der Ratte – Wirkung auf Gastrin im Serum, Organgewichte, sowie die Ausscheidung von Netto-Säure und Phosphat im Urin. (4.12.1996)

Kohl, Andreas, cand. med.: Versorgung von Finger- und Handverletzungen in Abhängigkeit von Art und Schwere des Traumas – Eine Analyse des Patientengutes der Jahre 1991-1994. (7.8.1996)

Konzen, Guido, cand. med.: Die Rekonstruktion von Narbenhernien – intraoperative Tensiometrie zur Objektivierung der Verfahrenswahl. (16.12.1997)

Kosicki, Christine, cand. med.: Prognosekriterien beim colorectalen Carcinom unter besonderer Berücksichtigung der Lymphangiosis und Hämangiosis carcinomatosa – Ergebnisse des städtischen Klinikums Nürnberg aus den Jahren 1988 – 1989. (29.3.1996)

Maiß, Jürgen, cand. med.: Immunhistochemische Identifikation proliferierender Hepatozyten und Korrelation mit konventionellen morphologischen Proliferationskriterien. (8.10.1997)

Markovic, Hans-Dieter, cand. med.: Wirkung von langfristigem Magnesiummangel auf den Mineralgehalt von Rinden-, Mark- und Papillenregion der Niere, die Zusammensetzung des Urins, und den Knochenstoffwechsel der Ratte – Verhinderung der Anomalien durch die kombinierte Zufuhr von Magnesium-Kaliumcitrat. (12.8.1997)

Mechlin, Axel, cand. med.: Das Schädel-Hirn-Trauma bei polytraumatisierten Kindern und Jugendlichen. (18.12.1997)

Meier, Christian, cand. med.: Die Wertigkeit der intraoperativen Widerstandsmessung für die Frühfunktion infrainguinaler Bypasses. (27.11.1996)

Meissner, Markus, cand. med.: Technik und Komplikationen intestinaler Stomata. (15.8.1996)

Mödl, Bernhard, cand. med.: Die laparoskopische Leistenhernienoperation. Ein Vergleich des Operationsergebnisses mit dem konventionellen Operationsverfahren nach Shouldice. (11.12.1997)

Morko, Josef, cand. med.: Ergebnisse der kombinierten gefäßchirurgischen und nichtgefäßchirurgischen Eingriffe. (12.8.1997)

Müller, Anja, cand. med.: Früh- und Spätergebnisse nach Implantation einer Aortenbifurkationsprothese beim chronischen Aortenverschluss. (27.11.1996)

Nossen, Jörg-Michael, cand. med.: Das Tourniquet in der Extremitätenchirurgie: Eine intraoperativ durchgeführte Untersuchung über die Druckverteilung im Gewebe. (26.6.1996)

Ortlepp, Matthias, cand. med.: Die Ätiologie des Sulcus-ulnaris-Syndroms anhand 132 operierter Patienten aus den Jahren 1978-1986. (8.10.1997)

Reinhold, Thomas, cand. med. dent.: Die Wertigkeit des CEA bei der Verlaufskontrolle nach kurativ resezierten Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms. (22.12.1997)

Richter-Heine, Irene, cand. med.: Maligne Tumoren an der Hand. (23.1.1997)

Rippel, Roland, cand. med. dent.: Die Wiederherstellung traumatisch durchtrennter Fingerbeugesehnen an der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen in den Jahren 1986 bis 1988. (13.11.1996)

Rosenberg, Martina, cand. med.: Ätiomorphologisch ausgerichtete Diagnostik und Therapie beim Spontanpneumothorax unter Berücksichtigung radiologischer Methoden, der Pleurographie, der Thorakoskopie und operativer Maßnahmen. (13.8.1996)

Scherbel, Manuela, cand. med.: Der kolo-anale Pouch. (8.8.1996)

Schimanski, Hans-Peter, cand. med.: Das komplizierte Gallensteinleiden unter Berücksichtigung der laparoskopischen Cholezystektomie. (16.12.1997)

Schwarz, Angelika, cand. med.: Ergebnisse der chirurgischen Therapie von Lungenmetastasen. Retrospektive Studie an 64 Patienten im Zeitraum von 1984-1994. (11.12.96)

Siegert-Stowasser, Renate, cand. med.: Orchiektomie-induzierte Osteopathie bei der Ratte. Eine Pilotstudie zum Knochenstoffwechsel ohne und mit Behandlung durch Calcium-Natrium-Hydrogen-Citrat, unter besonderer Berücksichtigung der Messung des Knochenminerals mittels Computer-Tomographie. (5.2.1997)

Siemianowsky, Anne-Katrin, cand. med.: Ursachen letaler Krankheitsverläufe bei chirurgischen Patienten unter besonderer Berücksichtigung des septischen Krankheitsbildes. (16.12,1996)

Silberhorn, Reiner, cand. med. dent.: Risikoabschätzung bei Sofort-, Früh- und Intervalloperationen im Vergleich zwischen histologisch nachgewiesener Cholecystitis und anderen Gallenblasenerkrankungen anhand cholecystektomierter Patienten. (29.3.1996)

Steding, Melanie, cand. med.: Die Ösophagusperforation – Diagnose, Therapie und prognostische Faktoren. (18.3.1996)

Sturm, Johannes, cand. med.: Die Transplantationstauglichkeit des Saphenareststückes nach partieller Saphenaresektion – Rezidivkontrolle transkutaner subfaszialer Perforansligaturen – (phlebographische Ergebnisse) (15.1.1997)

Sturm, Michael, cand. med.: Der Greenfield-Kavafilter: Langzeitergebnis: Nachuntersuchung mit Nativröntgenbild und Farbdopplersonographie. (29.2.1996)

Übel, Jochen, cand. med.: Vergleichende Analyse von Strumaoperationen. Epidemiologie, Anamnese, perioperativer Verlauf und Rezidivprophylaxe in den Jahren 1982 und 1992. (5.2.1997)

Wiemer, Steffen, cand. med.: Palliative Therapiemöglichkeiten beim metastasierenden kolorektalen Karzinom. (21.1.1998)

Zettner, Ellen, cand. med.: Perioperativer Vergleich unbeschichteter (Microvel) und gelatinebeschichteter (Unigraft) aortenbifemoraler Prothesen. (27.11.1996)

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Dr. med. Reinhold Parth, 22.05.1996

Dr. med. Regina Meister, 22.04.1997

Dr. med. Sigrid Kastl, 15.03.1998

Dr. med. Thomas Meyer, 27.05.1998

Dr. med. Rudolf Ott, 13.11.1998

Dr. med. Thomas Horbach, 09.12.1998

Dr. med. Christoph Schick, 14.12.1998

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. med. Thomas Meyer
Technique and Results of Therapeutic Hyperthermic Isolated Limb Perfusion (HILP) for the Treatment of Malignant Melanoma. Posterpreis, 8. Kongreß der European Society of Surgical Oncology, Dublin, September 1996

Priv.-Doz. Dr. H. Kessler
Die klinische Bedeutung der Bildung eines Ersatzmagenreservoirs nach Gastrektomie und Jejunuminterposition - eine tierexperimentelle Studie. Posterpreis der Promotionsfeier der Med. Fakultaet der FAU, Juli 1997

Priv.-Doz. Dr. Klaus E. Matzel
Neurostimulatoren in der Behandlung der Stuhlinkontinenz - Konzept, Technik und Indikationen. Posterpreis der 74. Tagung der Vereingung der Bayerischen Chirurgen e.V., Juli 1997

Frau Dr. rer. nat. J. Riese
Das Peritoneum als Produzent von immunmodulierenden Mediatoren. Vortragspreis am Symposium Peritonitis-SIRS-Sepsis, Würzburg, September 1997

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Interdisziplinäre Aspekte der Lebertransplantation, 13. Januar 1996 in Erlangen. Symposium in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik I mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. med. E.G. Hahn)

Malignes Melanom. Aktueller Stand von Diagnose und Therapie, 26.-27. Januar 1996. Internationales Symposium in Zusammenarbeit mit der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. G. Schuler)

Erlanger Chirurgische Fortbildungstage, 14.-17. Oktober 1996, Erlangen

Fortbildungskurs für das College International der Chirurgiens, Section Suisse, 25.-26.04.1996 in Erlangen.

Entzündliche Darmerkrankungen. Internationales Symposium in Zusammenarbeit mit Symposium in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik I mit Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. med. E.G. Hahn), 14.-15. Februar 1997 in Erlangen.

Trainingskurs für endoskopische Chirurgie, in Zusammenarbeit mit der Fa. AutoSuture, 30.10.-01.11. 1997, Elancort/Frankreich.

75. Tagung der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen e.V., 23.07.-25.07.1998, Erlangen

Erlanger Chirurgische Fortbildungstage, 19.10.-12.10. 1998, Erlangen

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

"Fortbildung in der Chirurgischen Klinik"
Im Großen Hörsaal, jeweils montags 16 Uhr s.t. während des Semesters

## Abteilung für Handchirurgie und Plastische Chirurgie / Department for Hand surgery and Plastical Surgery

Krankenhausstraße 2, D-91054 Erlangen
Tel.: ++499131/85-33277
Fax: ++499131/85-39327

**Hochschullehrer / Professors**

| | | Telefon |
|---|---|---|
| Grünert, Jörg | Prof. Dr. med. | 33276 |
| *(Leiter der Abteilung / Chairman of the Department)* | | |
| Schaller, Peter | Priv.-Doz. Dr. med. | |
| *bis 31.12.1998* | | 33348 |

**Ansprechpartner / Contact**
Prof. Dr. J. Grünert

## Forschungsschwerpunkte

- Gewebedefekt und deren Deckung mit autologem Gewebe
- Tumorchirurgie, bes. an Gesicht und an den Extremitäten
- Regeneration peripherer Nervenläsionen
- angeborene Fehlbildungen der Hand
- Knochenersatzmaterial in der Handchirurgie
- Mikrozirkulation und Ischämietoleranz beim freien Gewebetransfer
- Pathophysiologie der sympathischen Reflexdystrophie
- Adhäsionsprophylaxe in der Sehnenchirurgie

## Research Focus

- Tissue defects and closure with autologous tissue
- Tumor surgery on the face and extremities
- Regeneration of peripheral nerve lesions
- Congenital malformations of the hand
- Bone substitutes in hand surgery
- Microcirculation and ischemic tolerance in tissue transfer
- Pathophysiology of sympathetic reflex dystrophy
- Adhesions prophylaxis in tendon surgery

## Knochenersatzmaterial in der Handchirurgie

Hydroxylapatit (HA) findet seit ca. 20 Jahren Verwendung in der Medizin. Erst seit 1991 liegt es in Form einer spongiösem Form vor, wobei tierexperimentell gezeigt werden konnte, dass es so nach Implantation im spongiösen Knochen zu einer knöchernen Integration dieser Keramik kommt. Klinisch wurde diese Keramik im Bereich der Handchirurgie erstmals in der Abteilung für Handchirurgie und Plastische Chirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen-Nürnberg eingesetzt. In mehreren Studien konnte dabei gezeigt werden, dass spongiöses HA folgenlos einheilt und nach ca. 1 Jahr randständig knöchern fest integriert ist. Gegenwärtig wird versucht zusammen mit dem Institut für Nuklearmedizin den Nachweis eines knöchernen Durchbaus der Keramik, d.h. eine lammellär konzentrische Anlagerung von neugebildetem Knochen um die Trabekelstruktur der Keramik auch beim Patienten, zu erbringen.

## Bone Substitutes in Hand Surgery

For about 20 years Hydroxyl apatite (HA) has been used in medical practice, but it was not before 1991 that a spongiosa-like form of it had been generated. After implantation into the spongious bone an intergration of these ceramics takes place as shown in animal studies. For the first time these ceramics were introduced into hand surgery by the Department of Hand and Plastic Surgery, University of Erlangen-Nuremberg. In various studies it was demontrated that spongious HA heals in without sequelae and is fully integrated into the bone at its margins during 1 year. At present, together with the Institute of Nuclear Medicine it is investigated if there is a bony transformation of these ceramics, i.e. lamellar and concentric deposit of newly generated bone around the trabecular structure of the ceramics also in patients.

## Mikrozirkulation und Ischämietoleranz beim freien Gewebetransfer

Experimentelle Studien zur Mikrozirkulation und Ischämietoleranz von frei transplantiertem Gewebe beschäftigen sich mit zirkulatorischen, metabolischen und lokalen Veränderungen dieser Gewebe nach Wiederfreigabe der Blutzirkulation, unter dem Einfluß einer vollständigen Okklusion der venösen und/oder arteriellen Gefäße nach der Übertragung des Gewebes, mit den Auswirkungen einer medikamentösen Vorbehandlung auf die tolerierte Ischämiezeit des Gewebes sowie mit der medikamentösen Verbesserung der Ischämiefolgen nach Wiederfreigabe der Blutzirkulation.
Im Tierversuch konnte in der Abteilung für Handchirurgie und Plastische Chirurgie nun erstmals der alleinige Einfluß von unterschiedlichen Modifikationen der venösen Gewebedrainage auf die Mikrozirkulation und Ischämietoleranz von frei transplantiertem Gewebe nachgewiesen werden. Es konnte dabei gezeigt werden, dass Veränderungen beim venösen Abfluß bereits ausreichend sein können, um die Mikrozirkulation und Ischämie-toleranz signifikant zu verändern. Schlußfolgernd müssen auch am Patienten zukünftig unter-schiedliche Möglichkeiten der venösen Lappendrainage verstärkt beachtet werden, um die optimale anatomische Lage und Anzahl venöser Abflüsse zu evaluieren.

## Microcirculation and Ischemic Tolerance in Free Tissue Transfer

Experimental studies of microcirculation and ischemic tolerance in free transplanted tissue occupy with circulatory, metabolic and local changes of the tissue after reconstruction of blood circulation under the influence of total occlusion of the venous and/or arterial vessels following tissue transfer; furthermore with the effects of drug pre-treatment on the tolerated ischemic interval and the optimization of ischemia-related consequences after restitution of blood flow.
In animal studies at the Department of Hand and Plastic Surgery for the first time it was possible to demonstrate the influence of various modifications of venous drainage on microcirculation and ischemic tolerance on free transplanted tissue. Hereby it could be shown that changes in venous drainage may be sufficient to alter microcirculation and ischemic tolerance significantly. In conclusion, there is a need to consider various possibilities for venous flap drainage even in patients to evaluate the optimal anatomical site and number of venous run-offs.

**Anhang / Appendix**

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

1. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Handtherapie, 16.11.1996

2. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Handtherapie, 14. und 15.11.1997

Osteosynthesen an der Hand. Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie, 23. und 24.1.1998

3. Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Handtherapie, 13. und 14.11.1998

## Abteilung für Gefäßchirurgie / Department for Vascular Surgery

Tel.: ++499131/85-32968 Sekretariat
Fax: ++499131/85-39115
E-Mail: werner.lang@chir.med.uni-erlangen.de

**Hochschullehrer / Professors**

| | | E-Mail user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Lang, Werner | Priv.-Doz.Dr.med | werner.lang | 2968 |

**Ansprechpartner / Contact**

Frau Martina Galster
Tel.: ++499131/85-32968
Fax: ++499131/85-39115
E-Mail: martina.galster@chir.med.uni-erlangen

## Forschungsschwerpunkte

- Bestimmung funktioneller und morphologischer Parameter zur Abschätzung des peripheren Abstromwiderstandes bei infrainguinalen Bypasses
- Klinische Erprobung von endovaskulären Prothesen zur Ausschaltung von Aortenaneurysmen
- Entwicklung minimal-invasiver Operationsverfahren in der Venenchirurgie
- Cerebrales Monitoring in der Carotischirurgie

## Research Focus

- Determination of functional and morphological parameters for the evaluation of the peripheral run-off resistance in infrainguinal bypass
- Clinical investigation of endovascular prosthesis for exclusion of aortic aneurysms
- Developement of minimal-invasive operative procedures in vein surgery
- Cerebral monitoring in carotid surgery

## Klinische Erprobung von endovaskulären Prothesen zur Ausschaltung von Aortenaneurysmen

Die Baxter Healthcare Corporation (Baxter) hat ein System zur endovaskulären Behandlung von abdominellen Aortenaneurysmen entwickelt, welches als Alternative zum konventionellen operativen Aortenersatz eingesetzt werden kann. Die erste Generation der sog. Stentprothesen besteht zunächst aus einer Rohrprothese und einem Applikatorsystem. Die Einbringung der Prothese erfordert lediglich einen offenen (chirurgischen) Zugang über die Femoralarterien in der Leiste und vermeidet die Laparotomie. Priv.-Doz. Dr. Werner Lang ist einer der Studienleiter in Deutschland, zusammen mit insgesamt 5 weiteren Zentren. Primäre Intention der Studie ist der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit des endovaskulären Systems bei Patienten mit einem infrarenalen Aortenaneurysma. Die Studie wird als prospektive, nicht randomisierte und kontrollierte klinische Studie in gefäßchirurgischen Zentren der USA, in Europa und Australien durchgeführt.

## Clinical evaluation of endovascular devices for the treatment of abdominal aneurysms

The Vascular Systems Division of Baxter Healthcare Corporation (Baxter) has developed an endovascular graft system for the treatment of abdominal aortic aneurysm (AAA). The first generation system includes a straight tube aorto-aortic graft and a delivery system for endoluminal placement and ballon deployment. The graft is intended to be delivered to the lesion site via the femoral artery following surgical cut-down. Priv.-Doz. Dr. Werner Lang is one of the principal clinical investigators together with 5 other sites in Germany. The primary objective of this investigation is to demonstrate the safety and efficacy of the endovascular graft system when used in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm. The study is a multicenter, prospective, non-randomized, concurrent control clinical trial with centers in U.S., Europe and Australia.

**Kooperationen / Collaborations**

G. White, MD, Prof. of Surgery, University of Sydney, Department of Surgery, Endovascular Research Unit, Sydney, Australia

M.F. Fillinger, MD, Assistant Professor of Surgery, Section of Vascular Surgery, Dartmouth-Hitchcock Medical Center, Lebanon, NH, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr. Werner Lang:*
Baxter Healthcare Corporation, Vascular Systems Division, Santa Ana, CA, USA

## Diagnostik und Prophylaxe cerebraler Ischämien während operativer Eingriffe an der Arteria carotis

Bei einer Stenose der Arteria carotis interna ab 70% Stenosegrad wurde die Wirksamkeit einer chirurgischen Therapie zur Prophylaxe des Schlaganfalles in ausgewählten Fällen nachgewiesen. Das drohende Risiko der Operation ist der perioperative Schlaganfall. Eine der Hauptursachen für intraoperative cerebrovasculäre Komplikationen ist eine cerebrale Minderperfusion während der Abklemmphase. In einer engen und langjährigen Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie wird unter der Studienleitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. Michael Dinkel in Zusammenarbeit mit Herrn Priv.-Doz. Dr. Werner Lang die Auswirkung der Operation auf die intraoperative cerebrale Durchblutung und Funktion untersucht. Ein geeignetes Neuromonitoring ist Voraussetzung zur Einlage eines selektiven intraluminalen Shunts. EEG, somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) und transcranielle Dopplersonographie (TCD) sind Methoden zur Überwachung von Hirndurchblutung und –funktion während der Carotischirurgie. Frühere Studien ergaben Hinweise, dass Veränderungen der cerebralen Oxigenierung während des Clamping auch spektroskopisch (near-infrared spectroscopy – "NIRS") erkannt werden. Als Ergebnis einer Vergleichsstudie von NIRS mit dem Monitoring von SEP´s konnte die Arbeitsgruppe von Herrn Priv.-Doz. Dr. Dinkel zeigen, dass sich aus Veränderungen der Werte der cerebralen Oximetrie (Oximeter INVOS-3100A) keine intraoperativen Konsequenzen ableiten lassen, insbesondere da sich keine Schwellenwerte des $rSO_2$ ergeben, die als Beweis einer cerebralen Ischämie verwendet werden können.

## Diagnostic procedures to detect clamping-ischemia during carotid artery endarterectomy

The efficiency of surgical therapy for prevention of stroke in patients with >70% internal carotid stenosis has been clarified. The inherent risk of surgery is perioperative stroke. A major cause for cerebrovascular complications is hypoperfusion during crossclamping of the internal carotid artery. Within an intensive cooperation between the Department of of Anesthesiology (Priv.-Doz. Dr. Michael Dinkel) and the Div. of Vascular Surgery (Priv.-Doz. Dr. Werner Lang) effects of clamping are investigated. Proper neuromonitoring is required to identify patients who will benefit from shunt placement. The use of electroencephalography (EEG), somatosensory evoked potentials (SEP) and transcranial doppler sonography (TCD) are established forms of neuromonitoring in patients undergoing carotid surgery. Cerebral oximetry appears as an attractive alternative because it relies on a continuous, noninvasive measurement principle and is easy to use. Previous studies provided evidence, that changes in cerebral oxygenation caused by crossclamping of the ICA can be monitored by means of near-infrared spectroscopy (NIRS). The purpose of one study was assessment of the clinical value of near-infrared spectroscopy by means of cerebral oximeter INVOS-3100A in comparison to monitoring of somatosensory evoked potentials (SEP) for the reliable detection of severe cerebral ischemia in patients undergoing carotid surgery under general anesthesia. As a result the reliability of SEP for the detection of critical hypoperfusion after carotid crossclamping has been reaffirmed. Since no rSO2 threshold values, therapeutic interventions based on neuromonitoring by the cerebral oximeter INVOS-3100A are not justified.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Beese U., Lörler H., Dinkel M. (1997): Near infrared spectroscopy does not reliably detect cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 85: A 401

Beese U., Langer H., Lang W., Dinkel M. (1998). Comparison of Near-Infrared Spectroscopy and Somatosensory Evoked Potentials for the Detection of Cerebral Ischemia during Carotid Endarterectomy. *Stroke*, in press.

**Anhang / Appendix**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Buchinger, Karin, cand.med.: Broviac / Hickman - Katheter zur ambulanten parenteralen Langzeittherapie

Heckel, H.-P., cand.med.: Broviac / Hickman - Katheter zur Therapie bei Kindern mit maligner Erkrankung

Hümmer, Doris, cand.med.: Vergleich zwischen intraoperativer Widerstandsmessung und präoperativer Angiographie bei peripheren Gefäßrekonstruktionen in Bezug auf die Prognose des Bypasses

Meier, Christian, cand.med.: Die Wertigkeit der intraoperativen Widerstandsmessung für die Frühfunktion infrainguinaler Bypasses

Bussenius-Kammerer, Michaela, cand.med.: Farbduplexsonographische postoperative Überwachung infrainguinaler Gefäßrekonstruktionen

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Priv.-Doz. Dr. med. W. Lang
Arbeitsgemeinschaft Endoskopie und Fasziotomie in der Venenchirurgie der Dt. Gesellschaft für Phlebologie
International Society of Endovascular Surgery
Dt. Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Priv.-Doz. Dr. med. W. Lang
Honory President´s Cup, International Vascular Workshop 1998

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Farbdopplerworkshop Gefäßdiagnostik, Erlangen, 10. bis 11. Mai 1996

Workshop Duplex-Sonographie (einschließlich Farbcodierung) der extremitätenversorgenden Gefäße, Erlangen, 27. bis 29. Oktober 1996

Gefäßchirurgischer Workshop, Erlangen, 30. November 1996

Farbdopplerworkshop "Varizen-Venenthrombose-Dialyseshunt", Erlangen, 31.Januar bis 1. Februar 1997

Farbdopplerworkshop "Varizen-Venenthrombose-Dialyseshunt", Erlangen, 25. April bis 26. April 1997

Workshop Duplex-Sonographie (einschließlich Farbcodierung) der extremitätenversorgenden Gefäße, Erlangen, 26. bis 27. Mai 1997

Erlanger Chirurgische Fortbildungstage: Kombinierte Behandlungsverfahren bei peripherer AVK 06.10.1997

Gefäßchirurgischer Workshop "kombinierte interventionell-operative Verfahren", Erlangen, 21.01.1998

Workshop "Farbdopplersonographie Varizen, Venenthrombose, Carotis, Vertebralis", Erlangen, 23. bis 24. Januar 1998

Workshop "Farbdopplersonographie Varizen, Venenthrombose, Carotis, Vertebralis", Erlangen, 20. bis 21. März 1998

Interactive Workshop: Subfascial Endoscopic Perforating Vein Surgery (SEPS), European Surgical Institute, Norderstedt, 20. bis 21. Juli 1998

Duplex-Verfahren (einschl. Farbcodierung) in Kombination mit cw-Doppler extremitätenversorgende Gefäße, Aufbaukurs nach den KVB-Richtlinien, Erlangen, 25. bis 27. Oktober 1998

Duplex-Verfahren (einschl. Farbcodierung) in Kombination mit cw-Doppler extremitätenversorgende Gefäße, Aufbaukurs nach den KVB-Richtlinien, Erlangen, 27. bis 29. Oktober 1998

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Fortbildungsveranstaltungen für Ärzte und Studenten finden während des Semesters monatlich am letzten Freitag des Monats um 13.00 s.t. im Besprechungsraum der Chirurgischen Universitätsklinik statt. Programmankündigungen werden nach Anforderung ca. zwei Wochen vor der Veranstaltung zugeschickt.

# Chirurgische Klinik mit Poliklinik
# Abteilung für Kinderchirurgie

## Department for Surgery and Policlinic
## Department for Paediatric Surgery

**Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen.**
**Tel.: ++499131/85-32923**
**Fax: ++499131/85-34432**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Hümmer, Hans Peter | Prof. Dr. med. | | |

## Forschungsschwerpunkte

- Thoraxdeformitäten
- gastrointestinale Fehlbildungen
- Stuhlkontinenz
- chirurgische Onkologie des Kindesalters
- minimal invasives Gewebemanagement; endoskopische Techniken und Hilfsmittel (Applikatoren zur Gewebeklebung, Vliesklebung)
- Dialysekatheter
- Schädelhirntrauma
- experimentelle Untersuchungen zur Pathophysiologie des Samenstrangs
- Qualitätssicherung, Dokumentation, Patientenaufklärung und Arztrecht

## Nationale Studien und Kooperation:

Minimal invasive Kinderchirurgie (Prof. Buess, Tübingen. Prof. Waldschmidt, Berlin)
Instrumentenentwicklung (Prof. Popp, Forschungszentrum Karlsruhe)
Gewebemanagement (Prof. Mughrabi, Tech. Fak. Erlangen)
Studie "Morbus Hirschspung und verwandte Erkrankungen des enteralen Nervensystems" (Leitung Prof. Holschneider, Köln)
Studie "Rolle des RET-Protoonkogens bei der Genese des Morbus Hirschspung" (Leitung Prof. H.K. Schackert und Prof. D. Roesner, Dresden)
Studie des bayerischen Qualitätszirkels der Ges. f. Kinderchirurgie: Dokumentation und Evaluation von Qualitätsstandards.
Studie "Orchidopexie" der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
Ösophagusatresiestudie der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie
Standards bei Schädelhirntrauma (pädiatrisch- kinderchirurgisch- neurochirurgische Studie Erlangen-Nürnberg. Leitung Dr. M. Schreiber)
Nationale und europäische kinderonkologische Studien in Zusammenarbeit mit Kinderklinik Erlangen
Kinderchirurgische Leitlinienentwicklung (Leitung Prof. Joppich, München)

**Kooperationen / Collaborations**

Fay A. Rozovsky, Richmond, Virginia.

Prof. Christian Meyer, Univ. Strasbourg.

Prof. Edmund J. Rutherford and Prof. George F. Shaldon, Univ. of North Carolina Medical School.

Prof. M. W. Gauderer, Cleveland, Ohio (Risk Management and Legal Affairs in Surgery)

Prof. Cohen, Weizmann-Institut Rehovat, Israel (Biomaterialien)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Simon, S., H.P. Hümmer, R. Carbon, M. Hofbeck, Ch. Kändler: Ectopia cordis. Päd. Prax. 51, 419-425, 1996

Hümmer, H.P., S. Simon, H. Richter, R. Carbon: Zyste, Pseudozyste oder Karzinom? Raumforderungen der Bauchspeicheldrüse im Kindes- und Jugendalter. Langenbecks Arch. Chir. Suppl. II, 1034-1039, 1996

Simon, S., H.P. Hümmer, R. Carbon, P. Klein: "As much as possible" – ein überholtes Konzept bei fortgeschrittenem Neuroblastom? Langenb. Arch. Chir. Suppl. II, 1056-1061, 1996

Hümmer, H.P., R. Carbon, J.J. Kirsch, P. Klein, J. Rein, J. Scharf, S. Simon, J. Waldschmidt: Dokumentierte Qualitätssicherung; Informationsblätter zur Patientenaufklärung und Dokumentationsbögen für Prozeß- und Ergebnisqualität. Perimed Compliance Verlag, Erlangen 1996-1998

Huemmer, H.P., E.J. Rutherford, G.F. Shaldon: Risk Management and Legal Affairs in the USA. – Erarbeitung eines Internet-Programms für die dokumentierte Patientenaufklärung in den Vereinigten Staaten. Perimed Compliance Co., Glen Allen, Virginia, 1998/99.

Hümmer, H.P.: Urologische Relevanz der Analatresie. In: A. Sigel (Hrsg.): Kinderurologie. Springer Verlag 1996

Simon, S., H.P. Hümmer, R. Carbon, H. Lauffer, D. Wenzel, Th. Kirchner: Myasthenia gravis juvenilis. Erfahrungen mit der Behandlung. Chir. Prax. 52, 293-300, 1997

Simon, S., H.P. Hümmer, R. Carbon, M. Hofbeck, Ch. Kändler: Das Poland-Syndrom. Päd. Prax. 52, 735-742, 1997

Simon, S., M. Schreiber, R. Carbon, H.P. Hümmer: Kongenitaler Zwerchfelldefekt in Kombination mit primärer Trichterbrust. Zentralbl. Kinderchir. 6, 188-199, 1997

Simon, S., H.P. Hümmer, R. Carbon, M. Schreiber, A. Schnaidt: VACTERL-Assoziation bei Ösophagusatresie. Päd. Prax. 53, 521-529, 1997

Rauch, P., M. Girisch, M. Feistel, O. Dworak, S. Simon, J.P. Guggenbichler, K. Stehr: Intestinales Lymphangiom als Ursache einer passageren Immunschwäche. Monatsschr. Kinderheilk. 145, 1164-1166, 1997

Zimmermann, B., A. Koch, M. Zant, R. Carbon, D. Wenzel, M. Wigger: Katzenkratzkrankheit. Eine wichtige Differentialdiagnose der Lymphadenopathie. Monatsschr. Kinderheilkd. 145, 1167-1169, 1997

Rümenapf, G., P.O. Schwille, R.G. Erben, M. Schreiber, W. Fries, A. Schmiedl, W. Hohenberger: Osteopenia following Total Gastrectomy in the Rat – State of Mineral Metabolism and Bone Histomorphometry. Eur. Surg. Res. 29, 209-221, 1997

Carbon, R., M. Thias, M. Schreiber, S. Simon, H.P. Hümmer: Minimal invasives Gewebemanagement in der MIC bei Kindern. Endoskopie heute. Demeter Verlag, 11. Jahrgang, S. 157, 1998

Simon, S., S. Dern, P. Klein, H.P. Hümmer: Der Invaginationsileus. Der Kinderarzt 29, 799-803, 1998

Carbon, R., M. Thias, M. Schreiber, S. Simon, H. Mughrabi, H.P. Hümmer: Neue Ansätze für Gewebemanagement auf dem Gebiet minimal invasiver Kinderchirurgie. Langenb. Arch. Chir. Suppl. II, 1175-1178, 1998

Carbon, R., S. Lugauer, U. Geitner, A. Regenfus, M. Böswald, J. Greil, T. Bechert, H.P. Hümmer: Reduktion katheterassoziierter Infektionen durch den Einsatz silberimprägnierter Katheter in der Langzeittherapie bei Kindern. Infection 26, Suppl. 1, 75-79, 1998

Erhardt, I., E. Beinder, R. Carbon, C. Schindler: Monströses fetales Lymphangiom der Thoraxwand beidseits. Z. Geburtsh. Neonatol. 202, 73-76, 1998

Ries, M., K.H. Deeg, H.P. Hümmer: Sonographische Befunde bei Neugeborenen mit Mekoniumperitonitis. Monatsschr. Kinderheilk. 146, 925-930, 1998

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Bächer, Thomas Johannes: Erkrankungsrisiko und prognostische Faktoren bei der nekrotisierenden Enterokolitis. Erlanger Patientengut 1977-1993. Prom. 8.2.96

Bauer, Silvia: Erfahrungen und Ergebnise bei der Behandlung von Ovarialzysten im Kindes- und Jugendalter aus kinderchirurgischer Sicht. Erlanger Patientengut 1983-1993 (Ref. 27.8.1996)

Bennemann, Martin: Stellenwert der chirurgischen Behandlung von Lungenmetastasen bei Kindern und Jugendlichen (Ref. 10.8.1998). Prom. 15.3.99.

Fiegl, Andrea: Optisch-kosmetische und psychische Aspekte bei Thoraxdeformitäten unter besonderer Berücksichtigung von Schwierigkeiten der Objektivierung (Ref. 28.8.1996) – Prom. 23.1.97

Hermannsdörfer, Anja: Therapeutische Konsequenzen aus der pränatalen Diagnostik bei Gastroschisis und kongenitalen Zwerchfellhernie. Erlanger Patienten 1985-1994 Prom. 29.3.96

Holzgartner, Susanne: Klinische Präsentation, Diagnostik und chirurgische Therapie bei mediastinalen Prozessen im Kindesalter. Erlanger Patientengut 1980-1991 (Ref. 29.5.1996)

Kamm, Jeanette: Entstehung, Morphologie und Klassifizierung kongenitaler Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts (Ref. 19.8.1997)

Lambert, Susanne: Enterostomien im Säuglings- und Kindesalter. Erlanger Patientengut 1984-1991 (Ref. 15.5.1997)

Schaller, Carolyn: Besonderheiten des Polytraumas und der Mehrfachverletzungen im frühen Kindesalter. Erlanger Patientengut 1989-1992 (Ref. 19.12.1997)

Schnaidt, Annette: Bedeutung der VACTERL-Assoziation für die Prognose der Ösophagusatresie (12.1.1996) – Prom. 19.6.96

Seidel, Marion: Indikationen und Ergebnisse der Kolostomie im Kindesalter. Erlanger Patientengut 1984-1991 (27.8.1996) – Prom. 29.1.97

Thias, Michael: Defektverschluß in der minimal invasiven Kinderchirurgie: In vitro Untersuchungen über die Stabilität von Kollagenvliesen und deren Klebehaftung auf parenchymatösen Organen (Ref. 10.7.1998)

Walter, Irene: Besonderheiten des Polytraumas bei unfallverletzten Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 10 und 18 Jahren (Ref. 10.8.1998)

Wentzler, Christian Norman: Perioperative krankengymnastische Übungen bei Trichter- und Kielbrustpatienten (Ref. 10.4.1997)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

"Silver Prize" 1997 der Society for Minimally Invasive Therapy für den Vortrag von R. Carbon, K. Bähr, M. Schreiber, H.P. Hümmer: "New techniques and new indications in pediatric thoracoscopy". Kyoto, Japan, 16.7.1997

2. Preis der Deutschen Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren für das Poster von R. Carbon, M. Thias, M. Schreiber, S. Simon, H.P. Hümmer: "Minimal invasives Gewebemanagement in der MIC bei Kindern". München, 25.3.-28.3.1998.

1. Preis, 8th European Congress of Surgery (Eurosurgery 98), für den Vortrag von R. Carbon, M. Thias, M. Schreiber, S. Simon, H.P. Hümmer: "Adjustable minimally invasive surgery applicator (AMISA) for tissue management". Budapest, Ungarn, 17.6.-20.6.1998

# Chirurgische Klinik mit Poliklinik
# Abteilung für Unfallchirurgie

## Department for Surgery and Policlinic
## Department for Accident Surgery

**Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33272**
**Fax: ++499131/85-33300**
**http://www.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Frau Ingrid Luther**
**Tel.: ++499131/85-33272**
**Fax: ++499131/85-33300**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|
| Hennig, Friedrich-Frank Prof. Dr. med.<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | | 33272 |

### Forschungsschwerpunkte

- Roboterassistierte Endoprothetik
- Untersuchungen zur korticalen periostalen Durchblutung des Knochens unter physiologischen und pathologischen Bedingungen
- Osseointegration von laserstrukturierten Titanbasisimplantaten – zellkulturelle und tierexperimentelle Untersuchungen
- Entwicklung von diamantbeschichteten femuralen Gleitflächen für Kniegelenksendoprothesen
- Etablierung der endoskopischen Stabilisierung von Wirbelkörperfrakturen

## OP-Roboterentwicklung als Beispiel eines effizienten Technologietransfers

F. F. Hennig, W. Kalender, Ch. Grüneis

Die Verankerung von Langzeitimplantaten stellt auch nach jahrzehntelanger Erfahrung in der Alloarthroplastik ein erhebliches Problem dar. Neben den Problemen des Implantatdesign, der Metalllegierung und der Oberflächenbeschaffung ist die trajektorengerechte Verankerung des Implantates bis heute nicht befriedigend gelöst.

Die modernen diagnostischen bildgebenden Verfahren liefern eine Informationsfülle, die bei dem grundsätzlich handwerklich intraoperativen Vorgehen im Bereich der Implantologie nur zu einem geringen Teil voll ausgeschöpft und umgesetzt werden kann. Hier bietet die in der industriellen Fertigung hochentwickelte Robotertechnologie die Chance, diese "Qualitätslücke" zu schließen.

Durch zahlreiche auf dem Markt erfolgreiche Entwicklungen der Unfallchir. Abtlg. besteht ein intensiver Kontakt zur Industrie (Firma Peter Brehm, Am Mühlberg, D-91085 Weisendorf). Vor dem Hintergrund der erfolgreichen Forschungsarbeit auf dem Gebiet der Endoprothetik und unserer Spezialisten-Kompetenz konnte ein tüchtiges Industrieunternehmen ( Firma Maquet, Kehler Straße 37, D-76437 Rastatt ) von unserem Forschungsvorhaben begeistert werden, einen Operationsroboter zu entwickeln.

Nach kurzer intensiver Beratungs- und Planungsarbeit wurde von der Industrie die volle finanzielle Unterstützung unseres Vorhabens zugesichert ( 30 Millionen DM ).

Innerhalb von 14 Monaten gelang es, durch enge Zusammenarbeit mit hochqualifizierten Instituten der Universität, hier vor allen Dingen mit der Abteilung für Medizinische Physik der Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. Kalender) das Forschungsvorhaben von der Idee bis zum marktreifen Produkt zu realisieren.

Die große Problematik ergab sich in der Verarbeitung der Datenfülle des Spiralcomputer-tomogramms hin zu einem leistungsfähigen dreidimensionalen virtuellen OP-Planungssystem sowie in der Transformierung der Daten hin zu einer sicheren intraoperativen Robotersteuerung.

Eine weitere nicht unerhebliche Problematik stellt vor dem Hintergrund rechtlicher und ethischer Richtlinien der risikofreie Robotereinsatz am lebenden Menschen dar. Umfangreiche Sicherheitssysteme waren erforderlich. Die Einbindung des lebenden Organismus Mensch in die technisch mechanische Kette eines robotergesteuerten Ablaufes erforderte zahlreiche Entwicklungen und Kontrollmechanismen.

In enger Zusammenarbeit mit dem Anatomischen Institut der Universität ( Prof. Dr.Neuhuber ) konnten ab Mitte 1997 bei weit fortgeschrittener Produktreife die ersten Operationen an anatomischen Präparaten im Sinne von "Laborpatienten" durchgeführt werden. Es wurden die Erfahrung und das know how des Institutes genutzt.

Nach Abschluß der Laborversuche wurde im Dezember 1997 der erste Patient erfolgreich operiert, in der Zwischenzeit sind 39 Patienten operiert worden. Das System hat sich bewährt, Qualität und Sicherheit sind überzeugend.

Das zügige Vorantreiben der Entwicklung war im vorliegenden Fall möglich, da die umfangreichen Industriekontakte der Abteilung und die grundsätzlich hohe wissenschaftliche Akzeptanz von seiten der Industriepartner es ermöglichten, vorhandenes Wissen und Fertigkeiten schnell zusammenzuführen.

Prof. Dr. F. F. Hennig und Dr. C. O. R. Grüneis oblag es, neben der Initiative zu dem Forschungsobjekt, die Koordination der zahlreichen Entwicklungspartner zu optimieren, die Entwicklung zügig voranzutreiben, die klinische Erfahrung einzubringen, die Laborversuche durchzuführen und die klinische Einführung des Systems verantwortlich vorzunehmen.

Aus den durch die Robotic und die robotergesteuerten Operationen gewonnenen Erfahrungen wurde ein weiteres Entwicklungsprojekt in Angriff genommen:

Die robotergerechte Endoprothesenwicklung. Die klinische Einführung dieser Entwicklung ist in den nächsten Wochen zu erwarten.

Durch die Forschungsaktivität der Unfallchirurgischen Abteilung wurden bereits initial mit Gründung einer projektbezogenen Firma (Orto-Maquet) 70 hochqualifizierte Arbeitsplätze geschaffen. In der Region wurden durch Folgeprojekte 19 Arbeitsplätze neu geschaffen, bisher wurden 5,5 Millionen DM vor Ort investiert.

## Development of surgical robots as an example of efficient technology transfer

The anchoring of long-term implants is a major problem even for surgeons with decades of experience in alloarthroplasty. Besides difficulties concerning the implant design, the metal alloy and the surface characteristics, the problem of anchoring the implant in a manner appropriate to its trajectory has not yet been resolved satisfactorily evewn today.

Modern diagnostic imaging methods provide an abundance of information only some of which can bei fully utilized and implemented owing to the fundamentally manual nature of the intraoperative procedures in implantology. Highly developed robot technology in industrial production provides an opportunity to close this "quality gap".

In consequence of numerous developments at the Department of Accident Surgery which have been successful on the market, there is intensive contact with the industry (company Peter Brehm, Am Mühlberg, D-91085 Weisendorf).

As a result of our successful research work in the field of endoprosthetics and our specialist competence, a proficient industrial enterprise (company Maquet, Kehler Str. 37, D-76437 Rastatt) enthusiastically supported our research project to develop a surgical robot.

After a short period of intensive discussions and planning

work, the industriy committed itself to cover the full costs of our project (30 million DM).
Within 14 months, the research project could be developed from a mere idea to a market-ready product in close collaboration with highly qualified university institutes, especially with the Department of Medical Physics at the University of Erlangen-Nuremberg (Professor Kalender).
The greatest problem consisted in conversion of the vast amount of data of the spiral computer tomogram into an effective three-dimensional virtual surgical planning system and transforming the data into a reliable system of intraoperative robot control.
A further substantial problem with respect to legal and ethical guidelines is risk-free development of robots in live people. Extensive safety systems were necessary. The incorporation of the living organism human into the technical mechanical chain of a robot-controlled organizational sequence required numerous novel developments and control mechanisms.
In close collaboration with the Department of Anatomy of the University (Professor Neuhuber), the first operations on anatomical preparations could bei carried out to simulate " laboratory patients " from the middle of 1997 with far advanced product refinement. The experience and know-how of the department were used.
After completion of the laboratory trials, the first patient was successfully operated on in 1997. In the meantime, 39 patients have been operated on. The system has proved effective. Quality and safety are convincing.
Since the Department's extensive contacts with the industry and the high scientific acceptance on the part of the industrial partners enabled available knowledge and skills to be brought together expeditiously, it was possible to progress the development quickly.
Besides taking the initiative with regard to the research project, Prof. F. F. Hennig and Dr. C. O. R. Grüneis had the task to optimize the coordination of the numerous development partners, to speed up the development, to incorporate clinical experience, and to carry out laboratory trials. They were also responsible for the clinical introduction of the system.
On the basis of the experience obtained with the robotic and robot-controlled operations, a further product project was initiated: development of endoprosthesis for use in conjunction with robots. The clinical introduction of this development is expected in the coming weeks.
Owing to the research activity of the Department of Surgery, a project-related company (Orto-Maquet) was already founded initially, creating 70 highly qualified work places. In the region , 19 workplaces were newly created by further projects. Up to now, 5.5 million DM have been invested locally).

## Periostale und kortikale Durchblutung des Knochens – Intravitalmikroskopische Untersuchungen zur Mikrozirkulation an der Rattentibia

Arbeitsgruppe Mikrozirkulation der Unfallchir. Abtlg.: R. H. Richter, R. Schwille, F. F. Hennig )
Der Zustand der vitalen Knochenmatrix und seiner verschiedenen Funktionen wird im wesentlichen vom Zustand der Durchblutung auf periostaler und ossärer Ebene bestimmt.
Die Mikrozirkulation des Knochens war bisher aufgrund ihrer spezifischen Eigenschaften direkten Untersuchungen unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen nicht zugänglich.
Bisher konnten zur quantitativen und qualitativen Darstellung der Mikrozirkulation am Knochen nur indirekte Verfahren ( isolierte Perfusion ), Vitalfärbungen mit Histologie, Untersuchungen zum venösen Abfluß, plethysmographische Methoden, Erythrozytenmarkierung mit Chrom-51, Mikroangiographie, Mikrosphären-Technik ) angewendet werden, die approximative Werte lieferten.
Die erste und einzie direkte Untersuchung der Knochenmarksdurchblutung erfolgte 1961 durch Branemark mit Hilfe der Durchlichtmikroskopie.
Nach Anschleifen der Kortikalis und Gegenkortikalis bis auf eine dünne Lamelle war eine Beobachtung der medullären Durchblutung mit Hilfe der Durchlichtsmikroskopie möglich. Weiterführende Untersuchungen zur Physiologie und Pathophysiologie der Knochendurchblutung erfolgten nicht.
Mit Hilfe einer neu erarbeiteten Präparationstechnik und der Intravitalmikroskopie konnten im Rahmen einer größeren Studie erstmals vitale, periostale und kortikale Gefäße an der Rattentibia unter definierten Bedingungen daragestellt werden. Diese neue Methode erlaubt einen direkten Einblick in die Mikrozirkulation und in das Funktionsverhalten des Periosts bzw. der Kortikalis unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen und der Qunatifizierung der einzelnen haemodynamischen Parameter.
Zur besseren Visualisierung der in Auflichttechnik durchgeführten Untersuchungen erfolgte die Injektion von Natrium-Fluoreszein zur Färbung des Plasmas sowie die Injektion von Rhodamin zur Markierung der Leucozyten. Zur Auswertung kommen Kapillarlänge ( mm ), Kapillardicke ( mm ), Fließgeschwindigkeit ( mm/sek ), flow ( mm3/sek ), funktionelle Kapillardiche und das Migrations- und Adhäsionsverhalten der Leucozyten. Nach erstmaliger direkter Erfassung der Physiologie soll an einem traumatologisch relevanten pathophysiologischen Modell, dem Schock, die Beeinflussung der o. g. Parameter verfolgt und etwaige klinische Auswirkungen und Konsequenzen aus der Primärtherapie durch Volumensubstitution mit Eigenblut. Ringer-Lactat-Lösung sowie HAES beobachtet und abgeleitet werden. Die Beantwortung dieser Fragen hat deshalb eine erhebliche Rückwirkung auf:
die Physiologie, weil zunächst die Größenordnung der Knochendurchblutung auf eine solide Grundlage gestellt werden kann;

das bessere Verständnis der periostalen und kortikalen Durchblutung als kritische Faktoren in der Pathophysiologie klinischer Zustände;
die Neudefinierung der Knochendurchblutung als mögliches Ziel von Behandlungsmaßnahmen, insbesondere bei der Frakturversorgung.

## Periosteous and cortical blood perfusion of the bone – Intravital microscopic investigations on microcirculation of the rat tibia.

The conditions of the vital bone matrix and ist various functions is determined by the perfusion on ist periosteous and osseous levels. Because of ist specific properties, the microcirculation of the bone has previously not been directly accessible for investigation under physiological and pathophysiological conditions.
Until recently, only indirect methods ( isolated perfusion, vital dyeing and histology, examinations of venous drainage, plethysmographic methods, erythrocyte staining with chrome-51, microangiography, microspheric techniques ) were used to visualise qualities of microcirculation of the bone, with approximate results and of limited value.
The first and only experiments of direct examination of bone marrow perfusion were conducted byx Branemark with the aid of diaphano-microscopy. After grinding of both sides of the cortical bone and with only a thin lammelar bone remaining, the medullary perfusion could be visualized. Further investigations on physiology and pathophysiology of osseous perfusion did not take place.
By use of our novel preparation technique and intravital microscopy, vital periosteous and cortical vessels of the rat tibia could be made visible under defined conditions in a larger experimental setting. This new method allows for a direct insight into microcirculation and into functional properties of the periosteum and the cortical bone under physiological and pathophysiological conditions and for a quantification of the various haemodynamic parameters.
For an improved visualisation of the investigations performed under direct illumintion, blood plasma os dyed by injection of sodium fluoresceine, white blood cells by rhodamine. The following variables are evaluated; capillary length ( mm ), capillary diameter ( mm ), peak flow ( mm/s ), flow rate ( mm3/s ), functional capillary density and the migration and adhesion patterns of the white blood cells.
Primarily, a direct physiological assessment of the above parameters is performed. In a second step, a traumatologically relevant pathophysiological model, circulatory compromise or " shock ", is examined. Ist clinical effects and consequences of primary therapy with volume replacement by autologous blood, Ringer-Lactate-solution. HAES ist observed or deduced. The results of these investigations have a strong impact on physiology: the extent of osseous perfusion can bei assessed objectively a better understanding of the periosteous and cortical blood perfusion as vital factors of the pathophysiology of clinical states a new definition of osseous perfusion as a possible target of therapeutic strategies, especially in fracture treatment.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Richter, R.H., Schwille, R., Schwille, P.O., Hennig, F. F.
Microcirculation of the long bone.
A microcirculation of in vivo periosteal and cortical vascularisation.
Osteosynthese Internation ( Publ. angenommen 1998 )

## Osseointegration von laserstrukturierten Titanbasisimplantaten – zellkulturelle und tierexperimentelle Untersuchungen

Dr. med. R. Stangl, Dr. med. S. Kastl, Dr. med. H. Kissler
Das vordringliche Problem der Hüftgelenksendoprothetik ist die begrenzte Langzeitstabilität der Implantate. Der Grund für diese begrenzte Haltbarkeit liegt in der aseptischen Schaftlockerung der Implantate. Ziel des Projektes ist die Entwicklung von Titanbasis-Implantaten mit offenpooriger Oberfläche und optimierten Knocheneinwachsverhalten. Die Arbeitshypothese ist, dass durch eine definierte Porengeometrie ein optimiertes Anwachsverhalten der Osteoblasten induziert werden kann. Eine im µm-Bereich exakt definierte Porengeometrie wird mittels intensiver, gepulster Laserstrahlung realisiert. Zur reproduzierbaren und wirtschaftlichen Erzeugung dieser Oberflächenstrukturen wird ein Kupferdampflaser ( Emissionswellenlänge 511 und 578 nm ) verwendet. Die Strahlung dieses Lasers zeichnet sich durch eine sehr kurze Pulsdauer ( Pulslänge 50 ns ), gute Fokussierbarkeit und hohe Abssorption bei Metallen und Keramiken aus, so dass sich ein schädigungsarmer Feinabtrag erzielen läßt. Zur Überprüfung der Arbeitshypothese erfolgt zunächst eine zellkulturelle (hFOB 1.19) Überprüfung der Lochgeometrien (25, 50, 100, 200, 400, 500 µm). Als Prüfgrößen werden die Zellzahl, die Zellvitalität und die Alkalische Phosphotase verwendet. Desweiteren erfolgt eine tierexperimentelle Untersuchung des Einwachsverhaltens laserstrukturierter Titanzylinder. Hierzu werden 80 " New Zealand white rabbits" operiert. Intraoperativ werden intramedullär, also unbelastet, drei strukturierte Titanbasisimplantate und ein rauhgestrahlter Industriestandard in randomisierter Weise sowohl in die Femora als auch in die Humeri implantiert. Nach drei, sechs und zwölf Wochen erfolgt die Tötung der Kaninchen. Die Auswertung erfolgt nach polichromer Fluoreszenzmarkierung sowohl histologisch als auch histomorphometrisch. Zusätzlich werden mikroradiografische Untersuchungen und "Pull out" Test, als auch rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

## Osseointegration of surface structured titanium implats ( with a vapour steam laser technology ) – Cell culture experiments and animal experiments

Although currently available implants can be used to achieve osseointegration under welldefined conditions, a greater understanding of cell behaviour is required to improve the surface characteristics of orthopedic implants. We employed laser-structured surfaces with a definite porous geometry ( 25, 50, 100, 200, 300, 400, 500 µm ) to investigate the cell answer in a human osteoblastic fetal cell culture ( hFOB 1.19 ) and in an rabbit animal modell with non weight-bearing intramedullary implants in the femora and humeri. To investigate osseointegration in the different, well defined porous geometries histological, histomorphometrie, microradiographie, backscattred electron microscopie and pull-out procedures were used.

## Entwicklung von diamantbeschichteten femuralen Gleitflächen für Kniegelenksendoprothesen

R. Stangl, S. Simon, S. Kastl
Untersuchungen an der Bundesanstalt für Materialprüfungen in Berlin konnten das hervorragende Potential von Diamantschichten als Tribologiepartner aufzeigen. In osszillierenden Kugel-Scheibe-Versuchen wurden sehr niedrige Reibwerte im Bereich von 0,05 sowohl gegen Al203 als auch gegen diamentbeschichtetes TiAl6V4 gemessen. Dabei hat sich herausgestellt, dass ene vorherige Politur der Diamantschicht eine wichtige Voraussetzung darstellt, um die scharfkantigen Kristallite zu minimieren. Die Verschleißrate der optimierten Gesamtsysteme war so gering, dass der lilneare Verschleiß zum Teil unterhalb der Nachweisgrenze des Meßsystems lag. In Kooperation mit dem Lehrstuhl WTM der Universität Erlangen-Nürnberg (Prof. Dr. Singer), dem Labor für Biomechanik der LMU München ( Prof. Plitz ) und der Fa. Erothitan wird die Übertragbarkeit des günstigen tribologischen Verhaltens auf diamantbeschichtete Kniegelenksendoprothesen sowohl biomechanisch als auch tierexperimentell in einem belasteten Kaninchenmodell überprüft. Zur Anwendung kommen histologische, histomorphometrische, raummanspetroskopische, biomechanische und rasterelektronenmikroskopische Techniken. Dadurch soll sowohl die biologische als auch die mechanische Eignung für einen Einsatz im Körper in vivo aufgezeigt werden.

## Etablierung der endoskopischen Stabilisierung von Wirbelkörperfrakturen

R. Stangl, H. Richter, F. F. Hennig
Die Versorgung von Wirbelkörperfrakturen ist einem stetigen Wandel unterzogen. Kaum ein Gebiet der Unfallchirurgie hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten so dramatisch entwickelt, wie die Therapie der Wirbelsäulenverletzungen. Nachdem mittlerweile die AO-Klassifikation der Wirbelkörperfrakturen eine breite Akzeptanz findet, zeigt sich zunehmend, dass neben der dorsalen Stabilisierung in der Akutsituation eine frühsekundäre ventrale Stabilisierung, insbesondere der ! 1.2., A 2.3., A 3.1 – A 3.3, B 1.2, B 2.3, C 1-3 Frakturen, zwingend notwendig ist. Durch die Entwicklung thorakoskopischer Techniken der Frakturstabilisierung der ventralen Wirbelsäule konnte die Zugangsmorbidität deutlich gesenkt werden und somit die biomechanisch wünschenswerte Stabilisierung realisiert werden. Zur Umsetzung dieser anspruchsvollen Tchnik sind in Kooperation mit dem Anatomischen Institut der Unviersität Erlangen-Nürnberg Leichenoperartionen vereinbart. Die Umsetzung dieser Technik erfolgt in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie im Rahmen einer Multicenterstudie.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**
Operationsroboter " Caspar ", Firma Ortho-Maquet DM 920.000,–
Stoßwellengeräte " Sonocur plus ", Firma Siemens DM 360.000,–

# Chirurgische Klinik mit Poliklinik
# Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie

## Department for Surgery and Policlinic
## Department for Transfusion Medicine and Haemostaseology

**Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-6972**
**Fax: ++499131/85-6987**
**E-Mail: reinhold.eckstein@trans.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr. med. Robert Zimmermann**
**Tel.: ++499131/85-36446**
**Fax: ++499131/85-36987**
**E-Mail: robert.zimmermann@trans.med.uni-erlangen.de**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Eckstein, Reinhold<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | reinhold.eckstein | Lab. 33324, Off. 36972 |

## Forschungsschwerpunkte

- Gewinnung hämatopoietischer Progenitorzellen aus Blut
- Apheresetechniken zur Gewinnung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate
- Eisenhaushalt und Erythropoese bei der präoperativen Eigenblutspende
- Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

## Research Focus

- Separation of peripheral blood derived progenitor cells
- Preparation of extremely white cell-reduced platelet concentrates by apheresis
- Iron and erythropoiesis in autologous blood donation
- Clinical research related to hemotherapy

## Gewinnung hämatopoietischer Progenitorzellen aus Blut

Hämatopoietische Progenitor- und Stammzellen finden sich im Knochenmark und zirkulieren im Blut. Die Gewinnung und Konservierung dieser Zellen ist die Voraussetzung für neue aggressive Therapieansätze bei verschiedenen malignen Erkrankungen. Durch die Infusion von Konzentraten dieser Zellen nach Hochdosischemo- und -radiotherapie wird die Restitution der Hämatopoese ermöglicht. Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie ist die Gewinnung hämatopoietischer Vorläuferzellen im Kindesalter. Koordiniert werden die Aktivitäten von **Dr. Jürgen Zingsem**, der gemeinsam mit **Dr. Anke Glaser** und **Dr. Robert Zimmermann** und in Zusammenarbeit mit der Universitätskinderklinik geeignete Verfahren entwickelt und durchführt. Die Projektgruppe bearbeitet die Anpassung von Zellseparatorverfahren an spezielle klinische Probleme der Gewinnung hämatopoietischer Vorläuferzellen im Kindesalter, die sich durch das geringe Blutvolumen ergeben. Die Durchflußzytometrie wird als wesentliches Verfahren zur Qualitätskontrolle von Konzentraten hämatopoietischer Vorläuferzellen untersucht. Durch die Errichtung einer Plazentarestblutbank bestehen hervorragende Voraussetzungen, die Forschungen in Kooperation mit der Kinderklinik und der Frauenklinik auf das Feld der Vorläuferzellen aus Nabelschnurblut auszuweiten.

## Separation of peripheral blood derived progenitor cells

Haematopoietic progenitor and stem cells can be identified among bone marrow cells and circulating white blood cells. Aggressive novel strategies for therapy of malignant diseases require the isolation and storage of these cells. The infusion of concentrates of progenitor and stem cells following high-dose chemo- and radiotherapy enables the reconstitution of haematopoiesis. A major focus of research is the isolation of haematopoietic progenitor cells in children (**Dr. Jürgen Zingsem, Dr. Anke Glaser, Dr. Robert Zimmermann**). Main research interests are the adaptation of apheresis procedures to clinical problems of the isolation of progenitor cells in paediatric patients with small total blood volume and flow cytometry as method of quality control and improvement. The recently opened cord blood bank will allow us to extend our research interest to cord blood derived-hematopoietic progenitor cells.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Beyer J., Schwella N., Zingsem J., Strohscheer I., Schwaner I., Oettle H., Serke S., Huhn D., Siegert W. (1995) Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral-blood progenitor cells or bone marrow: A randomized comparison. *J. Clin. Oncol.* 13: 1328-1235.

Glaser A., Zingsem J., Zimmermann R., Weisbach V., Eckstein R. (1999) Collection of mononuclear cells with the Cobe Spectra for the generation of dendritic cells (letter). Transfusion (in press)

Schwella N., Siegert W., Beyer J., Rick O., Zingsem J., Eckstein R., Serke S., Huhn D. (1995) Autografting with blood progenitor cells: predictive value of preapheresis blood cell counts on progenitor cell harvest and correlation of the reinfused cell dose with hematopoietic reconstitution. *Ann. Hematol.* 71:227-234.

Thurner B., Röder C., Dieckmann D., Heuer M., Kruse M., Glaser A., Keikavoussi P., Kämpgen E., Bender A., Schuler G. (1999) Generation of large numbers of fully mature and stable dendritic cells from leukapheresis products for clinical application. J. Immunol. Methods. 223: 1 - 15.

Zingsem J., Weisbach V., Zimmermann R., Greil J., Beck J.D., Neidhardt B., Eckstein R. (1996) Stem cell separation in paediatric patients. *Transfus. Sci.* 17:607-610.

Zingsem J., Kampe D., Kunhardt O., Weisbach V., Zimmermann R., Schwella N., Eckstein R. (1996) Möglichkeiten und Grenzen der Zellseparation bei der Gewinnung hämatopoietischer Progenitor- und Stammzellen. *J. Lab. Med.* 20:231-234.

Zingsem J, Weisbach V, Zimmermann R, Glaser A, Greil J, Beck JD, Neidhardt B, Eckstein B (1996): Separation of peripheral blood derived stem cells in children. *Bone Marrow Transplant.* 18 Suppl 1:S15-16.

Zingsem J, Weisbach V, Zimmermann R, Zeiler T, Serke S, Eckstein R (1996): Gewinnung hämopoietischer Stammzellen. *Clin. Lab.* 42:49-56.

Zingsem J, Eckstein R (1997): Preparation of Stem Cell Concentrates. *Clin. Lab.* 43:452-458.

## Apheresetechniken zur Gewinnung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate

Die Gewinnung von mit Thrombozyten angereichertem Plasma mit Hilfe von Zellseparatoren, die große Volumina von Spenderblut prozessieren, ist zu einem Standardverfahren geworden. Die resultierenden Thrombozytapheresekonzentrate enthalten bei den klassischen Separationsverfahren jedoch erhebliche Mengen kontaminierender Leukozyten. Die Transfusion dieser Leukozyten im Rahmen der Thrombozytentransfusion ist für eine Reihe unerwünschter transfusionsassoziierter Nebenwirkungen verantwortlich. Im Vordergrund stehen die Übertragung des Cytomegalievirus, die Immunisierung der Thrombozytenempfänger gegen HLA-Merkmale und andere leukozytäre Antigene sowie die Freisetzung von Zytokinen während der Lagerung. Als klinische Konsequenz können fieberhafte Transfusionsreaktionen auftreten oder es kann sich ein thrombozytenrefraktärer Zustand entwickeln, bei dem Thrombozytentransfusionen nicht mehr zu einem adäquaten Transfusionserfolg führen. Die leukozytendepletierende Filtration von zellulären Blutprodukten ist eine Möglichkeit, die kontaminierenden Leukozyten zu entfernen. Sie führt allerdings auch zu einem filtrationsbedingten Thrombozytenverlust in einer Größenordnung von etwa 20% und erhöht so den Transfusionsbedarf. Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie ist deshalb die Gewinnung extrem leukozytenarmer Thrombozytapheresekonzentrate durch verbesserte Apheresetechniken, die eine zusätzliche Filtration der Präparate überflüssig machen. Koordiniert werden die Aktivitäten von **Dr. Jürgen Zingsem**, der gemeinsam mit **Dr. Volker**

**Weisbach, Dr. Robert Zimmermann** und **Dr. Anke Glaser** geeignete Verfahren durchführt. Die Projektgruppe bearbeitet die Verbesserung von Zellseparationsverfahren zur Thrombozytengewinnung und von Verfahren zur Qualitätskontrolle von Thrombozytapheresekonzentraten.

## Preparation of extremely white cell-reduced platelet concentrates by apheresis

Platelet apheresis processing large blood volumes to produce platelet-enriched plasma has become a standard procedure. Usually, platelet concentrates collected by apheresis are contaminated by large amounts of white cells. Contamination of platelet concentrates with white cells may cause typical secondary effects associated with blood transfusion as cytomegalovirus transmission, immunization to HLA class I antigens and other antigens of white cells and secretion of cytokines during storage. As a consequence, febrile reactions or platelet refractoriness may develop. White cell-depletion of cellular blood components by filtration is a common strategy to avoid these side effects. However, this procedure unavoidably leads to a loss of up to 20 percent of platelets raising the overall need of platelet transfusions. Therefore, a major research focus is the preparation of extremely white cell-poor platelet concentrates making additional filtration unnecessary (**Dr. Jürgen Zingsem, Dr. Volker Weisbach, Dr. Robert Zimmermann** and **Dr. Anke Glaser**). Apheresis procedures were developed for producing concentrates with standardized platelet content but containing almost no residual white cells. Another research interest is the evaluation of quality control-procedures detecting very low white cell-contaminations of cellular blood components.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Jean-Jacques Fournel, Dr. Jean-Louis Beaumont, Secteur-d´Hémobologie-Transfusion de Paris Centre, France

Dr. Ludo Muylle, Dr. Martine Baeten, Bloedtransfusiecentrum Antwerpen, Rode Kruis

Vlaanderen, Edegem, Belgium

Geert van Waeg, Cobe BCT, Zaventem, Belgium

Dr. D.A. Jones, NBS Trent Centre, Sheffield, UK

Dr. R. Verheyden, Bloedtransfusiecentrum Leuven, University Leuven, Belgium

Dr. P. Drillat, ETS de l`Isere et de la Savoie, La Tronche, France

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Böck M., Groh J., Glaser A., Storck K., Kratzer M.A.A., Heim M.U. (1995) Quality control of Platelet concentrates by the Thrombostat 4000. *Semin. Thromb. Hemost.* 21, Suppl 2:91-95.

Fournel J.J., Zingsem J., Riggert J., Muylle L., Müller N., Köhler M., Beaumont J.L., Baeten M., Eckstein R., van Waeg G. (1997) A multicenter evaluation of the routine use of a new white cell-reduction apheresis system for collection of platelets. *Transfusion* 37:487-492.

Weisbach V., Putzo A., Zingsem J., Riewald M., Zimmermann R., Eckstein R., Riess H. (1997) Leukocyte Depletion and Storage of Single-Donor Platelet Concentrates. *Vox. Sang.* 72:20-25 .

Zingsem J., Zimmermann R., Weisbach V., Glaser A., van Waeg G., Eckstein R. (1997) Comparison of COBE white cell-reduction and standard plateletpheresis protocols in the same donor. *Transfusion* 37:1045-1049.

Zingsem J., Glaser A., Weisbach V., Zimmermann R., Neidhardt B., vanWaeg G., Eckstein R. (1998) Evaluation of a platelet apheresis technique for the preparation of leukocyte-reduced platelet concentrates. *Vox. Sang.* 74:189-192.

## Bedeutung des Eisenhaushalts für die präoperative Eigenblutspende

Die verstärkte Beachtung der Risiken der homologen Transfusion, insbesondere der Posttransfusions-Hepatitis und der HIV-Infektion, haben die autologe Transfusion zum medizinischen Standard werden lassen. Die begrenzte Haltbarkeit bei Flüssiglagerung der Erythrozytenkonzentrate läßt nur eine 5 bis 6 Wochen dauernde präoperative autologe Spendephase zu. Daraus resultiert, dass viele Patienten wegen zu niedriger initialer Hämoglobinwerte und/oder schwacher Hämoglobinregeneration in der genannten kurzen Zeit nicht in der Lage sind, die erforderlichen Eigenblutmengen zu spenden und zudem mehr oder weniger stark anämisiert in die Operation gehen. Zudem kommt es wohl wegen der durch die präoperative Eigenblutspende erfolgten Depletion der Eisenspeicher zu einer verzögerten postoperativen Hämoglobinregeneration bei Eigenblutspendern. Der klinische Nutzen einer Eisensubstitution während der präoperativen Eigenblutspende ist bisher unbewiesen. Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie ist deshalb die klinische Prüfung von verschiedenen Eisensubstitutionsschemata gegen Kontrollgruppen sowie die Prüfung einer ergänzenden Erythropoetinbehandlung. Koordiniert werden die Aktivitäten von **Dr. Volker Weisbach**, der gemeinsam mit **Dr. Anke Glaser**, **Dr. Jürgen Zingsem** und **Dr. Robert Zimmermann** und in Zusammenarbeit mit der Änästhesiologischen Klinik im Waldkrankenhaus St. Marien in Erlangen klinische Prüfungen durchführt. Die Projektgruppe untersucht verschiedene Eisensubstitutionsschemata und führt Untersuchungen zu lagerungsbedingten Veränderungen in Erythozytenkonzentraten von Fremd- und Eigenblutspendern durch.

## The role of iron stores in autologous blood donation

When regarding transfusion therapy, the overriding concern of patients and the authorities is that infectious agents as hepatitis viruses or HIV may be transmitted. Thereby, autologous blood donation has become a standard procedure. The maximal period of storage of red blood cells is limited. Therefore, autologous blood donation has to be performed during the last 5 to 6 weeks preceding elective surgical procedures. Many patients are unable to donate the needed number of autologous blood components during this short period of time because of low initial hemoglobin values or inadequate hemoglobin regeneration. Additionally, preoperative blood donation may empty iron stores causing delayed

postoperative hemoglobin regeneration. The benefit of iron supplementation accompanying preoperative autologous blood donation is unproven. Therefore, a research focus is the performance of clinical trials investigating different iron supplementation protocols and the usefulness of additional application of erythropoetin (**Dr. Volker Weisbach, Dr. Anke Glaser, Dr. Jürgen Zingsem, Dr. Robert Zimmermann**). Another research interest is the effect of storage to autologous and homologous red blood cells.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Eckstein R, Weisbach V (1996): Mindestvoraussetzungen und Qualitätssicherung bei der präoperativen Eigenblutspende. In: Mempel W, Mempel M, Schwarzfischer G, Endres W (Hrsg): *Eigenbluttransfusion aus heutiger Sicht.* Hämatologie. München, Sympomed, vol 5:155-166.

Weisbach V, Lauer G, Zingsem J, Neidhardt B, Zimmermann R, Weseloh G, Eckstein R (1995): Intensivierte präoperative Eigenblutspende bei einem Patienten mit mehreren erythrozytären Alloantikörpern und schwerer Hämophilie A. *Infusionsther. Transfusionsmed.* 22 (suppl):150-152.

Weisbach V, Eckstein R (1996): Der Eisenhaushalt bei der präoperativen Eigenblutspende. *Infusionsther. Transfusionsmed.* 23:161-170.

Weisbach V, Eckstein R (1997): Die Bedeutung der Qualität von Vollblut und Erythrozytenkonzentraten für die Eigenbluttransfusion - Bemerkungen zur Arbeit von R. Karger und V. Kretschmer. *Anästhesist* 46:459-461.

Weisbach V., Eckstein R. (1998) Die Bedeutung der Qualität von Vollblut und Erythrozytenkonzentraten für die Eigenbluttransfusion - Erwiderung auf die Stellungnahme von A. Lorentz et al (Leserbrief). Anaesthesist 47: 72 - 73.

Weisbach V., Lauer G., Zingsem J., Neidhardt B., Zimmermann R., Weseloh G., Eckstein R. (1996) Intensivierte präoperative Eigenblutspende bei einem Patienten mit mehreren erythrozytären Alloantikörpern und schwerer Hämophilie A. In: Mempel W., Mempel M., Schwarzfischer G., Endres W. (Hrsg): *Eigenbluttransfusion aus heutiger Sicht.* Hämatologie. München, Sympomed, vol 5:239-242.

Weisbach V., Wanke C., Zingsem J., Zimmermann R., Eckstein R. Cytokine generation in whole blood, leukocyte depleted and temporarily warmed red blood cell concentrates. *Vox Sang. (in press)*

Weisbach V., Skoda P., Rippel R., Lauer G., Glaser A., Zingsem J., Zimmermann R., Eckstein R. Oral or Intravenous Iron as Adjuvant Treatment for Autologous Blood Donation in Elective Surgery: a Randomized Controlled Study. *Transfusion* (in press)

Weisbach V., Friedlein H., Glaser A., Zingsem J., Zimmermann R., Eckstein R. The influence of automated plateletapheresis on systemic levels of hematopoietic growth factors. *Transfusion* (in press)

## Kliniknahe Forschung zur hämotherapeutischen Versorgung

Obwohl die Hämotherapie für zahlreiche moderne Therapieverfahren, u.a in den operativen Fächern und in der Hämatoonkologie, von zentraler Bedeutung ist, liegen keine Untersuchungen zur Assoziation des Verbrauchs verschiedener Blutprodukte mit den Diagnosen der Empfänger vor. Forschungsschwerpunkt der Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie ist deshalb die Ermittlung diagnosebezogener Daten zum Einsatz verschiedener Blutprodukte in der klinischen Hämotherapie. Koordiniert werden die Aktivitäten von **Dr. Robert Zimmermann**. Die Untersuchungen lieferten zum ersten Mal klinische Daten zu den Diagnosen von Thrombozyten- und Plasmaempfängern.
Weitere Forschungsfelder sind die Infektionsepidemiologie wesentlicher transfusionassoziierter Virusinfektionen bei Fremd- und Eigenblutspendern, die klinische Bedeutung der bakteriellen Kontamination von Stammzellpräparaten in der autologen Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation sowie die Untersuchung erythrozytärer Alloantikörper.

## Clinical research related to hemotherapy

Transfusion of blood components is an essential part of supportive care in many therapeutic protocols. This is the case in many surgical procedures as well as in the treatment of malignant diseases. However, there are almost no actual studies of blood usage with respect to the recipients diagnoses. Therefore, a major research interest is diagnosis-related usage of different blood components (**Dr. Robert Zimmermann**). For the first time, these studies provided information on diagnoses of the recipients of platelets and fresh frozen plasma, respectively.
Other research interests are the incidence of transfusion-associated viral infections, clinical sequelae of bacterial contaminations of concentrates of progenitor cells obtained from bone marrow or blood and the investigation of antibodies against red blood cell antigens.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Eckstein R., Zimmermann R. (1998) Fortbildung für Fachärzte für Transfusionsmedizin. *Clin. Lab.* 44: 89 - 90.

Schwella N., Zimmermann R., Heuft HG., Blasczyk R., Beyer J., Rick O., Kreißig K., Zingsem J., Eckstein R., Siegert W. (1994) Microbiologic contamination of peripheral blood progenitor cell autografts. *Vox Sang.* 67:32-35.

Schwella N., Rick O., Heuft HG., Miksits K., Zimmermann R., Zingsem J., Eckstein R., Huhn D. (1998) Bacterial contamination of autologous bone marrow: reinfusion of culture-positive grafts does not result in clinical sequelae during the posttransplantation course. *Vox Sang.* 74:88-94.

Weisbach V., Eckstein R. (1996) Erythrozytäre Alloantikörper - Nachweis und klinische Bedeutung. *MTA* 11:612-618.

Zimmermann R. (1996) Aktuelle Daten zur HIV- und Hepatitissicherheit verfügbarer Blutprodukte. *Der Kassenarzt* 20:39- 44.

Zimmermann R., Weisbach V., Wittmann G., Zingsem J., Neidhardt B., Eckstein R. (1996) Erweiterte infektionsserologische Testung von Eigenblutspendern: Ein Erfahrungsbericht. *Beitr. Infusionsther. Transfusionsmed.* 33:196-200.

Zimmermann R., Glaser A., Eckstein R. (1996) Hepatitis virus infections in spouses of blood donors. *Vox Sang.* 71:189-190.

Zimmermann R., Weisbach V., Zingsem J., Glaser A., Eckstein R. (1997) Concomitant alloanti-Jk$^a$ in a patient with an IgA autoantibody. *Vox Sang.* 73:259.

Zimmermann R., Büscher M., Linhardt C., Handtrack D., Zingsem J., Weisbach V., Eckstein R. (1997) A survey of blood component use in a German university hospital. *Transfusion* 37:1075-1083.

Zimmermann R., Handtrack D., Zingsem J., Weisbach V., Neidhardt B., Glaser A., Eckstein R. (1998) A survey of blood utilization in children and adolescents in a German university hospital. *Transfus. Med.* 8: 185 - 194.

Zimmermann R., Linhardt C., Weisbach V., Büscher M., Zingsem J., Eckstein R. An analysis of errors in blood component transfusion records with regard to quality improvement of data acquisiton and to the performance of lookback and traceback procedures. *Transfusion* (in press)

Zimmermann R., Wittmann G., Zingsem J., Blasczyk R., Weisbach V., Eckstein R. Antibodies toward private and public class I HLA epitopes in platelet recipients. *Transfusion* (in press)

## Anhang / Appendix

### Personalia

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Dr. Volker Weisbach, Anerkennung als Facharzt für Transfusionsmedizin (20.3.1996)

Dr. Robert Zimmermann, Anerkennung als Facharzt für Transfusionsmedizin (13.5.1997)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. Jürgen Zingsem
Verleihung des Högman-Preises der European Society of Haemapheresis (16.9.1997)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Reinhold Eckstein
Schriftführer der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI)
Beisitzer im Vorstand des Berufsverbandes Deutscher Transfusionsmediziner (BDT)
Facharztprüfer und Fachberater der Bayerischen Landesärztekammer
Ermächtigung zur vollen Weiterbildung im Fach Transfusionsmedizin und für die Zusatzbezeichnung Bluttransfusionswesen

Lehrbücher:
Eckstein R (1996): Immunmodulatorische Wirkung von Bluttransfusionen bei Organtransplantationen und in der Onkologie. In: Mueller-Eckhardt C (Hrsg.): Transfusionsmedizin. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2. Auflage.
Eckstein R (1997): Immunhämatologie und Transfusionsmedizin. G. Fischer Verlag, Stuttgart, 3. Auflage.

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Transfusionsmedizinische Fortbildung für Anästhesisten der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI).

Further education in transfusion medicine for anaesthesiologists, performed by the German Society of Transfusion Medicine and Immunohaematolgy (DGTI) and the German Society of Anaesthesiology and Intensive Medicine (DGAI).

Immunhämatologische Fortbildungsveranstaltung für Medizinisch-technische Assistenten in der Medizin.

Further education in immunohaematology for technical assistants in medicine.

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regionaler Arbeitskreis Hämotherapie

Regional working group on haemotherapy

Die überregionalen und regionalen Fortbildungsveranstaltungen finden einmal jährlich statt. Programmankündigungen werden ca. drei Wochen vor der Veranstaltung verschickt.

# Urologische Klinik mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Urologie

## Urological Department and Policlinic
## Chair for Urology

**Krankenhausstr. 12, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33282**
**Fax: ++499131/85-34851**
**E-Mail: vorstand@uro.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr. med. Wolfgang Schafhauser Priv. Doz**
**Tel.: ++499131/85-39144,**
**Fax: ++499131/85-34851**
**E-Mail: schafhauser@uro.med.uni-erlangen.de**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Schrott, Karl-Michael<br>*Direktor der Klinik, Ordinarius* | Prof. Dr. med. | | 33282 o. 822-178 |
| Schott, Günther | Prof. Dr. med. | | 33004 |
| Kühn, Reinhard | Priv. Doz. Dr. med. | | 39144 o. 822-176 |
| Rösch, Wolfgang | Priv. Doz. Dr. med. | | 33004 |
| Schafhauser Wolfgang | Priv. Doz. Dr. med. | | 39144 o. 822-176 |

## Forschungsschwerpunkte

Cancerologie
- Tierexperimentelle Studien zur kastrationsfreien Therapie und zur optimierten maximalen Androgenblockade humaner hormonabhängiger Prostatakarzinomlinien mit neuen 5-Alpha-Reduktasehemmern, dem neuen Topoisomerase-I-Hemmer Topotecan sowie Studien zur Generierung und dem Studium humaner urologischer Tumorzell-Linien auf der Nacktmaus
- Flowzytometrische DNA-Analysen von urologischen Karzinomen
- Die Bedeutung von Tumorsuppressor-Genen P 53 und P 21 beim Blasenkarzinom
- Studien zum Nachweis einer minimalen Tumorzelldissemination im Knochenmark

Steintherapie
- In vitro-Studie klinische Studie zur Therapie von Harnsteinen mit Neodym-YAG-Laser

Kinderurologie
- Innervation der Blase bei kongenitalen Blasenanomalien
- Retrospektive Studien bei Kindern mit gravierender infravesikaler Obstruktion

Transplantationsmedizin
- Prospektive Erlanger Studie über das Verhalten des kortikalen Gewebesauerstoffpartialdrucks während der Reperfusionsphase nach Nierentransplantation unter dem Einfluss von Calciumantagonisten
- Prä- bzw. intraoperatives Monitoring zur Beurteilung der Organqualität mittels Ionenaktivitätsmessungen im Intestitium
- Footprints des oxydativen Stresses nach renaler Ischämie-Reperfusion
- Retrospektive Morbiditätsstudien bei Nierentransplantation sowie die Erarbeitung von Risikofaktoren

Klinikorganisation
- Projekte zum Einsatz modernen Datenverarbeitung in der Urologie mit Entwicklung eigener netzwerkfähiger PC-Programme für Klinikorganisation, medizinische Leistungserfassung und zur Tumornachsorge.

## Tierexperimentelles Forschungslabor; humane Tumorzell-Linien auf der thymusablastischen Nacktmaus

An der Urologischen Klinik existiert seit 1981 ein weltweit einmaliges ideales humanes Prostatakarzinom-Nacktmausmodell und wird seither zu zahlreichen, international bedeutenden Untersuchungen verwendet. Zweck sind tierexperimentelle Studien humaner urologischer Tumorzell-Linien auf der Nacktmaus. Hierbei stehen vor allem tierexperimentelle Studien zur kastrationsfreien Therapie und zur optimierten maximalen Androgenblockade humaner, hormonabhängiger Prostatakarzinomlinien mit neuen 5-Alpha-Redukatasehemmern im Vordergrund. Zusätzlich laufen tierexperimentelle Studien zur Chemotherapie humaner Prostatakarzinomlinien mit dem neuen Topoisomerase-I-Hemmer Topotecan. Wissenschaftlich betreut und geleitet werden diese Studien durch *Dr. Wolfgang Schafhauser*.

## Durchflusszytometrische DNA-Analysen von Nierenzellkarzinomen

Zielsetzung ist die Definition von Risikogruppen für ein Rezidiv der Tumorerkrankung. Hierbei dient ein Vergleich der TNM-Klassifikation mit den flowzytometrischen Resultaten. Grundlage sind kurativ operierte Patienten mit Nierenzellkarzinom der postoperativen Klassifikation pT 2/3, G 2, wobei ein prospektiver Arm von etwa 100 Patienten ab 1994 sowie ein retrospektiver Arm von etwa 200 Patienten von 1980 bis 1990 zu Grunde liegt. Das schockgefrorene Gewebematerial wird nach der Vindelov-Methode aufgearbeitet und die mit Propidiumjodid gefärbten Kerne nach klonalem Aufbau sowie dem Proliferationsverhalten untersucht. Paraffinblöcke aus der Pathologie werden nach der modifizierten Hedley-Methode aufgearbeitet und die Kernsuspension nach klonalem Aufbau untersucht. Die Nachbeobachtung findet zunächst über das Tumorzentrum sowie durch eigene Follow-up-Studien statt. Leitung der Studie: *Dr. Thomas Liedl*

## Prädiktive Bedeutung des P 53-MIB- und Apoptose-Index für das Therapieansprechen von Harnblasenkarzinomen auf simultane Radiochemotherapie.

Typ der Arbeit:
Retrospektive Analyse anhand immunhistochemisch gefärbter Präparate aus eigenem Patientengut.
Im Rahmen dieses Forschungsbereiches wird an immunhistochemisch gefärbten Schnittpräparaten muskelinvasiver Blasentumoren der P 53-, der MIB- und der Apoptose-Index bestimmt. Es werden insbesondere die prätherapeutischen Indices in Korrelation mit dem Ansprechen des Tumors auf eine simultane Radiochemotherapie (als komplette Remission definiert) untersucht. Hierbei kann bisher dargestellt werden, dass Patienten mit hohem Proliferations-Index und Apoptose-Index signifikant häufiger eine komplette Remission zeigen, als solche mit niedrigem Indices. Der P 53-Status hatte bislang keinen signifikanten Einfluss auf das Therapieansprechen.
Die radikale Zystektomie gilt beim muskelinvasiven Harnblasenkarzinom als Standardtherapie. Als alternative Behandlungsmethode wird jedoch zunehmend der Organerhalt durch TUR und simultane Radiochemotherapie angestrebt, die bei ca. 70 % der Patienten ein langfristiges Überleben ohne Verlust der Blase ermöglicht. Die Überlebensraten sind denen nach primär radikaler Operation vergleichbar. Die Salvage-Zystektomie beschränkt sich dabei auf Patienten, bei denen durch die Radiochemotherapie keine komplette Remission erzielt werden kann. Von herausragender klinischer Bedeutung ist es, bereits prätherapeutisch Tumorcharakteristika zu identifizieren, die das Ansprechen auf eine RCT vorhersagen könnten. In Zusammenarbeit mit der *Strahlentherapeutischen Klinik* unserer Universität wurden in den vergangenen 10 Jahren ca. 350 Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom nach einem organerhaltenden Therapiekonzept behandelt. Ziel des Forschungsvorhabens ist es, an dem mit Paraffin eingebetteten Tumormaterial mögliche prädiktive und prognostische Marker (MIB-I, spontane Apoptose, P 53, Bcl-II, TNF-Alpha, TGF-Beta) zu untersuchen. Parallel zur retrospektiven Analyse sollen diese biologischen Marker prospektiv an Patienten mit muskelinvasivem Harnblasenkarzinom evaluiert werden. Dabei könnte ein Prädiktionsmodell entworfen werden, das unter Einbeziehung klinischer und tumorbiologischer Faktoren eine individuelle Selektion der Patienten für die geeignetste Therapieoption erlaubt.
Die großen Fallgruppen der mitteldifferenzierten Tumoren lassen sich durch eine flowzytometrische Routineanalyse in klinisch relevante Subgruppen einteilen. Patienten mit tri- und hypertetraploiden Tumoren würden von einer adjuvanten Immunchemotherapie profitieren. Betreuer dieser Studie sind *Dr. Thomas Liedl sowie Dr. Elsässer*.

## Etablierung und Standardisierung einer quantitativen RT-PCR zum Nachweis einer minimalen Tumorzelldissemination im Knochenmark von Patienten mit Magen-Pankreas-Urothel- und colorektalen Karzinomen

Gemeinsame Studie mit dem Pathologischen Institut unserer Universität. Ansprechpartner sind von Seiten des Pathologischen Institutes *Prof. Dr. T. Papadopoulos*, von Seiten der Chirurgischen Klinik *Prof. Dr. W. Hohenberger* und von Seiten der Urologischen Klinik *Priv. Doz. Dr. R. Kühn*.
Zahlreiche Untersuchungen an unterschiedlichen Tumortypen belegen, dass der immunzytologische Nachweis einer

minimalen Tumorzelldissemination im Knochenmark einen negativen prognostischen Faktor sowie für das rezidivfreie Intervall als auch für das Überleben darstellt. Inwieweit es sich hierbei um einen unabhängigen prognostischen Parameter handelt, scheint vom Karzinomtyp abhängig zu sein und wird in verschiedenen Studien unterschiedlich beurteilt. Für folgende klinische Fragestellungen kann der Einsatz dieser Untersuchungsmethode potentiell von Vorteil sein.

1. Stratifizierung des Risikos von Patienten mit niedrigen TNM-Stadien.
2. Einsatz der Untersuchungsmethode als Kriterium für den Einsatz einer neoadjuvanten oder adjuvanten mono- bzw. multimodalen Therapie.
3. Eine weitere wichtige Fragestellung betrifft inwieweit die Quantität der nachgewiesenen Tumorzellen bezüglich der Prognose und als Parameter für die Entscheidung bezüglich des Einsetzens einer neoadjuvanten Therapie von Bedeutung ist.

Ziele dieser Studie sind:

1. Optimierung und Standardisierung einer fluometrischen semiquantitativen "real time" RT-PCR für eine Reihe von in Frage kommenden Genprodukten unter Anwendung des Sequenz-Detection-Systems 7700.
2. Durchführung einer vergleichenden klinischen Studie bei Patienten mit colorektalen, Magen-, Pankreas- und Urothelkarzinomen zur Überprüfung der klinischen Wertigkeit und prognostischen Aussagekraft einer durch die semiquantitativen RT-PCR festgestellten minimalen Tumordissemination. Hier liegt die Einbindung der Urologischen Klinik in das Forschungsvorhaben.
3. Direkter Vergleich der quantitativen Ergebnisse mit den quantitativen Ergebnissen aus der konventionellen immunzytologischen Untersuchung.

## In vitro-Effektivitätsstudie eines neuen Neodym-YAG-Lasers in der Lithotripsie von Steinen des Harntraktes

Anhand humaner Harnsteine wird die Effektivität eines neuartigen Neodym-YAG-Laserkonzeptes im Hinblick auf seine klinische Anwendbarkeit geprüft. Es handelt sich hierbei um einen kostengünstigen, kurzgepulsten, passiv gütegeschalteten und frequenzverdoppelten Neodym-YAG-Doppelpulslaser. Da das System in den bisherigen Versuchen eine hohe in vitro-Effektivität aufwies (100 %), ist es momentan Gegenstand einer klinischen Studie an unserer Klinik.
Es handelt sich um ein neuartiges, bisher in der Urologie noch nicht eingesetztes, gepulstes Festkörperlasersystem zur Fragmentierung von Gallensteinen, Speichelsteinen und Steinen des Harntraktes. Entsprechend erfolgt die Studie in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik I und hier speziell mit *Herrn Priv. Doz. Dr. Hochberger*. Im Mittelpunkt der präklinischen Studie steht die Beurteilung des Systems hinsichtlich seiner Effektivität in der Lithotripsie von Steinen und einer möglichen klinischen Anwendbarkeit.
Bisherige Ergebnisse:
Alle 61 untersuchten Steine oder Steinkonkremente konnten erfolgreich in spontan abgangsfähige Partikel desintegriert werden. Bei einem durchschnittlichen Steingewicht von 78,49 mg und einer durchschnittlichen maximalen Steingröße von 0,62 cm wurden hierfür im Mittel 1491 Impulse bei einer mittleren Netto-Applikationszeit von 2,49 min benötigt. Der Laser verfügt über ein minimales Gewebeschädigungspotential.
Das erprobte Lasersystem kann aufgrund seiner hohen Fragmentationseffektivität bislang klar überzeugen. Hoher Sicherheitsstandard, große Mobilität, vergleichsweise niedrige Anschaffungskosten und einfache Handhabung zeichnen das Gerät zusätzlich aus. Betreuer der Studien: Priv. Doz. Dr. Wolfgang Schafhauser.

## Studien zur Bestimmung von Organfunktion und Organqualität am Beispiel der Nierentransplantation

Der Erfolg der Organtransplantation hängt unter anderem von der Konservierungsqualität des zu transplantierenden Organes ab. Das Transplantatversagen nach Wiederanschluss des Organs äußerst sich am häufigsten als verzögerte Funktionsaufnahme, bei der die Dialyse noch zeitlich begrenzt erforderlich ist. Als Hauptfaktor für das akute Transplantatversagen muss eine ischämische Zellschädigung angesehen werden, die in der Reperfusionsphase nach Nierentransplantation zur Störung der Mikrozirkulation führt. Ein erhöhter Kalzium-Influx übt einen deletären Einfluss auf die ischämisch vorgeschädigte Gefäßmuskelzelle aus. Die wichtigsten Maßnahmen zur Prävention des akuten Transplantatversagens bestehen in der hypothermen Organpräservation, sowie in der Verkürzung von Ischämiezeiten. Aber auch auf verschiedenen medikamentösen Wegen wird versucht eine Organprotektion zu erreichen, um das akute Transplantatversagen zu verhindern bzw. seine Inzidenz zu reduzieren. Wertvoll sind objektive Messmethoden zur Beurteilung der Organqualität bei Entnahme bzw. vor Transplantation. In einer prospektiven Studie wurde bereits seit 1990 ein Organmonitoring zur Beurteilung der Organqualität bei der Nierenentnahme bzw. Nierentransplantation mittels $PO_2$-Polarographie durchgeführt. Gleichzeitig wurden medikamentöse Ansätze zur Verbesserung der Organqualität z.B. durch die Applikation von Kalziumantagonisten belegt (Prof. Dr. G. Schott 1992). Anschließend wurde ein Messsystem zur Bestimmung der Organfunktion und Organqualität im Sinne einer prospektiven Studie eingesetzt (Medimon-Organ-Monitoring-System). Hierdurch konnte auf der Basis der Bestimmung der interstitiellen Ionenaktivitäten ein nicht invasives System zur Bestimmung der Ionenaktivitäten auf Organoberflächen und in Flüssigkeiten mit integrierter Referenz- und Temperaturerfassung zur Anwendung kommen. Mit Hilfe dieses neuen

Messverfahrens kann im Sinne eines Online-Monitoring die Konservierungsqualität eines Organes beurteilt werden. Das Messverfahren beruht auf dem Prinzip, der Elektrolytverschiebungen im Blut oder auf Zelloberflächen als Indikatoren von physiologischen und pathophysiologischen Vorgängen. Entsprechend dieser Theorie kann eine schnelle, homogene Äquilibrierung des Extrazellulärraumes mit der jeweiligen protektiven Lösung der Qualität nahezu gleichgesetzt werden. Da gerade Kalium und Protonen ultrakurz auf sauerstoffabhängige Veränderungen in der Zellleistung reagieren, ist deren Bestimmung im Gewebe selbst von überragender Aussagekraft für die Funktionstüchtigkeit eines Organsystems, welches akuten Durchblutungsveränderungen (Transplantation) ausgesetzt ist. Weiterhin ist es möglich, die während der Ischämie auftretende Gewebeazidose zu erfassen. Zur Prüfung der Relevanz des ionenselektiven Messsystems im Hinblick auf die Organqualität bei der allogenen Nierentransplantation wurde eine prospektive Studie angesetzt. Hierbei wurden Messungen vor Explantation, bei Perfusion, vor Konservierung, nach Konservierung sowie bei Rezirkulation und nach Rezirkulation durchgeführt. Betreuer dieser Studie ist Prof. Dr. Günter Schott.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Abendroth D., P.G. Fenslein, T. Reck, W. Land (1993): Comparision of clinical and experimental data in kidney and liver transplantation by ionselectiv measurements. Z. Gastroent. 31: 354

Epstein M. (1991): Dilthiazem and Renal Hemodynamics: Implications for Renal Protection. J. Cardiovasc. Pharmacol. 18: 21-25

Fenslein P.G., D. Abendroth, M. Schilling, M. Schaidt, W. Land: Biochemical multisensor-element for exstimation of organ viability (1991). Transplantation Proc. 23: 1302-1303

Kessler M., Lübbers D.W. (1966): Aufbau und Anwendungsmöglichkeiten verschiedener $PO_2$-Elektroden. Pflügers Arch. Eur. J. Physiol. 291: 82

Lübbers D.W. (1977): Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des $PO_2$-Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organs. Pract. Anästh. 12: 184-193

Neumayer H.H., Kunzendorf U. (1991): Renal Protection with Calcium-Antagonists. J. Cardiovasc. Pharmacol. 18

Neumayer H.H., Schreiber M., Wagner K. (1989): Prevention of Delate Graph Function by Dilthiazem and Iloprost. Transplant. Proc. 21: 1221-1224

Neumayer H.H., Wagner K. (1987): Calcium-Antagonisten und Gewebeprotektion. Intensiv Med. 24: 149-162

Schott G. u. Th. Pröm (1994): Intraoperative kortikale $PO_2$-Messungen bei Nierentransplantation. Einfluss des Calcium-Antagonisten Dilthiazem. Urologe [A] 33: 415-421

Schott G., W. Rösch, H. Ruder, K.M. Schrott (1992): Ergebnisse der Nierentransplantation im Kindesalter - Eine retrospektive Studie über 10 Jahre aus kinderurologischer Sicht. Z. Transplantationsmed. 4: 7-8

Wagner K., Neumayer H.H. (1988): Kalziumantagonismus und akutes Nierenversagen. Schattauer, Stuttgart, New York

## Morphologische und funktionelle Untersuchungen zur Innovation der Blasenwand bei Epispadie-Ekstrophie-Komplex

Die Blasenekstrophie gilt als die gravierendste Form des sog. Mittellinien-Missbildungskomplexes. In der Literatur wurde bislang eine primär neurogene Funktion der Blasenwand beim Epispadie-Ekstrophie-Komplex postuliert. Günstige klinische Verläufe und urodynamische Nachuntersuchungen unserer hauseigenen einaktigen Blasenrekonstruktionen, die in Modifikation seit 1976 durchgeführt werden, zeigen jedoch bei unseren Kindern bislang keinen Hinweis auf eine generelle Fehlinnervation.
Zur Klärung der bislang unbekannten Innervationsmuster der Blase beim Epispadie-Ekstrophie-Komplex wurde das Verteilungsmuster wichtiger Neuropeptide und Neuromarker (unter anderem PGP 9.5, VIP, NPY, SP, CGRP, NADPHd bzw. NOS) mittels indirekter Immunhistochemie bzw. Histochemie untersucht. Diese Befunde werden mit identisch aufbereiteten Präparaten gesunder Kinderblasen verglichen. Zudem wird nach Erfolg der Rekonstruktion bei den Patienten eine umfangreiche urodynamische Befunderhebung durchgeführt. Publizierte Studien anderer Arbeitsgruppen zum Innovationsmuster beim Epispadie-Ekstrophie-Komplex liegen bislang nicht vor. Das unbestätigte Postulat der generellen neurogenen Funktionsstörung bei Epispadie und klassischer Blasenekstrophie konnte bislang mit unseren Untersuchungen keinesfalls bestätigt werden sondern wurde aufgrund der bisherigen Ergebnisse widerlegt. Die pathomorphologischen Veränderungen bei mehrfach frustran voroperierten klassischen Ekstrophien scheinen dagegen ausschließlich sekundär bedingt zu sein. Bei den sog. Übergangsformen und den kloakalen Ekstrophien bestehen dagegen eindeutig primäre Innervationsdefekte. Entsprechend bleibt die Prognose im Hinblick auf die spätere Blasenfunktion nach Rekonstruktionsversuchen bei diesen Kindern ungewiss. Die Untersuchungen wersen von Priv. Doz. *Dr. W, Rösch* geleitet und erfolgen in direkter Zusammenarbeit mit dem Anatomischen Intitut I unserer Universität *Herrn Prof. Dr. W.L. Neuhuber.*

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Habilitationen**

Urologische Klinik mit Poliklinik,

Habilitationsverfahren Dr. med. Wolfgang Schafhauser

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Rösch W.

Liedl Th.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Flowzytometrisches Messgerät

Doppelpuls-Neodym-YAG-Laser

Medimon-Organ-Monitoring-System

# Klinik für Anästhesiologie
# Lehrstuhl für Anästhesiologie

## Department for Anaesthesiology
## Chair for Anaesthesiology

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. Dr. Helmut Schwilden**
**Tel.: ++499131/8539150**
**Fax: ++499131/8539161**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Schüttler, Jürgen<br>*(Leiter der Institution / Chairman of the Department)* | Prof. Dr. med. | schuettler | Off. 33676 |
| Schwilden, Helmut | Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. | schwilden | Off. 39150 |
| Braun, Günther | Priv.-Doz. Dr. med. | braun | Off. 33678 |
| Dinkel, Michael | Priv.-Doz. Dr. med. | dinkel | Off. 39159 |
| Hering, Werner | Priv.-Doz. Dr. med. | hering | Off. 39157 |
| Jacobi, Klaus | Priv.-Doz. Dr. med. | jacobi | Off. 39159 |
| Mang, Harald | Priv.-Doz. Dr. med. | mang | Off. 33609 |
| Pscheidl, Edgar | Priv.-Doz. Dr. med. | pscheidl | Off. 32791 |
| Schmitt, Hubert | Priv.-Doz. Dr. med. | schmitt | Off. 33679 |
| Tschaikowsky, Klaus | Priv.-Doz. Dr. med. | tschaikowsky | Off. 32791 |

### Forschungsschwerpunkte

### Research Focus

- Automation of diagnostic and therapeutic processes
- (Cerebral anaesthesia monitoring, drug dosing systems)
- Clinical drug research (pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs for anaesthesia, pain therapy, resuscitation medicine or intensive care)
- Simulation of the anaesthesia patient and the anaesthesia workplace
- Sepsis: diagnose, therapy and nutrition, signal transduction and splanchnicus perfusion

## Automatisierung diagnostischer und therapeutischer Prozesse (Cerebrales Narkosemonitoring, Arzneimitteldosiersysteme)

Dieser Forschungsschwerpunkt untersucht die Wirkung der Anästhetika und der Narkose auf kopfbezogene Biosignale, hierunter vornehmlich das spontane EEG und akustisch evozierte Potentiale, die mit einer Reihe neuerer mathematischer Verfahren (Spektren höherer Ordnung, Wavelet-Zerlegung, Mustererkennung mit künstlichen neuronalen Netzen) einer Signalanalyse unterzogen werden. Ziel der Analyse ist es, eine von der bewußten Mitwirkung des Patienten unabhängigen objektivierten Parameter des therapeutischen Zielerreichungsgrades darzustellen. In Verallgemeinerung einer von der Forschungsgruppe in der Vergangenheit entwickelten sog. Target - kontrollierten Applikation intravenöser Anästhetika soll das bisherige pharmakokinetisch definierte Target durch ein pharmakodynamisches Target (e.g. EEG - Derivat) ersetzt werden. Hierdurch wird unmittelbar die Möglichkeit einer feedback geregelten Anästhetikaverabreichung im geschlossenen Regelkreis eröffnet, die ein weiteres wichtiges Teilprojekt in diesem Forschungsschwerpunkt ist. Der z.Zt. untersuchte Regelalgorithmus ist deterministisch und modelbasiert, wobei die im Forschungsschwerpunkt "Klinische Arzneimittelforschung" untersuchten pharmakokinetisch - pharmakodynamischen Modelle integriert werden. Die Verfügbarkeit eines realitätsnahen Simulators erlaubt dabei eine Optimierung des Systems schon im frühen Stadium und zunächst unabhängig von der Resource "Patient".
**(PD Dr.Dinkel, Dr.Ieleazkov, Dr.Lutter, Prof.Dr.Schüttler, Prof.Dr.Dr.Schwilden)**

## Automation of diagnostic and therapeutic processes (Cerebral anaesthesia monitoring, drug dosing systems)

This research focus investigates the action of anaesthetics and anaesthesia on head related biosignals, especially the spontaneous EEG and auditory evoked potentials. These are processed with several new mathematical tools like higher order spectral analysis, wavelet decomposition and pattern recognition by artificial neuronal nets. Aim of this analysis is, to generate an objective parameter which describes the degree of therapeutic performance and is independent of the conscious response of the patient. Generalising an approach of so-called target controlled i.v. drug delivery (TCI) which has been developed in the past by the research group it is intended to replace the pharmacokinetically define target by a pharmacodynamic target (e.g. an EEG derivation). This offers immediately the chance to consider anaesthetic drug delivery by a closed-loop feedback system, which represents an important subproject of this research focus. The control algorithm which is investigated in more detail at this moment in time is deterministic and model based, whereby those models are used which are identified in the research focus "Clinical drug research". The availability of a realistic anaesthesia simulator allows the optimisation of the system at an early stage independent of the resource "patient".

## Klinische Arzneimittelforschung (Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von anästhesiologischen, schmerztherapeutischen, intensiv- und notfallmedizinischen Arzneimitteln)

Der Schwerpunkt "Klinische Arzneimittelforschung" konzentriert sich auf die Entwicklung pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Modelle und deren Integration. Übergeordnetes klinisches Ziel dieser Bemühungen ist es, die Dosierung und Verabreichung der einzelnen Arzneimittel in ihrem jeweiligen Anwendungsgebiet auf eine rationale und wissenschaftlich gesicherte Basis zu stellen. Die Modellentwicklung und -identifikation wird auf drei Ebenen vorangetrieben: Untersuchungen am Tier, Probandenuntersuchungen und Heilversuche. Neben der biochemischen Analytik und der Entwicklung pharmakodynamischer Targets (s. Schwerpunkt 1) werden besondere Anstrengungen zur validen Modellparameterschätzung unternommen. In einem Teilprojekt werden populationspharmakokinetische Verfahren benutzt um verbesserte Parametersätze für die Target - kontrollierte Applikation intravenöser Anästhetika und Sedativa zu entwickeln, ein weiteres Teilprojekt bedient sich der Methode der Regularisierung 'schlecht gestellter' Probleme um modellunabhängig pharmakokinetische Parameter anhand weniger Blutproben zu bestimmen. Neben der Charakterisierung der Einzelsubstanzen sind in jüngerer Zeit feedback geregelte Applikationssysteme verwandt worden, um die Interaktion von i.v. Anästhetika zu charakterisieren. Hierzu wird die Isobolentechnik herangezogen, die eine einfache Charakterisierung der Interaktion in additiv, supra- und infraadditiv erlaubt. Die feedback geregelte Applikation erlaubt dabei eine Reduktion der benötigten Versuche um den Faktor n gegenüber herkömmlichen Methoden und stellt somit eine besonders resourcenschonende und ökonomische Untersuchungsstrategie dar. Diese Methoden sind auf die Anästhesie und Intensivmedizin beschränkt. Für präventive schmerztherapeutische Maßnahmen werden die Ergebnisse des SFB 353 zur Verbesserung der Patientenbehandlung beitragen.**(Dr.Albrecht, Dr.Bremer, PD Dr. Hering, Dipl.Phys. Ihmsen, Dr. Koppert, Dr. Schmitz, Prof.Dr. Schüttler, Prof.Dr.Dr. Schwilden, Dr.Sittl)**

## Clinical drug research (pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs for anaesthesia, pain therapy, resucitation medicine and intensive care)

The focus "Clinical drug research" concentrates on the development of pharmacokinetic and pharmacodynamic models and their joint integration. The clinical aim of these efforts is to put the dosing and delivery of the diverse drugs in their therapeutic field on a rationale and scientifically sound ground. The development and identification of the model is performed on three levels: animal research, volunteers studies and therapeutic studies. Beside the biochemical analysis and the development of pharmacodynamic targets (s. focus 1) there is great effort for a valid parameter estimation. In one subproject population pharmacokinetic methods are used to generate improved parameter sets for the target controlled i.v anaesthetics drug delivery and delivery of sedatives. A further subproject uses the method of regularisation of ill-posed problems to determine model independent pharmacokinetic parameters given only few blood samples. Beside the characterisation of single substances we used recently feedback controlled drug delivery systems, to characterise the interaction of i.v. anaesthetics by the isobole technique allowing to distinguish between additive, supra- and infraadditive types of interaction. The feedback controlled drug delivery reduces the number of required cases by a factor n compared to traditional approaches and represents thus a rather economic study design. These methods are confined to anaesthesia and intensive care . Concerning preventive pain therapeutic measures it is assumed that results of SFB 353 will contribute to improved patient´s care.

## Simulation des anästhesiologischen Patienten und des Anästhesiearbeitsplatzes

Bei diesem Forschungsschwerpunkt handelt es sich um einen im Aufbau befindlichen Bereich, der mit der Neubesetzung der Lehrstuhls initiiert wurde. Während die Aus-, Weiter- und Fortbildungsanwendungen in vollem Umfang (auch Integration in Lehrveranstaltungen nach AppOÄ) sehr erfolgreich angelaufen sind, entwickeln sich Forschungsschwerpunkte in drei Bereichen. Hierzu zählen zum einen die Evaluation von Lehr- und Lernmethoden in der Anästhesiologie und Notfallmedizin, zum anderen der Simulator als standardisierte Testumgebung für die Optimierung und Validierung von Ergebnissen aus Schwerpunkt 1 (Automatisierung von diagnostischen und therapeutischen Prozessen) sowie das Interfacing von Mensch - Maschine mit Optimierung des Anästhesiearbeitsplatzes.
**(Dr.Engl, Dr.Lussi, Prof.Dr.Schüttler)**

## Simulation of the anesthesia patient and the anaesthesia workplace

This research focus is in the process of building up and was initiated after the change of the head of the department. The use of the simulator in academic education and continuing medical education has been set up very satisfactorily. At present the research focus expands in three areas. To these belong the evaluation of teachings methods in anaesthesia and emergency medicine, the use of the simulator as an standardised test environment to optimise and validate results of focus 1 and the study on the man - machine interface and the optimisation process of the anaesthesia working place.

## Sepsis: Diagnose, Therapie und Ernährung, Signaltransduktion und Immunmodulation

Die Arbeitsgruppe von **PD Dr. Klaus Tschaikowsky** konzentriert sich auf die Kombination innovativer klinischer Diagnostik und Grundlagenforschung zur Entwicklung neuer Therapieansätze in der Sepsis. In einem BMBF-geförderten Projekt untersucht sie die Bedeutung verschiedener Elemente der intrazellulären Signaltransduktion von Endotoxin und anderen Entzündungsmediatoren für die Ausbildung einer Entzündungsantwort in murinen und humanen monozytären Zellen sowie im tierexperimentellen Endotoxinschock. Das Ziel ist es, durch den Einsatz von spezifischen Hemmstoffen der Signaltransduktion die Entzündungsreaktion zu modulieren und die hohe Mortalität dieser Erkrankung zu senken. Desweiteren beschäftigt sich diese Arbeitsgruppe mit der Entwicklung und klinischen Evaluierung neuer Verfahren zur Bestimmung und Substitution von perioperativen Blutverlusten.
Ein Schwerpunkt von **PD Dr. Edgar Pscheidl** und seiner Arbeitsgruppe liegt in der Ernährungstherapie von Intensivpatienten. Dabei stehen neben der kalorischen Wertigkeit der einzelnen Nährsubstrate vor allem die Auswirkungen auf die Immunsituation und die Mikrozirkulation im Vordergrund. So wird in einer von der DFG-geförderten Studie der Einfluß von verschiedenen Fettemulsionen auf die Struktur, Barrierefunktion und Durchblutung des Darmes untersucht. Mit der gleichen Fragestellung werden auch glutaminangereichte enterale und parenterale Nährlösungen getestet. Ein zweiter Schwerpunkt dieser Arbeitsgruppe stellen die Effekte von kolloidalen Volumenersatzstoffen auf die Immunfunktion auf die Immunfunktion und die Mikrozirkulation im Splanchnikusbereich dar.

## Sepsis: diagnose, therapy and nutrition, signal transduction and splanchnicus perfusion

**PD Dr. Klaus Tschaikowsky's** group is working on projects related to both innovative clinical diagnostic and basic research aiming at novel approaches to therapy of sepsis. In a study, that is funded by the BMBF, they are investigating the role of specific elements of the intracellular signal transduction of endotoxin and other mediators in the development of an inflammatory response both in murine and human monocytic cells and in experimental endotoxic shock. The objective of the study is to define novel therapeutic strategies using specific inhibitors of intracellular signal transduction to improve the outcome in septic shock. In addition, this group is working on the development and the clinical evaluation of novel methods regarding determination and substitution of perioperative blood loss.

One point of interest of the group of **PD Dr. Edgar Pscheidl** is the nutritional therapy of intensive care patients. Beside of the caloric effects especially the immunological and microcirculatory properties of the nutrients are analysed. In a study, founded by the DFG, the effects of different lipid emulsions on structure, barrier function and blood flow of the gut are investigated. In similar experimental settings glutamine enriched diets (enteral and parenteral) are studied. A second field of work is the volume replacement therapy. In these projects the immunological and microcirculatory impact of the colloid solutions are investigated.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof.Dr.Iurie Achalovski, Department of Anesthesiology, University of Cluj, Romania

Prof.Dr.Frederic Camu, Department of Anesthesiology, Vrije Universiteit Brussel, Belgien

Prof.Dr.Peter Glass, Department of Anesthesiology, Duke University, USA

Prof.Dr.Kazuyuki Ikeda, Department of Anesthesiology, University of Hamamatsu, Japan

Prof.Dr.Robert W. Kacmarek, Department of Anesthesiology, Havard Medical School, USA

Prof.Dr.Klaus Olkkola, Department of Anesthesiology, University of Helsinki, Finland

Dr.Frédérique Servin, Department of Anesthesiology, Hôpital Bichat, Paris, Frankreich

Prof.Dr.Don Stanski, Department of Anesthesiology, Stanford University, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigators Prof.Dr.J.Schüttler:*
Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst

*Projektleiter/Principal Investigators Prof.Dr.Dr.H.Schwilden:*
Bayerische Forschungsstiftung "Cerebrales Narkosemonitoring am Anästhesiearbeitsplatz"

*Projektleiter/Principal Investigators Dr. W.Koppert, Prof.Dr.J.Schüttler:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 353 "Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung" Teilprojekt C4

*Projektleiter/Principal Investigators Dr. N.Lutter, Prof.Dr.J.Schüttler:*
Bayerische Forschungsstiftung Formikrosys II , Teilprojekt "Medos"
Bayerische Forschungsstiftung Formikrosys II , Teilprojekt "Pulmonale Funktionsdiagnostik"

*Projektleiter/Principal Investigators Dr. N.Lutter, Prof.Dr.J.Schüttler:*
Bayerisches Staatsministerium für Unterricht, Kultus, Wissenschaft und Kunst, "Multimedia in der Lehre", Teilprojekt 7 "Weiterbildung in Anästhesie und Intensivmedizin"

*Projektleiter/Principal Investigators PD Dr.E.Pscheidl:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft "Neue Lipide und Struktur und Funktion des Darmes"

*Projektleiter/Principal Investigators Dr. R.Sittl, Prof.Dr.J.Schüttler:*
BMG "Verbesserung der Tumorschmerztherapie bei Patienten in Mittelfranken"

*Projektleiter/Principal Investigators PD Dr.K.Tschaikowsky:*
BMBF "Gesundheit 2000" Teilprojekt A10 "Modulation der intrazellulären Signaltransduktion"

*Projektleiter/Prinicipal Investigators Dr.Ch.Lussi, Prof.Dr.J.Schüttler:*
ELAN-Programm der Med. Fak. der Universität Erlangen-Nürnberg "Praxisnahe studentische Ausbildung am Anästhesie- und Notfallsimulator"
Weitere Drittmittel der pharmazeutischen Industrie und Medizingeräteindustrie für z.Zt. 15 klinische Prüfungen nach AMG/GCP und MPG.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Dinkel M: Neurophysiologisches Monitoring in der perioperativen Phase: Grundlagen, Problematik, Indikationen. Anästh Intensivmed 36: 3-9, 1995

Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M, Schmitz B, Hossmann KA: Imaging of the apparent diffusion coefficient and the evaluation of cerebral energy state after resuscitation from cardiac arrest. Magn Res Imag 13: 721-730, 1995

Fischer M, Fischer N, Schüttler J: Welches Dosierungskonzept fur Adrenalin ist bei kardiopulmonaler Reanimation das richtige? Eine Datenanalyse präklinischer Reanimationen. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 30: 350-356, 1995

Frenkel C, Schüttler J, Ihmsen H, Heye H, Rommelsheim K: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol/alfentanil infusions for sedation in ICU patients.

Intensive Care Med 21: 981-988, 1995

Geldner GF, Schweiger S, Hetz W, Rügheimer E: Intubationsbedingungen und Kreislaufverhalten 90 s nach einer geteilten Mivacuriumdosis bei drei unterschiedlichen TIVA-Einleitungsformen. Anaesthesist 44: 334-338, 1995

Gyngell ML, Busch E, Schmitz B, Kohno K, Back T, Hoehn-Berlage M, K-A Hossmann: Evolution of acute focal cerebral ischaemia in rats observed by localised $^{1}$H MRS; diffusion weighted MRI and electrophysiological monitoring. NMR Biomed 8: 206-214, 1995

Hering W, Schlecht R, Geisslinger G, Biburger G, Dinkel M, Brune K, Rügheimer E:

EEG analysis and pharmacodynamic modelling after intravenous bolus injection of eltanolone (pregnanolone). Eur J Anaesthesiol 12: 407-415, 1995

Hummel T, Huber H, Kobal G: Comparison of analgesic effects of ibuprofen-lysinate and ibuprofen-acid. Pharmacology Communications 5: 101-108, 1995

Hummel T, Huber H, Menzel S, Kobal G: Tonic versus phasic pain: dose-related effects of ketoprofen. Eur J Clin Pharmacol: 7-14, 1995

Kacmarek RM, Kirmse M, Nishimura M, Mang H, Kimball WR: The effects of applied vs auto-PEEP on local lung unit pressure and volume in a four-unit lung model. Chest 108: 1073-1079, 1995

Mang H, Kacmarek RM, Ritz R, Wilson RS, Kimball WR: Cardiorespiratory effects of volume and pressure controlled ventilation at various I:E ratios in an acute lung injury model. Am J Respir Crit Care Med 151: 731-736, 1995

Poetter C, Schwilden H: Die intravenöse Narkose mit Inhalationsanästhetika. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 30: 383-386, 1995

Pscheidl E, Hedwig-Geissing M, Winzer C, Richter S, Rügheimer E: Effects of chemically defined structured lipid emulsions on reticuloendothelial system function and morphology of liver and lung in a continuous low-dose endotoxin rat model. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition 19: 33-40, 1995

Schmitz B, Fischer M, Bockhorst K, Hoehn-Berlage M, Hossmann KA:

Brain resuscitation after cardiac arrest in cats: influence of epinephrine dosage.

Resuscitation 30: 251-262, 1995

Schönhofer B, Mang H, Köhler D: Entwöhnung vom Respirator nach Langzeitbeatmung - Das Konzept eines regionalen Entwöhnungszentrums. Anästh Intensivmed Notfallmed Schmerzther 30: 403-411, 1995

Schricker T, Kugler B, Schywalsky M, Braun GG, Träger K, Georgieff M: Effects of PEEP ventilation on liver metabolism. Infusionsther Transfusionsmed 22: 168-174, 1995

Schüttler J, Schmitz B, Bartsch AC, Fischer M: Untersuchungen zur Effizienz der notärztlichen Therapie bei Patienten mit Schädel-Hirn- bzw. Polytrauma. Ein Beitrag zur Qualitätssicherung in der Notfallmedizin. Anaesthesist 44: 850-858, 1995

Schüttler J, Westhofen P, Kania U, Ihmsen H, Kammerecker S, Hirner A: Quantitative Erfassung der Katecholaminsekretion als rationale Grundlage des Anästhesiemanagements bei Phaochromozytomexstirpation. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 30: 341-349, 1995

Schwilden H, Röpcke H, Drosler S: Die klinische Potenz von Stickoxidul -Ist MAC der Goldstandard? Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 30: 337-340, 1995

Sittl R, Grießinger N: Zirkadiane Rhythmik bei neuropathischen Tumorschmerzen. Z Allg Med 71: 206-210, 1995

Sittl R, Tillig J, Huber H, Grießinger N, Braun G, Katalinic A: Schmerztherapie bei Kindern und Erwachsenen nach Trichterbrustkorrektur. Der Schmerz 9: 179-184, 1995

Wittmann J, Obermayer A: Simulation als Methode zur Lösung medizintechnischer Fragestellungen. Biomedizinische Technik 40: 121-127, 5/1995

Albrecht S, Hering W, Schüttler J, Schwilden H: Neue intravenöse Anästhetika Remifentanil, S(+)-Ketamin, Eltanolon und Target Controlled Infusion. Anaesthesist 45: 1129-1141, 1996

Birklein F, Grießinger N, Claus D, Neundörfer B: Klinik; Diagnostik und Therapie der

sympathischen Reflexdystrophie. Nervenheilkunde 15: 420-426, 1996

Grießinger N, Huber H, Sittl R: Gehört die Behandlung chronischer Schmerzsyndrome auf operativen Stationen in den Aufgabenbereich des Akutschmerzdienstes? Anaesthesist 45: 79-81, 1996

Gyngell ML, Bock C, Schmitz B, Hoehn-Berlage M, Hossmann KA: Variation of functional MRI signal in response to frequency of somatosensory stimulation in a-chloralose anesthetized rats. Magn Reson Med 36: 13-15, 1996

Hering W, Ihmsen H, Uhrlau C, Schüttler J: Konzentrationswirkungsbeziehung; Hämodynamik und Respiration nach Infusion des Steroidanästhetikums Eltanolon bei gesunden Probanden. Anaesthesist 45: 1142-1150, 1996

Hering W, Ihmsen H, Langer H, Uhrlau C, Dinkel M, Geisslinger G, Schüttler J:

Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the new steroid hypnotic eltanolone in healthy volunteers. Anesthesiology 85: 1290-1299, 1996

Hering W, Ihmsen H, Albrecht S, Schwilden H, Schüttler J: Ro 48-6791 - ein kurzwirksames Benzodiazepin Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik bei jungen und älteren Probanden im Vergleich mit Midazolam.

Anaesthesist 45: 1211-1214, 1996

Hetz W, Kamp HD, Zimmermann U, v Bohlen A, Wildt L, Schüttler J : Stress hormones in accident patients studied before admission to hospital. J Accid Emerg Med 13: 243-247, 1996

Kerskens CM, Hoehn-Berlage M, Schmitz B, Busch E, Bock C, Gyngell ML, Hossmann K-A: Ultrafast perfusion-weighted MRI of functional brain activation in rats during forepaw stimulation: comparison with $T_2$*-weighted MRI. NMR Biomed 8: 20-23, 1996

Koppert W, Heyer G, Handwerker HO: Atopic eczema and histamine-induced sensations. Dermatology 192: 227-232, 1996

Märkert D, Grießinger N, Huber H, Strohmann G, Sittl R: Aufgaben des

Pflegepersonals innerhalb eines Akutschmerzdienstes. Anaesthesist 45: 81-82, 1996

Meisner M, Tschaikowsky K, Beier W, Schüttler J: Procalcitonin (PCT) - ein neuer Parameter zur Diagnose und Verlaufskontrolle von bakteriellen Entzündungen und Sepsis. Anästh Intensivmed 10: 529-539, 1996

Meisner M, Tschaikowsky K, Schmidt J, Schüttler J: Procalcitonin (PCT) – indication for a new diagnostic parameter of severe bacterial infection and sepsis in ransplantation, immunosuppression and cardiac assist devices. Cardiovascular Engineering 1: 67-76, 1996

Röpcke H, Schwilden H: Die Interaktion von Stickoxidul und Enfluran bei einem EEG-Median von 2-3 Hz ist additiv, aber schwächer als bei 1,0 MAC. Anaesthesist 45: 819-825, 1996

Röpcke H, Schwilden H: Interaction of isoflurane and nitrous oxide combinations similar for median electroencephalographic frequency and clinical anesthesia.

Anesthesiology 84: 782-788, 1996

Rupprecht H, Rümenapf G, Petermann H, Günther K: Transthoracic bronchial intubation in a case of main bronchus disruption. The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care 41: 895-898, 1996

Schmitz B, Böttiger BW, Hossmann K-A: Brief hypercapnia enhances somatosensory activation of blood flow in rat. J Cereb Blood Flow Metab 16: 1307-1311, 1996

Schönhofer B, Mang H, Haidl P, Kemper P, Köhler D: Controlled ventilation in conscious patients - a new concept for difficult to wean patients. Appl Cardiopulm Pathophys 6: 201-215, 1996

Schüttler J, Schwilden H: Intravenöse Anasthesie - Quo vadis? Anaesthesist 45: 1127-1128, 1996

Sittl R, Boujong D, Grießinger N: Physio- und Pathophysiologie des akuten

Schmerzes mit besonderer Berücksichtigung der Schmerzprävention. Der Anaesthesist 45: 72-73, 1996

Böttiger BW, Krumnikl JJ, Gass P, Schmitz B, Motsch J, Martin E: The cerebral "no-reflow"-phenomenon after cardiac arrest in rats: influence of low flow states before stabilisation. Resuscitation 34: 79-87, 1997

Dingemanse J, Häussler W, Hering W, Ihmsen H, Albrecht S, Zell M, Schwilden H, Schüttler J: Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of Ro 48-6791; a new short-acting benzodiazepine; in young and elderly subjects. Br J Anaesth 79: 567-574, 1997

Dinkel M: Stellenwert des EP-Monitorings für die Gefäßchirurgie. AINS 32: 215-218, 1997

Dinkel M: Neurophysiological monitoring during anaesthesia. Current Opinion in Anaesthesiology 10: 467-475, 1997

Fischer M, Fischer NJ, Schüttler J: One-year survival after out-of-hospital cardiac arrest in Bonn city: outcome report according to the 'Utstein style'. Resuscitation 33: 233-243, 1997

Geldner GF, Hubmann M, Knoll R, Jacobi K: Comparison between three transmucosal routes of administration of midazolam in children. Paediatric Anaesthesia 7: 103-109, 1997

Gillardon F, Böttiger BW, Schmitz B, Zimmermann M, Hossmann KA: Activation of CPP 32 protease in hippocampal neurons following ischemia and epilepsy. Brain Res Mol Brain Res 50: 16-22, 1997

Grießinger N, Rösch W, Schott G, Sittl R: Tramadol-Infusion zur Schmerztherapie nach großen Blaseneingriffen auf Kinderstationen. Urologe 36: 552-556, 1997

Hoehn-Berlage M, Hossmann KA, Busch E, Eis M, Schmitz B, Gyngell M: Inhibition of non-selective cation (NSC) channels reduces focal ischemic injury of rat brain. J Cereb Blood Flow Metab 17: 534-542, 1997

Imanaka H, Hess D, Kirmse M, Bigatello LM, Kacmarek RM, Steudel W, Hurford WE:

Inaccuracies of nitric oxide delivery systems during adult mechanical ventilation. Anesthesiology 86: 676-688, 1997

Jacobi K, Walther A, Kühn R, Dworak O, Neidhardt B, Rügheimer E: Möglichkeiten und Grenzen der intraoperativen maschinellen Autotransfusion (MAT) bei radikalen Prostatektomien. Anästhesist 46: 101-107, 1997

Mang H, Kirmse M: Konzepte zur differenzierten Beatmung. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 32: 242-245, 1997

Mang H, Kirmse M: Contra: Nichtinvasive Beatmung bei akuter respiratorischer Insuffizienz. Medizinische Klinik 92: 125-128, 1997

Meisner M, Tschaikowsky K, Schnabel St, Schmidt J, Katalinic A, Schüttler J: Procalcitonin - Influence of Temperature, Storage, Anticoagulation and Arterial or Venous Asservation of Blood. Samples on Procalcitonin-Concentrations. Eur J Clin Chem Clin Biochem, 35: 597-601, 1997

Niederhagen B, Braumann B, Dierke-Dzierzon C, Albrecht S: Postoperative Schmerzen nach Eingriffen im Mund-Kiefer-Gesichts-Bereich. Mund Kiefer Gesichts Chir 1: 229-234, 1997

Schmitz B, Böttiger BW and Hossmann KA: Functional activation of cerebral blood flow following cardiac arrest in rat. J Cereb Blood Flow Metab 17: 1202-1209, 1997

Schüttler J, Albrecht S, Breivik H, Osnes S, Prys-Roberts C, Holder K, Chauvin M, Viby-Mogensen J, Mogensen T, Gustafson I, Lof L, Noronha D, Kirkham AJ: A comparison of remifentanil and alfentanil in patients undergoing major abdominal surgery. Anaesthesia 52: 307-317, 1997

Schüttler J, Schwilden H: Closed-loop systems in clinical anaesthesia. Curr Op Anaesth 9: 457-461, 1997

Schwilden H: Pharmacokinetics as related to anaesthesia. Curr Anaesth Crit Care 8: 202-206, 1997

Schwilden H: Dreißig Jahre Arzneimittelherapie – Anästhesiologie. Arzneimittelforschung/Drug research 47: 37-38, 1997

Tschaikowsky K, Meisner M, Durst R, Rügheimer E: Blood volume determination using hydroxyethylstarch. A rapid and simple intravenous injection method. Crit Care Med, 25: 599-606, 1997

Beese U, Langer H, Lang W, Dinkel M: Comparison of Near-Infrared Spectroscopy and Somatosensory Evoked Potentials for the Detection of Cerebral Ischemia

during Carotid Endarterectomy. Stroke 29: 2032-2037, 1998

Bock C, Schmitz B, Kerskens CM, Gyngell ML, Hossmann KA, Hoehn-Berlage M:

Functional MRI of somatosensory activation in rat: effect of hypercapnic up-regulation on perfusion- and BOLD-imaging. Magn Reson Med 39: 457-461, 1998

Denzel C, Riese, Hohenberger W, Born G, Köckerling F, Tschaikowsky K, Haupt W:

Monitoring of immunotherapy by measurements of monocyte HLA-DR expression and stimulated TNFa production during sepsis after liver transplantation. Intens Care Med 24: 1343-4, 1998

Dinkel M, Hennes HJ: Empfehlungen des Wissenschaftlichen Arbeitskreises Neuroanästhesie der DGAI zur innerklinischen Akutversorgung des Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma. Anesth Intensivmed 39: 399-412, 1998

Dinkel M, Romstöck J, Beese U, Lörler H, Langer H: Intraoperatives elektrophysiologisches Monitoring: Standards und Kontroversen. Zeitschrift für Intensiv- und Notfallbehandlung 23: 120-125, 1998

Fechner J, Albrecht S, Ihmsen H, Knoll R, Schwilden H, Schüttler J: Prädiktivität und Präzision einer "target-controlled infusion" (TCI) von Propofol mit dem System "Disoprifusor- TCI. Anaesthesist 47: 663-668, 1998

Heyer G, Koppert W, Martus P, Handwerker HO: Histamine and cutaneous nociception: histamine-induced responses in patients with atopic eczema, psoriasis and urticaria. Acta Derm Venereol 78: 123-126, 1998

Hoffmann A, Dinkel M, Schweiger H, Lang W: The influence of the state of the vertebral arteries on peri- and postoperative risk in carotid surgery. Eur J Vasc Endovasc Surg 16: 329-333, 1998

Kirchberger K, Schmitt H, Hummel C, Peinemann A, Pauli E, Kettenmann B, Stefan H: Clonidine and methohexital-induced epileptic magnetoencephalographic discharges in patients with focal epilepsies. Epilepsia 39: 841-9, 1998

Kirchberger K, Schmitt H, Hummel C, Peinemann A, Pauli E, Kettenmann B, Stefan H: Clonidine- and methohexital-induced epileptiform discharges detected by magnetoencephalography (MEG) in patients with localization-related epilepsies.

Epilepsia 39: 1104-12, 1998

Kirmse M, Hess D, Fujino Y, Kacmarek RM, Hurford WE: Delivery of inhaled nitric oxide using the Ohmeda INOvent delivery system. Chest 113: 1650-1657, 1998

Kirmse M, Fujino Y, Hess D, Kacmarek RM: Positive end-expiratory pressure (PEEP) improves gas exchange and pulmonary mechanics during partial liquid ventialtion (PLV). Am J Respir Crit Care Med 158: 1550-1556, 1998

Koelling TM, Kirmse M, Dec GW, Di Salvo TG, Zapol WM, Semigran MJ: Inhaled nitric oxide improves exercise capacity in patients with severe heart failure and right

ventricular dysfunction. Am J Cardiol 81: 1494-1497, 1998

Koppert W, Zeck S, Sittl R, Likar R, Knoll R, Schmelz M: Low-dose lidocaine suppresses experimentally induced hyperalgesia in humans. Anesthesiology 89: 1345-53, 1998

Koppert W, Likar R, Geisslinger G, Zeck S, Schmelz M, Sittl R: Peripheral antihyperalgesic effect of morphine to heat, but not mechanical, stimulation in healthy

volunteers after ultraviolet-B irradiation. Anest Analg 88: 117-22, 1999

Lussi Ch, Grapengeter M, Schmitz B, Schüttler J: Erfahrene Anästhesisten reagieren gezielter bei Ausfall der zentralen Gasversorgung - Eine Studie am Narkosesimulator. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 33: 726-729, 1998

Lutter N, Junger S, Neumann L, Schüttler J: Multigasfähiger Hauptstromsensor für das Anästhesiegasmonitoring. Biomed Tech 43: 140-141, 1998

Meisner M, Tschaikowsky K, Hutzler A, Schick C, Schüttler J: Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery. Intens Care Med, 24: 680-684, 1998

Norris DG, Hoehn-Berlage M, Dreher W, Kohno K, Busch E, Schmitz B: Characterization of MCAO infarct development in the rat using fast NMR proton spectroscopic imaging and diffusion weighted imaging. J Cereb Blood Flow Metab 18: 749-757, 1998

Rist M, Kockerling F: Anästhesie bei Laparoskopien: Eine Übersicht. Zentralbl Chir 123: 66-71, 1998

Schick Ch, Strauss H, Porzelt C, Rupprecht H: Penetrierendes Thoraxtrauma nach Sturz aus großer Höhe. Rettungsdienst 21: 44-46, 1998

Schmitz B, Bock C, Hoehn-Berlage M, Kerskens CM, Böttiger BW, Hossmann KA:

Recovery of the rodent brain after cardiac arrest: A functional MRI study. Magn Reson Med 39: 783-788, 1998

Tschaikowsky K, Hemmerling T: Comparison of the effect of EMLA and semicircular subcutaneous anaesthesia in the prevention of tourniquet pain during plexus block anaesthesia of the arm. Anaesthesia 53: 390-393, 1998

Tschaikowsky K, Balint R, Pscheidl E, Bremer F: On-site Messung der Prothrombinzeit und der Aktivierten Partiellen Thromboplastinzeit bei operativen Eingriffen mittels Laserphotometrie. Anästhesist, 47: 295-302, 1998

Tschaikowsky K, Schmidt J, Meisner M: Modulation of mouse endotoxin shock by inhibition of phosphatidylcholine-specific phospholipase c. J Pharmacol Exp Ther, 285: 800-804, 1998

## Anhang / Appendix

### Personalia

### Habilitationen

Priv.-Doz Dr. Werner Hering: Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modellbildung mit den neuen Benzodiazepinen Ro 48-6791 und Ro 48-8684 im Vergleich mit Midazolam, unter spezieller Berücksichtigung altersspezifischer Unterschiede.(6.2.98)

### Dissertationen / Doctorate theses

Barth Gert: "Ultrastrukturelle Veränderungen von Neuronen des Hippokampus nach blutfreier Perfusion: Untersuchungen mit dem 'Zwei-Gefäß-Verschlußmodell'"( 20.03.96)

Bedner Manfred: "Kreislaufreaktion, Neuro-Monitoring und Aufwachverhalten unter intravenöser Anästhesie und balancierter Anästhesie in der Karotischirurgie" (13.08.96)

Böke-Pröls Thomas: "Durchblutung und Funktion der Darmwand unter dem Einfluß verschiedener Fettemulsionen" (17.11.98)

Dunkel Marion: "Tracheale Gasinsufflation über einen neuen Doppellumen-Trachealtubus während kontrollierter Beatmung am mechanischen Lungenmodell" (15.12.97)

Durst Regine: "Blutvolumenbestimmung mit Hydroxyethylstärke" ( 05.11.97)

Eckert André: "EEG-Veränderungen nach definiertem Schmerzstimulus durch elektrische Zahnpulpastimulation" (01.04.98)

Engel Hans-Georg: "Messung der Pulswellengeschwindigkeit mittels Ultraschall-Doppler-Verfahren zur nichtinvasiven, quasikontinuierlichen Kontrolle des arteriellen Blutdrucks" (29.03.97)

Fleißner Gerhard: "Die Quantifizierung der Frischgasausnutzung und ihre Abhängigkeit von gerätetechnischen Stellgrößen sowie von Lungenparametern bei vier klinisch gebräuchlichen Narkosebeatmungsgeräten (19.06.96)

Förster Stephanie: "Emboliedetektion mittels transkranieller Dopplersonographie: Methodische Grundlagen und erste klinische Erfahrungen" (26.01.99)

Günther Christoph: "Programmierung eines Auswertungsmoduls für die dBase-Datenbank NOTA in der Programmiersprache C" (03.12.97)

Hilpert Christian: "Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Herz-Bypass-Operationen: Einfluß intravenöser hypokalorischer Zufuhr von Glukose versus einer Glukose-Xylit-Mischung" (19.06.96)

Hülsebus Take Weerts: "Der Einfluß von präoperativ verabreichtem hochdosierten Arpotinin (Trasylol®) auf den intraoperativen und postoperativen Blutverlust bei Hüftgelenkstotalersatz-operationen" (12.05.98)

Hüttner Thomas: "Intraoperative Blutdrucksenkung mit Nifedipin und Glyceroltrinitrat bei aortokoronarem Venenbypass - Auswirkungen auf den postoperativen neurologischen Befund bei ACVB-Patienten" (30.07.97)

Katt Ulrich: "Auswirkungen definierter supranormaler Therapieziele und invasiver Überwachung auf die Mortalität des septischen Schocks" (16.07.97)

Kirchberger Katrin: "Der Einfluß von Ohmega-3-Fettsäuren auf die metabolische Wirkung chemisch definierter strukturierter Lipide. Eine fischölhaltige, altrernative Lipidlösung zeigt Vorteile bei parenteraler Ernährung von Ratten im Endotoxinmodell." (19.06.96)

Köhler Renate: "Remifentanil versus Alfentanil für Narkose-Bronchoskopien – eine Vergleichsstudie" (24.11.98)

Kühn Elisabeth: "Langzeitsedierung und Aufwachverhalten unter Midazolan und Isofluran;

Ein Vergleich metabolischer und hämodynamischer Parameter beatmeter operativer Intensiv-patienten" (29.02.96)

Lang Helmut: "Prävention postoperativer Übelkeit – Ein Vergleich der präventiven Wirkung

von Dehydrobenzperidol und Akupunktur auf die postoperative Übelkeit nach operativer Septumkorrektur" (23.09.98)

Murphy Frank: "Komplexe Größen von Atemarbeit bei lungengesunden Probanden und bei Patienten mit obstruktiven Lungenerkrankungen." (20.06.96)

Pohl Stephan: "Der Einfluß von Omega-3-Fettsäuren auf die Funktion des retikulo-endothelialen Systems und die Morphologie der Leber bei Ratten im Endotoxinmodell im Vergleich zu Omega-6-Fettsäuren" (10.06.97)

Post Klaus: "Veränderungen der Lungenfunktion bei lungenparenchym-reduzierenden Eingriffen in der Thoraxchirurgie (03.12.97)

Rickauer Andreas: "Lachgassupplementierte intravenöse Anästhesie mit Sufentanil-Propofol vs. Fentanyl-Propofol in der endoskopischen Nasennebenhölenchirurgie – Hämodynamik, Streßant-wort, Operationsbedingungen" (10.02.99)

Ruppert Thomas: "Interhospitaltransfer durch Hubschrauber - Eine retrospektive Studie zur Einsatzindikation" (13.08.96)

Rupprecht Andreas: "SEP-Monitoring in der Karotischirurgie: Wesentliche Einflußgrößen, entscheidende Veränderungen und kritische Ischämiezeiten" (23.07.97)

Schlenk Gerhard: "ß-Endorphin nach Polytrauma - Ein Sepsis-Frühmarker?" (04.09.96)

Schmidt Christian: "Ein Vergleich volumen- und druckkonstanter PEEP-Beatmung während Absaugung im geschlossenen System am mechanischen Thorax-Lungen-Modell" (10.02.99)

Schönhuber Frank: "Die Rolle der Phosphatidylcholin-spezifischen Phospholipase C und der Proteinkinase C in der Regulation der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase" (07.07.98)

Schweiger Susanna: "Intubationsbedingungen und Kreislaufverhalten 90s nach einer geteilten Mivacuriumdosis bei drei unterschiedlichen TIVA-Einleitungsformen" (19.11.98)

Singer Wolfgang: "Neuromonitoring in der Karotischirurgie - somatosensorisch evozierte Potentiale versus computerverarbeitete topographische Elektroenzephalometrie" (09.06.98)

Sobolla-Stehr Eva-Kristina: "Langzeitsedierung und Aufwachverhalten unter Midazolam und Propofol: Ein Vergleich metabolischer und hämodynamischer Parameter beatmeter chirurgischer Intensivpatienten" (20.03.96)

Tietz Susanne: "Standardisierte Erfassung neuropsychologischer Funktionsstörungen nach verschiedenen operativen Eingriffen mit Hilfe des Syndromkurztests" (29.07.98)

Trunk Ekkehard: "Biphasische Regulation von ß2-Rezeptoren an menschlichen Lymphozyter unter Adrenalininfusion: Rezeptorbindungsstudie mit dem Radioliganden (-) 125 Lodocyanopindolol unter besonderer Berücksichtigung hoch- und niederaffiner Bindungsstellen" (19.06.97)

Vierzigmann Thomas: "Abschätzung des Herzindex mittels eines neuen Parameters unter Berücksichtigung des arteriellen, venösen und pulmonalarteriellen Sauerstoffgehaltes sowie der Gesamtsauerstoffaufnahme in der postoperativen Phase von Intensivpatienten" (02.02.99)

Von Nipplod Karin: "Pharmakokinetisch-pharmakodynamische Modellbildung nach computerregulierter Infusion von Eltanolon-Emulsion bei gesunden Probanden" (12.05.98)

Walther Andreas: "Interoperative autologe Transfusion bei radikalen Prostatektomien. Beeinflussung ausgewählter Regelkreise und Organsysteme im Rahmen des Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). - Eine prospektiv randomisierte Studie - "

(29.03.96)

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

17

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. med. W. Koppert, Dr. med. R. Sittl
Sertürner Preis 1998 der Sertürner Gesellschaft e. V. Einbeck
"Peripheral Antihyperalgesic Effect of Morphine to Heat, but not to Mechanical, Stimulation in Healthy Volunteers following UV-B Irradiation"

Dr. med. S. Albrecht
1. Vortrags-Posterpreis International Society for Computing in Anesthesia and Intensive Care (ISCAIC), März 1998, Hamamatsu (Japan), für den Beitrag: Albrecht S, W Hering, H Ihmsen, H Schwilden J Schüttler: "Pharmakokinetic and pharmacodynamic modeling of midazolam in younger and elderly volunteers"

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Jürgen Schüttler
European Academy of Anaesthesiology
Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, Arbeitskreis "Kriterien des Hirntodes"
Deutscher Beirat für Erste Hilfe und Wiederbelebung der Bundesärztekammer
Editor "Der Anaesthesist"
Editorial Board "Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie"
Editorial Board "Notfall & Rettungsmedizin"
Editorial Advisory Board "Der Notarzt"

Prof. Dr. Dr. Helmut Schwilden
European Academy of Anaesthesiology
Ethikkommission der Landesärztekammer Bayern
Editorial Board "Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie"
Editorial Advisory Board "Journal of Clinical Monitoring and Computing"
Editorial Advisory Board "Journal of Clinical Monitoring"
Editorial Advisory Board "Current Anaesthesia and Critical Care"

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Fortbildung Bayerischer Schmerzambulanzen: "Schmerztherapie in der täglichen Praxis". 24.02.1996, Großer Hörsaal Chirurgische Klinik

7. Erlanger Anästhesie-Symposium: "Intravenöse Anästhesie: Pharmaka und Mechanismen, Steuerung und Überwachung" in Verbindung mit dem International Symposium of the Society of Intravenous Anesthesia (SIVA). 19. - 21.09.1996, Kongreßzentrum Erlangen Heinrich-Lades-Halle

1. Erlanger Notfallmedizinische Tage: "Das schwerverletzte Kind - Herausforderung für Notarzt und Rettungsdienst". 06. - 07.12.1996, Kongreßzentrum Erlangen Heinrich-Lades-Halle

Erlanger Notfallmedizinische Tage: "Der zerebrale Notfallpatient". Gemeinsam mit der Neurochirurgischen Klinik mit Poliklinik und der Neurologischen Klinik mit Poliklinik.
27. - 28.03.1998, Auditorium maximum der Universität

Erlanger Notfallmedizinische Tage: "Optimierung der präklinischen Notfallrettung",
27./28.11.1998, Kongreßzentrum Erlangen Heinrich-Lades-Halle

Symposium "Tumorschmerztherapie". 01.02.1997, Großer Hörsaal Chirurgische Klinik

"ESCTAIC `97" 8th Annual Meeting of the EuropeanSociety for Computing and Technology in Anaesthesia and Intensive Care (ESCTAIC). 18. - 20.09.1997, Kongreßzentrum Erlangen Heinrich-Lades-Halle

12. Erlanger Anästhesie-Seminar "Rationale Antibiotikatherapie in der operativen Intensivmedizin". 23.03.1996, Auditorium maximum der Universität

13. Erlanger Anästhesie-Seminar "Moderne i.v.-Anästhesie: Grundlagen, Dosierungsstrategien und postoperative Schmerztherapie". 15. - 16.05.1998, Großer Hörsaal Kopfklinikum

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Anästhesiologische Schmerztherapie - Postoperative Schmerztherapie - Tumorschmerztherapie (2/Jahr)

Schmerzpraktikum (1/Jahr). Gemeinsam mit dem LKH Klagenfurt (A) in Pörtschach

Schmerzkurs (1/Jahr). Gemeinsam mit dem Schmerzzentrum Tutzing in Tutzing

Medizintechnik und Gerätekunde (4/Jahr)

Trainingskurse im Erlanger Anästhesie-Simulator (20/Jahr)

Klinische Hospitationen zur Praxis von TIVA/TCI (6/Jahr)

Vorträge und Gastvorträge im Rahmen der Unterrichtsveranstaltung: Anästhesiologisches Kolloquium (03762)

Schmerz-Forum. Gemeinsam mit der Neurologischen Klinik mit Poliklinik

Fachkunde-Kurse "Arzt im Rettungsdienst". Gemeinsam mit der Bayerischen Landesärztekammer (1-2/Jahr)

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Eagle Patient Simulator (Eagle)

# Klinik für Frauenheilkunde mit Poliklinik und Hebammenschule
# Lehrstuhl für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

## Department for Obstetrics Gynaecology, Out-patient Department, School of Midwifery
## Chair for Obstetrics and Gynaecology

**Universitätsstraße 21-23, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33553**
**Fax: ++499131/208209**
**E-Mail: direktion@frauen.imed.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr. med. Wolfgang Frobenius**
**Tel.: ++499131/85-33553, 85-36191**
**Fax: ++499131/208209**
**E-Mail: wolfgang.frobenius@frauen.imed.uni-erlangen.de**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Lang, Norbert<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | direktion | 33451; 33453 |
| Paterok, Eberhard | Prof. Dr. med. | eberhard.paterok | 33455 |
| Jäger, Wolfram | Prof. Dr. med. | wolfram.jaeger | 33459 |
| Wildt, Ludwig | Prof. Dr. med. | ludwig.wildt | 36890 |
| Säbel, Manfred | Prof. Dr. rer. nat. | manfred.saebel | 33473 |
| Siebzehnrübl, Ernst | Priv.-Doz. Dr. med. | siebzehnruebl | 33584 |
| Beinder, Ernst | Priv.-Doz. Dr. med. | ernst.beinder | 36190 |
| Mitze, Margarete | Priv.-Doz. Dr. med. | margarete.mitze | 22868 |

## Forschungsschwerpunkte

- Mamma- und Ovarialkarzinom
- Endokrinologie der Ovarialfunktion und des menstruellen Zyklus
- Funktion des Uterus bei Gametentransport und Implantation
- Pathomechanismen der Gestose
- Pränatale Diagnostik

## Research Focus

- Cancer of the breast and the ovary
- Endocrinology of the ovary and the menstrual cycle
- The role of the uterus in gamete transportation and implantation
- Pathology of preeclampsia
- Prenatal diagnostic

## Gynäkologische Onkologie

Die klinischen und experimentellen Untersuchungen des Funktionsbereichs Gynäkologische Onkologie **(Leiter: Prof. Dr. Wolfram Jäger)** werden in enger Zusammenarbeit mit dem Histologischen Labor der Frauenklinik **(Leitung: PD Frau Dr. M. Mitze)**, dem Funktionsbereich Gynäkologische Radiologie **(Leitung: PD Dr. R. Schulz-Wendtland)** des Institutes für Diagnostische Radiologie **(Direktor: Prof. Dr. Bautz)** sowie der Klinik für Strahlentherapie **(Direktor: Prof. Dr. R. Sauer)** durchgeführt. Die wichtigsten dieser Studien sind nachfolgend kurz dargestellt.

**Klinische Studien zum Mammakarzinom:**

Bei der brusterhaltenden Chirurgie des Mammakarzinoms (BET) wird die postoperative Radiotherapie (RT) noch immer als obligatorisch angesehen. Da aber bekannt ist, dass auch ohne RT etwa zwei Drittel der Patientinnen kein Lokalrezidiv erleiden, untersucht die Arbeitsgruppe bereits seit 1985 in konsekutiven prospektiven Studien (ER-2 bis ER-4), unter welchen histopathologischen und tumorbiologischen Bedingungen (Prognosefaktoren wie Ki-67, Her2/neu bzw. c-erbB-2, Ploidie und S-Phase) auf diese routinemäßige Nachbestrahlung verzichtet werden kann. Dabei gelang es, die Indikation zur Strahlentherapie ohne erhöhte Lokalrezidivraten zunehmend zu präzisieren. Mit inzwischen über 1000 Patientinnen gehören diese Studien zur risikoadaptierten BET weltweit zu den umfangreichsten Untersuchungen ihrer Art.

Der Stellenwert klassischer (Tumorgröße, Lymphknoten- sowie Steroidhormon-Rezeptorstatus) und neuerer Prognosefaktoren (S-Phase, Ploidie, p 53, Her2/neu) beim Mammakarzinom wird auch für den Langzeitverlauf der Erkrankung untersucht. Neue Aufschlüsse zum prognostischen Wert disseminierter Tumorzellen im Knochenmark von Brustkrebspatientinnen zum Zeitpunkt der Primärtherapie erwartet die Arbeitsgruppe von einem System, das zur magnetischen Aufreinigung und genaueren Charakterisierung dieser Zellen etabliert worden ist **(Dr. G. Gebauer, Frau Dr. T. Fehm).**

Dem klinischen Nachweis von Fernmetastasen beim Mammakarzinom geht oft monatelang ein Anstieg der Tumormarker CEA und CA 15-3 im Serum voraus. Die Arbeitsgruppe untersucht deshalb in einer randomisierten Studie, ob der Beginn einer Hormontherapie mit hochdosiertem Medroxyprogesteronazetat (MPA) bei Tumormarkeranstieg vor dem klinischen Metastasen-Nachweis die Prognose verbessern kann. Da die ersten Ergebnisse der Untersuchung vielversprechend waren, wird sie jetzt als Multicenterstudie fortgesetzt **(Prof. Dr. Jäger).**

Zur gezielten Exzision klinisch okkulter, radiologisch suspekter Herde in der Brust evaluiert die Arbeitsgruppe **(Dr. S. Krämer)** den Stellenwert des neu entwickelten Advanced Breast Biopsy Instrumentation Systems (ABBI), das die simultane stereotaktische Lokalisation und Exzision derartiger Herde in Lokalanästhesie unter mammographischer Kontrolle bis auf 1/10 Millimeter genau erlaubt (kooperative prospektive Studie der Deutschen Gesellschaft für Senologie).

**Grundlagenforschung beim Mammakarzinom:**

Insulin und Insulin Like Growth Factor 1 und 2 (IGF 1 und 2) stellen potente Wachstumsfaktoren für unterschiedliche Karzinomzellinien dar. Bei Untersuchungen an Mammakarzinom-Zellinien, neu etablierten Mammakarzinom-Primärkulturen und Mammakarzinom-Geweben konnten wir zwar überall m-RNA für IGF-Rezeptoren des Typs 1 und 2 nachweisen. Die kodierenden Sequenzen für die Liganden selbst waren aber nur in den Gewebeproben auffindbar. Dies gibt zu der Hypothese Anlaß, dass die Expression von IGF1/ 2 vornehmlich dem Stroma zuzuordnen und bei der Interaktion von Tumorzellen und umgebendem Stroma von Bedeutung ist **(Dr. G. Gebauer).**

Selektiv auf Tumorzellen wirkende Zytostatika sind von erheblichem therapeutischem Interesse. Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass Mammakarzinomzellen der Zellinie MCF-7 Rezeptoren für humanes Choriongonadotropin (hCG) besitzen. Nach der Entwicklung von hCG-Doxorubicin-Konjugaten ließ sich zudem zeigen, dass diese Konjugate auf die Zellinie gegenüber dem freien Zytostatikum eine um den Faktor 10 gesteigerte Toxizität ausüben. Gegenwärtig wird versucht, diesen Effekt an anderen Mammakarzinomzellinien zu reproduzieren, und die Stabilität der Konjugate in vitro untersucht **(Dr. G. Gebauer).**

**Klinische Studien zum Ovarialkarzinom:**

Zur adjuvanten Chemotherapie des epithelialen Ovarialkarzinoms laufen gegenwärtig zwei randomisierte Studien **(Dr. S. Ackermann)**. Im Rahmen einer retrospektiven Studie hat die Arbeitsgruppe die Bedeutung der Serumkonzentrationen solubler Interleukin-2 Rezeptoren (sIL-2R) bei Patientinnen mit benignen und malignen Ovarialtumoren prä- und postoperativ untersucht. Frauen mit Malignomen wiesen dabei deutlich höhere sIL-R-Werte auf. Bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen war ein postoperativer rascher Abfall der sIL-2R-Spiegel mit einer günstigeren Prognose assoziiert **(Dr. G. Gebauer)**.

**Grundlagenforschung an Ovarialtumoren:**

Für die Grundlagenforschung an benignen und malignen Tumoren des ovariellen Stromas (Theka- und Granulosazelltumore) hat die Arbeitsgruppe ein Ratten-Modell etabliert. Daran wird die hCG/LH-Rezeptorexpression auf mRNA-Ebene untersucht. Ferner werden histologische (HE- und Silberfärbung) und immunhistochemische Untersuchungen (Ki 67) zur näheren Differenzierung sowie zur Analyse von Proliferations- und Malignitätsgrad durchgeführt. Da neben den Gonadotropinen wahrscheinlich dem IGF-System eine wichtige Rolle bei der Wachstumskontrolle von Ovarialtumoren zukommt, wird auch der Einfluß chronischer Hypo- und Hyperinsulinämie auf das Wachstum maligner Ovarialtumoren evaluiert **(Frau Dr. A. Bilgicyldirim)**. An dem Modell soll jetzt zusätzlich die Wirkung von hCG-Doxorubicin-Konjugaten im Hinblick auf ihre mögliche therapeutische Bedeutung untersucht werden. Außerdem gelang es, eine Methode zur Kulti-

vierung humanen ovariellen Oberflächenepithels zu entwickeln, an dem stimulatorische und inhibitorische Effekte von IGF-1 und 2 sowie IGF-Bindungsproteinen untersucht werden sollen **(Dr. S. Krämer)**.

## Gynecologic Oncology

For many years research in the field of gynecologic oncology **(Prof. Dr. W. Jäger)** has been focussing on cancer of the breast and the ovary. The clinical investigations and laboratory experiments are executed in cooperation with the Histological Laboratory of our department **(PD Dr. M. Mitze)**, the Division of Gynecologic Radiology **(PD Dr. R. Schulz-Wendtland)** of the Department of Diagnostic Radiology **(Head: Prof. Dr. Bautz)** and the Department of Radiation Oncology **(Head: Prof. Dr. R. Sauer)**.

**Clinical trials on breast cancer:**

Since 1985 we have been investigating histologic and biological factors (Ki-67, c-erbB-2, ploidy, s-phase) which might permit for selected cases of breast conserving surgery to be dispensed with postoperative irradiation. Till today in this field three consecutive prospective studies have been performed. As a result we have been able to specify the indication of postoperative irradiation without an increase in local recurrence. So far, in this research about 1000 women have been included making it one of the largest worldwide. As a matter of fact, the importance of classical (tumor size, nodal status, hormone receptors) and novel prognostic factors (s-phase, ploidy, p 53, c-erbB-2) for the long-term follow-up of breast cancer treatment is evaluated as well. New insights regarding the prognostic value of disseminated tumor cells to be found in the bone marrow of breast cancer patients are exspected by the use of a magnetic cell sorter that has been just installed **(Dr. G. Gebauer, Dr. T. Fehm)**.

An increase of the tumor markers CEA and /or CA 15-3 can precede clinical or radiological detection of distant metastases by several month. Therefore, we have been evaluating whether hormonal treatment with high-dose gestagens starting at first tumormarker increase can improve relapse-free survival. Since first results have been encouraging this randomized prospective trial is now continued as a multicenter study **(Prof. Dr. W. Jäger)**. The exact excision of clinically occult and radiologically suspect lesions of the breast is often very difficult. In this respect, **Dr. S. Krämer** is evaluating the newly developed Advanced Breast Biopsy Instrumentation System (ABBI). By ABBI these lesions can be removed after stereotactic localization under mammografic control in local anesthesia.

**Basic research on breast cancer:**

Insulin and Insulin Like Growth Factor 1 and 2 (IGF 1 and 2) are important growth factors for several breast cancer cell lines. We detected m-RNA encoding for IGF-receptor type 1 and 2 in breast cancer cell lines as well as in newly established primary breast cancer cell cultures and breast cancer tissues. However, m-RNA sequences of IGF-1 and –2 were not detectable in any of the cell cultures at all but in all breast cancer tissues. These results led to the hypothesis that expression of IGF-1 and –2 is predominantly located in stromal parts of breast cancer tissues and therefore these proteins may be important for stromal cell – tumor interaction **(Dr. G. Gebauer)**.

Specific targeting of tumor cells by cytostatic drugs is a promising option to reduce cytotoxic side effects. We demonstrated the expression of Human Chorionic Gonadotropin (HCG) receptor in the MCF-7 breast cancer cell line. Following the development of HCG-Doxorubicin conjugates, in MCF-7 cell line we were able to increase the cytotoxic effects of Docorubicin more than 10 times compared to free Doxorubicin. Presently, cytotoxic action of these conjugates are investigated in several different breast cancer cell lines **(Dr. G. Gebauer)**.

**Clinical trials on ovarian cancer:**

In respect to adjuvant chemotherapy of epithelial ovarian cancer two prospective randomized trials are in progress **(Dr. S. Ackermann)**. In a retrospective study we evaluated the significance of serum concentrations of soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) in ovarian cancer patients. As a result, we were able to demonstrate that in these women a rapid decrease of sIL-2R after surgery was linked to a more favorable prognosis **(Dr. G. Gebauer)**.

**Basic research on ovarian tumors:**

In regard to basic research on tumors of the ovarian stroma we were able to induce benign and malignant tumors in female rats by artificially elevated Gonadotropin levels following castration and transplantation of the ovaries beneath the splenic capsule. Cells of malignant tumors have been cultivated and successfully transplanted to splens of other rats **(Dr. A. Bilgicyildirim)**. In the tumors we demonstrated the expression of HCG/LH receptors. It is now intended to evaluate the effects of HCG-Doxorubicin conjugates on these tumors as a possible new therapeutic option. Aside from this we developed a method for cultivation of human ovarian surface epithelium. In this model stimulating and inhibiting effects of IGF 1/2 and IGF binding proteins are investigated **(Dr. S. Krämer)**.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. D.T. Baird, University of Edinburgh, Schottland (UK)

Dr. M. Nap, Pathol. Institut, Heerlen (Holland)

Prof. R. C. Bast Jr., M.D. Anderson Cancer Centre, Houston (USA)

Prof. Dr. Ch. Marth, UFK Innsbruck (Österreich)

Prof. M. El Kalifa, El Asam Universität Kairo (Ägypten)

Prof. Sergio Recabarren, Universidad de Conception, Conception (Chile)

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. W. Jäger*
Johannes und Frieda Marohn Stiftung
Wilhelm Sander Stiftung (Sachbeihilfe Nr. 96.076.1)
Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim
Pharmacia Upjohn GmbH, Erlangen

Auto Suture Deutschland GmbH, Tönisvorst
Zeneca GmbH, Plankstadt

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Böhmer Ch, Jäger W, Lang N (1997): CA 125 measurement in the follow-up of breast cancer patients. Anticancer Res 17, 3099-3100.

Fehm T., Beck E, Valerius T, Gramatzki M, Jäger W (1998): Ca 125 elevations in patients with malignant lymphomas. TumorBiology 19, 283-290.

Gebauer G, Jaeger W, Lang N (1997): Expression of insulin-like growth factor (IGF) related genes, receptors and binding proteins in breast cancer tissue and breast cancer cell cultures. In: De Oliveira CF, De Oliveira HM (eds): Proceedings of the 10th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology. Moduzzi Editore, Bologna, 355-361.

Gebauer G, Jäger W, Lang N (1998): mRNA expression of components of the insulin-like growth factor system in Breast cancer cell lines, tissues, and metastatic breast cancer cells. Anticancer Res 18, 1191-1196.

Gebauer G, Jäger W, Thiel G, Lang N (1998): Increase of serum tumor marker concentrations by interferon-Alpha. Eur J Gynaec Oncol19, 363-367.

Gebauer G, Rieger M, Jäger W, Lang N (1998): Soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) in ovarian cancer patient: changes in sIL-2R after surgery as a prognostic factor? [letter to the editor] Int J Biol Markers 13, 45-47.

Jäger W, Katalinic A, Tulusan AH, Lang N (1997): Analysis of local recurrence in patients with quadrantectomy without postoperative irradiation of the breast. In: De Oliveira CF, De Oliveira HM (eds): Proceedings of the 10th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology. Moduzzi Editore, Bologna.

Jäger W, Krämer S, Lang N (1997): Early detection of metastatic breast cancer by tumorassociated antigens. In: De Oliveira CF, De Oliveira HM (eds): Proceedings of the 10th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology. Moduzzi Editore, Bologna, 393-396.

Klein R, Aichinger H, Dierker J, Jansen JTM, Joite-Barfuß S, Säbel M, Schulz-Wendtland R, Zoetelief J (1997): Determination of average glandular dose with modern mammograph units for two large groups of patients. Phys Med Biol 42, 651-671.

Krämer S, Schulz-Wendtland R, Lang N (1996): Qualitätssicherung bei der stereotaktischen Stanzbiopsie durch Einsatz eines Phantoms. Act Radiol 6, 153-156.

Krämer S, Jäger W, Katalinic A, Lang N (1997): Early treatment of metastatic breast cancer patients after increase of CEA or CA 15-3 serumlevels. In: De Oliveira CF, De Oliveira HM (eds): Proceedings of the 10th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology. Moduzzi Editore, Bologna, 393-396.

Krämer S, Jäger W, Wildt L, Lang N (1996): CEA und Ca 15-3 beim Mammakarzinom: Ihre Bedeutung für die Diagnose von Primärtumoren, Lokalrezidiven und Fernmetastasen. Geburtsh Frauenheilk 56, 618-624.

Krämer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N (1998): Magnetic Resonance Imaging in the diagnosis of Local Recurrences in Breast Cancer. Anticancer Res 18, 2159-2162.

Krämer S, Schulz-Wendtland R, Hagedorn K, Bautz W, Lang N (1998): Magnetic Resonance Imaging and its Role in the Diagnosis of Multicentric Breast Cancer. Anticancer Res 18, 2163-2164.

Krämer S, Leeker M, Jäger W (1998): Gonadotropin levels in ovarian cyst fluids: a predictor of malignancy? Int J Biol Markers 13, 165-168.

Krämer S, Raff U, Jäger W, Lang N (1996): Ca 125 as an indicator of pleural metastases in breast cancer patients. Anticancer Res 16, 3165-3168.

Paterok EM, Siebzehnrübl E, Meyer M (1998): Mortalität bei Brust- und Genitalkarzinomen. Aktuelle Daten für den Freistaat Bayern, gynäkol praxis 22, 409-418.

Paterok EM, Siebzehnrübl E, Böhm M, Koch T (1998): Das Rezidiv des Zervixkarzinoms. Untersuchung der Universitäts-Frauenklinik Erlangen seit 1975. gynäkol praxis 22, 87-100.

Säbel M, Aichinger H (1996): Recent developments in breast imaging. Phys Med Biol 41, 315-368.

Zoetelief J, Fitzgerald M, Leitz W, Säbel M (1996): European protocol on dosimetry in mammography. European Commission, Directorate-General XII: Science, Research and Development. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 1996.

## Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

**Ovarialfunktion, menstrueller Zyklus, Hormone**

Die bisher verfügbaren Methoden zur Bestimmung des Ovulationszeitpunktes (Hormonanalytik, Basaltemperaturkurve) sind entweder sehr aufwendig oder relativ ungenau. Wir konnten zeigen, dass der endexspiratorische $pCO_2$ etwa vier Tage vor der Ovulation unabhängig von einer zirkadianen Rhythmik oder körperlicher Belastung signifikant abfällt. Zur Durchführung entsprechender Messungen wurde ein kostengünstiges Gerät entwickelt, das nun in Zusammenarbeit mit der Firma Siemens in industriellem Maßstab hergestellt und in der Therapie (Sterilitätsbehandlung, ggf. auch Kontrazeption) eingesetzt werden soll.

Beim Krankheitsbild der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz finden sich typische Veränderungen der Gonadotropinspiegel im Serum (Erhöhung des LH/FSH-Quotienten). Eine mögliche Ursache könnten aktivierende Mutationen im LH-Rezeptor sein, auf die wir in den polyzystisch veränderten Ovarien von Patientinnen mit Hyperandrogenämie somatischer bzw. Keimbahnebene nachzuweisen versuchen **(Dr. P. Licht)**.

Verschiedene Krankheitsbilder in der Gynäkologie stellen eine Kontraindikation für eine Substitutions-Behandlung mit 17-Beta-Estradiol dar. Wir konnten zeigen, dass mit dem entsprechenden Stereoisomer, 17-Alpha-Estradiol, ein Steroid zur Verfügung steht, das beim Menschen zwar ohne klassische, rezeptorvermittelte Östrogenwirkung ist, aber dennoch erfolgreich zur Behandlung von Hitzewallungen eingesetzt werden kann. Für die Therapie von vegetativen Ausfallserscheinungen unter GnRH-Analoga-Behandlung bei Endometriose ist bereits ein Patent beantragt, gegenwärtig werden in Zusammenarbeit mit der Firma Jenapharm Applikationsformen geprüft und Dosisfindungsstudien durchgeführt. Des weiteren prüft die Arbeitsgruppe den Einfluß der Substanz auf das endogene Opiatsystem, die Lipidoxidation und die 5-Alpha-Reduktase der Haut. Erste Daten zeigen, dass das 17-Alpha-Estradiol bei der Hemmung der Lipidoxidation mindestens ebenso potent ist wie das 17-Beta-Estradiol, dessen Wirksamkeit für die kardiovasluläre Protektion in vielen Studien an substituierten Frauen überzeugend nachgewiesen wurde **(Dr. J. Neuwinger, Dr. R. Dittrich)**.

**Gametentransport, Implantation, Kryokonservierung und Autotransplantation von Ovarialgewebe:**

Zum Gametentransport aus der Scheide über den Uterus in die distalen Tubenabschnitte exisitieren erstaunlich wenige Untersuchungen.Wir konnten in den vergangenen Jahren in Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische und Experimentelle Nuklearmedizin durch Hysterosalpingoszintigraphie (HSS) zeigen, dass die Reproduktionsorgane innerhalb weniger Minuten einen passiven Transport inerter, radioaktiv markierter Albuminaggregate von Spermiengröße aus dem Fornix vaginae in den ampullären Teil der Tube gewährleisten. Dieser Transport erfolgt gerichtet zu dem Ovar, das den

dominanten Follikel trägt. Die kontralaterale Tube bleibt funktionell verschlossen. Diese HSS-Befunde haben sich bereits jetzt als reproduktionsmedizinisch äußerst relevant erwiesen. Wir wollen jetzt weiterhin prüfen, in welchem Umfang eine pharmakologische Beeinflussung des gerichteten Transportes möglich ist. **(Dr. S. Kißler, Dr. Ch. Gall)**.
Störungen der Implantation sind wahrscheinlich zu einem erheblichen Prozentsatz dafür verantwortlich, dass die Erfolgsrate nach in vitro-Fertilisation (IVF) mit etwa 30 Prozent noch immer relativ bescheiden ausfällt. Wir haben deshalb die in der Neuroendokrinologie seit längerem verwendete Mikrodialyse erfolgreich für die in vivo-Probenentnahme aus dem menschlichen Uterus adaptiert. Sie erlaubt eine mehrstündige, kontinuierliche Untersuchung ohne wesentliche Störung des lokalen Milieus. Die auf diese Weise bisher erhaltenen Daten stützen die Hypothese, wonach eine erfolgreiche Implantation Folge eines Gleichgewichtes zwischen der invasiven Potenz der Blastozyste einerseits und der inflammatorischen Abwehrreaktion des Endometriums andererseits darstellt *(Dr. P. Licht)*. Im Zusammenhang mit Störungen der Implantation wird außerdem untersucht, ob bei Frauen mit habituellen Aborten Mutationen des Estrogen- und Progesteronrezeptors auf somatischer und auf Keimbahnebene nachweisbar sind. **(Dr. A. Berkholz, Dr. H. Binder)**.
Immer häufiger sehen sich junge Frauen nach einer Chemo- oder Strahlentherapie mit dem Verlust ihrer generativen und endokrinen Ovarialfunktion konfrontiert. Um hier eine Behandlung anbieten zu können, werden gegenwärtig zwei methodische Ansätze verfolgt: einmal überprüft die Arbeitsgruppe, ob die Downregulation der Ovarien mit Hilfe von GnRH-Analoga während der onkologischen Therapie eine ausreichend protektive Wirkung aufweist. Zum anderen soll nach erfolgreichen Pilotuntersuchungen mit der Kryokonservierung von Ovarialbiopsaten jetzt bei kurativ behandelbaren Karzinompatientinnen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung Ovarialgewebe entnommen, tiefgefroren und nach Abschluß der Chemo- bzw. Strahlentherapie wieder aufgetaut und retransplantiert werden **(Dr. R. Dittrich)**. Dieses Vorgehen erscheint uns wesentlich einfacher und erfolgversprechender als der Versuch, Eizellen im unbefruchteten Zustand zu konservieren oder mit konservierten Follikeln die Eizellreifung in vitro nachzuvollziehen. Allerdings wird auch dieser Aspekt in Untersuchungen weiter verfolgt **(PD Dr. E. Siebzehnrübl).**

## Gynecologic Endocrinology and Reproductive Medicine

Research in the field of gynecologic endocrinology and reproductive medicine **(Prof. Dr. L. Wildt)** is especially focussing on two aspects: first, the functions of the ovary and hormone-related questions; second, transportation of gametes, implantation of the embryo and conservation of ovarian tissue. With respect to ovarian function the timing of ovulation is of great importance. For this purpose we established a new method based on the significant decrease of the endexspiratory $pCO_2$ which can be detected four days before ovulation by absorption of infrared. To adapt the method for common use by interested women a simple device was designed. Industrial manufacturing and sale will be provided by the Siemens company.
In hyperandrogenemic women with polycystic ovaries **Dr. P. Licht** is investigating possible mutations of the LH receptor. **Dr. J. Neuwinger and Dr. R. Dittrich** work at comprehensive studies concerning 17-Alpha-Estradiol. This steroid is a stereoisomer of 17-Beta-Estradiol lacking its classic receptor-mediated estrogen effects. Nevertheless, we have demonstrated that the steroid is useful for the treatment of hot flushes. Other data that we have collected suggest its great potency in blocking lipid oxidation. Further research will focus on the influence of the endogenous opioid system. As a result there might be new therapeutic approaches (e.g. regarding sterility, endometriosis, cardiovascular protection by hormones).
With regard to transportation of gametes, our group has demonstrated by hysterosalpingoscintigraphy (HSS) that radioactive labeled albumin aggregates are transported passively from the fornix vaginae to the ampulla tubae within a few minutes. Moreover, this transportation was directed to the oviduct carrying the dominant follicle. The contralateral Fallopian tube stayed functionally closed. Since pregnancies achieved either spontaneous or by insemination are very rare in cases with negative HSS, this examination provides a new rational base for the decision to practice in vitro fertilization (IVF) in women with mechanically open oviducts. Further research will show, whether the directed transportation through the female genital tract can be influenced by drugs **(Dr. S. Kißler)**.
Implantation problems are probably contributing a lot to failure of IVF. For research on this issue we adapted the system of microdialysis used by neuroendocrinologists for taking in vivo samples from uterine fluids. First data strengthen the hypothesis that successful implantation requires a balance between the invasive potential of the blastocyst and the preventive inflammatory reaction of the endometrium **(Dr. P. Licht)**. With regard to implantation problems we also study, whether mutations of the estrogen and progesterone receptor can be found in women with habitual abortions **(Dr. A. Berkholz, Dr. H. Binder)**. To provide a therapeutic option for young women facing the

loss of ovarian function by irradiation or chemotherapy while still in hope of future motherhood, we also work on kryoconservation of ovarian tissue for homologous retransplantation. Pilot studies on ovarian biopsies have been promising **(Dr. R. Dittrich)**. Aside from this kryoconservation of human follicles and ova for later maturation in vitro is still examined **(PD Dr. E. Siebzehnrübl)**.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. E. Knobil, University of Texas, Houston (USA)

Dr. A.I. Zeleznik, University of Pittsburgh, Pittsburgh (USA)

Prof. Teresa Sir-Petermann, Universidad de Chile, Santiago (Chile)

Prof. Sergio Recabarren, Universidad de Conception, Conception (Chile)

Dr. D.T. Baird, University of Edinburgh, Schottland (UK)

Dr. M. Marcelli, Baylor College, Huston (USA)

Dr. G Weiss, New Jersey Medical School, Newark (USA)

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. L. Wildt*
Jenapharm GmbH & Co.KG, Jena
Ferring Arzneimittel GmbH, Kiel
Boehringer Mannheim, GmbH, Mannheim
Biermann GmbH, Bad Nauheim

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Jacobs U, Britting R, Hetz W, Wildt L (1997): Die Bestimmung des endexspiratorischen pCO2 zur Ovulationszeitpunktbestimmung. Geburtsh Frauenheilk 57, 549-554.

Kiesel L, Schweppe KW, Sillem M, Siebzehnrübl E, Wildt L (1996): Should add-back therapy for endometriosis be deferred for optimal results? Br J Obstet Gynecol 103, Suppl 14, 15-17.

Kunz G, Beil D, Deininger H, Wildt L, Leyendecker G (1996): The dynamics of rapid sperm transport through the female genital tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. Hum Reprod 11, 627-632.

Lackner C, Daufeldt S, Wildt L, Allera A (1998): Glucocorticoid-recognizing and -effector sites in rat liver plasma membrane, kinetics of corticosterone uptake by isolated membrane vesicles. III. Specificity and stereospecificity. J Steroid Biochem Mol Biol 64, 69-82.

Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H (1996): Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. Hum Reprod 11, 1542-1551.

Leyendecker G, Wildt L (1996): From physiology to clinics - 20 years of experience with pulsatile GnRH. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 65, Suppl 3-12.

Licht P, Lösch A, Dittrich R, Neuwinger J, Siebzehnrübl E, Wildt L (1998): Novel insights into human endometrial paracrinology and feto-maternal communication by intrauterine microdialysis. Hum Reprod Update 4, 532-538.

Licht P, Wildt L (1998): Gonadal and extragonadal receptors for human chorionic gonadotropin (hCG) and luteinizing hormone (LH). Ass Reprod Rev 8, 152-172.

Licht P, Wildt L (1998): Luteale und extraluteale Rezeptoren für hCG und LH. Zentralbl Gynäkol 120, 98-105.

Neuwinger J, Licht P, Munzer B, Sir-Petermann T, Siebzehnruebl E, Wildt L (1996): Substitution with testosterone as aromatizable substrate for induction of follicular maturation, estradiol production and ovulation in a patient with 17 alpha-hydroxylase deficiency. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104, 400-408.

Neuwinger J, Mück I, Esper J, Wildt L (1996): Selektive Behandlung von Hitzewallungen mit 17 alpha-Östradiol, einem Östradiol-Epimer ohne klassische Östrogenwirkung. In: Lauritzen C Hrsg):.Menopause. Hormonsubstitution heute. Pia Verlag, Nürnberg, 9-30.

Neuwinger J, Munzer B, Schöllhammer J, Siebzehnrübl E, Wildt L (1996): Lutealphasensubstitution in Embryotransferzyklen bei der IVF und bei kryokonservierten Pronukleizellen: eine retrospektive Analyse. J Fertilität Reproduktion 6 (4), 12-17.

Siebzehnrübl E, Neuwinger J, Dittrich R, Palapelas V (1998): Ist die Verwendung von rekombinantem FSH statt HMG für IVF/ICSI ein Vorteil? J Fertilität 8, 14-19.

## Geburtshilfe und perinatale Medizin

Die aktuellen Forschungsprojekte in der Geburtshilfe und perinatalen Medizin **(PD Dr. Ernst Beinder, Dr. Thorsten Fischer)** konzentrieren sich vor allem auf Untersuchungen zur Pathophysiologie und Therapie der Gestose (Eklampsie, Präeklampsie, HELLP-Syndrom). Außerdem evaluiert die Arbeitsgruppe Möglichkeiten zur Beschleunigung der pränatalen fetalen Karyotypisierung. In der Gestoseforschung besteht neben einer internationalen Kooperation mit der West Virginia University in Morgantown (USA, **Prof. Christine Baylis, PhD)** eine enge Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik IV der Universität Erlangen **(Direktor: Prof. Dr. R. Sterzel)**. Die Untersuchungen zur pränatalen fetalen Karyotypisierung werden in Zusammenarbeit mit den Humangenetischen Instituten der Universitäten in Jena **(Direktor: Prof. Dr. U. Claussen)** und Erlangen **(Direktor: Prof. Dr. R. Pfeiffer)** durchgeführt.

**Geburtshilfe:**

Zu den charakteristischen Symptomen der Gestose gehören ein erhöhter peripherer Gefäßwiderstand durch eine arterioläre Vasokonstriktion mit einer maternalen Hypertonie, häufig auch eine Proteinurie mit typischen renal-glomerulären Veränderungen im Sinne einer Endotheliose. Ferner läßt sich dopplersonographisch eine Störung der uteroplazentaren Perfusion nachweisen. Die offensichtlich äußerst komplexen Triggermechanismen sind unklar. Gegenwärtig werden verschiedene Erklärungs-Ansätze untersucht **(Dr. Th. Fischer)**. In einem eigenen Patientenkollektiv waren Hinweise dafür zu finden, dass die Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und des Blutdrucks zumindest zu einem Teil durch einen deutlichen Anstieg der vasokonstriktorischen Sympathikus-Aktivität vermittelt werden. Eine zentrale Rolle spielt jedoch offensichtlich auch der Metabolismus von endothelial gebildetem Stickstoffmonoxid (NO), das u. a. glatte Muskelzellen relaxiert und so an der Blutdruckregulation beteiligt ist. Hierzu konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass bei der Gestose in uteroplazentaren Gefäßen eine vermehrte Expression, aber verminderte Aktivität der endothelialen NO-Synthase (eNOS) zu beobachten ist **(PD Dr. E. Beinder)**. Bei diesen Patientinnen liegt u. U. eine posttranslationale Veränderung des eNOS-Moleküls vor.

Aus diesen Beobachtungen ergeben sich mögliche neue Therapieansätze für die Gestose, die bisher kausal nur durch eine – nicht selten wegen einer daraus resultierenden Frühgeburtlichkeit problematische - rasche Entbindung zu behandeln ist: Die Arbeitsgruppe bereitet derzeit eine prospektiv-randomisierte Studie zu Behandlung von Gestosepatientinnen mit dem transdermal applizierbaren NO-Donator Glyceroltrinitrat (GTN) vor. Beim HELLP-Syndrom, einer mit hoher maternaler und fetaler Mortalität belasteten Sonderform der Gestose, erbrachte eine bereits länger laufende Therapiestudie der Arbeitsgruppe mit Kortikosteroiden (40 mg Prednisolon/Tag) vielversprechende Ergebnisse hinsichlich der Prolongation von Schwangerschaften, die von extremer Frühge-

burtlichkeit bedroht waren (< 32 Wochen, Prolongation im Median um 12 Tage).

**Pränataldiagnostik:**

Der minimale Zeitaufwand für die fetale Karyotypisierung aus Amniozyten beträgt noch immer etwa 5 Tage. Wir haben deshalb den Stellenwert der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) für die schnelle Aneuploidiediagnostik (Dauer 24 Stunden) an unkultivierten Amnionzellen in einer größeren Studie evaluiert. Dabei zeigte sich, dass der Wert der Methode für Untersuchungen an Risikokollektiven beschränkt ist: in bis zu 15 % der Fälle sind die Proben nicht informativ und die Auswertung kann durch Kontamination mit mütterlichem Blut gestört werden. Naturgemäß überhaupt nicht erfaßt werden chromosomale Mosaike und Strukturaberrationen, die aber gerade in Risikokollektiven relativ häufig auftreten.

Bei der pränatalen Untersuchung fetaler Herzrhythmusstörungen entziehen sich bestimmte pathologische Veränderungen im zeitlichen Ablauf des Herzzyklus der Diagnostik mit der sonst äußerst nützlichen Echokardiographie. Dies gilt vor allem für das "Long QT-Syndrom". Das Krankheitsbild wird mit schweren Arrhythmien und dem ätiologisch ungeklärten plötzlichen Kindstod in Verbindung gebracht. Die Arbeitsgruppe **(PD Dr. E. Beinder)** konnte jetzt mit Hilfe der fetalen Magnetokardiographie (fMCG) in zwei Fällen einer leichten fetalen Sinusbradykardie pränatal verlängerte QT-Zeiten nachweisen. Die Bedeutung dieser Befunde muß in weiteren Untersuchungen näher abgeklärt werden, da bisher keine Normwerte für den fetalen Herzzyklus existieren.

## Obstetrics and Perinatal Medicine

Research in obstetrics and perinatal medicine is focused on pathophysiology and therapy of preecclampsia. In a group of our patients we could show that the increase of peripheral vascular resistance and blood pressure in preecclampsia is at least partly caused by a significant rise of the vasoconstrictor activity of the sympathicus **(Dr. T. Fischer).** Aside from this the metabolism of endothelial produced nitric oxide (NO) seems to play an important part in blood pressure regulation. In respect to this we found in placental vessels of preeclamptic women an increased expression, but a decreased activity of the endothelial NO-synthase (eNOS). Probably, in these patients the eNOS molecule is posttranslatationally changed **(PD Dr. E. Beinder).** Therefore we are planning to treat preecclamptic patients with glyceroltrinitrate (GTN), which is a NO donator that can be applied by a transdermal system.

Since rapid fetal karyotyping is of great importance in prenatal diagnosis we evaluated the fluorescence in situ hybridization (FISH) for this purpose. The results were not encouraging: up to 15 % of the tests did not provide sufficient information and contamination by motherly blood disturbed the plotting in some cases. Naturally, chromosomal aberrations and mosaics cannot be detected by this method at all. Using fetal magnetocardiography we could demonstrate prolonged QT-intervals in two cases of fetal bradycardia. Therefore this method might become useful for the prenatal diagnosis of the "long QT syndrome" which is linked up with severe cardiac arrhythmia and the sudden infant death by some researchers *(PD Dr. E. Beinder).*

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Christine Baylis, University of Virginia, Morgantown (USA)

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principle Investigator PD Dr. E. Beinder*
Wilhelm Sander Stiftung (Sachbeihilfe 90.053.2)
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sachbeihilfe Be 1119/4-1)

*Projektleiter/Principle Investigator PD Dr. H. Schobel*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sachbeihilfe Scho 398/7-1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Achenbach S, Moshage W, Mendez T, Beinder E, Bittl A, Hofbeck M, Kollert A, Singer H, Bachmann K (1997): Investigation of fetal cardiac arrhythmias by magnetocardiography. Biomed Technik 42, 253-256.

Baylis C, Beinder E, Sütö T, August P (1998): Recent insights into the roles of nitric oxide and renin-angiotensin in the pathophysiology of preeclamtic pregnancy. Semin Nephrol 18 (2), 208-30.

Erhardt I, Beinder E, Carbon R, Schindler C (1998): Monströses fetales Lymphangiom der Thoraxwand beidseits. Fallbericht und Diskussion von Dsiagnostik sowie perinatalem management. Z Geburtsh Neonatol 202, 73-76.

Fischer Th, Schobel H, Beinder E, Langenfeld M, Schneider M, Schmieder RE (1998): Zirkadiane Blutdruck-und Herzfrequenzrhythmik bei schwangeren Patientinnen mit HELLP-Syndrom. Geburtsh Frauenheilk 58, 110-115.

Hofbeck M, Ulmer H, Beinder E, Sieber E, Singer H (1997): Prenatal findings in patients with prolonged QT-interval in the neonatal period. Heart 77, 198-204.

Menendez T, Achenbach S, Moshage W, Flüg W, Beinder E, Kollert A, Bittl A, Bachmann K (1997): Development of the fetal megnetocardiogramm during pregnancy. Biomed Technik 42, 88-91.

Pfeiffer RA, Ulmer R, Rauch A, Trautmann U, Beinder E, Rupprecht T, Mayer U, Steinknecht B, Wündisch GF (1997): True fetal mosaicism of an isochrome of the long arm of a chromosome 20: The dilemma persists. Prenatal Diagnosis 17, 1171-1175.

Schobel HP, Fischer Th, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE (1996): Preeclampsia – a state of symathetic overactivity. N Engl J Med 335, 1480-1485.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. med. Ernst Beinder: Bedeutung von Stickstoffmonoxid (NO) bei den hämodynamischen Veränderungen der Präeklampsie.

Antrittsvorlesung: 13. 7. 98

**Dissertationen / Doctorate theses**

Graf, Sabine, cand. med. : Eine vergleichende Studie zur Wertigkeit der postoperativen Radiatio in der Therapie des Plattenepithelkarzinoms der cervix uteri in Abhängigkeit von histopathologischen Parametern. (29. 07. 96)

Münch, Astrid, cand med.: Studie zur Wirksamkeit transdermaler Steroide zur Ovulationshemmung. (27.11. 96)

Hammel, Andreas, cand. med. : Morphologische Veränderungen von hormonell induzierten und transplantierten Ovarialtumoren bei der Ratte. (23. 01. 97)

Welscher, Michael, cand. med.: Ergebnisse der adjuvanten parasternalen Bestrahlung nach Mastektomie bei medialem Sitz des Mammakarzinoms. (15. 01. 97)

Aust, Alexandra, cand med.: Vergleich der Zwillingsgeburten aus zweifacher Schädellage mit denen aus Schädellage des ersten und Beckenendlage des zweiten Zwillings unter dem besonderen Aspekt der perinatalen Morbidität und

Mortalität des zweiten Geminus in Abhängigkeit von der Lage. Eine retrospektive Studie aus der Universitäts-Frauenklinik Erlangen im Zeitraum von 1982-1990. (30. 06. 96)

Pielenz, Katrin, cand. med.: Serielle CA-125 Serumkonzentrationsbestimmungen zur Graduierung des ovariellen Überstimulationssyndroms bei im Rahmen des in vitro-Feritilisations-Programms therapierten Patientinnen. (23. 06. 96)

Katalinic, Gabriele, Dipl. Inf.: Informatisierung in verschiedenen Funktionsbereichen der Frauenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg. (20. 02. 97)

Kreiner, Claudia, cand. med.: Der Lymphknotenbefall beim Zervixkarzinom. Eine retrospektive Studie von nach Wertheim-Meigs operierten Patientinnen an der UFK Erlangen von 1975 bis 1990. (01. 08. 96)

Dresel, Valeria, cand. med. : Die monoklonalen Antikörper Ki-67 und PCNA im Vergleich mit anderen histologischen Prognosekriterien beim nodalnegativen Mammakarzinom. (15. 01. 97)

Seidinger, Melisande, cand. med.: Ototoxizität unter Cisplatin-haltiger Chemotherapie in der gynäkologischen Onkologie. (11. 12. 97)

Brütting, Matthias, cand. med.: Operative Laparaskopie bei benignen Adnexzysten an der Universitäts- Frauenklinik Erlangen in den Jahren 1989 bis 1993. (15.08.97)

Geppert, Michael, cand. med.: Die laparaskopische Behandlung von Patientinnen mit Endometriosis genitalis externa. Eine retrospektive Studie. (05.11.97)

Görgl, Gerhard, cand. med.: Der Einfluß der Spermienparameter auf die Schwangerschaftsrate bei der IUI in monofollikulären Zyklen. (13.11.96)

Heigl, Ulrich, cand. med.: Die Anstiegsgeschwindigkeit des humanen plazentaren Laktogens (HPL) und des freien Östriols (E3) als Verlaufsparameter in der Schwangerschaft. ( 23.01.97)

Hupp, Martina, cand. med.: Einfluß des Operationszeitpunktes innerhalb des Menstruationszyklus auf die Prognose beim prämenopausalen Mammakarzinom. (20.06.96)

Hoffmann , Manfred, cand. med.: Synthese und in-vitro-Testung des Immunkonjugates Cisplatin 125 an humanen Ovarialkarzinomzellen. (20.03.96)

Müller, Eberhard, cand. med.: Einfluß von Insulin auf das Wachstum von in die Milz transplantierten Ovarialtumoren bei der Ratte. (15.12.97)

Münch, Astrid, cand. med.: Studie zur Wirksamkeit transdermaler Steroide zur Ovulationshemmung. (11.12.96)

Sattler, Ulrike, cand. med.: Therapie der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz mit Östrogen-Gestagen-Kombination und Prednisolon. (27.11.96)

Schirner, Iveta, cand. med.: Untersuchung zu den biologischen Effekten des 17-Alpha-Östradiols beim Menschen unter dem Aspekt der Behandlung von Hitzewallungen hypogonadaler Frauen. (27.11.96)

Rademacher, Ute, cand. med.: Eizellqualität und Schwangerschaftsrate nach verschiedenen Stimulationsverfahren im IVF-System. (30.7.97)

Jakob, Ulrike, cand. med.: Die Messung des endexspiratorischen $pCO_2$ zur Bestimmung des Ovulationszeitpunktes. (20.10.98)

Shih, Anette, cand. med.: Stimulation des Corpus luteum mit humanem Choriongonadotropin zur Diagnostik der Corpus luteum-Insuffizienz. (21.9.98)

Sattler, Ulrike, cand. med.: Therapie der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz mit Östrogen-Gestagen-Kombination und Prednisolon. (21.9.98)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Dr. med. S. Krämer:
Verleihung des Posterpreises auf dem 9th International Symposium on Tumor Markers (Hamburg , 9. 12. 97)

Dr. med. S. Krämer:
Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (Nürnberg, 12. 9. 98)

Dr. med. S. Ackermann:
Young Investigator Award auf dem Meeting der American Association of Clinical Oncology (ASCO) in Denver (USA), 17. –21. 5. 97.

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. med. Norbert Lang:
Mitglied im Auswahlausschuß der Alexander von Humboldt-Stiftung;
Sondergutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG);
Präsident der Deutsch-Japanischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe;
Mitglied im Editorial Board "gynäkologische praxis";

Prof. Dr. med. Ludwig Wildt:
Mitglied im Vorstand der Sektion Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe;
Mitglied im Vorstand der Sektion Reproduktionsendokrinologie und Reproduktionsbiologie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie;
Korrespondierendes Mitglied und Visiting Professor der Chilenischen Gesellschaft für Endokrinologie;

Prof. Dr. rer. nat. Manfred Säbel:
Experte bei der Europäischen Komission, DG XII, Radiation Protection Research;
Mitglied im Normenausschuß Radiologie (DIN);
Berater der Mammographie-Screening-Planungsstelle im Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung der Bundesrepublik Deutschland;

Prof. Dr. med Wolfram Jäger:
Korrespondierendes Mitglied und Visiting Professor der Chilenischen Gesellschaft für Endokrinologie

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Reproduktionsmedizin in Deutschland und Frankreich. Erlangen, 31.05. – 02.06.1996

2. Symposium für Perinatologie. Erlangen, 20. 04. 1996.

5. Erlanger Symposium "Endoskopische Chirurgie in der Gynäkologie". Erlangen, 24.10. – 26.10.1996.

1. Internationaler Fortbildungskurs Mammadiagnostik. Erlangen, 16.03. – 17.03.1996.

Aktuelle Aspekte in Gynäkologie und Geburtshilfe. Herzogenaurach, 09. 03. 96

Frühdiagnostik des klinisch okkulten Mammakarzinoms im Rahmen der kurativen Vorsorge. Nürnberg, 19.10. – 10.10.1996.

6. Erlanger Symposium "Endoskopische Chirurgie in der Gynäkologie". Erlangen, 23.10. – 25.10.1997.

More than 15 years of CA-125. Herzogenaurach, 25.09. – 26.09.1997.

Interdisziplinäres Erlanger Symposium der Nieren- und Hochdruckkrankheiten in der Schwangerschaft. Erlangen, 07.06.1997.

Kompakt-Workshop Reproduktionsmedizin. Veranstaltet von der Abt. für gyn. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin der UFK Erlangen für die Deutsch-Türkische Gynäkologen-Gesellschaft. Erlangen, 12.09.-13.09.1998.

Kurs für Endoskopieschwestern und Pfleger aus der Gynäkologie. Erlangen, 22.10.1998.

6. Erlanger Symposium "Endoskopische Chirurgie in der Gynäkologie". Erlangen, 23. 10. – 24. 10. 1998.

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Während des Semesters findet jeweils mittwochs um 18.00 s.t. in der Bibliothek der Frauenklinik ein Klinisch-wissenschaftliches Kolloquium ("Teestunde") statt, zu dem die niedergelassenen Ärzte eingeladen werden. Das aktuelle Programm wird vor Beginn des Semesters verschickt und ist außerdem im Internet abrufbar: **http://www.frauen.med.uni-erlangen.de/wissenschaft.html.** Hier finden sich auch Informationen über geplante Kongresse.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Blutanalysegerät ES 700, Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim

Advanced Breast Biopsy Instrumentation, Auto Suture Deutschland GmbH, Tönisvorst

Farbdoppler-Ultraschallgerät Elegra, Siemens AG, Erlangen

# Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
# Lehrstuhl für Strahlentherapie

## Department for Radiation Therapy
## Chair for Radiation Therapy

Universitätsstr. 27, D-91054 Erlangen
Tel: ++499131/85-34080 (Anmeldung)
Tel.: ++499131/85-33404/5 (Klinikdirektor)
Fax: ++499131/85-39335 (Klinik)
Fax: ++499131/85-35969 (Therapieabteilung)
E-Mail: rolf.sauer@strahlen.med.uni-erlangen.de

Ansprechpartner / Contact:
Prof. Dr. G.G. Grabenbauer
Universitätsstr. 27, D-91054 Erlangen
Funker 02-1322
Email: gerhard.grabenbauer@strahlen.med.uni-erlangen.de

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Sauer, Rolf | Prof. Dr. med. | rolf.sauer | 33404 |
| Grabenbauer, Gerhard | Prof. Dr. med. | gerhard.grabenbauer | 34086 |
| Strnad, Vratislav | Priv.-Doz. Dr. med. | vratislav.strnad | 33419 |
| Keilholz, Ludwig | Priv.-Doz. Dr. med. | ludwig.keilholz | 35973 |
| Renner, Helmut | Prof. Dr. med. | (Städt. Klinikum, Nürnberg) | 0911-933560 |
| Thiel, Hans-Joachim | Prof. Dr. med. | (Klinikum, Bamberg) | 0951-503 191 |
| Seegenschmiedt, Heinrich | Prof. Dr. med. | Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen | 0201-434 2560 |

### Forschungsschwerpunkte

- Phase II und Phase III - Studien zur lokalen und systemischen Interaktion von Radiotherapie und Chemotherapie (Radiochemotherapie, RCT). Zieltumoren: Blasenkarzinom, Kopf-Hals-Karzinome, kolorektale und Analkanal-Karzinome, Pankreaskarzinom, Weichteilsarkome, höhergradige Gliome.
- Organ- und Funktionserhalt bei Mammakarzinom, Blasenkarzinom, tiefsitzendem Rektumkarzinom, Analkanalkarzinom und Weichteilsarkomen.
- Beteiligung an 14 nationalen und internationalen klinischen Multizenterstudien.
- Implementierung der fraktionierten und einzeitigen stereotaktischen Radiochirurgie.
- Intrakoronare Radiotherapie zur Restenoseprävention nach Stent/Koronarangioplastie (PTCA).
- Strahlenbiologische und molekularbiologische Arbeiten zur Entwicklung prognostischer und prädiktiver Tests.
- Klassische und molekulare Strahlenbiologie.
- Strahlenphysik der 3D-Planung, der Fusion von Schnittbildverfahren, der interstitiellen und intrakavitären Brachytherapie im Pulsed-Dose-Rate-Verfahren.
- Evaluierung von Algorythmen zur Bestrahlungsplanung mit Protonen.

### Research Focus

- Phase II and phase III-trials on local and systemic interaction between radiotherapy and chemotherapy (radiochemotherapy, RCT) with focus on bladder cancer, head and neck cancers, cancers of the colorectum and the anal canal, pancreatic carcinoma, soft tissue sarcomas, and high-grade gliomas.
- Organ-sparing treatment for breast cancer, muscle invasive bladder cancer, distal rectal cancer, tumors of the anal canal, and soft tissue sarcomas.
- Participation on 14 national and international multidisciplinary clinical study groups.
- Implementation of fractionated and single dose stereotactic radiosurgery.
- Phase III-study on intracoronary radiotherapy for prevention of restenoses after PTCA.
- Radiobiology and molecular biology of predictive assays for radio- and chemosensitivity and prognostic factors for the outcome of patients treated within clinical protocols.
- Classic and molecular radiobiology.
- Radiophysical developments in 3D-treatment planning, matching of CT- and MR-data, interstitial and intracavitary brachytherapy with PDR-techniques.
- Evaluation of algorythms for treatment planning with protons.

## Organ- und Funktionserhalt durch multimodale Therapiekonzepte

(I) Die vom BMFT und der Deutschen Krebshilfe geförderte Studie zur "Brusterhaltenden Therapie von Mammakarzinomen mit niedrigem Rezi divrisiko" (Studienleitung: **Prof. Dr. R. Sauer)** ist abgeschlossen, die Daten bezüglich der Möglichkeit eines Verzichts auf die Bestrahlung der Restbrust nach Tumorektomie werden zur Publikation aufbereitet.
(II) Unter der Leitung von **Prof. Dr. R. Sauer** führen die CAO/ARO/AIO der Deutschen Krebsgesellschaft eine Multizenterstudie zur "Adjuvanten und neoadjuvaten Radiochemotherapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III" durch (Betreuung: **Dr. C. Rödel**). Es ist derzeit weltweit die einzige laufende Studie zu dieser Thematik. Die Ergebnisse werden international dringend erwartet (bisherige Rekrutierung: 550 Patienten).
(III) In Phase II-Studien werden neue Konzepte der Radiochemotherapie bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren untersucht (**Prof. Dr. G. Grabenbauer**) und der Einsatz von Radioprotektoren für das gesunde Gewebe geprüft (**Priv.-Doz. Dr. V. Strnad**).
(IV) Ein völlig neuer Therapieansatz betrifft die neoadjuvante RCT des primär inoperablen Pankreaskarzinoms mit neuen Chemotherapeutika. Bisher können danach weitere 30% der Patienten kurativ reseziert werden (**Dr. Th. Brunner**).
(V) Unter der Leitung von **Prof. Dr. G. Grabenbauer** wurde eine prospektive multizentrische Phase II-Studie zur Radiochemotherapie des Glioblastoma multiforme initiiert. Diese soll neben der Verträglichkeit der Therapie prüfen, ob die intensivierte Radiochemotherapie mit Topotecan simultan zur Bestrahlung bessere Ansprechraten bringt als die alleinige Radiotherapie
(VI) Retrospektiv, ab 1999 prospektiv, werden prädiktive Faktoren für das Therapieansprechen und prognostische Faktoren für die lokale und systemische Tumorkontrolle von Blasenkarzinomen nach RCT mit molekularbiologischen und histologischen Methoden erarbeitet (**Dr. F. Rödel**).
(VII) Die Mechanismen der sogenannten Entzündungsbestrahlung erforschen **Priv.-Doz. Dr. L. Keilholz** und **Dr. F. Rödel**, zusammen mit Dr. P. Kern (Medizinische Klinik III) und Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann (Institut für Experimentelle Medizin I) in einem molekularbiologischen Forschungsprojekt innerhalb des IZKF.

## Organ- and Function Preservation by Multimodality Concepts

(I) A prospective multicenter trial "Breast conserving surgery with or without radiotherapy of low-risk breast cancer" (Chairman: **Prof. Dr. R Sauer**), funded by the Federal Ministry of Research and Technology and by the Deutsche Krebshilfe was recently closed. Data are currently prepared for publication.
(II) Under the chaimanship of **Prof. Dr. R. Sauer**, the German Cancer Society is conducting a multicenter trial (CAO/ARO/AIO-94) "Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced resectable rectal cancer in UICC stage II and III" (Secretary: **Dr. C. Rödel**). As for Dec 1999, the patient accrual is excellent with > 550 patients randomized and results are eagerly awaited by international scientists.
(III) Several phase II trials are under way evaluating innovative treatment concepts including intensified radiochemotherapy regimens in patients with head and neck cancer (**Prof. G. Grabenbauer**) and exploiting potential benefits of radioprotectors for normal tissues (**Priv.- Doz. Dr. Strnad).**
(IV) Neoadjuvant radiochemotherapy in pancreatic carcinoma is a new approach for primary inoperable tumors (**Dr. Th. Brunner**). We have recently shown a 30% rate of curative surgery in this group of patients.
(V) Under the leadership of **Prof. Dr. G. Grabenbauer**, a prospective multicenter study concerning radiochemotherapy of glioblastoma multiforme using topotecan was initiated recently. As for Dec 1999, the pilot study has been completed and a multiinstitutional phase II trial is still ongoing.
(VI) As part of an observation trial on radiochemotherapy of carcinoma of the urinary bladder, predictive factors for initial tumor response and prognostic factors for local tumor control with preserved bladder are currently being evaluated by **Dr. F. Rödel.**
(VII) Mechanisms of the antiinflammatory radiation therapy are being evaluated by **Priv.-Doz. Dr. L. Keilholz** and **Dr. F. Rödel** together with Dr. P. Kern (Internal Medical Department III) and Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann (Institute of Experimental Medicine I), in a molecular biologic research project in the IZKF.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Mitsuyuki Abe, National Hospital, Osaka, Japan
Prof. K. Kian Ang, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA
Prof. Luther W. Brady, Alleghemy University-HSCC, Philadelphia, USA
Dr. Olga Ésik, National Institute of Oncology, Budapest, Ungarn
Prof. Richard Greiner, Klinik für Radio-Onkologie, Bern, Schweiz
Priv. Doz. Dr. Eugen Hug, Loma Linda University Medical Center, USA
Prof. Y. Hiramatsu, Tokyo Univ.-Scholl of Medicine, Tokyo, Japan
Prof. M. Hiraoka, Kyoto University, Kyoto, Japan
Prof. Toshihiko Inoue, Osaka University Medical School, Japan

Prof. Seymor H. Levitt, University of Minnesota, Minneapolis, USA

Prof. G. Németh, National Institute of Oncology, Budapest, Ungarn

Prof. Zbginiew Petrovich, USC Los Angeles, USA

Prof. Richard Pötter, Universitätsklinik für Strahlentherapie, Wien, Österreich

Prof. William U. Shipley, Massachusets General Hospital, Boston, USA

Prof. Herman Suit, Harvard Medical School, Boston, USA

Prof. Todd Wasserman, Mallinckrodt Institute of Radiology, St. Louis, USA

**Finanzierung / Funding**

*Mammakarzinom-Studie (GBSG-5):*
Deutsche Krebshilfe, Kennziffer M 39/91 Ra 1, Projekt Nr. 70445

*Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms:*
Deutsche Krebshilfe, Kennziffer T 4/93/Sa 1

*Kombinierte Radiotherapie und Infrarot-A-Hyperthermie:*
Vinzenz v. Paul-Stiftung, Projekt Nr 5.13

*Interstitielle Thermo-Radiotherapie:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG-Gz. Se 525/4-2

*Radioprotektion bei der Therapie von Kopf-Hals-Tumoren:*
Essex Pharma

*WR-2721 as a Radioprotector in Patients with Head and Neck cancers:*
USB Pharma

*Oxaliplatin and 5-FU bei der RCT von fortgeschrittenen Rektumkarzinomen*:
Sanofi-Pharma

*Toptecam und Radiotherapie*
Smithkline Becham GmbH

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Grabenbauer, G.G.; Beck, J.D.; Erhardt, J.; Seegenschmiedt, M.H.; Seyer, H.; Thierauf, P.; Sauer, R.: Postoperative radiotherapy of medulloblastoma. Impact of radiation quality on treatment outcome. Am. J. Clin. Oncol. 19, 73-77, 1996

Keilholz, L.; Randoll, U.G.; Hennig, F.F.; Sauer, R.: Dose-dependent functional and morphological alteration of granulocytes after single dose exposure. Endocytobiosis & Cell Res. 11, 225-232, 1996

Keilholz, L.; Seegenschmiedt, M.H.; Sauer, R.: Radiotherapy for prevention of disease progression in early-stage Dupuytren's contracture: initial and long-term results. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 36, 891-897, 1996

Plasswilm, L.; Höper, J.; Sauer, R.: Radiobiologische In-vivo-Untersuchung zur Angiogenese am Dottersackgefäßsystem des Hühnerembryos. Strahlenther. Onkol. 179, 260-264, 1996

Plasswilm, L.; Seegenschmiedt, M.H.; Ganssauge, F.; Renner, H.; Sauer, R.: Simultaneous radiochemotherapy for recurrent and metastatic breast carcinoma: evaluation of two treatment concepts. Am. J. Clin. Oncol. 19, 403-407, 1996

Sauer, R.: Einfluß der lokalen Kontrolle auf das Gesamtüberleben nach brusterhaltender Therapie des Mammakarzinoms. Strahlenther. Onkol. 172, 181-185, 1996

Seegenschmiedt, M.H.; Keilholz, L.; Katalinic, A.; Stecken, A.; Sauer, R.: Heel spur: radiation therapy for refractory pain - results with three treatment concepts. Radiology 200, 271-276, 1996

Seegenschmiedt, M.H.; Sauer, R.; Eulert, J.; Knelles, D.; Wirth, T.: Strahlentherapie nach endoprothetischem Hüftgelenksersatz. Dtsch. Ärzteblatt 93, A-323, 1996

Strnad, V.; Kamprad, F.; Jahns, J.; Madaj-Sterba, P.; Kirschner, M.; Meyer, M.; Böhme, R.; Birkenhake, S.; Sauer, R.: Hypoxie-Radiotherapie: Veränderungen in der Sauerstoffpartialdruckverteilung im Tumor und im gesunden Gewebe unter akuter respiratorischer Hypoxie. Strahlenther. Onkol. 172, 427-433, 1996

Strnad, V.; Kamprad, F.; Jahns, J.; Kirschner, M.; Meyer, M.; Madaj-Sterba, P.; Riepl, M.; Böhme, R.; Sauer, R.: Reoxygenierung im Yoshida-Sarkom unter unterschiedlich fraktionierter Bestrahlung. Strahlenther. Onkol. 172, 619-625, 1996

Dworak O, Keilholz L, Hoffmann A: Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. Int. J. Colorect. Dis. 12 (1997) 19-23

Grabenbauer, G.G.; Panzer, M.; Hültenschmidt, B.; Döker, R.; Huber, K.; Kuhne-Velte, H.J.; Hutter, M.; Budach, V.; Wendt, T.G.; Schneider, I.H.F.; Druschke, J.; Meyer, M.; Dvorak, O.; Sauer, R.: Combiner Radiation and chemotherapy for sqamous cell carcinoma of anal canal: Results and prognostic variables in a multiinstitutional series of 133 patients. Radiol. Oncol. 31, 219-226, 1997.

Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Sauer R: The role of radiation therapy for treatment of refractory Peritendinitis humeroscapularis (PHS). Current Oncol. 4 (1997) 180-184

Kirschner, M.J.; Fietkau, R.; Waldfahrer, F.; Iro, H.; Sauer, R.: Zur Therapie von zervikalen Lymphknotenmetastasen ohne bekannten Primärtumor. Strahlenther. Onkol. 173, 362-368, 1997

Sauer, R.; Heuser, A.: Topoisomerase-I-Inhibitor mit potentiell strahlensensibilisierender Wirkung. Strahlenther. Onkol. 173, 125-130, 1997

Seegenschmiedt MH, Keilholz L, Martus P, Goldmann A, Wölfel R, Henning F, Sauer R: Prevention of heterotopic ossification about the hip: final results of two randomized trials in 410 patients using either preoperative or postoperative radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 39 (1997) 161-171

Strnad, V.; Keilholz, L.; Kirschner, M.; Meyer, M.; Sauer, R.: Sauerstoffdruckverteilung in Lymphknotenmetastasen und die Veränderungen während akuter respiratorischer Hypoxie. Strahlenther. Onkol. 173, 267-271, 1997

Strnad, V., F.Kamprad, J.Jahns, M.Meyer, R.Böhme, P.Madaj-Sterba, M.Kirschner, R.Sauer: Tumorregression des Yoshida Sarkoms unter Normoxie und Hypoxie nach fraktionierter Bestrahlung. Strahlenther. Onkol. 173, 1997, 141-145.

Birkenhake S; Martus P; Kuhn R; Schrott KM; Sauer R Radiotherapy alone or radiochemotherapy with platin derivatives following transurethral resection of the bladder. Organ preservation and survival after treatment of bladder cancer. Strahlenther Onkol, 174(3) 121-127, 1998.

Birkenhake, S.; Martus, P.; Sauer, R.: The role of associated Tis in mascle invasive bladder cancer in patients treated with TURB and simultaneous radiochemothrapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 42 (1) (Suppl.) 288, 1998

Grabenbauer, G.G.; Matzel, K.E.; Schneider, I.H.F.; Meyer, M.; Wittekind, C.; Matsche, B.; Hohenberger, W.; Sauer, R.: Sphincter Preservation with Chemoradiation in Anal Canal Carcinoma. Dis Colon Rectum 41, 441-450, 1998

Grabenbauer, G.G.; Steininger, H.; Meyer, M.; Fietkau, R.; Brunner, T.; Heinkelmann, P.; Hornung, J.; Iro, H.; Spitzer, W.; Kirchner, Th.; Sauer, R.; Distel, L.: Nodal CT density and total tumor volume as prognostic factors after radiation therapy of stage III/IV head and neck cancer. Radiother. Oncol. 47, 175-183, 1998

Iro, H.; Waldfahrer, F.; Altendorf-Hofmann, A.; Weidenbecher, M.; Sauer, R.; Steiner, W.: Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow-up of 141 patients. Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg 124: 1245-1250, 1998

Keilholz, L.; Seegenschmiedt, M.H.; Sauer, R.: Radiotherapie bei schmerzhaften degenerativ-entzündlichen Gelenkerkrankungen. Strahlenther. Onkol. 174, 243-250, 1998

Petrovich, Z.; Baert, L.; Stuart, D.B.; Brady, L.W.; D=Hallewin, M.; Heilmann, H.-P.; Jakse, G.; Jones, P.A.; van der Meijden, A.P.M.; Oyen, R.H.; van Poppel, H.; Rotman, M.; Sauer, R.; Shipley, W.U.; Skinner, E.C.: Management of carcinoma of the bladder. Am. J. Clin. Oncol. 21: 217-222, 1998

Plaßwilm, L.; Cordes, N.; Sauer, R.: Schedule-dependent interaction of paclitaxel (Taxol) and irradiation in vitro. Radiat. Oncol. Investig: 6; 10-17, 1998

Rauschecker, H.F.; Sauerbrei, W.; Gatzemeier, W.; Sauer, R.; Schauer, A.; Schmoor, C.; Schumacher, M.: Eight-year results of a prospective non-randomised study on therapy of small breast cancer. Eur. J. Cancer 34, 315-323, 1998

Rödel, C.; Hohenberger, W.; Sauer, R.: Adjuvante und neoadjuvante Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Strahlenther. Onkol. 174: 497-503, 1998

Sauer, R.; Birkenhake, S.; Kühn, R.; Wittekind, C.; Schrott, K.M.; Martus P.: Efficacy of radiochemotherapy with platin derivatives compared to radiotherapy alone in organ-sparing treatment of bladder cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 40, 121-127, 1998

Schneider, I.; Grabenbauer, G.; Matzel, K.; Sauer, R.; Hohenberger, W.: Prognostische Faktoren bei kombinierter Radiochemotherapie des Analkanalkarzinoms. Langenbecks Arch. Chir., Suppl. II: 1426-1428, 1998

Seegenschmiedt, M.H.; Keilholz, L.; Gusek-Schneider, G.; Bart, S.; Hensen, J.; Wolf, F.; Naumann, G.O.H.; Sauer, R.: Endokrine Orbitopathie: Vergleich der Langzeitergebnisse und Klassifikation nach Radiotherapie. Strahlenther. Onkol. 174: 449-456, 1998

Seegenschmiedt, M.H.; Keilholz,L.: Epicondylopathia humeri (EPH) and peritendinitis humeroscapularis (PHS): evaluation of radiation therapy long-term results and literature review. Radiat. Oncol. 47: 17-28, 1998

Sendler, A.; Schuchardt, U.; Waldfahrer, F.; Helm, G.; Repp, R.; Wigand, M.; Gramatzki, M.; Sauer, R.; Iro, H.; Fietkau, R.: Randomized comparison of intensified sequential and concomitant chemo-radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 124 (Suppl.), R 53, 1998

Stefan, H.; Hummel, C.; Grabenbauer, G.G.; Müller, R.G.; Robeck, S.; Hofmann, W.; Buchfelder, M.: Successful treatment of focal epilepsy by fractionated stereotactic therapy. Eur Neurol. 39: 248-250, 1998

Strnad, V.; Wannenmacher, M.; Brizel, D.; Henke, M.; Jones, C.; Eschwege, F.; Rudat, V.; Sauer, R.: Randomized phase III trial of radiation " aminofostine in patients with head and neck cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 124 (Suppl.), R 106, 1998

Tulusan, A.H.; Bühner, M.; Folger, M.; Dresel, V.; Schulze, W.; Stolte, M.; Schulz-Wendtland, R.; Sauer, R.; Lang N.: Die Therapie des Carcinoma ductale in situ der Mamma. Geburtsh. u. Frauenheilk. 58: 363-373, 1998

Wendt, T.T.; Grabenbauer, G.G.; Rödel, C.M.; Thiel, H.J.; Aydin, H.; Rohloff, R.; Wustrow, T.P.; Iro, H.; Popella, C.; Schalhorn, A.: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. J. Clin. Oncol. 16: 1318-1324, 1998

Sauer, R.: Gutachten in der Radioonkologie. In: Heuck, F., Frik, W., Scherz, H.-W. (Hrsg.): Klinische Radiologie / Radiologische Fachgutachten. S. 426-456, Springer, Berlin - Heidelberg, 1999

Sauer, R.; Fietkau, R.; Raab, R.; Wittekind, Ch.: Radiochemotherapie des Rektumkarzinoms. Der Onkologe 3, 4-6, 1997

Sauer, R.; Schuchardt, U.; Hohenberger, W.; Wittekind, C.; Papadopoulos, T.; Grabenbauer, G.G.; Fietkau, R.: Neoadjuvante Radiochemotherapie von Weichteilsarkomen. Strahlenther. Onkol. 175: 259-266, 1999

## Prädiktive Testverfahren und individuelle Strahlensensibilität

(I) Interaktion von Radio- und Chemotherapie **(Dr. L. Distel)**
Im Rahmen klassischer zellulärer strahlenbiologischer Untersuchungen wird die Interaktion von fraktionierter ionisierter Strahlung mit verschiedenen Chemotherapeutika, wie Topotecan, Gemzar, Cisplatin, Tomudex, Taxol, bei verschiedenen Zellinien, wie Glioblastom, Pankreaskarzinom und Rektumadenokarzinom, untersucht. Die Methoden sind der Koloniebildungstest, die Konstant-Feld-Elektrophorese und der Comet-Assay sowie die Quantifikation der Apoptose.
(II) Prädiktion der lokalen Tumorkontrolle vor Radiochemotherapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms **(Dr. F. Rödel)**
Ziel der Radiochemotherapie des Blasenkarzinoms ist es, eine funktionsfähige Blase zu erhalten und auf eine Zystektomie zu verzichten. Ca. 30% der Patienten sprechen initial nicht auf die Therapie an oder rezidivieren, so dass eine Zystektomie unumgänglich ist. Mögliche prädiktive Parameter (p53, p21, p27, bcl2, Ki-67, Apoptose) werden vor Radiochemotherapie untersucht, um die Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens mit großer Genauigkeit vorhersagen zu können. Dieses Projekt wird im Rahmen des ELAN-Programmes gefördert.
(III) Prädiktion der lokalen Tumorkontrolle vor postoperativer Radiotherapie von Oropharynxkarzinomen **(Prof. Dr. G. Grabenbauer)**
Trotz postoperativer Radiotherapie rezidivieren ca. 30% der Patienten mit einem Oropharynxkarzinom lokal. Ziel dieses Projektes ist es, Hochrisikopatienten mit Hilfe prädiktiver Faktoren zu identifizieren, die von einem intensivierten Therapieverfahren profitieren. Die evaluierten Faktoren sind proliferationsassoziierte Antigene, p53 und die spontane Apoptosefrequenz.
(IV) Detektion individueller Strahlensensibilität bei Patienten mit einer Spättoxizität nach Bestrahlung **(Dipl.-Biol. S. Neubauer)**
1-5% aller Patienten reagieren nach externer Radiotherapie mit einer erheblichen, die Lebensqualität stark beeinträchtigenden Spättoxizität. Ziel dieses Projektes ist es, jene Patienten mit gesteigerter individueller Strahlensensibilität bereits vor Beginn der Radiotherapie zu identifizieren, um die Therapie zeitgerecht modifizieren zu können. Die Methoden sind der Koloniebildungstest an peripheren Hautfibroblasten, die Konstant-Feld-Elektrophorese und der Comet-Assay nach in-vitro-Bestrahlung peripherer Hautfibroblasten, der Comet-Assay sowie die Quantifizierung von chromosomalen Bruchereignissen an T-Lymphozyten und Fibroblasten nach in-vitro-Bestrahlung und Fluoreszenz-in-situ-Hybridierung. Dieses Projekt wird im Rahmen des ELAN-Programms positiv gefördert.

**Reparaturverhalten nach ionisierender Strahlung**

(V) Untersuchungen zum Reparaturverhalten von Säuglingsleukämiezellinien nach in-vitro-Bestrahlung **(Dr. L. Distel, Dipl.-Biol. S. Neubauer)**
In Kooperation mit PD Dr. J. Greil (Klinik für Kinder und Jugendliche) und PD Dr. P. Marschalek (Institut für Humangenetik) finden Untersuchungen zum Reparaturverhalten von Säuglings-Leukämie-Zellinien nach Exposition mit ionisierender Bestrahlung statt. Die verwendeten Methoden sind der Koloniebildungstest, die chromosomale Instabilität nach Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung, der Comet-Assay und die Konstant-Feld-Elektrophorese zur Evaluierung der Kapazität für Doppelstrangreparaturen.

**Molekulare Effekte der niedrig dosierten Radiotherapie bei chronisch entzündlichen Prozessen**

(VI) Apoptose und Adhäsionsverhalten von PBMC nach Entzündungsbestrahlung **(PD Dr. L. Keilholz)**
Im Rahmen des IZKF werden mit Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann (Institut für Experimentelle Medizin I) und Dr. P. Kern (Medizinische Klinik III) die Mechanismen, welchen der antiinflammatorischen Wirkung einer niedrig dosierten externen Radiotherapie zugrunde liegen, untersucht. Derzeitig stehen die Adhäsivität und Apoptosefrequenz von PBMC im Mittelpunkt. Später werden Untersuchungen zu Veränderungen des Endothels und der Interaktion des Endothels mit PBMC intensiviert werden.

## Predictive Tests and individual Radiation Sensitivity

(I) Interaction of radio- and chemotherapy **(Dr. L. Distel)**
As part of classical radiobiologic in-vitro experiments, interactions of fractionated ionizing radiation with different chemotherapeutic agents including Topotecan, Gemcitabine, Cisplatin, Tomudex and Paclitaxel in cell lines of pancreatic carcinoma, rectal carcinoma, and glioblastoma are under evaluation. Methods are the colony forming assay, comet assay, apoptosis and constant-field electrophoresis.
(II) Prediction of local tumor control by radiochemotherapy of bladder cancer **(Dr. F. Rödel)**
It is the paramount goal of radiochemotherapy to preserve a

functioning bladder and to avoid cystectomy. Thirty percent of the patients do not respond to primary therapy or will have a local recurrence eventually leading to cystectomy. The aim of this project is to identify possible predictors (p53, p21, p27,bcl2, Ki-67, apoptosis) prior to radiochemotherapy in order to select patients for individualized treatment. This project is funded by the ELAN Program of the Medical Faculty of the University of Erlangen-Nürnberg.

(III) Prediction of local tumor control prior to postoperative radiotherapy of carcinoma of the oropharynx **(Prof. Dr. G. Grabenbauer)**

Despite postoperative radiotherapy of carcinoma of the oropharynx, 30% of the patients will experience local and/or regional recurrence. This project is focussing on the identification of high-risk patients by means of predictive tests which include proliferation associated antigens, p53 and apoptosis.

(IV) Quantification of individual radiation sensitivity in patients with severe late toxicity following radiotherapy **(S. Neubauer)**

Between 1 and 5% of the patients will experience severe toxicity following radiation therapy with pronounced impairment of quality of life. This project will attempt to identify, those patients with an individual high radiation sensitivity by means of molecular markers prior to initiation of radiotherapy in order to modify the treatment parameters in time. The methods hereby used are: colony-forming assay, comet- assay, and constant gel electrophoresis as well as chromosomal breackage rates after in-vitro irradiation of skin fibroblasts, comet-assay and chromosomal breackage rates after in-vitro irradiation of T-lymphocytes. This project is funded by the ELAN Program of the Medical Faculty of the University of Erlangen-Nürnberg.

**Repair Capacity following Ionizing Radiation**

(V) Investigations of the repair capacity of leucemia cell lines following in-vitro irradiation **(Dr. L. Distel, S. Neubauer)**

In collaboration with Dr. J Greil (Klinik für Kinder und Jugendliche) and Dr. P. Marschalek (Institut für Humangenetik), the repair capacity of infant leukemia cell lines is evaluated after ionizing radiation. The methods hereby used are: colony-forming assay, chromosomal instability (FISH), comet-assay and constant-gel electrophoresis for evaluation of DSB repair capacity.

**Molecular Effects of low-dose anti-inflammatory Radiation Therapy**

(VI) Apoptosis and adhesion pattern of PBMC following low-dose irradiation **(Priv.-Doz. Dr. L. Keilholz)**

In collaboration with Dr. P. Kern (Medizinische Klinik III) and Priv.-Doz. Dr. R. Hallmann (Institut für Experimentelle Medizin I) this project will focus on the mechanisms underlying the clinically well known anti-inflammatory effect of low-dose irradiation. The first step is to evaluate adhesion pattern and apoptosis of PBMC followed by investigations of endothelial alterations after ionizing radiation. This project is part of the Interdisciplinary Center of Clinical Research (project B5) of the Medical Faculty of the University of Erlangen-Nürnberg.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Donald Allan, Peterson Laboratories, Manchester, UK

Dr. Sergeii Andreev, Institut of Biochemical Physics, Russische Akademie der Wissenschaften, Moskau, Russland

Prof. Maria Bryszewska, Institut für Biophysik, Universität Lodz, Polen

Prof. Chang W. Song, University of Minnesota, Minneapolis, USA

2 Grants der +European commission access to large-scale facilitis scheme* á 9636 ECU für Forschungsaufenthalte in Manchester (03/98 und 05/98)

**Finanzierung / Funding**

*Individuelle Strahlenempfindlichkeit von Patienten:*
Wilhelm Sander-Stiftung, Sachbeihilfe Nr. 95.081.1
Wilhelm Sander-Stiftung, Sachbeihilfe Nr. 95.070.1

*Radiosensitivität des Mammakarzinoms:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG-Gz. Du 244/1-1

*Proliferationskinetische Faktoren bein HNO-Tumoren:*
Wilhelm-Sander-Stiftung, Sachbeihilfe Nr. 94.061.1

*Radiobiologische Effekte niedrig doisierter Strahlentherapie:*
Budesministerium für Forschung und Technik:

*Analyse von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen bei der Behandlung chronisch-entzündlicher Prozesse durch niedrig dosierte Radiotherapie und bei der Pathogenese radiogener Spätveränderungen des Normalgewebes nach hochdosierter Bestrahlung:*
Projekt des IZKF im Programm Gesundheitsforschung 2000 als Teilprojekt B5
Az: 01 KS 9601 / 1

*Beeinflussung der adhäsiven Interaktion von PBMC und Endothelzellen durch niedrig dosierte Strahlentherapie:*
Projekt des ELAN-Programms, Fonds für Forschung und Lehre des Klinikums der FAU,
Az: 98.07.09.1

*Quantifizierung der in-vitro Strahlensensibilität von humanen Lymphozyten und Fibroblasten bei Patienten mit einer Grad IV-V Spättoxizität (RTOG) nach Radiotherapie:*
Projekt des ELAN-Programms, Fonds für Forschung und Lehre des Klinikums der FAU,
Az: 98.08.05.1

*Prädiktive und prognostische Bedeutung zellzyklus- und apoptoseregulierender Faktoren bei der simultanen Radiochemotherapie muskelinvasiver Harnblasenkarzinome:*
Projekt des ELAN-Programms, Fonds für Forschung und Lehre des Klinikums der FAU,
Az: 98.07.23.1

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Distel, L.; Distel, B.; Schüßler, H.: DNA Double-Strand Breaks and DNA-Protein Crosslinks: A Comparision of the Influence of Histones and Non-histones. Radiation Research 148, 517-518, 1997

Distel, L.; Distel, B.; Schüßler, H.: Oxygen decides: Double-strand breaks or DNA-protein crosslinks. In Microdosimetry, An Interdisciplinary Approach edited by D. Goodhead, P. O'Neill and H. Menzel, The Royal Society of Chemistry, 1997

Distel, L.; Dellert, M.; Eyrich, W.; Fritsch, M.; Gablerm S.; Hauffe, J.; Moosburger, M.; Müller, E.; Schuessler, H.; Sperl, R.: Biological effectiveness of protons on mammalian cells. In Advances in Hadrontherapy, edited by U. Amaldi, B. Larsson, Y. Lemoigne, Elsvier, 1997.

Distel, L., Schüßler, H.: The effect of serum albumin on the radiolysis of DNA studied by constant field electrophoresis and compared to alterations caused by low molecular weight OH scavengers. Int. J. Radiation Biology 71, 401-412, 1997

Dimmler, A.; Kiesewetter, F.; Liehr, T.; Neubauer, S.; Schell, H.; Gebhart, E.: Interphase-FISH Examinations in Paraffin Sections from Benign, Precancerous, and Cancerous Lesions of the Skin and Oral Mucosa. Int. Journal of Oncology 10, 83-88, 1997

Grabenbauer, G.G.: Prädiktive und prognostische Bedeutung von PCNA, p53,bcl-2 und der intratumoralen Gefäßdichte vor Radiochemotherapie fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumoren. Strahlenther. Onkol. 173 , 174-175, 1997

Neubauer, S.; Dunst, J.; Gebhart, E.: The Impact of Complex Chromosomal Rearrangements on the Detection of Radiosensitivity in Cancer Patients. Radiother. Oncol. 43, 189-195, 1997

Arutyunyan, R.; Martus, P.; Neubauer, S.; Birkenhake, S.; Dunst, J.; Sauer, R.; Gebhart, E.: Intercellular distribution of cytogenetic changes detected by chromosome painting in irradiated blood lymphocytes of cancer patients. Experimental Oncology 20: 223-228, 1998

Cordes, N.; Plaßwilm, L.: Cell line and schedule-independent cytotoxicyty of paclitaxel (Taxol) role of the solvent Cremophor EL/ethanol. Anticancer Res: 18: 1851-1857, 1998

Distel, L.; Neubauer, S.; Grabenbauer, G.G.; Sauer, R.: Eignen sich in vitro strahleninduzierte chromosomale Aberrationen von Lymphozyten zur Erfassung chronischer Nebenwirkungen? Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 40, 1998

Distel, L.; Neubauer, S.; Sieber, R.; Sauer, R.: A comparison of clonogenic survival with chromosome aberrations using FISH to predict radiosensitivity in cancer patients. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 124 (Suppl.), R 154, 1998

Ernst-Stecken, A.; Keilholz, L.; Wassermann, I.; Topf, B.; Sauer, R.: Modulation von Zytokinen, Selektinen und Adhäsionsmolekülen durch niedrig- und hochdosierte Strahlenbehandlung. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 31, 1998

Forster, C.; Keilholz, L.; Kern, P.; Kalden, J.R.; Sauer, R.: Modulation endothelabhängiger Adhäsion durch antiinflammatorische Bestrahlung mit niedriger Dosis. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 49, 1998

Fritsch, M.; Distel, L.; Besserer, J.; de Boer, J.; Moosburger, M.; Quicken, P.; Sauer, R.; Sieber, R.; Teufel, A.; Eyrich, W.: Experimente mit Protonen am senkrechten Strahl. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 101, 1998

Keilholz, L.; Seegenschmiedt, M.H.; Lotter, M.; Schulz-Wendtland, R.; von Erffa, S.; Pflüger, S.; Sauer, R.: Effekte von Fraktionierung und Dosisleistung bei der PDR-Brachytherapie von B14-Zellen. Strahlenther. Onkol. 174, 64-70, 1998

Kern, P.; Keilholz, L.; Forster, Ch.; Kalden, J.R.; Sauer, R.: Modulation of cell-cell-adhesion by radiotherapy. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 124 (Suppl.), R 129, 1998

Kern, P.M.; Keilholz, L.; Forster, C.; Kalden, J.R.; Sauer, R.: Diskontinuierliche Zunahme der Apoptoserate von PBMC nach niedrig dosierter Strahlentherapie. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 48, 1998

Kern, P.M.; Keilholz, L.; Forster, C.; Kalden, J.R.; Sauer, R.: Selektive Veränderungen von Oberflächenmolekülen bei strahleninduzierter Apoptose. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 59, 1998

Müller, M.; Keilholz, L.; Sauer, R.: Einfluß von Pulsdauer/Fraktionsdosis auf das Zellüberleben der HPK-Ia-Zellen bei der PDR-BT. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 101, 1998

Neubauer, S.; Birkenhake, S.; Martus, P.; Gebhart, E.; Sauer, R.: The frequency of stable and unstable chromosomal aberrations in individual radiosensitivity of cancer patients. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 124 (Suppl.), R 114, 1998

Neubauer, S.; Liehr, T.; Birkenhake, S.; Gebhart, E.; Fietkau, R.; Sauer, R.: Estimation of DNA single-strand breaks by single cells gel electrophoresis in tumor cells. Genetic Analysis 14: 121-124, 1998

Neubauer, S.; Stumm, M.; Wegner, R.D.; Wieacker, P.F.; Sauer, R.: Erhöhte spontane Translokationsrate in strahlensensiblen AT-, NBS- und Tumor-Patienten. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 39, 1998

Piasecka, A.; Distel, L.; Schuessler, H.: Analysis of radiation- and 5-FU-induced inhibition of cell proliferation by an automatic colony analyzer. Int. J. Radiat Biol: 74, 139-144, 1998

Plasswilm, L.; Cordes, N.; Fietkau, R.; Sauer, R.:

Zytotoxizität fraktionierter Paclitaxel-(Taxol7-)Gabe in vitro.

Strahlenther. Onkol. 174, 37-42, 1998

Rödel, C.; Zörcher, T.; Birkenhake, S.; Grabenbauer, G.G.; Sauer, R.: Prädiktive Bedeutung des p53-, MIB- und Apoptose-Index für das Therapieansprechenvon Harnblasenkarzinomen auf simultane Radiochemotherapie (RCT). Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 60, 1998

Rödel, F.; Distel, L.; Schüssler, H.; Sauer, R.: Vergleichende Untersuchungen mit MTT- und Koloniebildungstest zur Einwirkung von ionisierender Strahlung und 5-FU. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 78, 1998

Rößner, B.; Schwotzer, G.; Distel, L.; Schüssler, H.; Kalender, W.; Sauer, R.: Einfluß von Proteinen auf die Strahlenschäden der DNA und die Ausbildung des Sauerstoffeffekts. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 107, 1998

Schüßler, H.; Distel, L.; Sieber, R.: Radiolysis of DNA in the presence of a protein studied by HPL-gel chromatography. Int. J. Radiation Biology 71, 543-553, 1997

Stumm, M.; Neubauer, S.; Wieacker, P.F.; Sauer, R.: Increased frequency of non specific translocations in Ataxia teleangiectasia homozygotes and heterozygotes detected by fluorescence in situ hybridisation. 28th Annual Meeting of the European Environment Mutagen Society (EEMS), P 198, 1998

Thumann, P.; Distel, L.; Geiger, M.; Grabenbauer, G.G.; Sauer, R.: Wirkung der Kombination von Topotecan und ionisierender Strahlung an Glioblastomzellen. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 78, 1998

Walther, A.; Distel, L.; Schüßler, H.; Sauer, R.: Stellenwert des Kolonievolumens bei der Auswertung von Koloniebildungstests am Beispiel von 5-FU. Strahlenther. Onkol. 174 (Suppl.), 105, 1998

Plaßwilm, L.; Höper, J.; Cordes, N.; Tannapfel, A.: Investigation of microvessel density after irradiation. Radiat. Res. 151: 454-460, 1999

## Anhang / Appendix

### Personalia

#### Berufungen / Appointments

Prof. Dr. med. Jürgen Dunst:
Berufung auf die C4-Professor für Strahlentherapie an der Universität Halle-Wittenberg (1.10.1995)

Prof. Dr. med. Heinrich M. Seegenschmiedt:
Berufung als Chefarzt an die Klinik für Strahlentherapie, Radioonkologie und Nuklearmedizin, Alfried-Krupp-Krankenhaus, Essen (1.4.1996)

Prof. Dr. med. Rainer Fietkau:
Berufung auf die C4-Professor für Strahlentherapie an der Universität Rostock (1.5.1997)

#### Habilitationen

Prof. Dr. Gerhard Grabenbauer:
"Die prognostische Bedeutung von Proliferationsmarkern vor Radiochemotherapie von Plattenepithelkarzinomen" (15.2.1996).

Priv-Doz. Dr. Vratislav Strnad:
"Untersuchungen zur Optimierung der Radiotherapie beim Gebärmutterhalskarzinom unter Anwendung der hypoxischen Hypoxie und Neutronenbrachytherapie mit $^{252}$ Californium" (5.5.1997)

Priv.-Doz. Dr. Ludwig Keilholz:
"Effekte von Pulsdosis, Pulsdauer und Gesamtbehandlungszeit bei der gepulsten Brachytherapie von B14-Zellen. Untersuchungen an einem in-vitro-Modell" (11.2.1999)

#### Dissertationen / Doctorate theses

Anders, Katharina: Phase II-Studie zur Behandlung des Glioblastoms.

Braun, Jochen: Ergebnisse nach neoadjuvanter, definitiver oder adjuvanter Strahlentherapie im Vergleich zur Radiochemotherapie bei Ösophaguskarzinomen (seit 03/98).

Erffa, Hannes: Effekte unterschiedlicher Pulsdosen von B14-Fibroblasten bei der PDR-Brachytherapie.

Ernst-Stecken: Strahlentherapie bei schmerzhaftem plantaren Fersensporn.

Fischer-Schock, Bettina: Radiotherapeutische Behandlung von Knochenmetastasen beim Mammakarzinom: Rekalzifizierung und Analgesie.

Forster, Christian: Modulation der adhäsiven Interaktion zwsichen PBMC's und Endothelzellen durch niedrig dosierte Bestrahlung (seit 01/97).

Fürsich, Dominik: Die prädiktive Bedeutung des Apoptoseindex bei muskelinvasiven Blasenkarzinom.

Hage, Florian: Kombinatorische Wirkung auf das Überleben von Urothelkarzinomzellen durch 5FU, Cisplatin und 5-FU/Cisplatin und Strahlung (seit 06/98).

Handke, Kristin: Reparatur von DNA-Schäden nach Bestrahlung von Urothelkarzinomzellen mit und ohne Cisplatin (seit 06/98).

Kießling, Markus: Ergebnisse und Prognostfaktoren bei nodalen Non-Hogkin-Lymphomen der Stadien I-III.

Mühlfriedel, Christine: Prädiktive Faktoren einschließlich B53 und key-67 nach postoperativer Radiotherapie von Oropharynxkarzinomen.

Mulli, Michaela: Effekte unterschidlicher Pulsdosen bei der PDR-Brachytherapie von humaner Keratinozyten (seit 10/96).

Nana, Olivier: Effekte unterschiedlicher Dosisleistungen bei der Brachytherapie von B14-Fibroblasten ()seit 10/96.

Niklas, Ramona: Hormonaktive Hypophysenvorderlappenadenome, endokrinologische Remission und Spätfolgen.

Pfaff, Simone: Resultate nach lokaler Bestrahlung extranodaler Lymphome.

Pirkl, Mathias: Die Wertigkeit der Tc-99-Lymphabstromszintigraphie und der Sonographie zur Bestrahlungsplanun der parasternalen Lymphknotenkette - eine prospektive Untersuchung an 68 Patientinnen mit Mammakarzinom (abgeschl. 05/98).

Rößner, Birgit: Reaktionsgeschwindigkeiten von DNA-Protein-Quervernetzungen (seit 05/96).

Schönwälder, Antje: Vergleich von alleiniger Radiotherapie mit simultaner Radiochemotherapie beim Nasopharynxkarzinom (abgeschl. 05/98).

Schuchard, Ulrike: Radiotherapie der Optikusgliome, 1996.

Schwotzer, Gunnar: Reaktionsgeschwindigkeit von Doppelstrangbruch Induktion durch Proteine (seit 05/96).

Thumann, Peter: Kombinatorische Wirkung auf das Zellüberleben durch Topotekan und Strahlung (seit 06/97).

Topf, Barbara: Analyse von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen bei der Behandlung entzündlicher Prozesse durch niedrig dosierte Bestrahlung (seit 01/98).

Walther, Andreas: Kombinatorische Wirkung auf das Zellüberleben durch 5-FU und Strahlung (seit 04/97).

Wenkel, E.: Prognostische Faktoren und Resultate nach Radiotherapie von Pinealis- und Keimzelltumoren des ZNS, 1996.

Wolf, Andrea: Das Analrandkarzinom.

Zagorac, Darko: Ergebnisse alleiniger Strahlentherapie oder Radiochemotherapie bei maligen Hirntumoren (seit 03/98).

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. Rolf Sauer:
Ehrenmitglied der Ungarischen Gesellschaft für Radioonkologie, 15. Mai 1999

Dr. L. Distel und Birgit Rösner:
Einfluß von Proteinen auf die Strahlenschäden der DNA und die Ausbildung des Sauerstoffeffektes.
Posterpreis der Fa. Essex Pharma GmbH anläßlich des 4. Deutschen Kongresses für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik.

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Sauer, Rolf, Prof. Dr. med.:
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)
Radiological Society of North America (RSNA)
Hungarian Society for Radiation Oncology
Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS)

Grabenbauer, Gerhard, Prof. Dr. med.:
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)

Strnad, Vratislav, Priv.-Doz. Dr. med.:
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

Keilholz, Ludwig, Priv.-Doz. Dr. med.:
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
European Society for Therapeutic Radiologiy and Oncology (ESTRO)

Renner, Helmut, Prof. Dr. med.:
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)

Thiel, Hans-Joachim, Prof. Dr. med.:
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)

Seegenschmiedt, Heinrich, Prof. Dr. med.:
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie DEGRO)
Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO)
American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

*6. Interdisziplinäres Symposium* der Deutschen Krebsgesellschaft, der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, der Bayerischen Röntgengesellschaft und des Tumorzentrums Erlangen-Nürnberg
Rothenburg ob der Tauber, 10. - 12. April 1997

*22. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung* der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie und der Bayerischen Landesärztekammer.
Erlangen, 27. und 28. März 1998

*8. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung für Medizinphysiker* der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik
Erlangen, 27. und 28. März 1998

*4. Deutscher Kongreß für Radioonkologie, Strahlenbiologie und Medizinische Physik* der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie
Nürnberg, 7.-10. November 1998

*23. Erlanger Weiterbildungsveranstaltungen* der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie und der Bayerischen Landesärztekammer.
Erlangen, 19. und 20. März 1999

*9. Erlanger Weiterbildungsveranstaltung für Medizinphysiker* der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik
Erlangen, 19. und 20. März 1999

# Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche
# Lehrstuhl für Kinderheilkunde

## Department for Children and Adolescents and Policlinic
## Chair for Paediatrics

**Loschgestr. 15, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33118**
**Fax: ++499131/85-33113**
**http://www.kinder.uni-erlangen.de**
**E-Mail: wolfgang.rascher@rzmail.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Frau Kerstin Harig**
**Tel.: ++499131/85-33112**
**Fax: ++499131/85-35867**
**E-Mail: kerstin.harig@kinder.imed.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Stehr, Klemens | Prof. Dr. med. | | 33112 |
| *Direktor der Klinik bis 15.4.1998 / Chairman of the Department until 15/4/1998* | | | |
| Rascher, Wolfgang | Prof. Dr. med. | wolfgang.rascher@rzmail.uni-erlangen.de | 33112 |
| *Direktor der Klinik ab 16.4.1998 / Chairman of the Department since 16/4/1998* | | | |
| Harms, Dieter | Prof. Dr. med. | dieter.harms@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33117 |
| *Stellvertreter des Kliniksdirektors / Vice Chairman of the Department* | | | |
| Beck, Jörn Dirk | Prof. Dr. med. | joern.beck@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33781 |
| Dörr, Helmut G. | Prof. Dr. med. | helmuth-guenther.doerr@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33732 |
| Guggenbichler, Josef - P. | Prof. Dr. med. | guggenbichler@rzmail.uni-erlangen.de | 33726 |
| Singer, Helmut | Prof. Dr. med. | helmut.singer@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33135 |
| Wenzel, Dieter | Prof. Dr. med. | dieter.wenzel@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33753 |
| Zimmermann, Theodor | Prof. Dr. med. | theodor.zimmermann@kinder.imed.uni-erlangen.de | 32738 |
| Behrens, Rolf | Priv.-Doz. Dr. med. | rolf.behrens@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33737 |
| Böswald, Michael | Priv.-Doz. Dr. med | | 33108 |
| Buheitel, Gernot | Priv.-Doz. Dr. med. | gernot.buheitel@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33125 |
| Heininger, Ulrich (bis 31.10.98) | Priv.-Doz. Dr. med. | | |
| Hofbeck, Michael | Priv.-Doz. Dr. med. | michael.hofbeck@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33125 |
| Greil, Johann | Priv.-Doz. Dr. med. | johann.greil@kinder.imed.uni-erlangen.de | 32062 |
| Lauffer, Heinz (bis 31.7.98) | Priv.-Doz. Dr. med. | | |
| Repp, Reinald (seit 1.5.98) | Priv.-Doz. Dr. med. | reinald.repp@kinder.imed.uni-erlangen.de | 36873 |
| Ries, Martin | Priv.-Doz. Dr. med. | martin.ries@kinder.imed.uni-erlangen.de | 32019 |
| Ruder, Hans (bis 30.9.97) | Priv.-Doz. Dr. med | | |
| Rupprecht, Thomas | Priv.-Doz. Dr. med. | thomas.rupprecht@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33761 |
| Überall, Michael A. | Priv.-Doz. Dr. med | michael.ueberall@kinder.imed.uni-erlangen.de | 33101 |

## Forschungsschwerpunkte

- Hochrisiko-Leukämien bei Kindern und Jugendlichen und Langzeitfolgen nach Leukämietherapie
- Epileptologie und pädiatrische Neurophysiologie
- Pränatale Diagnostik und Therapie des adrenogenitalen Syndroms
- Molekulare immunologische Untersuchungen zur Pathogenese des idiopathischen nephrotischen Syndroms und der juvenilen chronischen Arthritis
- Infektionen mit Bordetella parapertussis und Bordetella parapertussis
- Mikrobielle Adhärenzmechanismen und Entwicklung antimikrobiell wirksamer Kathetermaterialien
- Langzeitbetreuung von Kindern mit Diabetes mellitus und angeborenen Stoffwechselstörungen

## Research Focus

- Childhood leukemias with very poor prognosis and long term effects of anti-neoplastic therapy
- Epileptology and pediatric neurophysiology
- Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia
- Molecular immunologic studies on the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome and juvenile chronic arthritis
- Infections with Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis
- Studies on microbial adherence and development of catheter materials with anti-microbial effects
- Long term treatment for children with diabetes mellitus and inborn errors of metabolism

## Kinderkardiologie

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik ( Dr. Rauch, Prof. Dr. Pfeiffer) werden die Zusammenhänge zwischen dem genetischem Defekt der Monosomie 22q11.2 und der kardialen Morphologie der pulmonalen Gefäßversorgung sowie die immunologischen Besonderheiten von Patienten mit konotrunkalen Fehlbildungen untersucht. Bei Patienten mit funktionell singulärem Herzen nach Fontan-Korrektur, wie auch bei Kindern vor und nach anderen Herzoperationen, wird die kardiopulmonale Belastbarkeit mittels Ergospirometrie untersucht. Forschungsprojekte zur kardiologischen Pränataldiagnostik (z.B. long-QT-Syndrom) werden in Zusammenarbeit mit der Universitäts-Frauenklinik (PD. Dr. Beinder) und weiteren Kooperationspartnern durchgeführt (PD Dr. Moshage, Med. Klinik II der Universität; Prof. Dr. Ulmer, Universitäts-Kinderklinik Heidelberg). Arbeitsgruppen: PD Dr. G. Buheitel, PD Dr. M. Hofbeck, Dr. G. Leipold, Prof. Dr. H. Singer.

## Pediatric Cardiology

In collaboration with the Institute of Human Genetics (Dr. Rauch, Prof. Dr. Pfeiffer), patients with conotruncal malformations are studied to expand the current knowledge about possible correlations between chromosomal abnormalities (monosomia 22q12.2), morphology of the heart, and immunological disorders. In patients with "Fontan-operation" for correction of a functionally single ventricle, the use of ergospirometry for the prediction of the cardio-pulmonary situation is studied as well. Finally, prenatal diagnosis of cardiac malfunctions, e.g. long-QT-syndrome, is evaluated in several collaborations (PD Dr. Beinder, PD Dr. Moshage (Univ. Erlangen) and Prof. Dr Ulmer (Univ. Heidelberg)). The principal investigators are: PD Dr. G. Buheitel, PD Dr. M. Hofbeck, Dr. G. Leipold, and Prof. Dr. H. Singer:

**Kooperationen / Collaborations**

Hospital for Sick Children, Cardio Thoracic Unit, Great Ormond Street, London, England

Children's Hospital, Toronto, Kanada

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. G. Buheitel*

Maximilian-Forschungsförderpreis für projektgebundene Forschung der kardiologischen Abteilung der Univ. Kinderklinik Erlangen

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Buheitel G., Hofbeck M., Tenbrink U., Leipold G., Von der Emde J. & Singer H. (1997). Changes in pulmonary artery size before and after total cavopulmonary connection. *Heart* 78: 488-492.

Hofbeck M., Singer H., Buheitel G., Sunnegardh J. & Emde v.d.J. (1997). Formation of thrombus in the residual pulmonary trunk and regurgitation of the pulmonary valve after total cavopulmonary connection. *Cardiol. Young* 7: 44-49.

Hofbeck M., Ulmer H., Beinder E., Sieber E. & Singer H. (1997). Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period. *Br. Heart J.* 77: 198-204.

Klinge J.M., Scharf J., Hofbeck M., Gerling S., Bonakdar S. & Singer H. (1997). Intermittent administration of furosemide versus continuous infusion in the postoperative management of children following open heart surgery. *Intens. Care Med.* 23: 693-697.

## Kinderonkologie

Die Forschungsarbeiten von Prof. Dr. J. D. Beck und Dr. J. Greil haben das Ziel, die Diagnose und Therapie von lymphoblastischen Hochrisiko-Leukämien bei Kindern und Jugendlichen zu verbessern. Einzelprojekte beschäftigen sich mit der Charakterisierung von Regulator-Genen der Apoptose in leukämischen Blasten mit Translokation t(4;11) (Dr. Greil, Dr. Zunino), den Mechanismen der chromosomalen Translokation (4;11) bei Akuten Lymphoblastischen Leukämien (Dr. Greil und Dr. Marschalek) und der Verbesserung der molekulargenetischen Diagnostik von akuten pädiatrischen Hochrisiko-Leukämien (Dr. Marschalek, Dr. Greil, Prof. Dr. Beck und Prof. Dr. Fey). Prof Dr. Beck ist an einer Langzeitstudie zur Erfassung der ZNS-Toxizität der Leukämietherapie beteiligt; zusammen mit Dr. Langer koordiniert er eine landesweite Studie zur Erfassung von Spätfolgen bei geheilten Leukämiepatienten.

## Pediatric Oncology

A major aim of the research work done by Prof. Dr. J.D. Beck and Dr. J. Greil is to improve diagnosis and therapy for high-risk acute lymphoblastic leukemias in childhood. There are three research project on this field: I) characterization of regulator-genes of apoptosis in leukemic blasts with translocation t(4;11) (Dr. Greil und Dr. Zunino), II) mechanisms of chromosomal translocation t(4;11) in acute lymphoblastic leukemias (Dr. Greil und Dr. Marschalek), and III) improvement of the molecular-genetic diagnostics of acute high risk-leukemias in children (Dr. Marschalek, Dr. Greil, Prof. Dr. Beck und Prof. Dr. Fey). Prof. Dr. Beck is participating in a clinical study to asses CNS-toxicity during and after ALL-therapy. Prof. Dr. Beck and Dr. Langer are coordinating a nation-wide late effects surveillance system (LESS).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator Dr. J. Greil und Dr. S.J. Zunino*:
Johannes und Frieda Marohn Stiftung

*Projektleiter / Principal Investigator Dr. J. Greil und Dr. R. Marschalek:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 466, Teilprojekt C4

*Projektleiter / Principal Investigator Dr. R. Marschalek, Dr. J. Greil, Prof. Dr. J.D. Beck und Prof. Dr. G.H. Fey:*
Wilhelm Sander Stiftung

*Projektleiter / Principal Investigator Prof. Dr. J.D. Beck (ZNS-Toxizität):*
Deutsche Krebshilfe (M 27/90/Be), Deutsche Leukämie-Forschungshilfe

*Projektleiter / Principal Investigator Prof. Dr. J.D. Beck (LESS):*
Deutsche Krebshilfe (70-1974-Be 3)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Greil J., Wyss P.A., Ludwig K., Bonakdar S., Scharf J., Beck J.D. & Ruder H. (1997). Continuous plasma resin perfusion for detoxification of methotrexate. *Eur. J. Pediatr.* 156: 533-536.

Löchner K., Siegler G., Führer M., Greil J., Beck J.D., Fey G.H. & Marschalek R. (1996). Specific deletion in the breakpoint cluster region of the *ALL-1* gene is associated with acute lymphoblastic T-cell leukemias. *Cancer Res.* 56: 2171-2177.

Marschalek R., Nilson I., Löchner K., Greim R., Siegler G., Greil J., Beck J.D. & Fey G.H. (1997). The structure of the human ALL-1/MLL/HRX gene. *Leuk. Lymphoma* 27: 417-428.

Nilson I., Reichel M., Ennas M.G., Greim R., Knörr C., Siegler G., Greil J., Fey G.H. & Marschalek R. (1997). Exon/intron structure of the human *AF*-4 gene, a member of the *AF*-4/*LAF*-4/*FMR*-2 gene family coding for a nuclear protein with structural alterations in acute leukaemia. *Br. J. Haematol.* 98: 157-169.

Reichel M., Gillert E., Nilson I., Siegler G., Greil J., Fey G.H. & Marschalek R. (1998). Fine structure of translocation breakpoints in leukemic blasts with chromosomal translocation t(4;11): The damage-repair model of translocation. *Oncogene* 17: 3035-304.

Ueberall M.A., Skirl G., Strassburg H.M., Wenzel D., Hertzberg H., Langer T., Meier W., Berger-Jones K., Huk W.J., Korinthenberg R. & Beck J.D. (1997). Neurophysiological findings in long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia in childhood treated with the BFM protocol 81 SR-A/B. *Eur. J. Pediatr.* 156: 727-733.

## Pädiatrische Endokrinologie

Prof. Dr. H. G. Dörr koordiniert eine landesweite Studie zur Optimierung der pränatalen Diagnostik und Therapie des Adrenogenitalen Syndroms mit 21-Hydroxylase-Defekt. Im Rahmen zweier onkolgischer Langzeitstudien untersucht er die endokrinen Spätfolgen bei Kindern mit malignen Hirntumoren (Leitung PD Dr. Kühl, Würzburg) und nach einer Leukämiebehandlung (LESS-Projekt - Leitung: Prof. Dr. J.D. Beck). Weitere klinische Studien beschäftigen sich mit verschiedenen Aspekten eines Wachstumshormonmangels, wie z.B. den psychosozialen Folgen einer Substitutionstherapie (Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Steinhausen, Zürich), den Besonderheiten bei Patienten mit Fanconi-Anämie (Internationale Kooperation innerhalb von KIGS, Pharmacia & Upjohn) und der Sauerstoffabhängigkeit des Wachstums unter Substitutionstherapie.

## Pediatric Endocrinology

Prof. Dr. H. G. Dörr is co-ordinating a multi-centre study for optimising the prenatal diagnosis and therapy of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase-deficiency. Furthermore, he is studying long term endocrine effects in children with CNS malignancies and after therapy for leukemia. He also participates in clinical studies dealing with special problems of growth hormone substitution therapy.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. MG Forest, Hopital Debrousse, 69, Lyon, Frankreich

Prof. Dr. H. Steinhausen, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Zürich, Schweiz

Dr. L.Weinstein, NIH, Metab Disease Branch, Bethesda, MD, USA

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Koch A. & Dörr H.G. (1997). Insulin-like growth factor I and its binding protein-3 in serum: are they good screening properties for the diagnosis of growth hormone deficiency. *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 35: 379-385.

Krüger C., Höper K., Weissörtel R., Hensen J. & Dörr H.G. (1996). Value of direct measurement of active renin concentrations in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur. J. Pediatr.* 155: 858-861.

Marx M., Schoof E., Kapferer L., Dörr H.G. (1998). Pubertas praecox vera bei einem indischen Mädchen nach Adoption durch deutsche Eltern. *Monatschrift. Kinderhlkd.* 146: 957-960.

Peter M., Partsch C.J., Dörr H.G. & Sippell W.G. (1996). Prenatal diagnosis of congenital adrenal hypoplasia. *Horm. Res.* 46: 41-45.

Trollmann R., Strehl E., Wenzel D., & Dörr H.G. (1998). Arm span, serum IGF-1 and IGFBP3 levels as screening parameters for the diagnosis of growth hromone deficiency in patients with meningomyelocele – preliminary data. *Eur. J. Pediatr.* 157: 451-455.

Walden U., Rauch R., Hiort O., Sinnecker G.H.G., & Dörr H.G. (1998). Diagnosis of 5 alpha reductase deficiency in a teenage turkish girl. *J. Pediatr. and Adolescent Gynecology* 11: 39-42.

Weissörtel R., Strom T.M., Dörr H.G., Rauch A., & Meitinger T. (1998). Analysis of an interstitial deletion in a patient with Kallmann syndrome, X-linked ichthyosis and mental retardation. *Clin. Genetics* 54: 45-51.

Weiss M., Dörr H.G., Brandmeier R., Schwarz H.P. & Belohradsky B.H. (1997). Vaccine tolerance in steroid substituted patients with congenital adrenal hyperplasia. *Eur. J. Med. Res.* 2: 290-292.

## Pädiatrische Gastroenterologie

In einer klinischen Studie untersuchen PD Dr. Rolf Behrens und Dr. R. Lang die Besonderheiten einer Helicobacter pylori-Infektion bei Kindern. Daneben arbeiten sie an der Verbesserung der Langzeittherapie von Stenosen und entzündlichen Prozessen im Bereich des Ösophagus.

## Pediatric Gastroenterology

PD Dr. R. Behrens und Dr. R. Lang perform a clinical study to evaluate special aspects of an infection with Helicobacter pylori in childhood. Furthermore, they are working on the improvement of long term therapy for stenotic and inflammatoric lesions in the oesophagus.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Ballauf A., Schneider T., Gerner P., Habermehl P., Behrens R., & Wirth S. (1998). Safety and efficacy of interferon retreatment in children with chronic hepatitis B. *Eur. J. Pediatr.* 157: 382 - 5.

Behrens R., Lang T., Muschweck H., Richter T. & Hofbeck M. (1997). Percutaneous endoscopic gastrostomy in children and adolescents. *J. Ped. Gastr. Nutr.* 25: 487-491.

Meining A., Behrens R., Lehn N., Bayerdörffer E. & Stolte M. (1996). Different expression of Helicobacter pylori gastritis in children: evidence for a specific pediatric disease. *Helicobact.* 2: 92-97.

Schwab M., Behrens R., Ruder H. & Korn K. (1997). Primary manifestation of Henoch-Schonlein purpura during immunosuppressive treatment. *Arch. Dis. Child.* 77: 184-185.

## Pädiatrische Immunologie und Rheumatologie

Innerhalb des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung der Friedrich-Alexander-Universität (IZKF) wird das Projekt "Einfluß von T-Lymphozytendifferenzierungsmarkern und Humanen Leukozyten Antigenen in der Pathogenese des idiopathischen nephrotischen Syndroms im Kindesalter" durchgeführt (Dr. J. P. Haas, Dr. G. Leipold, PD Dr. R. Waßmuth, PD Dr. H. Ruder). Mit Hilfe des kombinierten Einsatzes von RT-PCR/SSCP und monoklonalen Antikörpern soll eine detailiertere Untersuchung der HLA Assoziationen und ihrer möglichen funktionellen Bedeutung für die Entstehung und den Verlauf der Erkrankung ermöglicht werden. Ein weiteres Projekt (Dr. Haas) befaßt sich mit dem Einfluß des allelischen Polymorphismus der regulatorischen Regionen des HLA-DQA1 Gens bei der Juvenilen Chronischen Arthritis.

## Pediatric Immunology and Rheumatology

Within the Interdisciplinary Centre for Clinical Research of the Friedrich-Alexander-University a project designated "T cell differentiation markers and human leukocyte antigens in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome of childhood" is performed by Dr. J. P. Haas, Dr. G. Leipold, PD Dr. Waßmuth, and PD Dr. Hans Ruder. The diversity of the T cell receptor repertoire is going to be by means of genetic (RT-PCR/Spectratyping) as well as cellular (monoclonal antibodies) techniques in order to improve the current knowledge about the influence and function of HLA associations with this disease. A second project (Dr. Haas) deals with the influence of the allelic polymorphism within the regulatory region of the HLA-DQA1 gene in juvenile chronic arthritis.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Projektleiter: Dr. J.P. Haas, Dr. G. Leipold, PD Dr. R. Waßmuth (Medizinische Klinik III), PD Dr. H. Ruder (Kinderklinik Garmisch Partenkirchen):*
Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Technologie: "Gesundheit 2000": Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung (IZKF) Projekt B17

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. med. J.P. Haas:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (HA 1306/1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Haas J.P., Heucke L., Frank C., Hoyer P., Waßmuth H., Ruder H. & APN (1997). Do MHC-class II alleles influence the course of idiopathic nephrotic syndrome? *Ped. Nephrol.* 11: 346.

Leipold G., Schütz E., Haas J.P. & Oellerich M. (1997). Azathioprine-induced severe pancytopenia due to a homozygous two-point mutation of the thiopurine methyltransferase gene in a patient with juvenile HLA-B27-associated spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 40: 1896-1898.

## Pädiatrische Infektiologie

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. U. Heininger untersucht neue Diphtherie-Tetanus-Pertussis (azellulär) Kombinationsimpfstoffe in mehreren klinischen Studien. Daneben koordiniert er eine multizentrische Studie zur Erfassung eines Zusammenhangs zwischen Virusinfektionen und plötzlichem Säuglingstod und führt prospektive Untersuchungen zur Häufigkeit und Symptomatik von *Bordetella parapertussis* Infektionen bei Kindern und Jugendlichen durch. Die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. J.- P. Guggenbichler (Dr. Th. Bechert, Dr. M. Böswald, Dr, J. Greil, Dr. U. Kastner, Dr. S. Lugauer, Dr. St. Schellmoser, Dr. A. Regenfuß und Dr. K. Pohl) hat den "Erlanger-Silberkatheter" entwickelt und arbeitet weiter an der Entwicklung antimikrobieller Kathetermaterialien zur Reduktion katheterassoziierter Infektionen. Daneben untersucht sie in verschiedenen Studien die Resistenzentwicklung bakterieller Mikroorganismen durch Antibiotika und die Adhärenz bakterieller Mikroorganismen als pathogenetischen Faktor von Infektionen. In den Jahren 1996 und 1997 führten die Arbeiten zur Erteilung von 4 Patenten.

## Pediatric Infectiology

PD Dr. U. Heininger's group studies new diphtheria-tetanus-pertussis (acellular) combination vaccines. He also coordinates a multicenter study to investigate a relationship between sudden infant death and viral infections and he investigates the frequency and symptoms of *Bordetella parapertussis* infections in children and adolescents. Prof. Dr. J. - P. Guggenbichlers's group has developed the "Erlanger-Silberkatheter" to reduce catheter-associated infections and is continuously working on this field. Further Projects deal with the generation of bacterial resistence by antibiotics and with adherence of bacterial micro-organisms as a pathogenic factor of infections. The group's work lead to 4 patents in 1996 and 1997.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. J. D. Cherry; Div. of Pediatric Infectious Diseases, Los Angeles, USA

Dr. G. Schmidt-Schläpfer; Univ.-Kinderspital Basel, Schweiz

Prof. Dr. J.F. Miller; Dep. of Microbiology and Immunology; Los Angeles, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. U. Heininger:*
Wyeth-Lederle Vaccines and Pediatrics, Pearl River, NY, USA
European Society for Pediatric Infectious Diseases Fellowship Award 1996

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. J.-P. Guggenbichler:*
Forschungsmittel der pharmazeutischen und medizintechnischen Industrie

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Guggenbichler J.P., De Bettignies-Dutz A., Meissner P., Schellmoser S. & Jurenitsch J. (1997). Acidic oligosaccharides from natural sources block adherence of *Escherichia coli* on uroepithelial cells. *Pharm. Pharmacol. Lett.* 7: 35-38.

Guggenbichler J.P. & Kastner U. (1997). The influence of macrolide antibiotics on fecal and oral flora in children. *J. Hospit. Med.* 224: 336-344.

Guggenbichler J.-P. (1998). Der Erlanger Silberkatheter - In-vitro- und In-vivo-Ergebnisse. *Infection* 26, suppl.1: 1-88.

Hausman S.Z., Cherry J.D., Heininger U., Von König C.H.W. & Burns D.L. (1996). Analysis of proteins encoded by the *ptx* and *ptl* genes of *Bordetella bronchiseptica* and *Bordetella parapertussis*. *Infect. Immun.* 64: 4020-4026.

Heininger U., Klich K., Stehr K. & Cherry J.D. (1997). Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: Results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 100: E101-E107.

Heininger U., Stehr K., Schmidt-Schläpfer G., Penning R., Vock R., Kleemann W. & Cherry J.D. (1996). *Bordetella pertussis* infections and sudden unexpected deaths in children. *Eur. J. Pediatr.* 155: 551-553.

## Pädiatrische Pneumologie

Von Prof. Dr. T. Zimmermann werden in Kooperation mit verschiedenen Arbeitsgruppen an der Friedrich-Alexander-Universität folgende Projekte zum atopischem Ekzem und Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt: I) Laserfluoreszenzanalytik biogener Allergene, wie Pollen und Sporen einschließlich ihrer Wechselwirkungen mit organischen Schadstoffen, II) Überprüfung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer sublingualen, perennialen Hyposensibilisierung mit Allergoid-Milbenextrakt, III) Messung des Einflusses von Salmeterol und Dinatriumcromoglycat (DNCG) auf die durch Belastung ausgelöste bronchiale Obstruktion. Weitere klinische Studien dienen der Evaluierung des Leukotrienantagonisten "Montelukast" und der Untersuchung von Wechselwirkungen inhalativ und systemisch applizierbarer Steroide mit Cromoglycinsäure und Betamimetika.

## Pediatric Pneumology

A major aim of Prof. Dr. T. Zimmermann's research work is the improvement of prevention and therapy for children and young adults with atopic dermatitis and asthma. The following studies are performed in collaboration with several other groups at the Friedrich-Alexander-University: i) Laserfluorecenceanalysis of biogene allergens, pollen, spores and the interactions with organic pollutants, ii) a study on effectivity and tolerability of a sublingual perennial hyposensitization with allergoid extracts from house dust mites, iii) and the evaluation of salmeterol and disodiumcromoglycate for prevention of exercise induced bronchoconstriction. Further clinical studies deal with the evaluation of the leukotriene antagonist "Montelukast" and interactions between inhalative and systemic steroids with disodiumcromoglycate and beta-mimetic drugs.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. John F. Seymur, M.B., B.S., F.R.A.C.P., Department of Clinical Haematology and Medical Oncology, Melbourne, Australia

Dr. Mani Kavuru, M.D., Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Cleveland Ohio, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. T. Zimmermann:*
Forschungsmittel der pharmazeutischen Industrie

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Loew T.H., Martus P., Rosner F. & Zimmermann T. (1996). Wirkung von funktioneller Entspannung im Vergleich mit Salbutamol und einem Plazeboentspannungsverfahren bei akutem Asthma bronchiale. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 144: 1357-1363.

Richard D.A., Nousia-Arvanitakis S., Sollich V., Hampel B.J., Sommerauer B., Schaad U.B., Sardet A., Brömme S., Klöditz E., Lietz T., Schille R., Posselt H.G., Noll S., Zimmermann T., Bärmeier-Wasmuth H., Wahn U., Weber A., Magdorf K., Wacker F., Tröger J., Lyle M., Schmidt A., Preuss I. & Krasemann C. (1997). Oral ciprofloxacin *vs.* intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: Comparison of antipseudomonas efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 16: 572-578.

## Neuropädiatrie

Die Arbeitsgruppe um Prof. Dr. D. Wenzel (Prof. Dr. H. Lauffer, PD Dr. M. A. Überall, Dr. B. Kevekordes, Dr. R. Trollmann) befaßt sich mit grundlegenden Arbeiten zur pädiatrischen Neurophysiologie. Kooperationen mit der hiesigen Neurochirurgie und der Nuklearmedizin umfassen die Evaluation von Antikonvulsiva der neuen Generation, wie z.B. Lamotrigin, und moderne diagnostische Verfahren für morphologische und funktionelle ZNS-Analysen bei epileptogenen Arealen (EEG-mapping-Verfahren, modifizierte Kernspintomographie, iktuales/interiktuales SPECT und PET). Entwicklungsneurologische Untersuchungen befassen sich mit neurokognitiven Effekten lang bestehender Epilepsien vor und nach operativen Eingriffen (kindling-Phänomen) und der Ermittlung objektiver Prädiktoren für die motorische und kognitive Entwicklung nach peripartaler Azidose, sowie nach extremer Frühgeburtlichkeit (unter 1000g Geburtsgewicht).

## Neuropediatrics

A major research focus of Prof. Dr. D. Wenzel's group (Prof. Dr. H. Lauffer, PD Dr. M. A. Überall, Dr. B. Kevekordes, Dr. R. Trollmann) is pediatric neurophysiology including quantitative EEG-EP signal analysis and the evaluation of new anti-convulsive drugs. Based on an interdisciplinary concept for pediatric epilepsy surgery, modern diagnostic approaches are under evaluation, such as morphological and functional CNS analysis in epileptogenic areas with EEG mapping, modified magnetic resonance tomography, ictual/inter-ictual SPECT, PET, and MEG. Developmental neuromotor and neurocognitive effects are also studied with regard to long persisting epilepsy's before and after surgery (kindling phenomena) and the evaluation of objective predictive values after peripartal acidosis as well as in very preterm infants (below 1000g birth weight).

**Kooperationen / Collaborations**

Alan Sheman, UCLA Pediatric Epilepsy Research Centre, Los Angeles, USA

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft (We 715/1)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Böhles H., Sewell A.C. & Wenzel D. (1996). The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hyperammonaemia. *Acta Paediatr.* 85: 446-449.

Schwab M., Wenzel D. & Ruder H. (1996). Hyponatraemia and cerebral convulsion due to short term *DDAVP* therapy for control of enuresis nocturna. *Eur. J. Pediatr.* 155: 46-48.

Trollmann R., Dörr H.G., Strehl E., Katalinic A., Beyer R. & Wenzel D. (1996). Growth and pubertal development in patients with meningomyelocele: A retrospective analysis. *Acta Paediatr.* 85: 76-80.

Überall M.A., Haupt K., Hertzberg H., Langer T., Meier W., Huk W.J., Beck J.D. & Wenzel D. (1996). Quantitative EEG in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Neurol.* 15: 293-298.

Überall M.A., Haupt K., Hertzberg H., Meier W., Beck J.D. & Wenzel D. (1996). P 300 abnormalities in long-time survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood - Side effects of CNS prophylaxis? *Neuropediatr.* 27: 13-19.

Überall M.A., Renner C., Edl S., Parzinger E. & Wenzel D. (1996). VEP and ERP abnormalities in children and adolescents with prepubertal onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Neuropediatr.* 27: 88-93.

## Pädiatrische Radiologie

In Kooperation mit den Firmen Siemens und Dräger arbeiten PD Dr. Rupprecht und Dr. Böwing an der Weiterentwicklung der Niederfeld-NMR-Diagnostik, um sie für pädiatrische Probleme und Fragestellungen zu optimieren. Ein weiteres Projekt befaßt sich mit der Entwicklung und Erprobung neuer Methoden der interventionellen Diagnostik und Therapie im Kindesalter. Um die Interpretation dopplersonographischer Befunde zu verbessern, wurde ein rechnergestütztes Kreislaufmodell als dynamisches Simulationsmodell etabliert.

## Pediatric Radiology

PD Dr. Rupprecht and Dr. Böwing are collaborating with Siemens AG and Draeger AG in order to adapt Low Field Magnetic Resonance Imaging on the special demands of pediatrics. A further project focuses on the development of new methods for interventional diagnostics. Finally, a computer-aided simulation model was established in order to improve and facilitate the interpretation of duplex-sonography.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigators PD Dr. T. Rupprecht und Dr. B. Böwing:*
Forschungsmittel der medizintechnischen- und pharmazeutischen Industrie (Fa. Siemens, Erlangen; Fa. Schering, Berlin; Fa. Dräger, Lübeck)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Kändler C., Ries M., Rupprecht T., Ruder H. & Harms D. (1997). Successful systemic low-dose lysis of a caval thrombus by rt-PA in a neonate with congenital nephrotic syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 19: 348-350.

Klinge J., Scharf J., Rupprecht T., Böswald M., & Hofbeck M. (1998). Selective thrombolysis in a newborn with bilateral renal venous and cerebral thrombosis and heterozygous APC resistance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 13:3205-3207.

Sailer R., Tenbrink U., Hofbeck M., Rupprecht T., Blum U., Rauch A. & Zimmermann T. (1997). Doppelter Aortenbogen mit rechtsseitigem cervikalem Aortenbogen und Atresie des linksseitigen Aortenbogens als Ursache einer Trachealstenose bei einem Patienten mit Mikrodeletion 22q11.2. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 145: 312-332.

Storr U., Rupprecht T., Bornemann A., Beinder E., Böwing B. & Harms D. (1997). Congenital intracerebral teratoma: a rare differential diagnosis in newborn hydrocephalus. *Pediatr. Radiol.* 27: 262-264.

## Stoffwechselkrankheiten

Ein Schwerpunkt der Arbeit von Dr. C. Renner ist Verbesserung der Langzeitbetreuung von Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus und angeborenen Stoffwechselerkrankungen. Das Spektrum dieser Arbeiten reicht vom Aufbau eines Copmuter-mediierten Kommunikationssystems über weitere telemdizinischer Ansätze bis hin zur Optimierung der Insulinpumpentherapie in der pädiatrischen Diabetologie.

## Metabolic Diseases

A major aim of the research projects (Dr. C. Renner) is to improve long term therapy and support for children with diabetes mellitus and inborn metabolic diseases by e.g. establishing computer-aided communication systems and optimising therapy of diabetes mellitus with continuous insulin injection.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. med. C. Renner:*
Bundesministerium fr Gesundheit: "Prfung des Einsatzes neuer Medien zur Verbesserung des Coping und der Compliance sowie der Stoffwechselfhrung bei jugendlichen Patienten mit insulinabhngigem Diabetes mellitus" (1.4.1996 - 30.9.1998)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Überall M.A., Renner C., Edl S., Parzinger E., & Wenzel D. (1996) VEP and ERP Abnormalities in Children and Adolescents with Prepubertal Onset of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Neuropediatr.* 27: 88-93.

Renner C., Razeghi S., Richter T., Überall M.A., & Schless A. (1997) Metab-L - an electronic Mailing-List on Inborn Errors of Metabolism. *Acta Paediatr.* 86: 892-894.

Renner C., Razeghi S., berall M.A., Hartmann P., & Lehnert W. (1997) Clinically asymptomatic glutaric aciduria type I in a 4 5/12 year-old girl with bilateral temporal arachnoid cysts. *J. Inherit. Metab. Dis.* 20: 840-841.

## Projekte der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. W. Rascher (seit 16.4.1998 in Erlangen)

Einen Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. W. Rascher stellen Untersuchungen zur Regulation des vasoaktiven Neuropeptid Y und seiner Rezeptoren dar (Dr. J. Dötsch, Dr. I. Knerr). Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der pulmonalen Hypertonie. Die Funktion vasoaktiver Peptidsysteme und ihre Interaktion mit Stickstoffmonoxid (NO) wird mit zellbiologischen und molekularbiologischen Techniken einschließlich Gentransfer und selektiver Genblockierung charakterisiert. Es wird geprüft, welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen die klinisch angewandte inhalative NO-Behandlung mit sich bringt. Mit neuen Verfahren des Gentransfers wird versucht, Stoffwechselkrankheiten (Tyrosinose Typ I) durch homologe Rekombination zu korrigieren (PD Dr. R. Repp, M. Metzler und Nils Grazky). Weitere Untersuchungen (Dr. J. Dötsch und Dr. I. Knerr) befassen sich mit der Physiologie, Pathophysiologie und klinischen Bedeutung des Fettzellhormons Leptin (Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Blum).

PD Dr. Repp arbeitet zusammen mit T. Leis an einem Testsystem, mit dem bereits bei Neugeborenen in peripheren Blut potentielle Leukämiezellen mit einer Translokation t(4;11) entdeckt werden können (Kooperation mit Dr. Greil, Dr. Marschalek, Prof. Dr. Beck, Prof. Dr. Fey, PD Dr. Borkhardt und Prof. Greaves). Daneben führt er in Zusammenarbeit mit Dr. Schaefer (Virologisches Institut der Universität, Gießen) funktionelle Analysen von Hepatitis B Virusvarianten bei Kindern durch, die während einer zytostatischen Chemotherapie mit dem Virus infiziert worden waren.

## Research projects of Prof. Dr. W. Rascher's group (In Erlangen since 16/4/1998)

A major aim is to evaluate the regulation of the vasoactive neuropeptide Y and its receptors (Dr. J. Dötsch, Dr. I. Knerr). Using cell culture, the pharmacological modulation of receptor function and signal transduction is tested. A further project of this group deals with pulmonary hypertension. The interaction of nitric oxide (NO) with vasoactive peptides is studied using cell-biological as well as molecular techniques. Adverse effects of the treatment with inhaled nitric oxide are currently under investigation. The impact of gene transfer on cellular function, growth and metabolism in cells from the cardiovascular system is tested (Dr. J. Dötsch, Dr. J. Hänze), as well as new forms of gene therapy for the correction of inborn metabolic diseases by homologous recombination (N. Grazky, M. Metzler, PD Dr. R. Repp). PD Dr. Repp and T. Leis establishing a screening test system for detection of cells with a translocation t(4;11) in neonatal blood spots (Cooperation with Dr. Greil, Dr. Marschalek, Prof. Dr. Beck, Prof. Dr. Fey, Dr. Borkhardt und Prof. Dr. Greaves). He also performs functional analysis of Hepatitis B Virus variants in children infected under cytostatic therapy in colaboration with Dr. Schaefer (Giessen).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. E. Suljok, Kinderklinik, Pécs, Ungarn

Prof. Dr. M.F. Greaves, Institute for Cancer Research, London, England

PD Dr. Borkhardt, PD Dr. Harbott, Univ. -Kinderklinik, Giessen

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. W. Rascher:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Ra 326/3-3)

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. W. Rascher und Dr. J. Hänze:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft , Sonderforschungsbereich 547 (Teilprojekt C4)

*Projektleiter/Principal Investigator PD Dr. R. Repp, Dr. S. Schaefer (Humanvirologie Gießen):*
BMBF-Verbundprojekt "Structure, function, and clinical relevance of HBV-variants (Teilprojekt 1), Preis der Justus-Liebig-Universität Gießen 1996

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Bald M., Gerigk M. & Rascher W. (1997). Elevated plasma concentrations of neuropeptide Y in children and adults with chronic and terminal renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 30: 23-27.

Borkhardt A., Repp R., Haas O.A., Leis T., Harbott J., Kreuder J., Hammermann J., Henn T. & Lampert F. (1997). Cloning and characterization of AFX, the gene that fuses to MLL in acute leukemias with a t(X;11)(q13;q23). *Oncogene* 14: 195-202.

Daschner M., Tönshoff B., Blum W.F., Englaro P., Wingen A.M., Schaefer F., Rascher W. & Mehls O. (1998). Inadequate elevation of serum leptin in children with chronic renal failure. a possible mechanism of uremic anorexia. *J. Am. Soc. Nephrol.* 9: 1074-1079.

Dötsch J., Demirakca S., Cryer A., Hänze J., Kühl P.G., & Rascher W. (1998). Reduction of NO induced methemoglobinemia requires extremely high doses of ascorbic acid in vitro. *Intens. Care Med.* 24: 612-615.

Dötsch J., Hänze J., Knüfer V., Steiß J.O., Dittrich K., Seidel A., & Rascher W. (1998). Increased urinary adrenomedullin excretion in children with urinary tract infection. *Nephrol. Dial. Tranplant.* 13: 1686-1689.

Dötsch J., Christiansen H., Hänze J., Lampert F., & Rascher W. (1998). Plasma NPY of children with neuroblastoma in relation to stage, age, prognosis and tissue NPY. *Regul. Pept.* 75: 185-190.

Dötsch J., Adelmann M., Englaro P., Dötsch A., Hänze J., Blum W.F., Kiess W. & Rascher W. (1997). Relation of leptin and neuropeptide Y in human blood and cerebrospinal fluid. *J. Neurol. Sci.* 151: 185-188.

Dötsch J., Demirakça S., Hamm R., Knothe C., Bauer J., Kühl P.G. & Rascher W. (1997). Extracorporeal circulation increases nitric oxide-induced methemoglobinemia *in vivo* and *in vitro*. *Crit. Care Med.* 25: 1153-1158.

Dötsch J., Hänze J., Dittrich K., Demirakça S., Haberberger R. & Rascher W. (1997). Stimulation of neuropeptide Y release in rat pheochromocytoma cells by nitric oxide. *Eur. J. Pharmacol.* 331: 313-317.

Dötsch J., Kiess W., Hänze J., Repp R., Lüdecke D., Blum W.F. & Rascher W. (1996). Clinical case seminar - $G_{s\text{-alpha-}}$mutation at codon 201 in pituitary adenoma causing gigantism in a 6-year-old boy with McCune-Albright syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81: 3839-3842.

Gale K.B., Ford A.M., Repp R., Borkhardt A., Keller C., Osborn E. & Greaves M.F. (1997). Backtracking leukemia to birth: Identification of clonotypic gene fusion sequences in neonatal blood spots. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 13950-13954.

Hänze J., Dittrich K., Dötsch J. & Rascher W. (1997). Molecular cloning of a novel human receptor gene with homology to the rat adrenomedullin receptor and high expression in heart and immune system. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 240: 183-188.

Hänze J., Worgall S. & Rascher W. (1997). Monitoring of antisense effects of oligonucleotides targeted to the neuropeptide Y $Y_1$ receptor gene. *Eur. J. Pharmacol.* 330: 87-92.

Kreuder J., Borkhardt A., Repp R., Pekrun A., Göttsche B., Gottschalk U., Reichmann H., Schachenmayr W., Schlegel K. & Lampert F. (1996). Inherited metabolic myopathy and hemolysis due to a mutation in aldolase A. *N. Engl. J. Med.* 334: 1100-1104.

Oades R.D., Daniels R., & Rascher W. (1998). Plasma neuropeptide Y levels, monoamine metabolism, electrolyte excretion and drinking behavior in children with attention-deficit hyperactivity (ADHD). *Psychiatry Res.* 80: 177-186.

Schubring C., Kiess W., Englaro P., Rascher W., Dötsch J., Hanitsch S., Attanasio A. & Blum W.F. (1997). Levels of leptin in maternal serum, amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: Relation to neonatal and placental weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82: 1480-1483.

Stoll-Becker S., Repp R., Glebe D., Schaefer S., Kreuder J., Kann M., Lampert F. & Gerlich W.H. (1997). Transcription of hepatitis B virus in peripheral blood mononuclear cells from persistently infected patients. *J. Virol.* 71: 5399-5407.

Wabitsch M., Blum W.F., Muche R., Braun M., Hube F., Rascher W., Heinze E., Teller W. & Hauner H. (1997). Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J. Clin. Invest.* 100: 808-813.

Wabitsch M., Jensen P.B., Blum W.F., Christoffersen C.T., Englaro P., Heinze E., Rascher W., Teller W., Tornqvist H. & Hauner H. (1996). Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 45: 1435-1438.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Priv.-Doz. Dr. med. Heinz Lauffer, Berufung auf die C3-Professur für Neuropädiatrie an der Universität Greifswald (1997)

**Habilitationen**

Priv. Doz. Dr. Gernot Buheitel, Die totale cavopulmonale Anastomose (TCPA) bei Kindern und Jugendlichen. Risikofaktoren, Operationsergebnisse und mittelfristiger postoperativer Verlauf. Antrittsvorlesung: 20. 1. 1997.

**Dissertationen / Doctorate theses**

Girisch, Monika, cand. med.: Untersuchungen zur antimikrobiellen Wirksamkeit des Erlanger Silberkatheters. (29.02.1996).

Lehnert, Ulrike, cand. med.: Ambulante Langzeit-Blutdruckmessung in der postoperativen Verlaufskontrolle bei Kindern mit Aortenisthmusstenose. (13.03.1996).

Oberle, Stefan, cand. med.: Plasmafibronectinbestimmung im Rahmen von Herzkatheteruntersuchungen im Kindes- und Jugendalter. (13.03.1996).

Weber, Peter-Eberhard, cand. med.: Zur körperlichen Belastbarkeit von Kindern nach Operation der angeborenen Herzfehler Vorhofseptumdefekt, Fallot ´sche Tetralogie, Pulmonalstenose, Transposition der grossen Arterien und Ventrikelseptumdefekt. (18.03.1996).

Matuska, Petra, cand. med.: Kindliche Migräne und Nahrungsmittelallergie - ein Zusammenhang? Korrelation von klinischer Symptomatik, Pricktest, spezifischem IGE (EIA), spezifischem IGG (IEMA), Histamin RIA (PLASMA) und Histamin Release (Vollblut). (20.03.1996).

Windisch, Christoph, cand. med.: Erprobung eine neuen kindgerechten visomotorischen Konzentrationsaufgabe (VmK) an Vorschulkindern und Kindern der ersten Jahrgangsstufe. Ein Computerspiel als Beitrag zu einer objektiven Diagnostik von sensomotorischen Entwicklungsstörungen und hyperkinetischem Syndrom. (19.06.1996).

Ebner, Susanne, cand. med.: Das klassische adrenogenitale Syndrom (AGS) mit 21-Hydroxylase-Defekt epidemiologische Untersuchung am Krankengut im Zeitraum von 1960 - 1991. (7.08.1996).

Uzun, Ayla, cand. med.: Einfluss verschiedener parenteraler und oraler Antibiotika auf die physiologische Darmflora. (7.08.1996).

Hinterseer, Martin, cand. med.: Engergieumsatz und Substratstoffwechsel im Rahmen des Postaggressionssyndroms bei Kindern nach korrigierenden Herzoperationen. (16.08.1996).

Beyer, Regina, cand. med.: Wachstumshormon-Nachtsekretionsprofile Evaluierung zur Differenzierung von Normalbefund, Wachstumshormonmangel und neurosekretorischer Dysfunktion, (5.09.1996).

Kerling, Frank, cand. med.: Modulation der Alloreaktivität nach Impfung gegen Hepatitis B. (5.09.1996).

Meißner, Peter, cand. med.: Adhärenz bakterieller Mikroorganismen als pathogenetischer Faktor von Infektionen und Möglichkeiten der Blockierung. (5.09.1996).

Katelhön, Susann, cand. med.: Diagnostik, Prognose und Therapie ventrikulärer Tachykardien im Säuglings- und Kindesalter. (23.01.1997).

Lugauer, Siegfried, cand. med.: Immunogenität und Verträglichkeit einer azellulären Pertussisimpfung im Erwachsenenalter. (23.01.1997).

Schellmoser, Stefan, cand. med.: Blockierung mannose-resistenter Adhärenzfaktoren enterotoxischer und enteropathogener Escherichia coli durch Polygalakturonsäure. (23.01.1997).

Nagel, Gerhard, cand. med.: Retrospektive Untersuchung zur Wertigkeit des C-reaktiven Proteins in der Therapiebeurteilung eitriger Meningitiden. (23.01.1997).

Klich, Kerstin, cand. dent. med.: Das heutige Krankheitsbild des Keuchhustens, dargestellt an 2059 kulturell gesicherten Infektionen mit Bordella pertussis und 112 mit Bordetella parapertussis. (23.01.1997).

Regenfuß, Anja, cand. med.: Die Beeinflussung der lucigeninverstärkten pagozytoseassoiierten Chemilumineszenz durch Seren Allergie- und Mirgäneerkrankter Kinder. (29.01.1997).

Beyrle, Christine, cand. med.: Langzeitergbnisse nach Aorten- und Mitralklappenersatz im Kindesalter. (29.01.1997).

Hungerer, Christine, cand. med.: Adhärenzverhalten von Haemophilus influenzae an Nasenepitehlzellen bei Kindern mit chronisch rezidivierenden Infektionen der Luftwege. (29.01.1997).

Kirchgeßner, Elisabeth, cand. med.: Fetale Echokardiographie: Prognose und Therapie von Kindern mit pränatal diagnostiziertem Vitium Cordis. (29.01.1997)

Löhnert, Monica, cand. med.: Fluß-Volumen-Messung und Kaltluftbelastung bei 176 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 5- bis 18 Jahren. (12.06.97).

Schlicker, Birgit, cand. med.: Allergien bei Mucoviscidoese (cystische Pankreasfibrose). Eine Querschnittstudie über das Patientenkollektiv der Mukoviscidoseambulanz der Klinik für Kinder und Jugendliche der Universität Erlangen-Nürnberg. (12.06.1997).

Härtel, Gundula, cand. med.: Mikrobiologische Untersuchung zur aeroben und aneroben Stuhlflora von reifen Neugeborenen. (20.06.1997).

Dweik, Mustafa, cand. med.: Mastoiditis - Häufigkeit und Behandlung: eine retrospektive Untersuchung der Jahre 1974 bis 1990. (15.07.1997).

Petsch, Oliver, cand. med. dent.: Risiken und Komplikationen transthorakaler intrakardinaler (TI-) Katheter nach Herzoperationen im Kindesalter. (17.09.1997).

Peter, Kerstin Irmgard, cand. med. dent: Epidemiologische Untersuchngen zur Struma im Kindes-und Jugendalter. (17.09.97).

Lorenz-Daume, Anita, cand. med.: Visuelle Wahrnehmung und kognitiver Entwicklungsstand bei ehemaligen Hochrisikokindern mit einem Geburtsgewicht unter 2500g im Alter von 5-9 Jahren (15.12.1997).

**Abgeschl. Facharztausbildungen**

12

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

PD Dr. Ulrich Heininger, European Society for Pediatric Infectious Diseases Research Fellowship Award; Helsingor (Dänemark), 21.6.1996

PD Dr. Gernot Buheitel, Maximilian-Forschungsförderpreis für projektgebundene Forschung der kardiologischen Abteilung der Univ. Kinderklinik Erlangen, 6.10.1996

PD Dr. Reinald Repp, Preis der Justus-Liebig-Universität Gießen, 29.11.1996

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Jahrestagung 1997 der Arbeitsgemeinschaft Allergologie Süd

7. und 8. Pädiatrisches Epilepsieseminar (Kognition und Epilepsie; Erfahrungen aus 10 Jahren pädiatrischer Epilepsiechirurgie)

Neue Entwicklungen in der pädiatrischen Sonographie

8. und 9. Gespräch für Pädiatrische Onkologie und Immunologie in Pommersfelden (Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie von Hirntumoren im Kindesalter; High dose chemotherapy with stem cell support)

Lebertransplantation im Kindesalter

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Wissenschaftliche Kolloquien der Klinik für Kinder und Jugendliche der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

6. Entwicklungsneurologisches Seminar (Motorik, Kognition und sensorische Integration)

EKG-Kurs für Kinderärzte

65., 66. und 67. Pädiatrische Fortbildungstagung (Pädiatrische Endokrinologie; Pädiatrische Infektiologie; ZNS-Sonographie und Niederfeld-Kernspintomographie)

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Lungenfunktionslabor mit Ganzkörperplethysmographie

Herzkatheterlabor

DNA-Sequenzierautomat (ABI PRISM 310 Genetic Analyzer)

DNA-Sequenzierautomat (ABI 377 Genetic Analyzer)

Automat für quantitative PCR (ABI PRISM 7700 Sequence Detection System)

# Dermatologische Klinik mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Haut- und Geschlechtskrankheiten

## Dermatological Department and Policlinic
## Chair for Skin and Veneral Diseases

**Hartmannstraße 14, D-91052 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33164**
**Fax: ++499131/85-33854**
**http://www.derma.med.uni-erlangen.de**
**E-Mail: gerold.schuler@derma.imed.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. Alexander Steinkasserer**
**Tel.: ++499131/85-36725**
**Fax: ++499131/85-5799**
**E-Mail: alexander.steinkasserer@derma.imed.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Schuler, Gerold<br>*Direktor der Klinik / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | gerold.schuler | 33661 |
| Schell, Hermann | Prof. Dr. med. | | 32783 |
| Diepgen, Thomas L. | Priv.-Doz. Dr. med. | thomas.diepgen | 36837 |
| Driesch, Peter von den | Priv.-Doz. Dr. med. | peter.driesch | 36719 |
| Fartasch, Manigé | Prof. Dr. med. | manige.fartasch | 33839 |
| Kiesewetter, Franklin | Priv.-Doz. Dr. med. | franklin.kiesewetter | 32787 |
| Simon, Miklos | Prof. Dr. med. | miklos.simon | 32707 |
| Steinkasserer, Alexander | Prof. Dr. phil. | alexander.steinkasserer | 36725 |

### Forschungsschwerpunkte

- Experimentelle Immuntherapie (maligne Tumoren, HIV, Autoimmunerkrankungen)
- Immunologische Grundlagenforschung insbesondere auf dem Gebiete der Dendritischen Zellen und der Mechanismen von Zellzyklus-Inhibitoren bei der Hautkarzinogenese
- Epidermale Barriere und Irritation
- Berufs- und Umweltdermatologie, Dermatoepidemiologie
- Dermatologie und Internet, Medizin Informatik
- Klinische Forschung

### Research Focus

- Experimental Immunotherapy (malignant tumors, HIV, autoimmune diseases)
- Basic research focuses on dendritic cells and mechanisms involved in cell cycle inhibitors in regard to skin carcinogenesis
- Epidermal Barrier and Irritation
- Occupational and Environmental Dermatology, Dermato-Epidemiology
- Dermatology and Internet, Medical Computing
- Clinical Research

## Experimentelle Immuntherapie

Ziel dieser Projektgruppe ist die Entwicklung und Prüfung innovativer immunologischer Therapieansätze zur Behandlung maligner Tumoren (Melanom als Modell, aber auch anderer solider Tumoren und hämatologischer Erkrankungen wie CML und NHL), viraler Erkrankungen (HIV) und langfristig auch von Autoimmunerkrankungen und Allergien. In der Projektgruppe (Leitung: **Prof. G. Schuler**) sollen anspruchsvolle, sich vorzugsweise aus der eigenen Grundlagenforschung ergebende frühe Phase I Therapie-Studien durchgeführt werden, die den Nachweis des proof of concept erbringen können. Durch Entwicklung einer Studienkultur und begleitende Grundlagenforschung sollen mittelfristig auch große Multicenterstudien initiiert werden sowie die Teilnahme an von Pharmafirmen initiierten Phase I und frühen Phase II Studien ermöglicht werden. Hinsichtlich der Erstanwendung eigener Entwicklungen werden derzeit in zwei von uns initiierten klnischen Phase I Multicenterstudien Patienten mit sonst nicht mehr beeinflußbarem metastasierendem Melanom mit Tumorantigen-beladenen (Tumor-Peptid-beladenen) Dendritischen Zellen, die nach einem von uns entwickelten und patentierten Verfahren gezüchtet werden, vakziniert. Dendritische Zellen sind auf die Stimulation von Immunantworten spezialisierte weiße Blutkörperchen, die nach Beladung mit Antigen und Injektion u.a. zytotoxische T Zellen induzieren, die Tumoren oder durch Virus (z.B. HIV) infizierte körpereigene Zellen zerstören können. Zur praktischen Umsetzung der in der Grundlagenforschung erarbeiteten Kenntnisse wurden mehrere miteinander kooperierende Arbeitsgruppen etabliert. Die erste Arbeitsgruppe (Leitung: **Dr. Thurner, Dr. C. Röder, Dr. D. Dieckmann**), züchtet in spezialisierten Reinraumlaboratorien [sog. Good Manufacturing Practice (GMP) Laboratorien] die Dendritischen Zellen aus Vorläufern des Blutes und belädt diese mit Antigen, d.h. sie stellt die Vakzine her. Eine zweite Projektgruppe (Leitung: **PD Dr. von den Driesch, Dr. Berger, Dr. Balz, Dr. Coors, Dr. A. Steinmann**) ist für die Betreuung und das Monitoring der Patienten verantwortlich. Die dritte Projektgruppe (Leitung: **Dr. A. Bender, Dr. I. Haendel**) führt das notwendige Immunomonitoring (Elispot, MLPC Assays, usw.) zur. Bestimmung der zytotoxischen T Zellen im Blut des Patienten durch.

## Experimental Immunotherapy

The aim of this project group (leader: **Prof. G. Schuler**) is the development of new innovative immunotherapies for malignant tumors (melanoma as a first model, but later also other solid tumors and haematological diseases like CML and NHL), for viral infections (HIV) and on a longer perspective also for autoimmune disorders and allergies. Regarding the proof of concept and the suitability of the in-house established new methods two clinical phase I multicenter studies have been initiated with melanoma patients. Dendritic cells, which are cultured according to our own patented method, are loaded with tumor specific peptide and used as a vaccine. Dendritic cells are specialized cells of the immune system able to induce an antigen specific cytotoxic T cell response after antigen loading and injection. This response can be induced in order to destroy tumor cells and or virus (HIV) infected cells. As a follow up, multicenter studies involving academia and pharmaceutical companies are invisaged in order to perform phase I and phase II studies.
Several research groups are involved in the translation of basic research results into clinical applicability. The first group (Head: **Dr. Thurner, Dr. Röder, Dr. Dieckmann**) is specialized in cultivating mature dendritic cells from precursor cells under GMP conditions and the peptide loading of these cells for the vaccination. A second project group (head: **PD Dr. von den Driesch, Dr. Berger, Dr. Balz, Dr. Coors, Dr Steinman**) is responsible for patients caretaking and monitoring. The third project group (head: **D. Bender, Dr. Haendel**) is responsible for immunomonitoring, including determination of cytotoxic T cells in the patients blood using the Elispot and MLPC technique.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. R.M. Steinman, The Rockefeller University, New York, USA

Prof. Dr. T. Boon, Ludwig Institute of Cancer Research, Brussels, Belgium

Dr. P. van dr Bruggen, Ludwig Institute of Cancer Research, Brussels, Belgium

Prof. Dr. A. McMichael and Dr. V. Cerundolo, Inst. of Molecular Medicine, Univ. Oxford, GB

Prof. Dr. G. Stingl, Department of Dermatology, Univ. of Vienna, Vienna, Austria

Prof. Dr. P. Fritsch, Department of Dermatology, Univ. of Innsbruck, Innsbruck, Austria

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Prinicipal Investigator G. Schuler*:
Sandoz-Stiftung für therapeutische Forschung: Immunization with Mage-3.A2 peptide-loaded dendritic cells of HLA-A2+ patients with stage IV melanoma.
Deutsche Krebshilfe, Mildred Scheel Stiftung 70-2291 KZ T11/97/Schu: Immunization with Mage-3.A1 peptide-loaded dendritic cells of HLA-A1+ patients with stage IV melanoma.
European Union Network for investigation of dendritic cell immunotherapy (EUNIDI) for induction of anti-viral and anti-tumor immunity and transplantation tolerance

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Romani N., Reider D., Heuer M., Ebner S., Eibl B., Niederwieser D., & Schuler G. (1996). Generation of mature dendritic cells from human blood: an improved method with special regard to clinical applicability. *J. Immunological Methods* 196: 137-151.

Bender A., Sapp M., Schuler G., Steinman R.M., & Bhardwaj N. (1996). Improved methods for the generation of dendritic cells from non-proliferating progenitors in human blood. *J. Immunological Methods* 196: 121-135.

Romani N., Bhardwaj N., Pope M., Koch F., Swiggard W.J., O'Doherty U., Witmer-Pack M.D., Hoffman L., Schuler G., Inaba K., & Steinman R.M. (1996). Dendritic Cells. In: *Handbook of Experimental Immunology*, edited by Weir D.M., Herzenberg L.A., & Blackwell, Blackwell Science, Chapter 156, pp 1-14.

Eibl B., Ebner S., Duba C., Böck G., Romani N., Erdel M., Gächter A., Niederwieser D., & Schuler G.(1997). Dendritic cells generated from blood precursors of chronic myelogenous leukemia patients carry the Philadelphia translocation and can induce a CML-specific primary cytotoxic T-cell response. *Genes, Cromosomes & Cancer* 20: 215-223.

Schuler G., & Steinman R. M. (1997). Dendritic Cells as adjuvants for immune-mediated resistance to tumors. *J. Exp. Med.* 186:1183-1187.

Schuler G., & Romani N. (1997) . Generation of Mature Dendritic Cells from Human Blood: An Improved Method with Special Regrad to Clinical Applicability. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 417: 7-13.

Hofmann P., Sprenger H., Kaufmann A., Bender A., Hasse C., Nain M., & Gemsa D. (1997). Susceptibility of mononuclear phagocytes to influenza A virus infection and possible role in the antiviral response. *J. Leukoc. Biol.* 61: 408-414.

Bender A., Sapp M., Feldman M., Reddy A., Seder R., Schuler G., Steinman R.M., & Bhardwaj N. (1997). Dendritic cells as immunogens for human CTL responses. *Adv. Exp. Med. Biol.* 417: 383-87.

Bender A., Albert M., Reddy A., Feldman M., Sauter B., & Bhardwaj N. (1997). The distincive features of influenza virus infection of dendritic cells. *Immunobiology* 198:552-567.

Weinlich G., Heine M., Stössel H., Ortner U., Zanella M., Bletzacher B., Smolle J., Koch F., Sepp N.T., Schuler G., Romani N. Migration pathways of murine cutaneous dendritic cells in contact hypersensitivity and organ culture. J. Invest. Dermatol. 110: 101-108, 1998

Weinlich G., Schuler G., Greil R., Kofler H., Fritsch P. Leg ulcers with long-term hydroxyurea therapy. J. Am. Acad. Dermatol. 39: 372-374, 1998.

Jürgens M., Simon M. Jr., Schuler G. Neurotrophes Gesichtsulcus. Aktuelle Dermatologie 10: 303-304, 1998

Grassegger A., Schuler G., Hessenberger G., Walder-Hantich B., Jabokowski J., Macheiner W., Salmhofer W., Zahel B., Pinter G., Herold M., Klein G., and Fritsch P.O. Interferon gamma in the treatment of systemic sclerosis. A randomised controlled multicenter trial. Brit. J. Dermatol. , submitted

Thurner B., Röder C., Dieckmann D., Heuer M., Kruse M., Glaser A., Kämpgen E., Bender A., and Schuler G. Generation of large numbers of fully mature and stable dendritic cells from leukapheresis products for clinical appplication. J. Immu-nol. Methods 223: 1-15, 1999

Steinbrink K., Jonuleit H., Müller G., Schuler G., Knop J., and Enk A. Interleukin-10-treated human dendritic cells induce a melanoma-antigen-specific anergy in CD8+ T cells resulting in a failure tolyse tumor cells. Blood 93: 1-10, 1999

Schultz E.S., Diepgen T.L., Schuler G., von den Driesch P. Rezidivierende Angioödeme mit Gastroenteritis bei Blut- und Gewebeeosinophilie. Hautarzt, in press

Bauer J., Fartasch M., Schuler G., Schell H. Ulzerierende Stomatitis als klinischer Hinweis auf eine unerkannte Überdosierung von Methotrexat. Hautarzt, in press

Mahler V., Fischer S., Fuchs T., Ghannadan M., Valent P., Fartasch M., Kraft D., Schuler G., Valenta R. Selection of low-allergenic latex gloves for prevention of IgE-mediated latex allergy. J. Invest. Dermatol., submitted

**Patent / Patent**

Method for in vitro proliferation of Dendritic Cell Precursors and their use to produce immunogens. Inventors: R.M. Steinman, K. Inaba, G. Schuler; No. 2016-4000 (US,PCT,AU,EPO,JP)

Methods and compositions for obtaining mature dendritic cells. Inventors: R.M. Steinman, N. Bhardwaj, G. Schuler; No. 2016-4011

## Immunologische Grundlagenforschung auf dem Gebiete der Dendritischen Zellen und der Mechanismen von Zellzyklus-Inhibitoren bei der Hautkarzinigenese

Aufgabe dieses Forschungsbereiches (Leitung **Prof. A. Steinkasserer)** ist es, einerseits die Grundlagen für zukünftige innovative Therapiekonzepte zu schaffen und andererseits die biologische Funktion der Dendritischen Zellen grundlegend mit Hilfe molekularbiologischer, molekulargenetischer sowie biochemischer und immunologischer Methoden zu untersuchen. In einer Projektgruppe (**Dr. Strobel**) wird untersucht, welche der für einen klinischen Einsatz geeigneten Transfektionemethoden sich am besten für die Transfektion Dendritischer Zellen mit Tumorantigenen eignet. Diese Arbeiten sind eine wichtige Voraussetzung für den nächsten Schritt der experimentellen Immuntherapie des Melanoms und anderer Tumoren bzw. viraler Erkrankungen. Eine weitere Projektgruppe (**Dr. Kruse**) untersucht die Rolle der Dendritischen Zellen bei der HIV-Infektion und versucht, die Induktion HIV-spezifischer zytotoxischer T Zellen mittels Dendritischer Zellen in vitro zu optimieren. Auch diese Arbeiten sollen in den nachsten 2 Jahren in Phase I Studien (Vakzination von HIV-Patienten mittels HIV-Antigen-beladener autologer Dendritischer Zellen) umgesetzt werden. Eine Projektgruppe (**Dr. Lutz und Dr. Ogilvie**) beschäftigt sich nicht damit, Dendritische Zellen zur Immunstimulation einzusetzen, sondern versucht, spezielle Subsets von Dendritischen Zellen für das Abschalten von T Zellen, d.h. zur Toleranzinduktion einzusetzen. Sollte dies gelingen könnte sich hier ein völlig neuer Ansatzpunkt zur antigen-*spezifischen* Unterdrückung überschießender Immunreaktionen (Autoimmunerkrankungen, Allergien) und so eine neue Form der Therpie bzw. Immunsupression ergeben. Eine weitere Projektgruppe (**Dr. Berchtold, Dr. Bruett**) sucht nach neuen, funktionell relevanten Molekülen Dendritischer Zellen, um mehr über die Funktionsweise der Dendritischen Zellen zu erfahren und neue Möglichkeiten der Steuerung dieser Immunstimulatorzellen zu eröffnen. In der Projektgruppe (**Dr. Funk**) werden die funktionellen Interaktionen des Cyclin-Kinase-Inhibitors $p21^{CIP1}$ in der Zellzyklus-kontrolle der DNA-Replikation und der Differenzierung charakterisiert. In einem weiteren Projekt wird untersucht, welche Bedeutung dem INK4a/ARF-Tumorsuppressorlocus auf Chromosom 9p21, der für zwei zentrale Zellzyklusregulatoren kodiert, beim malignen Melanom zukommt.

## Basic research in the field of dendritic cells and mechanisms involved in cell cycle inhibitors in regard to skin carcinogenesis

The aim of this research area (head: **Prof. A. Steinkasserer)** is several fold. The establishment of new basics for future therapy concepts and the investigation of fundamental biological properties of dendritic cells using molecular biological, biochemical and immunological methods. One research group (**Dr. Strobel**) is currently testing several transfection methods in order to establish a dendritic cells transfection method which is suitable for clinical applications. Another group (**Dr. Kruse**) investigates the role of dendritic cells (and special surface molecules of these cells) in HIV infections and the possibility to induce an HIV specific cytotoxic T cell response using dendritic cells as a vaccine. These investigations should lead to a clinical phase I trial in the near future. A third project group (**Dr. Lutz, Dr. Ogilvie**) investigates the role of dendritic cells for the induction of tolerance. This could lead to a new therapy strategy for autoimmune diseases and allergies. Another group (**Dr. Berchtold, Dr. Bruett**) is screening for new, functional relevant molecules expressed during the maturation of dendritic cells. This could lead to new possibilities to either induce or suppress the activation of

these very important immunostimulatory cells. The research group of **Dr. Funk** is investigating the functional interactions of the cyclin kinase inhibitor p21$^{CIP1}$ in regard to cell cycle control, DNA replication and differentiation. An additional project investigates the role of the INK4a/ARF tumor suppressor locus on chromosome 9p21, coding for two important cell cycle regulators involved in the development of maligant melanoma.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. R.M. Steinman, The Rockefeller University, New York, USA

Prof. Dr. N. Bhardwaj, The Rockefeller University, New York, USA

Prof. Dr. G. Stingl, Department of Dermatology, Univ. of Vienna, Vienna, Austria

Prof. Dr. N. Romani, Department of Dermatology, Univ. Innsbruck, Innsbruck, Austria

Prof. Dr. Ch. Heufler, Department of Dermatology, Univ. Innsbruck, Innsbruck, Austria

Prof. Dr.J.M. Austyn, Nuffield Dept.of Surgery, Univ. of Oxford, Oxford, GB

Prof. Dr. C.G. Figdor, Tumor Immunology, University Hospital Nijmegen, Nijmegen, NL

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Prinicipal Investigator G. Schuler / A. Steinkasserer:*
Toleranzinduktion mittels Dendritischer Zellen, SFB 263.
Identifikation und Charakterisierung neuer funktionell relevanter Moleküle in Dendritischen Zellen, DFG Schu. 1186/1-1 & -1-2, Induktion HIV-spezifischer zytotoxischer T-Zellen mittels Dendritischer Zellen, SFB 466.
Immuntherapie des Melanoms unter Verwendung von Dendritischen Zellen, die mit Genen für Tumorzellen transfiziert werden, BMBF 01 GE 9601.
CD83 auf Dendritischen Zellen, Elan Programm-Universität Erlangen-Nürnberg 98.07.40.

*Projektleiter/Prinicipal Investigator: J-O Funk:*
Charakterisierung von funktionellen Interaktionen des Cyclin-Kinase-Inhibitors p21$^{CIP1}$ in Zellzykluskontrolle und Differenzierung, DFG FU 342/2-1.

*Projektleiter/Prinicipal Investigator: M. Lutz:*
Therapie der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis mit tolerogenen Dendritischen Zellen aus genveränderten Mäusen, Elan Programm-Universität Erlangen-Nürnberg 98.07.72.1.

*Projektleiter/Prinicipal Investigator: J-O. Funk.:*
Die Rolle des humanen INK4a/ARF-Tumorsuppressorlocus in der Hautkarzinogenese.ELAN-Programm-Universität Erlangen-Nürnberg 98.07.38.1;

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Ali S.A., Joao H.C., Csonga R., Hammerschmid F., & Steinkasserer A. (1996). High-yield production of functionally active human serum transferrin using a baculovirus expression system, and its structural characterization. *Biochem. J.* 319( Pt 1):191-195.

Ali A.S., Hammerschmid F., & Steinkasserer A. (1996). Resolution of all four transferrin isoforms produced during the iron binding process using multizone electrophoresis. *Anal. Biochem.* 238(1): 93-94.

Bevec D., Kappel B., Jaksche H., Csonga R., Hauber J., Klier H, & Steinkasserer A. (1996). Molecular characterization of a cDNA encoding functional human deoxyhypusine synthase and chromosomal mapping of the corresponding gene locus. *FEBS Lett* 378(2):195-198.

Brauchle, M., Funk, J. O., Kind, P. & Werner, S. (1996) Ultraviolet B and H2O2 are potent inducers of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. J. Biol. Chem. 271, 21793-21797.

De Vreese K., Reymen D., Griffin P., Steinkasserer A., Werner G., Bridger G.J., Este J., James W., Henson G.W., Desmyter J., Anne J., & De Clercq I. (1996). The bicyclams, a new class of potent human immunodeficiency virus inhibitors, block viral entry after binding. *Antiviral Res.* 29(2-3):209-219.

Funk, J. O., Holler, E., Kohlhuber, F., Ueffing, M., Bornkamm, G. W., Kind, P., Eissner, (1996) G. Protein kinase C activation is involved in ultraviolet B irradiation-induced endothelial cell ICAM-1 upregulation and lymphocyte-endothelium interaction in vitro. Scand. J. Immunol. 44, 354-360.

Heufler C., Koch F., Stanzl U., Topar G., Wysocka M., Trinchieri G., Enk A., Steinman R.M., Romani N., & Schuler G. (1996). Interleukin-12 is produced by dendritic cells and mediates Th1 development as well as IFN gamma production by Th1 cells. *Eur. J. Immunol.* 26: 659-668.

Jones T., Sheer D., Kapetanopoulos A., Hauber J., Bevec D., & Steinkasserer A. (1996). The gene coding for human deoxyhypusine synthase (DHPS) maps to chromosome 19p13.11-p13.12. *Genomics.* 35(3): 635-637.

Koch F., Stanzl U., Jennewein P., Janke K., Heufler C., Kämpgen E., Romani N., & Schuler G. (1996). High level IL-12 production by murine dendritic cells: upregulation via MHC class II and CD40 molecules and downregulation by IL-4 and IL-10. *J. Exp. Med.* 184: 741-746.

Ortner U., Inaba K., Koch F., Heine M., Niwa M., Schuler G., & Romani N. (1996). An improved method to obtain murine migratory cutaneous dendritic cells. *J. Immunological Methods* 193: 71-79.

Lukas M., Stössel H., Hefel L., Imamura S., Fritsch P., Sepp N.T., Schuler G., & Romani N. (1996). Human cutaneous dendritic cells migrate through dermal lymphatic vessels in a skin organ culture model. *J. Invest. Dermatol.* 106: 1293-1299.

Lutz M. B., Aßmann C. U., Girolomoni G., & Ricciardi-Castagnoli P. (1996). Different cytokines regulate antigen uptake and presentation of a precursor dendritic cell line. *Eur. J. Immunol.* 26: 586-594.

Lutz M. B., Girolomoni G., & Ricciardi-Castagnoli P. (1996). The role of cytokines in functional regulation and differentiation of dendritic cells. *Immunobiol.* 195, 431-455.

Tam F.W., Karkar A.M., Smith J., Yoshimura T., Steinkasserer A., Kurrle R., Langner K., & Rees A.J. (1996). Differential expression of macrophage inflammatory protein-2 and monocyte chemoattractant protein-1 in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int.* 49(3): 715-721.

Albert, T., Mautner, J., Funk, J. O., Hörtnagel, K., Pullner, A. & Eick, D.(1997). Nucleosomal structures of c-myc promoters with transcriptionally engaged RNA polymerase II. Mol. Cell. Biol. 17, 4363-4371.

Funk J.O., Waga S., Harry J.P., Espling E., Stillman B., & Gallaway D.A. (1997) Inhibition of CDK activity and PCNA-dependent DNA replication by p21 is blockes by interaction with the HPV-16 E7 oncoprotein. *Genes Dev.* 11, 2090-2100.

Jones T., Sheer D., Bevec D., Kappel B., Hauber J., & Steinkasserer A. (1997). The human HIV-1 Rev binding-protein hRIP/Rab (HRB) maps to chromosome 2q36. *Genomics.* 40(1): 198-199.

Lutz M. B., Rovere P., Kleijmeer M. J., Rescigno M., Aßmann C. U., Oorschot V. M. J., Geuze H. J., Trucy J., Demandolx D., Davoust J., & Ricciardi-Castagnoli P. (1997). Intracellular routes and selective retention of antigens in mildly acidic cathepsin D/lysosome-associated membrane protein-1/MHC class II positive vesicles in immature dendritic cells. *J. Immunol.* 159, 3707-3716.

Mlynar E., Bevec D., Billich A., Rosenwirth B., & Steinkasserer A. (1997). The non-immunosuppressive cyclosporin A analogue SDZ NIM 811 inhibits cyclophilin A incorporation into virions and virus replication in human immunodeficiency virus type 1-infected primary and growth-arrested T cells. *J. Gen. Virol.* 78( Pt 4):825-835.

Simon S., Reipert B., Eibl M.M., & Steinkasserer A. (1997). Detection of phosphatidylinositol glycan class A gene transcripts by RT in situ PCR hybridization. A comparative study using fluorescein, Texas Red, and digoxigenin-11 dUTP for color detection. *J. Histochem. Cytochem.* 45(12): 1659-1664.

Uhlar C.M., Greham S., Steel D.M., Steinkasserer A., & Whitehead A.S. (1997). Use of the acute phase serum amyloid A2 (SAA2) gene promoter in the analysis of pro- and anti-inflammatory mediators: differential kinetics of SAA2 promoter induction by IL-1 beta and TNF-alpha compared to IL-6. *J. Immunol. Methods* 203(2): 123-130.

Ali A.S., Joao H.C., Hammerschmid., Eder J., & Steinkasserer A. (1998). Transferrin trojan horses: a rational approach for the biological delivery of therapeutic peptide domains. J. Biol. Chem. (under revision).

Ali A.S., Kubik B., Gulle H., Eibl M.M., & Steinkasserer A. (1998). Rapid isolation of HCV RNA from Catrimox-lysed whole blood using QIAamp spin columns. BioTechniques 25(6): 975-978.

Ali A.S.,& Steinkasserer A. (1998). New competitive template PCR. In @Methods in Molecular Medicine: PCR Protocols 2nd Edition@, The Human Press Inc. (in press).

Berchtold S., Jones T., Sheer D., Schuler G., & Steinkasserer A. The human dendritic cell marker CD83 maps to chromosome 6p23. Ann. Hum. Gen., submitted

Funk, J. O. & Galloway, D. A. (1998) Inhibiting CDK inhbitors: new lessons from DNA tumor viruses. Trends Biochem. Sci. 23, 337-341.

Lutz M., Kukutsch N., Ogilvie A.L.J., Rößner S., Koch F., Romani N., & Schuler G. (1999) An advanced culture method for generating large quantitiies of highly pure dendritic cells from mouse bone marrow. J. Immunol. Methods 223: 77-92.

Lutz M.B., Suri R.M., Ogilvie A.L.J., Rößner S., Niimi M., Kukutsch N., Schuler G., & Austyn J.M. Stably immature dendritic cells induce T cell unresponsiveness in culture and induce longh lasting allographt survival. J. Exp. Med. submitted.

Röcken R., T. Biedermann, & ALJ. Ogilvie. (1998). The role of Th1 and Th2 dichotomy: Implications for autoimmunity. Rev. Rheum. 64: 131s-137s

Sommer F., M. Meixner, M. Mannherz, A. Ogilvie, M. Lohoff, & M. Röllinghoff. (1998) Analysis of cytokine patterns produced by individual CD4+ lymphnode cells during experimental murine leishmaniasis in resistant and susceptible mice.Int. Immunol. 10 (12): 1853-1861

Spatz AM., Ali A.S., Auer M., Graf C., Eibl M.M.,& Steinkasserer A. (1998). High level expression and structural characterization of herpes simplex virus type I transcriptional activator VP16 (aplha- trans inducing factor). Biochem, Biophys. Res. Commun. 251 (1): 235-238.

Spatz M., Ali A.S., Auer M., Graf C., Eibl M., & Steinkasserer A. (1998). High yield production of herpes simplex virus I single stranded DNA binding protein ICP8 using a baculovirus expression system and its structural characterization. Protein Purification & Expression. (in press).

Stoitzner P., Zanella M., Ortner U., Lukas M., Tagwerker A., Janke K., Schuler G., Echtenacher B., Ryffel B., Koch F., Fritsch P., & Romani N. Migration of Langerhans cells and dermal dendritic cells in skin organ cultures: augmentation by TNF alpha and Interleukin-1 beta. J. Invest. Dermatol., submitted

Tiefenthaler M., Marksteiner R., Hofer S., Neyer S., Schuler G., Nussenzweig M., Schneider R., & Heufler Ch.(1998) M1204, a novel 2´, 5´ oligoadenylate synthetase with an ubiquitin-like extension is induced during maturation of murine den-dritic cells. J. Immunol., accepted

## Epidermale Barriere, perkutane Penetration und Irritationsforschung

### Epidermale Barriere

Ziel dieses Forschungsbereiches (Leitung: **Prof. Dr. M. Fartasch**) ist es durch ultrastrukturelle Untersuchungen und neu entwickelte Fixationsmethoden die epidermale Wasserpermeabilitätsbarriere der Hornschicht zu analysieren. Diese Methoden ermöglichen erstmalig detaillierte Untersuchungen der epidermalen Lipide, deren Entstehung, Ausschleusung und speziellen räumlichen (lamellären) Anordnung in den Interzellularräumen des menschlichen Stratum corneums.
Bei chronischen Hauterkrankungen (mit Beeinflussung durch die Umwelt, wie z.B. beim atopischen Ekzem) und Genodermatosen werden Unterschiede in der Entstehung und Funktion der epidermalen Barriere untersucht. Ultrastrukturelle und biochemische Untersuchungen der gestörten epidermalen Differenzierung und Barriere der Mausmodelle ("transgenic mice") des Morbus Gaucher und der Patienten mit Morbus Gaucher Typ 1 und Typ 2, der Patienten mit Netherton's Syndrom ermöglichen eine schnellere Diagnostik dieser z.T. tödlicher Krankheitsbilder. Außerdem werden anhand des Keratin 10- knock- out Maus-Modells (entspricht der humanen Erkrankung der epidermolytischen Hyperkeratose) die Differenzierungstörungen der Epidermis morphologisch (ultrastrukturell, immunhistchemisch) untersucht. Störungen der epidermalen Barriere können im Rahmen eines Rückkopplungsmechanismus zur einer von den Keratinozyten ausgehenden immunologischen Reaktionen führen und über diesen Weg zur Initiierung einer dermalen Entzündungsreaktion.

### Epidermal Barrier

Aim of this research area (head: **Prof. Dr. M. Fartasch**) is to analyse the epidermal permeability barrier of the horny layer by newly developed fixation methods and ultrastructural studies. These methods enable detailed studies of the epidermal lipids, their development, extrusion and specific lamellar arrangement in the intercellular spaces of the human stratum corneum.
In chronic skin diseases (which are induced or modulated by environmental factors, e.g. atopic dermatitis) and hereditary skin diseases differences in function and structure of the epidermal barrier are analysed. Due to a feed-back mechanism disturbance of the epidermal barrier leads to an induction of keratinocyte mediated immunological responses which initiates and modulates dermal inflammatory reactions. By ultrastructural and biochemical studies of the altered epidermal differentiation and barrier of transgenic mice models of Gaucher disease, patients with Gaucher disease Type I and II and patients with Nethertons syndrome diagnostic markers for the early diagnoses of these partly letal diseases are achieved .

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Maria Ponec, University of Leiden, Dept. of Dermatology, Netherlands

Prof. Peter Elias, University of California, San Francisco, USA

Dr. Martin Rosdy, Skinethic, Nice, France

Prof. M. Williams, Pediatrics and Dermatology, University of California, San Francisco, USA

Prof. K. Feingold, Endocrinology, Dept. of Medicin, University of California, San Francisco, USA

Prof. W. Holleran, Dept of Dermatology, Univ. of California, San Francisco, USA

Priv.-Doz. Dr. Thomas Magin, Abteilung für Molekulargenetik, Institut für Genetik, Universität Bonn.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Holleran W. M., Ginns E. L., Menon G. K., Grundmann J.-U., Fartasch M., McKinney C. E., Elias P. M., & Sidransky E. (1994). Consequences of ß-glucocerebrosidase deficiency in epidermis: Ultrastructure and permeability barrier alterations in Gaucher disease. *J. Clin. Invest.* 93: 1756-64.

Feingold K. R., Elias P. M., Mao-Qiang M., Fartasch M., Zhang S. H., & Maeda N. (1995). Apolipoprotein E defiency leads to cutaneous foam cell formation in mice. *J. Invest. Dermatol.* 104: 246-250

Fartasch M. (1996). The nature of the epidermal barrier: structural aspects. *Adv. Drug Deliver Rev.* 18: 273-282.

Fartasch M. (1996). The impaired skin in atopic dermatitis. The barrier. *Acta Dermato-Venereol.* suppl.196: 73-74.

Sidransky E., Fartasch M., Metlay L. A., Lee R. L., Abella S., Gao W., Elias P. M., Ginns E. I.., & Holleran W.M. (1996). Epidermal Abnormalities may distinguish type 2 from other types of Gaucher disease. *Pediatr. Res.* 39: 134-141.

## Mechanismen der Irritation und Entwicklung von Hautschutz

Im hautphysiologischen Labor (Leitung: **Prof. Dr. M. Fartasch**) werden durch nicht invasive hautphysiologische Meßmethoden (Evaporimetrie, Laser-Doppler-Fluxmetrie, Chromametrie u.a.) die Reaktion der epidermalen Barriere auf Irritantien und deren Regenerationsverhalten untersucht (Biomonitoring).
Mit diesen Methoden erfolgt zur Zeit auch die Entwicklung standardisierter Irritationsmodelle zur Überprüfung der Wirkung von Hautbarrierecremes. Unter Leitung und Koordination von Prof. Fartasch werden zur Zeit im Rahmen einer Multicenterstudie Wirksamkeitsüberprüfungen von Hautschutzmitteln (Barrierecremes) durchgeführt. Gemeinsam mit der pharmazeutischen Industrie werden außerdem effiziente Hautbarrierecremes entwickelt und in ihrer Wirkung überprüft.

## Mechanism of Irritation and Development of Barrier Cremes

The bioengineering project group (head: **Prof. Dr. M. Fartasch**) focuses on the specific response of the epidermis to irritation and the following mechanism of repair and regeneration. The applied bioengineering methods are non-invasive (like Evaporimetry, Laser-doppler-fluxmetry, etc.) and enable the in-vivo monitoring of barrier repair. In order to establish a standardized irritation model which could lead to a reproducible method to prove the efficacy of barrier cremes a multicenter study has been initiated (coordinator: Prof.Dr.med. M. Fartasch). In cooperation with pharmaceutical companies different barrier cremes are developed and their efficacy is evaluated.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Fartasch M. (1997). Ultrastructure of the epidermal barrier after irritation. *Microsc. Res. Techniq.* 37: 193-199.

Fartasch M., Teal J.& Menon G.K. (1997). Mode of action of glycolic acid on human stratum corneum: ultrastructural and functional evaluation of the epidermal barrier. *Arch. Dermatol. Res.* 289: 404-409.

Brenken von S., Jensen J.-M., Fartasch M.,& Proksch, E. (1997). Topical vitamin D3 derivates impair epidermal permeability barrier in normal mouse skin. *Dermatology* 194: 151-156.

Fartasch M., Schnetz E., & Diepgen T. L. (1998). Characterization of detergent-induced barrier alterations - Effects of barrier cream on irritation. J. Invest. Dermatol. Suppl. 3: 121-127.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Prinicipal Investigator Prof. M. Fartasch/ Priv.-Doz. T.L. Diepgen:*
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie.
Verbundprojekt. Teilvorhaben II: Entwicklung neuer Methoden zur Beurteilung der Hautbeanspruchung@ "Hauterkrankungsrisiko bei verschiedenen Metallberufen unter besonderer Berücksichtigung der atopischen Diathese.@ (01HK918 5).
Beiersdorf AG, Hamburg.
Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.

## Untersuchungen zur perkutanen Penetration und Absorption

In Zusammenarbeit und unter der Leitung von **Prof. M. Fartasch** werden gemeinsam mit dem Institut und Klinik für Arbeits -Sozial und Umweltmedizin Aachen (Prof. Dr. H. Drechsler) und dem Institut für Physiologie und experimentelle Pathophysiologie der Universität Erlangen/Nürnberg (PD Dr. Med. Schmelz) in-vivo Untersuchungen zur perkutanen Penetration und Resorption exogen aufgebrachter Arbeitsstoffe beim Menschen oder Tier mit Hilfe der Mikrodialyse in-vivo durchgeführt. Parallel dazu werden in Zusammenarbeit mit der Universität Leiden (Niederlande), Frau Prof. Maja Ponec, an hornschichtausbildenden Keratinozytenkulturen (in-vitro rekonstruierte Epidermis) vergleichende Penetrationsuntersuchungen durchgeführt. In einem zweiten Projekt wird die cutane Adsorption und Absorption von Detergenzien bearbeitet (M. Sugar). Das Penetrationsverhalten und deren Kinetik werden mit dem Irritationsverhalten der verschiedenen Detergenzien korreliert. Ferner wird die Methode der cutanen Mikrodialyse anhand der in vivo Penetrationskinetik von zwei topisch applizierten Arzneistoffen (Modellsubstanzen: Menthol und 8-Methoxypsoralen) **(Dr. E. Schnetz** und BgVV) validiert.

## Research in the Field of Percutane Penetration and Absorption

Penetration and absorption of exogenous applied working substances (Butoxyethanol, Toluol) are investigated by the in vivo method of microdialysis. This research is a joint venture (Head: Prof. Dr. med. M. Fartasch) between the Department of Dermatology, the Institute of Physiology and Pathophysiology (PD Dr. Schmelz), University of Erlangen and the Institute of Occupational Dermatoses, University of Aachen (Prof.Dr. Drechsler). Simultaneously, this method is evaluated on skin equivalents (in vitro reconstructed epidermis, Prof. M. Ponec, University of Leiden, Netherlands) and compared with the results of the in vivo studies. In an other project the cutaneous absorption and adsorption to the str. corneum of a variety of surfactants are investigated **(M. Sugar)**. Additionally, the characteristics- and the kinetics of penetration of the surfactants are correlated with their potential to irritate.
Furthermore, the penetration behaviour of two topically applied model substances (Menthol and 8 Methoxypsoralen) **(Dr. E. Schnetz)** are analysed and since penetration studies have formerly been performed by in vitro diffusion chamber tests, these methods are compared.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof.. Maria Ponec, University of Leiden, Dept. of Dermatology, Netherlands

Dr. Liebsch, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Prinicipal Investigator Prof. M. Fartasch*
Deutsche Forschungsgemeinschaft (Dr-360/1-1), Leiterin der Gruppe des Förderungsverfahren: Die Penetration von Gefahrstoffen durch die Haut in-vivo am Beispiel von 2-Butoxyethanol und Toluol (gemeinsam mit Priv.-Doz. Dr. M. Schmelz, Institut für Physiologie und experimentelle Pathophysiologie, Prof. Dr. H. Drechsler, Institut für Arbeitsmedizin, Univ. Aachen).
Beiersdorf AG, Hamburg.

## Dermatoepidemiologie, Berufs- und Umweltdermatologie

Der Schwerpunkt Dermatoepidemiologische Forschung ist an der Dermatologischen Universitätsklinik konzentriert sich insbesondere auf allergische Hauterkrankungen (Berufs- und Umweltdermatosen, atopisches Ekzem) sowie auf den Themenbereich evidence based medicine. Die Arbeitsgruppe unter der Leitung von **Priv.-Doz. Dr. T. Diepgen** beschäftigt sich dabei mit folgenden Themen:
In dem durch das BMBF geförderten Forschungsprojekt **Hauterkrankungsrisiko bei verschiedenen Metallberufen unter besonderer Berücksichtigung der atopischen Diathese** werden im Rahmen einer prospektiven epidemiologischen Kohortenstudie Risikofaktoren für die Entstehung berufsbedingter Kontaktekzeme in der Metallverarbeitenden Industrie untersucht. Im Rahmen dieses in enger Kooperation mit dem Gesundheitswesen der AUDI AG durchzuführenden Projektes werden 5 (Werk Ingolstadt) bzw. 4 (Werk Neckarsulm) Ausbildungsjahrgänge der AUDI AG (insgesamt ca. 2100 Auszubildende) vor Ausbildungsbeginn mit einer speziell entwickelten Diagnostik untersucht, gehen dann in die verschiedenen Ausbildungsgänge und werden anschließend nach einem und nach drei Jahren nachuntersucht. Darüber hinaus werden neue hautphysiologische Untersuchungsmethoden daraufhin überprüft, ob sie sich zur Früherkennung von Überbeanspruchungen der Haut bzw. zur Erfolgskontrolle von Hautschutzmaßnahmen eignen. Durch das Projekt soll das Wissen um berufliche und außerberufliche Ursache von allergischen und nicht-allergischen Hautkrankheiten verbessert, Berufswahl- und Arbeitseinsatzempfehlungen bei verminderter Hautbelastbarkeit optimiert, und Maßnahmen zur Früherkennung und Prävention von Hautkrankheiten und zum Hautschutz verbessert werden.
Im Rahmen des Forschungsprojektes **Entstehungsursachen allergischer und nicht-allergischer Dermatosen bei Berufsanfängern im Friseur-, Krankenpflege- und Metallhandwerk unter Berücksichtigung endogener Risikofaktoren**, gefördert durch den Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V., wird das Zusammenspiel von unterschiedlicher, individueller Hautbelastbarkeit und gewerblicher Belastungssituation bei der Entstehung von Hautkrankheiten und Allergien in verschiedenen Berufsgruppen untersucht. Das Design der Studie ist ähnlich dem der o.g. Kohortenstudie. Diese epidemiologische Kohortenstudie wurde auf Berufsanfänger in Jena (Thüringen), Tübingen und Dortmund ausgedehnt. Parallel dazu wird eine Fall-Kontroll Studie bei Beschäftigten im Friseurhandwerk im Raum Erlangen-Nürnberg durchgeführt.
In einem weiteren Erprobungsmodell wird in Zusammenarbeit mit der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) und dem staatlichen Gewerbearzt ein Erprobungsmodell zur Frührehabilitation von hauterkrankten FriseurInnen etabliert und validiert. Mit finanzieller Unterstützung des Hauptverbandes der gewerblichen Bgen wird ein Forschungsprojekt zur Standardisierung des Heilverfahrens bei Berufsdermatosen durchgeführt. Unter dem Motto Rehablitation vor Rente sollen Standards für eine Verbesserung der medizinischen Rehabilitation erarbeitet werden, die dann bundesweit Anwendung finden sollen. Im Rahmen dieses Projektes wird auch die Prognose von Berufsekzemen untersucht.
Zusätzlich wird ein Berufskrankheitsregister in Nordbayern in Zusammenarbeit mit der staatlichen Gewerbeärztin (Dr. Anne Schmidt) aufgebaut und eine Untersuchnung zur neuen TRGS Feuchtarbeit an Bayerischen Betrieben durchgeführt.
Zum atopischen Ekzem werden genetisch-epidemiologische Untersuchungen zur familiären Assoziation atopischer Erkrankungen durchgeführt, die Lebensprävalenz atopischer Erkrankungen und mögliche Risikofaktoren (Umwelt) bei Schulkindern und in Kooperation mit dem Landesgesundheitsamt Brandenburg in den Neuen Bundesländern Risikofaktoren atopischer Erkrankungen untersucht. Neue Erkenntnisse zur Prognose und Krankheitsverlauf sind von einer klinisch epidemiologischen Studie zu erwarten, in der ehemalige ambulante und stationäre Patienten der Klinik mit der Diagnose atopisches Ekzem nachbeobachtet werden.
Im Berichtszeitraum wurden ferner ein European-Dermatoepidemiology Network (EDEN) aufgebaut und eine Cochran Skin Group etabliert, die sich mit evidence-based Dermatology beschäftigt und zur Therapie wichtiger dermatologischer Krankheitsbilder systematische Reviews erarbeitet.
Methodische Schwerpunkte sind Modellentwicklung von Diagnoseverfahren, genetische Assoziationsmodelle unter GEE (Generalized Estimating Equations), Metaanalysen, Ordinale Logistische Regression.

## Dermato-Epidemiology, Occupational and Environmental Dermatology

In the research area Dermatoepidemiology (head: **Priv.-Doz. Dr. T. Diepgen**) the main interests are allergic and irritant skin diseases (contact dermatitis, atopic dermatitis, occupational and environmental dermatoses) and evidence based dermatology.
In cooperation with occupational physicians of the AUDI AG (Dr. Ulli Funke, Ingolstadt) we investigate risk factors for occupational contact dermatitis in the metal working industry. In a prospective cohort study more than 2000 apprentices of the AUDI AG will be investigated at the beginning of their apprentiship and regularly followed up

during the next three years. The aim of this study is to get new insights about endogenous (atopic skin diathesis) and exogenous (skin hazards at the workplace) risk factors and the role of skin protection measures, and to establish a more effective prevention program for occupations with an increased risk for occupational contact dermatitis. A second study (**Dr. B. Seybold, Dr. Ch. Enschede**) with the same study design is performed with hairdressers and nurses. In cooperation with the state insurance company, a special occupational eczema school was established for hairdressers with occupational skin diseases. The aim is secondary prevention and to enable subjects with work related skin diseases to stay in their profession. This occupational eczema school should be conducted in the future in different cities in Germany.

In cooperation with the state occupational physician (staatlicher Gewerbearzt), a population-based register of work related skin diseases was established in North-Bavaria.

In the field of atopic dermatitis (AD) several studies have been performed regarding the life time prevalence of atopic dermatitis in 7-year old school children (in cooperation with Dr. Finn Schulz Larsen, Denmark, and Dr. Ake Svensson, Sweden), about diagnostic scores of atopic dermatitis, about risk factors in school children in Brandenburg (east Germany), regarding familial aggregation of atopic disease, about the prognosis of patients with AD.

In the last year a Cochrane skin group was established. The aim is to perform research in the field of evidence based medicine regarding skin diseases (to increase our knowledge about the effects of health care and try to explain how evidence from randomised controlled trials could help to use resources more rationally).

The methodological areas (**Dipl. math. O. Kuss**) are the development of statistical models for diagnostic scores, the use of Generalized Estimating Equations in genetic epidemiology, metanalysis, ordinal logistic regression in cohort studies.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. H.C. Williams, Dermato-Epidemiology, Univ. of Nottingham

Prof. Dr. M. Blettner, DKFZ Heidelberg, Abtl. Epidemiologie

International Agency for Resarch on Cancer (IARC), Lyon, Frankreich

Dr. A. Schmidt, Gewerbeaufsichtsamt Nürnberg

Dr. G. Ellsäßer, Landesgesundheitsamt, Brandenburg

Dr. W. Sauerbrei, Methodisches Zentrum der Univ. Freiburg

Prof. Dr. Frosch, Hautklinik Dortmund

Prof. Dr. P.J. Coenraads, Environmental & Occupational Dermatology, Univ. Groningen, NL

Prof. Dr. L. Naldi, Dept. of Dermatology, Univ. Milano - Bergamo, Italien

Prof. Dr. J.J. Grob, Dept. of Dermatology, Univ. Marseille, Frankreich

Dr. Funke, Gesundheitswesen AUDI AG, Ingolstadt

Prof. Dr. P. Elsner, Univ.-Hautklinik, Jena

Prof. Dr. H.J. Schwanitz, Inst. f. Gesundheitstheorie und Dermatologie, Univ. Osnabrück

Prof. Dr. U. Wahn, Pädiatr. Univ.-Klinik, Berlin

Dr. F. Schlz Larsen, Skin Clinic, Fredericia, Dänemark

Dr. A. Svensson, Dept. of Dermatology, Malmö, Schweden

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Prinicipal Investigator Priv.-Doz. Dr. T.L. Diepgen/ Prof. Dr. M. Fartasch:*
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie. Verbundprojekt. Teilvorhaben II: Entwicklung neuer Methoden zur Beurteilung der Hautbeanspruchung@ "Hauterkrankungsrisiko bei verschiedenen Metallberufen unter besonderer Berücksichtigung der atopischen Diathese.@ (01HK918 5)

*Projektleiter/Prinicipal Investigator Priv.-Doz. Dr. T.L. Diepgen:*
Bayerische Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit.
AEpidemiologie berufsbedingter Hauterkrankungen in Nordbayern@.
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V.:
AEntstehungsursachen allergischer und nicht-allergischer Dermatosen bei Berufsanfängern im Friseur-, Krankenpflege- und Metallhandwerk unter Berücksichtigung endogener Risikofaktoren".
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften e.V.:
AMedizinisch/berufliches Rehabilitationsverfahren AHaut@ - Optimierung und Qualitätssicherung des Heilverfahrens@
Stockhausen GmbH: Epidemiologische Interventionsstudie "Hautschutz bei beruflicher Hautbelastung".
Beiersdorf AG: AEntwicklung und Evaluierung von Hautschutzmodellen@.
Betriebskrankenkasse der AUDI AG: AEtablierung eines Hautkrebsvorsorgeprogramms bei Beschäftigten der AUDI AG@.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Diepgen T.L., Schmidt A., Berg A., & Plinske W. (1996). Medizinische Hinweise für die berufliche Rehabilitation von hautkranken Beschäftigten. *Dt. Ärztebl.* 92:A-31-40.

Diepgen T.L., & Blettner M. (1996). Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by using odds ratio regression models. *J. Invest. Dermatol.* 106: 977-981.

Schultz Larsen F., Diepgen T.L., & Svensson A. (1996). The occurrence of atopic dermatitis in North Europe. An international questionnaire study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 34: 760-4.

Berg A., Diepgen T. L., & Bahemann A. (1996). Atopiediagnostik im Rahmen der arbeitsamtsärztlichen Begutachtung - eine kontrollierte Beobachtungsstudie. *Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin* 31: 238-242.

Diepgen T. L., Sauerbrei W., & Fartasch M. (1996). Development and validation of diagnostic scores for atopic dermatitis incorporating criteria of data quality and practical usefulness. *J. Clin. Epidemiology* 49: 1031-1038.

Schultz Larsen F., Diepgen T. L., & Svensson, A. (1996). Clinical Criteria in Diagnosing AD - The Lillehammer Criteria 1994. *Acta. Derm. Venereol.* (Stockh) Suppl 196: 115-119.

Diepgen T. L. (1996). Lebensalter, Beruf und Allergie. In: Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen (Hrsg.) Allergie und Berufswahl - Früherkennung, Vorbeugung und Handlungsmöglichkeiten. WAZ-Druck, Duisburg

Diepgen T. L. (1996). Epidemiological studies on the prevention of occupational contact dermatitis. In: P. Elsner, J.M. Lachapelle, J. Wahlberg, H.I. Maibach (eds.) Prevention of Contact Dermatitis Curr Probl Dermatol. Karger, Basel, vol 25, pp 1-9.

Funke U., Diepgen T. L., & Fartasch M. (1996). Risk-group-related prevention of hand eczema at the workplace. In: P. Elsner, J.M. Lachapelle, J. Wahlberg, H.I. Maibach (eds.) Prevention of Contact Dermatitis Curr Probl Dermatol. Karger, Basel, vol 25, pp 123-132.

Diepgen T. L., Schmidt A., Pilz B., Frosch P. J., & Fartasch M. (1996). Prospektive Längsschnittstudie bei Auszubildenden des Friseurhandwerks. In: Bundesanstalt für Arbeitsmedizin (Hrsg.) Gesundheitsgefährdung im Friseurhandwerk. Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven, S.19-38.

Diepgen T. L., & Schmidt A. (1996). Stellenwert der Metallsensibilisierungen im Friseurhandwerk. In: Bundesanstalt für Arbeitsmedizin (Hrsg.) Gesundheitsgefährdung im Friseurhandwerk. Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven, S.19-38.

Diepgen T. L., & Coenraads P. J. (1997). Inflammatory skin disease II: Contact Dermatitis. In: H. Williams, D. Strachan (eds.) The Challange of Dermato-Epidemiology. CRC Press Boca Raton Ann Harbor London Tokyo, pp 141 - 157.

Sauerbrei W., & Diepgen T. L. (1997). Use of crossvalidation to assess diagnostic classification schemes of atopic dermatitis. In: R. Klar, O. Opitz (eds.) Classification and knowledge organization, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, pp 519-529.

Diepgen T. L., & Blettner M. (1997). Genetic epidemiology of atopy. In: J.J. Grob, R.S. Stern, R.M. MacKie, W.A. Weinstock (eds.) Epidemiology, Causes and Prevention of Skin Diseases, Blackwell Science, Oxfort, London, pp 231-236.

Diepgen T. L. (1997). Epidemiologie arbeitsbedingter allergischer Erkrankungen der Haut. In: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Hrsg.) Arbeitsbedingte allergische Krankheiten - Stand und Defizite, Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, S. 29-46.

Diepgen T. L. (1997). Der Berufsgenossenschaftliche Grundsatz G 24 Hauterkrankungen und die TRGS Feuchtarbeit. In: Harwerth, A. (Hrsg.) Tagungsbericht 1996 Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e.V.. Stuttgart: Gentner Verlag, S. 83-90.

Diepgen T. L. (1997). Berufskrankheitenanzeige: Folgen für Patient und Arzt. In: G. Plewig, B. Przybilla (Hrsg.) Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie 1996. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, vol. 15, S. 196-206.

Kuss O, Diepgen TL. Proper statistical analysis of transepidermal water loss (TEWL) measurements in bioengineering studies. Contact Dermatitis 1998 Aug;39(2):64-7

Fartasch M, Schnetz E, Diepgen TL. Characterization of detergent-induced barrier alterations — effect of barrier cream on irritation. Investig Dermatol Symp Proc 1998 Aug;3(2):121-7

Schultz ES, Diepgen TL, Von Den Driesch P. Clinical and prognostic relevance of serum S-100 beta protein in malignant melanoma. Br J Dermatol 1998 Mar;138(3):426-30

Krutmann J, Diepgen TL, Luger TA, Grabbe S, Meffert H, Sonnichsen N, Czech W, Kapp A, Stege H, Grewe M, Schopf E. High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multicenter trial.J Am Acad Dermatol 1998 Apr;38(4):589-93

Coenraads PJ, Diepgen TL. Risk for hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis. Int Arch Occup Environ Health 1998 Feb;71(1):7-13

Mahler V, Diepgen TL, Heese A, Peters KP. . Protein contact dermatitis due to cow dander. Contact Dermatitis 1998 Jan;38(1):47-8

Heyer G, Dotzer M, Diepgen TL, Handwerker HO. Opiate and H1 antagonist effects on histamine induced pruritus and alloknesis. Pain 1997 Nov;73(2): 239-43

## Dermatologie und Internet, Medizin Informatik

Die Arbeitsgruppe **(Leitung: Priv.-Doz. Dr. T. Diepgen, Dr. Dipl.-Inf. M. Bergmann, Dr. A. Bittorf, G. Eysenbach, Dr. J. Bauer)** beschäftigt sich mit dem Aufbau spezieller dermatologischer Datenbanken und Krankenhausapplikationen sowie mit dem Themenkomplex Dermatologie und Internet und dem Einsatz neue Medien in der Medizin, insbesondere auch in der Aus- und Weiterbildung.
So wurde an der Dermatologischen Univ.-Klinik Erlangen in den letzten Jahren mit finanzieller Unterstützung durch das BMBF (Projektträger DFN-Verein) unter anderem ein Dermatologisches Informationssystem (DermIS) im Internet aufgebaut (http://www.derma.med.uni-erlangen.de/), deren Kernpunkt ein dermatologischer Bildatlas (http://www.derma.med.uni-erlangen.de/bilddb/) darstellt. Der elektronische Bildatlas enthält zur Zeit über 3.000 dermatologische Bilder zu über 600 dermatologischen Diagnosen. In diesem elektronischen Informationssystem sind für die jeweiligen dermatologischen Diagnosen bewertete links zu anderen medizinischen Informationen auf dem Internet sowie zur jeweils aktuellen medizinischen Literatur integriert. Darüber hinaus wurden bereits multimediale Anwendungen für Vorlesungen zu einigen ausgewählten Themen aus der Dermatologie erstellt. Desweiteren wurde die multimediale Aufbereitung klinischer Fallberichte, basierend auf dem Erlanger Dermatologen Nachmittag (EDN), durchgeführt und diese ebenfalls über das Internet zur Verfügung gestellt (http://www.derma.med.uni-erlangen.de/academis/). Desweiteren werden interaktive elektronische Patienteninformationssysteme für dermatologische Erkrankungen erarbeitet. Hier ist das Informationssystem über Neurodermitis besonders zu erwähnen. Das elektronische Informationssystem DermIS wird täglich von etwa 2.000 Anwendern benutzt. Darunter befinden sich auch etwa 130 Medizinstudenten. Ein weiterer Schwerpunkt ist der Einsatz dieser neuen Medien in der Aus- und Weiterbildung, insbesondere auch im Studentenunterricht.
In den vielfältigen klinischen Feldern der Dermatologie wurden spezielle Datenbanken realisiert, die dazu dienen Routinearbeiten zu unterstützen und dabei eine Spezialdokumentation für wissenschaftliche Auswertungen zu ermöglichen. (Allergie, Histologie, Melanomsprechstunde). Ein zukünftiger Schwerpunkt wird in dem Bereich Teledermatologie und Teleprävention liegen.

## Dermatology and Internet, Medical Computing

The main interest of this research group (head**: Priv.-Doz. Dr. Diepgen, Dr. Dipl.-Inf. M. Bergmann, Dr. A. Bittorf, G. Eysenbach, Dr. J. Bauer)** is to establish special data base applications in dermatological areas (allergology, dermatohistopathology, eczema clinic) and to develop a multimedia computer based training program in Dermatology. We have set up a computer based training (CBT) framework for Dermatology on the World Wide Web (WWW) which consists of dynamic lecture scripts, case reports, and an Dermatology Online Atlas (DOIA). All these components heavily rely on an underlying image database that permits the creation of dynamic documents. Additionally, research in the field of teledermatology and teleprevention is performed.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Y. Tanigushi, Dept. of Dermatology, Mie University, Japan

Prof. Dr. A. Huntley, Dept. of Dermatology, USA

Prof. Dr. Ring, Dept. of Dermatology, TU München

Prof. Dr. Haux, Inst. f. Med. Informatik, Heidelberg

Dr. Engelbrecht, GSF, Neuherberg

Dr. Holleczek, RRZE, Erlangen

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Prinicipal Investigator Priv.-Doz. Dr. T.L. Diepgen:*
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie.: AVerteilte Klinische und Histologische Konferenz und Hypertextlehrbuch, Regionales Testbed Bayern@. TK558-RTB 031: 3.5.
Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie.: AInformationssystem Dermatologie (Dermatology Online Atlas (DOIA), Dermatologisches Informationssystem für Patienten (DERMIS), Teledermatologie@.(TK 598-VA/I3).
Hardwarebeschaffung im Rahmen von staatlichen Förderprogrammen: Computer Investitionsprogramm (CIP) einschließlich Multimedia und Beschaffung von Arbeitsplatzrechnern für Wissenschaftler (WAP)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Bittorf A., Krejci-Papa N. C., & Diepgen, T. L. (1996). Dermatology Online Atlas. *Dermatosen* 44: 263-265.

Krejci-Papa N. C., Bittorf A., Diepgen T. L., & Huntley A. (1996). Dermatology on the Internet - A source of clinical and scientific information. *J. of Dermatological Science* 13: 1-4.

Bittorf A., & Diepgen T.L. (1996). Teaching Resources for Dermatology on the WWW - Quiz System and Dynamic Lecture Scripts using a HTTP-Database Demon. *Proc AMIA Annu Fall Symp (United States)* 46-50.

Diepgen T.L., Bittorf A., Schuler G., & Krejci-Papa N.C. (1997). Dermatologie und Internet - Nutzen für Klinik und Forschung. *Hautarzt* 48: 373-378.

Huntley A.C., Bittorf A., Taragin M. (1996). Configuring for the World Wide Web: Recommendations for Dermatologists. *J. Am. Acad. Dermatol.* 34: 125-136

Bittorf A., Krejci-Papa N.C., Diepgen T.L. (1996). Der Einsatz von Datennetzen in der medizinischen Ausbildung am Beispiel des dermatologischen Bildatlas, MEDUCS 9, 1/2: 9-11

Bittorf A., Bauer J., Simon M., & Diepgen T.L. (1997). Web CBT Modules in Dermatology. *M.D.Computing* 14: 371-381.

Bittorf A., Fartasch M., Schuler G., & Diepgen T.L. (1997). Resolution Requirements for Digital Images in Dermatology. *J. Am. Acad. Dermatol.* 37: 195-8.

Diepgen T.L. (1997). Einsatz von Expertensystemen und Computer-gestützte Labordaten-Verarbeitung. In: H.C. Korting, W. Sterry (Hrsg.) Diagnostische Verfahren in der Dermatologie, Blackwell Berlin, S. 269-277.

Bittorf A., Krejci-Papa N.C., & Diepgen, T.L. (1997). Zwei Jahre Online-Dermatologie Atlas DOIA. In: Baur, M.P., Fimmers, R., Blettner, M. (Hrsg.) Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie - GMDS `96, MMV Medizin München, S. 303-306.

Eysenbach, G. (1997) Kommerzielle Online-Dienste für Mediziner, Teil 5: Biomednet. In: O.P. Schaefer (Hrsg.): Praxis und Computer. 19. Ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag

Eysenbach G. (1997) Präventivmedizin und Internet - Prävention durch Information. In: Allhoff PG, Leidel J, Ollenschläger G, Voigt HP (Hrsg.): Präventivmedizin (6.Auflage). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag

Eysenbach G., Bauer J., Bittorf A., Diepgen T.L. (1997) An international dermatological image atlas on the WWW: Development and practical use for undergraduate and continuing medical education, patient education and epidemiological research. MEDNET 97 - World Congress on the Internet in Medicine, November 3-6, 1997. Brighton, U

Diepgen TL, Eysenbach G. Digital images in dermatology and the dermatology online atlas on the World Wide Web.J Dermatol 1998 Dec;25(12):782-7

Eysenbach G, Diepgen TL.Towards quality management of medical information on the internet: evaluation, labelling, and filtering of information. BMJ 1998 Nov 28;317(7171):1496-1500

Eysenbach G, Diepgen TL. Evaluation of cyberdocs. Lancet 1998 Nov 7;352(9139):1526

Eysenbach G, Diepgen TL. Responses to unsolicited patient E-Mail requests for medical advice on the World Wide Web. JAMA 1998 Oct 21;280(15):1333-5

Kuss O, Diepgen TL. Proper statistical analysis of transepidermal water loss (TEWL) measurements in

bioengineering studies. Contact Dermatitis 1998 Aug;39(2):64-7

Bittorf A, Krejci-Papa NC, Diepgen TL. Development of a dermatological image atlas with worldwide access for the continuing education of physicians. J Telemed Telecare 1995;1(1):45-53

Bittorf A, Bauer J, Simon M, Diepgen TL. Web-based training modules in dermatology. MD Comput 1997 Sep-Oct;14(5):371-6, 381

## Prognostische Marker von Präkanzerosen und Tumoren der Haut

In Zusammenarbeit mit dem Prof. Dr. Gebhart (Institut für Humangenetik) werden von **Prof. Dr. Hermann Schell** und **Priv.-Doz. Dr. Franklin Kiesewetter** Untersuchungen über die Wertigkeit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und molekularer Deletionsanalysen als prognostische Marker bei Präkanzerosen und Tumoren der Haut und Schleimhaut durchgeführt.

## Prognostic Markers of Precancerosis and Skin Tumors

The group of **Prof. Dr. H. Schell** and **Priv.-Doz. Dr. F. Kiesewetter** investigate, in collaboration with Prof. Dr. Gebhart (Institute of Human Genetics) the possible use of Fluorescence in situ hybridization (FISH) and the molecular deletion analyses as a prognostic marker for precancerosis and skin tumors.

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Krebshilfe (M9/95/GeZ)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Dimmler A., Kiesewetter F., Liehr T., Neubauer S., Schell H., & Gebhart E. (1997). Interphase-FISH examinations in paraffin sections from benign, precancerous, and cancerous lesions of the skin and oral mucosa. *Int. J. Oncol.* 10: 83-88 .

Draeger J., Schell H., Kiesewetter F., Liehr F., & Gebhart E. (1997). Chromosome gain and loss in paraffin sections from malignant melanomas of the skin. *Int. J. Oncol.* 10: 89-92.

## Pathogenese neutrophiler Dermatosen und Zelladhäsion

Unsere Projektarbeit über die Klinik und Pathogenese neutrophiler Dermatosen (Leiter **Priv. Doz. Dr. P. von den Driesch**) sowie Zelladhäsion konnte 1996-1998 erfolgreich fortgesetzt werden. Die Studie über HLA-Assoziationen zum Sweet-Syndrom, sowie unsere große Studie bezüglich des Langzeitverhaltens des Pyoderma gangraenosum und die weltweit größte Studie über die idiopathische neutrophile palmoplantare Hidradenitits bei Kindern konnten 1997 abgeschlossen und in der Zwischenzeit publiziert werden. Bezüglich Zelladhäsion und neutrophile Dermatosen konnten wir unsere erste grundlegende Arbeit über Zelladhäsion neutrophiler Granulozyten an die Epidermis publizieren. Bezüglich weiterer Zelladhäsionsarbeiten konnten wir in Kongressbeiträgen zeigen, dass sich das endotheliale Adhäsionsprotein E-Selektin als Entzündungsmarker der Haut eignet und beispielsweise Irritation und deren pharmakologische Modulation mit Corticosteroiden sichtbar machen kann. Eine ensprechende Arbeit ist eingereicht.

## Pathogenesis of Neutrophilic Dermatosis and Cell Adhesion

Our work on the clinic and pathogenesis of the so-called neutrophilic dermatosis (head **Priv. Doz. Dr. P. von den Driesch**) as well as on cell adhesion mechanisms in the skin could be continued successfully in 1997. A study on HLA association with Sweet´s syndrome, the study on the long-term behaviour of pyoderma gangraenosum as well as a large-scale study about idiopathic neutrophilic palmoplantar hidradenitis in childhood could be finished and published. Regarding cell adhesion and neutrophilic dermatoses we published our first basic study regarding adhesion of neutrophils to the epidermis. Furthermore, we could show that the endothelial cell adhesion molecule E-selectin can be used as an inflammation marker in the skin. We were able to show that, for example, E-selectin mRNA regulation is influenced by topical corticosteroids and be used as a read-out for monitoring the effect of topical antiinflammatory drugs. The corresponding paper has been submitted in the meantime.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Prinicipal Investigator Priv.-Doz. Dr. Peter von den Driesch:*
J. und F. Marohn-Stiftung, Projekt DRI-95

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Simon Jr. M., Cremer H., & von den Driesch P. (1998). Idiopathic palmoplantar hidradenitis in children: report of 22 cases. *Arch. Dermatol.* 134:76-79.

von den Driesch P. (1998). Pyoderma gangraenosum - Studie über 44 Fälle mit Follow up. In: Garbe C, Rassner G (eds) Dermatologie - Leitlinien und Qualitätssicherung für Diagnostik und Therapie. Springer Verlag, Berlin Heidelberg, pp 178-181.

von den Driesch P. (1997). Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow up. *Br. J. Dermatol.* 137:1000-1005.

von den Driesch P., Simon Jr. M., Djawari D., & Wassmuth R.(1997). Analysis of HLA antigens in Caucasian patients with acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet`s syndrome). *J. Am. Acad. Dermatol.* 37:276-278.

von den Driesch P., Weller M., & Wörl P. (1997). Adhesion of neutrophils to epidermal cells: prerequisites and blocking by anti-CD11b antibodies. *Arch. Derm. Res.* 289:692-697.

## Humane Keratinozyten in immunologischen Prozessen der Haut sowie in der Wundheilung

Die experimentelle Untersuchung verschiedener immunologischer Prozesse der menschlichen Haut sowie die der Wundheilung in vivo ist nur begrenzt durchführbar. Die Arbeitsgruppe um **Prof. Dr. M. Simon** etablierte deshalb ein sog. SCID (severe combined-immunodeficiency)-Maus-Modell, bei dem humane Haut-Xenografts auf immundefiziente Mäuse transplantiert werden. Mit Hilfe dieses Modells wurden einige Aspekte der Wundheilung in vivo untersucht.

## Human Keratinocytes involved in Immunological Processes of the Skin and in Wound Healing

Experimental in vivo investigations of immunological processes in the human skin and during wound healing are often very limited. Therefore, the group of **Prof. Dr. M. Simon** established a SCID (severe combined-immunodeficiency) mous model in order to transplant human xenographs onto these immunedeficient mice. Using this model the investigators analysed several aspects of wound healing in vivo.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Janos Hunyadi, Univ.-Doz. Dr. Istvan Juhasz, Univ.-Hautklinik, Debrecen, Ungarn Prof. Dr. Meenhard Herlyn, The Wistar Institute, Philadelphia, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Prinicipal Investigator Prof. Dr. Miklos Simon:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft Si 291/4-2

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Simon jr. M., Juhasz I., Herlyn M., & Hunyadi J. (1996). Thrombospondin receptor (CD36) expression of human keratinocytes during wound healing in a SCID mouse/human skin repair model. *J. Dermatol. (Tokyo)* 23: 305-309.

Juhasz I., Simon jr. M., Herlyn M., & Hunyadi J. (1996). Repopulation of Langerhans cells during wound healing in an experimental human skin/SCID mouse model. *Immunology Letters* 52: 125-128.

Simon jr. M., & Gruschwitz M. (1997). In situ expression and serum levels of tumour necrosis factor alpha receptors in patients with lichen planus. *Acta Derm. Venereol.* (Stockh.) 77: 191-193.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

1998: Prof. Dr. Alexander Steinkasserer

**Dissertationen / Doctorate theses**

Lechmann Matthias, (Dipl. Biol.): Isolierung des CD83 Liganden und Charakterisierung des kodierenden Gens.

Samuel Temesgen: Charakterisierung von funktionellen Interaktionen des Cyclin-Kinase-Inhibitors $p21^{CIP1}$ in Zellzyklus und Differenzierung.

Menges Mauritius (Dipl. Biol.): Therapie der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyeltis mit tolerogenen Dendritischen Zellen.

Bergmeister Thomas (cand. med): Die Rolle von IL-3 bei der Generierung von lymphatischen und myeloiden Dendritischen Zellen aus dem Knochemark der Maus.

Modschieler Kathrin: Einfluß con Colchizin und Psoriasis auf die Adhäsion neutrophiler Granulozyten.

Pankow Michaela: Therapie des metastasierten malignen Melanoms mit DTIC und Fotemustin.

Wörl Petra: Adhäsion neutrophiler Granulozyten an humaner Epidermis.

Bittorf, Andreas, Dipl.-Inf: Digitale Bilder in der Dermatologie.

Bergmann, Martin, (Dipl.-Inf.): Datenbanken in der Dermatologischen Universitätsklinik: von der Einzelplatzanwendung zur Datenkommunikation im Universitätsklinikum.

Friedlein, Heinz-Peter Willi, (cand.med).: Das maligne Melanom der Haut. Auswertung des Krankengutes der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen unter besonderer Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufes von 1971 bis 1988.

Seybold, Bettina, cand.med.: Hautphysiologische Untersuchungen an einem repräsentativen Kollektiv der Normalbevölkerung im Alter zwischen 16 und 45 Jahren.

März, Andreas, cand.med.: Untersuchungen zur Ausprägung der atopischen Diathese bei jungen Frauen unter Berücksichtigung laborchemischer Screening-Methoden.

Meyer, Matthias, Einfluß von Minoxidil auf das Längenwachstum humaner Anagenhaare in vitro.

Andreae, Claudia: Proliferationskinetische Untersuchnungen an Schamhaaren gesunder Frauen - Eine DNS flowzytometrische Studie.

Schäfer, Kathrin: Einfluß diabetischer Stoffwechselstörungen auf das Haarwachstum.

Andreas Arnold, Andrea: Akrosomale Reaktion und Chromatinkondensation - Prognostische Parameter bei geplanter in vitro Fertilisation.

Kraus, Kerstin: Einfluß von 17 alpha Östradiol auf die proliferative Aktivität epilierter Anagenhaare bei der androgenetischen Alopezie.

Noè, Kirsten: Einfluß von Minoxidil auf die proliferative Aktivität epilierter Anagenhaare bei der Aandrogenetischen Alopezie.

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

1996: 2

1997: 7

1998: 7

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Hand- und Fußmelanome. Internationales Symposium Malignes Melanom - Aktueller Stand von Diagnostik und Therapie, Erlangen, 26.-27. Januar 1996

1. Gemeinschaftstagung der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG), des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) und der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) "Kontaktallergie 1996, Göttingen, 1.-2. März 1996

Dermatosen und Allergien durch Beruf und Umwelt, 4. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) e.V., Osnabrück, 2.-5. Oktober 1996

3. Dermatologische Alpenseminar, Berchtesgaden, 29.Mai - 1.Juni 1997

Tagung der AG Epidemiologie, Biostatistik und Informatik der DDG und der AG Dermato- und AllergoEpidemiologische Methodik der DA Epidemiologie, München, 11. - 12.07.1997

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen zu Themen der Dermatologie

Continuing Medical Education on Dermatology:

A) Der Erlanger Dermatologennachmittag (EDN) findet zweimal jährlich (Januar und Juli) statt, wobei neben 1-2 Hauptvorträgen interessante Fälle aus der Klinik präsentiert werden.

1. EDN (07/96): Ansatzpunkte zur Immuntherapie allergischer Erkrankungen, Neues aus der Welt der Urticaria

2. EDN (01/97): Dermatologische Aspekte der HIV-Infektion, Internistische Aspekte der HIV-Infektion

3. EDN (07/97): Kosmetologie

B) Während des Semesters findet in zweiwöchigem Abstand eine klinisch-wissenschaftlich orientierte Fortbildungsseminare für Ärzte (und selbstverständlich auch alle anderen Interessierten) statt, zu dem internationale Referenten aus Forschung und Klinik eingeladen werden. Das Semesterprogramm wird jeweils am Ende der vorausgehenden Semesterferien zugeschickt.

C) Zusätzlich werden sog. Erlanger Minisymposien veranstaltet. Diese finden jeweils am Samstagvormittag statt. Das erste Erlanger Minisymposium (Juni 97) hatte das Thema ATrichologie@.

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Elektronenmikroskop Jeol 100 CX

# Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
# Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

## Ear, Nose, Throat Department and Policlinic
## Chair for Otorhinolaryngology

**Waldstr. 1, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-3-3156**
**Fax: ++499131/85-3-3833**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr.rer.nat. Michael Berg**
**Tel.: ++499131/85-32722**
**Fax: ++499131/85-33833**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Wigand, Malte Erik<br>*Ordinarius und Klinikdirektor / Chairman and Head of the ORL-Department* | Prof. Dr.med. | | 3-3141 |
| Eysholdt, Ulrich<br>*Abteilungsvorstand der Phoniatrie und Pädaudiologie / Head of the Department of Communication Disorders* | Prof.Dr.med.Dr.rer.nat. | | 3-3145 |
| Weidenbecher, Manfred | Prof. Dr.med. | | 3-6882 |
| Gjuric, Mislav | PD. Dr.med.habil. | | 3-3141 |
| Wolf, Stephan R. | PD. Dr.med.habil. | | 3-2723 |
| Pröschel, Ute | PD. Dr.med.habil. | ab 1.4.98 in der Uni Heidelberg | |
| Rosanowski, Frank | PD. Dr.med.habil. | | 3-3813 |

Weitere akademische Mitarbeiter der Klinik, die an Forschung und Lehre teilhatten, waren im Berichtszeitraum die Damen: Dr.med. Annja Behrmann, Dr.med. Sabine Bentzien, Dr.med. Yvonne Fischer, Angela Illner, Dr.med. Sabine Schagerl, Lynda Seidinger und die Herren: Dr.med. Wolf Benzel, Dr.rer.nat. Michael Berg, Dr.med. Günter Blatterspiel, Dr.med. Thomas Breuer, Dr.med. Bernhard Buchta, Dr.med. Wolfgang Buhr, Dr.med. Ullrich Göde, Dr.med. Friedrich Günthner, Dr.med. Joachim Hornung, Dr.med. Karsten Kittel, Dr.med. Marcus Koester, Dr.med. Michael Koch, OA Dr.med. Jan W.H. Krause, OA Dr.med. Andreas Leuwer, Dr.med. Holger Löhrer, Dr.med. Thomas Müller, Dr.med. Martin Pautler, OA Dr.med. Wolfgang Schneider, Uwe Stramke, Dr.med. Bernhard Suchy, Florian Triebswetter, Dr.med. Wolfgang Wagner, Dr.med. Dirk Watermeier, Dr.med. Rüdiger Welb, Dr.med. Matthias Winter und Dr.med. Jochen Wurm.

## Forschungsschwerpunkte

- Funktionelle, wenig destruktive Chirurgie des Kopf- und Halsbereiches mit den Spezialgebieten
- "Endoskopische und mikroskopische Behandlung von chronischen Entzündungen und Tumoren
- der Nasennebenhöhlen und der vorderen Schädelbasis
- des Ohres und der seitlichen Schädelbasis
- des Kehlkopfes und des Rachens."
- "Früherkennung und Prophylaxe."

## Research Focus

- Functional, less invasive head and neck surgery.
- Special topics:
- "Endoscopical and microscopical treatment of chronic inflammations and tumors of the paranasal sinuses and the anterior skull base,
- the ear and the lateral skull base,
- the larynx and pharynx."
- "Early diagnosis and prophylaxis."

## Organisation des Lehrstuhls

Der Lehrstuhl für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde besteht seit 1889. Im November 1921 wurde klinikintern eine Abteilung für Stimm- und Sprachstörungen geschaffen, welche 1984 in eine selbständige Abteilung nach §52(4) für Phoniatrie und Pädaudiologie umgewandelt wurde. Angeschlossen ist seit 1967 eine Lehranstalt für Logopäden, die seit 1984 als Staatliche Berufsfachschule ausgewiesen ist. Der Stellenplan der HNO-Klinik beläuft sich auf: eine Stelle C4, eine Stelle C3, 32 weitere Stellen im ärztlichen Dienst, 20 Stellen im Medizinisch-Technischen Dienst, 96 Stellen im Pflegedienst, 48 Stellen im Verwaltungsdienst.
Die Hals-Nasen-Ohrenklinik mit Poliklinik ist untergebracht in dem 1916 fertiggestellten Altbau am Bohlenplatz, dem 1968 ein Bettentrakt mit 120 Betten angegliedert wurde. Die Hauptnutzfläche beträgt 4400 m². Innerhalb des Hauptgebäudes wurde 1981 eine eigene Intensivpflegestation mit fünf Betten geschaffen. Die Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie ist in einem Sondergebäude (der alten Landes-Bienenzuchtanstalt) neben der HNO-Klinik am Bohlenplatz untergebracht. Hier erfolgte im Jahre 1988/89 eine Grundsanierung mit Einbau eines Fahrstuhles und eines Rechnernetzwerkes. In diesem Gebäude steht der Abteilung eine Krankenpflegestation mit 12 Betten zur Verfügung.
Die Hals-Nasen-Ohrenklinik und die Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie verfügen über getrennte eigene Sachmittelhaushalte. Beide Einheiten erwirtschaften aus ihrer klinischen und poliklinischen Krankenversorgung erhebliche Einnahmen, welche in den vergangenen Jahren die Ausgabebefugnisse deutlich übertroffen haben.
Es besteht eine Klinik-Partnerschaft mit der HNO-Universitätsklinik in Lund, Schweden und eine Klinik-Partnerschaft ("gemellaggio") mit der HNO-Klinik der Universität Ferrara, Italien.
In einer Universitätsklinik sind Lehre und Forschung nicht zu trennen von der Krankenbehandlung: Letztere bildet in ihrer modellartigen, innovativen Durchführung die Basis für die Neueinführung und Bewertung von Diagnose-, Behandlungs- und Rehabilitationsverfahren. Die klinische Forschung besteht in der genauen Beobachtung und Erfassung der Krankheitsbilder, die uns begegnen, einer - nach Möglichkeit - kausalen Therapie, einer kritischen Erfolgskontrolle, der Aquirierung, Entwicklung und der Erprobung neuer Diagnose- und Behandlungsmethoden, auch der Erfindung und Verbesserung von Geräten und Werkzeugen. Erst daneben stehen experimentelle Arbeiten in den Labors.
Die HNO-Klinik verfügt über eine Reihe von Funktionsabteilungen, die maßgeblich Forschung und Lehre betreiben. Es sind dies die Abteilungen für
Klinische Allergologie und Immunologie,
Leitung OA Dr.med. A. Leuwer
Klinische Audiologie,
Leitung Diplomphysiker Dr.rer.nat. M. Berg,
Klinische Neurophysiologie,
Leitung PD Dr.med. S.R. Wolf mit OA Dr.med. J.W.H. Krause,
Neuro-Otologie (Gleichgewicht),
Leitung OA Dr.med. W. Schneider mit Dr.med. R. Welb
Experimentelle Histologie,
Leitung OA Dr.med. U. Göde, jetzt Dr.med. J. Hornung,
Endoskopie und Sonographie,
Leitung Prof. Dr. M. Weidenbecher mit Dr.med. M. Winter,
HNO-spezifische Radiologie,
Leitung Prof. Dr.med. M. Weidenbecher
Experimentelle Kopf-Hals-Chirurgie,
Leitung PD Dr. M. Gjuric mit OA Dr. W. Schneider
Plastische Nasen- und Gesichtschirurgie,
Leitung OA Dr. U. Göde, jetzt OA Dr. A. Leuwer
TU-Dokumentation,
Leitung Dr. med. K. Kittel mit Dr.med. J. Hornung
Photo- und Videographisches Studio,
Leitung PD Dr.med.habil. S.R. Wolf
Klinisches Labor,
Leitung Prof. Dr.med. M. Weidenbecher
Physiotherapie und Gleichgewichtsrehabilitation,
Leitung OA Dr.med. W. Schneider
Labor für Olfaktometrie und Gustometrie,
OA Dr. J.W.H. Krause und PD Dr. S.R. Wolf und
das Labor für Apnoe und Rhonchologie,
Leitung OA Dr. med. A. Leuwer.

## Organization of the ORL-Department

The Chair for oto-rhino-laryngology has been here as early as 1889. In 1921 a special internal department for disorders of voice and speech has been founded within the ENT hospital. The latter has been transformed in 1984 to an autonomous department of communication disorders (which also includes pedaudiology ). From 1967 on has been connected a school for logopedics which in 1984 has become "Staatliche Berufsfachschule". The positions of the ENT hospital include 35 physicians, 20 technical assistants, 96 nurses and 48 administrative people.
The ENT university hospital resides in the 'old house' from 1916 in connection with a 'new house' from 1968 containing 4 care units of alltogether 120 clinical beds. The main effective area of the Department is 4400 m². Within the main house an autonomous intensive care unit (5 beds) has been founded in 1981. The department for communication disorders is located in the neighbourhood in a special building (the old bee-keeper-institute). Its house has been completely renovated in the years 1988/89 and contains now a ward of 12 beds. The ENT hospital and the department of communication disorders work on separate budgets. For many years their income superseded their expenses significantly.
By special partnership we are connected to the ENT hospitals of the universities of Lund, Sweden and Ferrara, Italy.

In an university hospital research and lectures have to be closely related to the innovative and examplaric treatment of patients. Clinical research is devoted to the creation or improvement of diagnosis, therapy and rehabilitation. Experimental work in the clinical laboratories is closely related to these aims. The innovation and development of instruments and methods is of special interest.
The ENT clinic can dispose of a series of functional laboratories which carry on with clinical research and education. *En detail* there are the sections of
clinical allergology and immunology, OA Dr.med. A. Leuwer,
clinical audiology, Dr.rer.nat. M. Berg, physicist,
clinical neuro-physiology, UL Dr.med.habil. S.R. Wolf and OA Dr.med. J.W.H. Krause,
neuro-otology (vestibular lab), OA Dr.med. W. Schneider and Dr.med. S. Bentzien,
experimental histology, Dr.med. J. Hornung,
endoskopy and sonography, Prof. Dr.med. M. Weidenbecher and Dr.med. M. Winter,
ENT specific radiology, Prof. Dr.med. M. Weidenbecher,
experimental surgery of head and neck, UL Dr.med.habil. M. Gjuric and OA Dr. W. Schneider,
plastic and reconstructive surgery of face and nose, OA Dr. U. Göde, now OA Dr. A. Leuwer,
cancer register, Dr. med. K. Kittel and Dr.med. J. Hornung,
photo and videographic studio, UL Dr.med.habil. S.R. Wolf,
clinical laboratory, Prof. Dr.med. M. Weidenbecher,
physiotherapy and rehabilitation of the vestibular system, OA Dr.med. W. Schneider,
olfactometry and gustometry, OA Dr. J.W.H. Krause and UL Dr.med.habil. S.R. Wolf and
apnoe und rhonchology, OA Dr. med. A. Leuwer.

## Forschungsbereiche / Research Areas

Im Berichtszeitraum arbeiteten wir an über 80 Einzelprojekten, die sich - z.T. etwas willkürlich - sechs Forschungsbereichen zuordnen lassen. Aus Platzgründen mussten die Beschreibungen der Einzelprojekte sehr kurz gefasst werden. Anfragen zu Einzelheiten sind bei den angegebenen Kontaktpersonen willkommen.

During the period reported here more than 80 projects have been worked on. They can - sometimes a bit arbitrarily - be assigned to six research areas: Please do not hesitate to refer to the quoted contact person for details.

## Forschungsbereich I: Chirurgie der Nasennebenhöhlen und der vorderen Schädelbasis

Im Zentrum der Chirurgie der Nasennebenhöhlen und der vorderen Schädelbasis stehen die endoskopischen, minimal invasiven Operationsmethoden. Die Neu- und Weiterentwicklung der Methoden und Werkzeuge sind ein langfristiges Projekt der klinischen Forschung. An der Erlanger HNO-Klinik erarbeitete Neuentwicklungen sind die endonasale, endoskopische Versorgung von Verletzungen und Tumoren der vorderen Schädelbasis und die flankierende Nasenchirurgie. (Kontakt: **Prof. Dr. M.E. Wigand**). Als spezielle Teilaspekte der Nebenhöhlenchirurgie ergeben sich dabei die flankierende Muschelplastik bei Operationen der Nasennebenhöhlen. (Kontakt ebenfalls **Prof. Dr. M. E. Wigand**), die Videogestützte Endoskopie bei der NNH-Chirurgie (Kontakt: **PD Dr. S.R. Wolf**) und die endoskopischen NNH-Operationen von invertierten Papillomen. (Kontakt: **Dr. M. Winter**)

**Allergologie und Immunologie**

Eine Reihe von HNO-Erkrankungen- die bekannteste der Heuschnupfen- werden durch Allergien ausgelöst. Neben den üblichen Allergietestungen auf der Haut untersuchen wir insbesondere die Wirkung von Allergenen auf die Nasenatmung mit Hilfe der Rhinomanometrie. Die gleiche Arbeitsgruppe um **OA Dr. A. Leuwer** untersucht den Eikosanoid-Stoffwechsels bei ASS-Intoleranz, um Ursachen von NNH-Entzündungen auf die Spur zu kommen. Die Gruppe entwickelt daneben Labortests zur ASS-Intoleranz ohne Provokation sowie Methoden der adaptiven Desensibilisierung bei ASS-Intoleranz. Die Innenohr-Immunologie bei Grippe-Otitis und ähnlichen Krankheitsbildern untersucht **Dr. H. Löhrer**. In einer histologischen Studie unter Leitung von **PD Dr. M. Gjuric** werden die olfaktorischen Sinneszellen des Menschen allgemein untersucht.

## Research Area I: Surgery of the paranasal sinuses and frontal scull base

The kernel of modern treatment of the paranasal sinuses and frontal scull base are minimal invasive, mucosa preserving, endoscopic methods of surgery. The creation and further development of instruments and methods for this type of intervention have been a long term project of our clinical research. Novelties worked out at the Erlangen university ENT hospital are endonasal, endoscopic treatment of injuries and tumours of the frontal scull base and supporting surgery of the nose. (**Prof. Dr. M.E. Wigand**). As a special aspect of sinus surgery there result methods of supporting plastical surgery of the conchae of the nose. Other features are video based endoscopy in maxillar surgery (**Dr. S.R. Wolf**) and endoscopic treatment of inverted papillomas of the maxillae(**Dr. M. Winter**).

**Allergology and immunology**

Several ENT diseases are caused by allergic reactions- the best known being allergic rhinitis. Beside normal allergy testing on skin we especially study the effect of allergens to nasal respiration by rhinomanometry (**Dr. A. Leuwer**). The same group is studying the metabolism of eikosanoid in cases of ASS intolerance with the aim to find possible

causes for sinusitis. Beside the group is developing a laboratory test for ASS intolerance without direct provocation together with methods for adaptive desensibilisation in such cases. **Dr. H. Löhrer** is studying the immunology of the inner ear in cases of influenza of the ear and similar diseases. The histology of olfactoric receptor cells is investigated by **Dr. M. Gjuric**.

**Finanzierung / Funding**

Die Arbeiten des Forschungsbereiches I werden bis auf einzelne Spenden ohne Drittmittel durchgeführt.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Gjuric M, Göde U, Keimer H, Wigand ME (1996).Endonasal Endoscopic Closure of Cerebrospinal Fluid Fistulas at the Anterior Cranial Base. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 105:620-623

Hosemann W, Kühnel T, Held P, Wagner W (1996). Evaluation of endonasal frontal sinus surgery as treatment for chronic sinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol 253:70

Wigand ME, Goede U (1996). Endoscopic Surgery of Nasal and Paranasal Tumors. pp 581-585 in: Acoustic Neuroma and Skull Base Surgery. (Sterkers J. M., Charachon R., Sterkers O. editors). Kugler Publications, Amsterdam, New York

Wigand ME (1997). Sensibilitätsstörungen im Bereich der Frontzähne nach Septumkorrektur und Nasennebenhöhlenoperation. HNO (Berlin) 45:96

Gjuric M, Winter M (1998). Rhinoliquorrhoe und Otoliquorrhoe. HNO (Berlin) 46:205-219

Heckmann JG, Holbach L, Huk W, Druschky A, Wigand ME, Neundörfer B (1998). Unifocal eosinophilic granuloma (Langerhans cell histiocytosis) of the supratemporal orbital bone in an adult. NeuroOphthalmology 19: 49-52.

Wigand ME(1998) Frontal and sphenoid sinus. pp 315-324 in: The Nose (von Cauwenberghe P, Wang DY, Ingels K, Bachert C edts) Kugler Publications, The Hague, NL,

Wolf SR (1998). Entzündung und Trauma der Orbita aus der Sicht des Kopf-Hals-Chirurgen. Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie. Springer-Verlag, 51-69

Gjuric M (1998). Cerebrospinal fluid rhinorrhea. pp105-108 in Krajina Z: Pediatric Otorhinolaryngology, Skolska Knjiga, Zagreb

Gjuric M (1998). Malignant tumors of the nose and the paranasal sinuses. pp110-113 in Krajina Z: Pediatric Otorhinolaryngology, Skolska Knjiga, Zagreb

Schmid M, Göde U, Leuwer A, Günthner F (1996). Peak flow measurement as a simple and effective procedure in bronchial provocation and adaptive desensitization in patients with aspirin intolerance. Eur Arch Otorhinolaryngol 253:93

Göde U, Schäfer D, Leuwer A, Schmid M (1996). In vitro investigations of aspirin intolerance. Eur Arch Otorhinolaryngol. 253:94

Schmid M, Göde U, Schäfer D, Wigand ME (1999) Arachidonic Acid Metabolism in Nasal Tissue and Peripheral Blood Cells in Aspirin Intolerant Asthmatics. Acta ORL (Stockh) 199:277-280

## Forschungsbereich II: Oto-Mikrochirurgie und Chirurgie der lateralen Schädelbasis

Im Mittelpunkt stehen hier die oto-mikrochirurgischen Methoden der Mittelohrchirurgie und der Chirurgie des inneren Gehörgangs. Einen Schwerpunkt bildet schon seit 1981 die Weiterentwicklung des erweiterten transtemporalen Zuganges für die Gehörerhaltung bei der Operation von Schädelbasistumoren.(**Prof. Dr. M. E. Wigand** ) Weitere Projekte befassen sich mit der Gehörerhaltung durch bidirektionale, restitutionelle Operation von Glomus jugulare-Tumoren (**PD Dr. M. Gjuric**). Dieser Autor führt eine ganze Reihe weiterer Studien durch, die das Mittelohr und das Felsenbein betreffen: Ausgewählte Beispiele sind die Auswirkung einer chronischen Mittelohrentzündung auf die Chorda tympani, oder die praktisch wichtige Frage, ob ein Bohrtrauma an Labyrinth oder Innenohr unausweichlich Ertaubung zur Folge haben muß: Wenn die Innenohr-Fistel sofort geeignet versiegelt wird, kann man jedenfalls im Tiermodell das Gehör retten. Eine weitere experimentell-chirurgische Studie befaßt sich mit der Rekonstruktion des Fazialisnerven und geeigneten Nervennaht-Techniken. **Dr. S.R. Wolf** hat in einer radiologischen Studie das Wachstumsverhalten des Akustikusneurinoms untersucht: Der Tumor zeigt unter der Annahme stetigen, exponentiellen Wachstums Massenverdopplungszeiten von 200 bis 400 Tagen. Dieses Ergebnis läßt die häufig verteidigte Strategie "warten wir doch noch etwas ab" gegenüber kleinen Neurinomen äußerst fragwürdig erscheinen. **Dr. Wolf** entwickelt auch verschiedene Methoden des intraoperativen Monitorings der Fazialisfunktion weiter: So versucht er, die Nervenfunktion durch elektrische und transkranielle magnetischeStimulation und Registrierung des ausgelösten EMGs während transtemporaler Entfernung von Akustikusneurinomen und während Operationen der Glandula parotis zu verfolgen. Die Studien fanden in Zusammenarbeit mit der Neurochirurgie und der Anästhesie und mit Förderung der Wilhelm-Sander-Stiftung statt. Eine Diskussion und Neuaufstellung der Therapieprinzipien für die akute Mastoiditis stammt von **Frau Dr. S. Bentzien und Dr. J. Hornung.**

## Research Area II: Micro surgery of the ear and lateral scull base

Proceeding from the well established surgical methods of middle ear surgery- using the binocular microscope-this field is dominated by the oto-microsurgical methods of the middle ear, the temporal bone and the internal acoustical meatus. Beginning in 1981 the enlarged transtemporal middle fossa approach has step by step been developed further approaching the aim of functional preservation of the facial and acoustic nerve respectively when removing tumours of the temporal bone and the lateral scull base (**Prof. Dr. M.E. Wigand**). Functional preservation of hearing also is the aim in the surgical treatment of G. jugulare tumours by a bi-directional, restitutional operation performed by **Dr. M. Gjuric**. The latter is conducting various other studies around the middle ear and the temporal bone: Selected examples are the influence of chronic otitis on chorda tympani, experimental traumatisation of the labyrinth while trying to preserve hearing of the animal model, and further development of nerve sewing techniques in reconstruction of the facial nerve in an animal model. **Dr. S. R. Wolf** has performed a radiological study on the growing tendency of acoustic neuromas: Assumed a continuous exponential growth the tumours doubles its mass within 200 to 400 days. A result turning down the

management of small acoustic neuromas after the "let's wait and see" strategy. The latter author also is developing the methods of intraoperative monitoring of facial nerve function by electrical and magnetic stimulation and electrical recording both during transtemporal removing of acoustic neuromas and in surgical parotis treatment.

**Finanzierung / Funding**

Die Arbeiten des Forschungsbereiches II werden bis auf einzelne Spenden ohne Drittmittel durchgeführt.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Gjuric M, Wigand ME, Wolf SR, Weidenbecher M (1996). Cranial nerve and hearing function after combined-approach surgery for glomus jugulare tumors. Ann Otol Laryngol Rhinol. 105/12:949-954

Gjuric M, Seidinger L, Wigand ME (1996). Long-term cure of temporal bone paraganglioma by surgery. Skull Base Surgery 6/3:147-152

Gjuric M, Wigand ME, Haid CT, Weidenbecher M (1996). Combined approach function oriented surgery for glomus jugulare tumors. pp489-492 in: Acoustic Neuroma and Skull Base Surgery (Sterkers J. M., Sterkers O., Charachon R. editors), Kugler Publications, Amsterdam, New York

Haid CT, Wigand ME, Wolf SR, Berg M (1996). Function-Preserving Surgery of Acoustic Neuromas via the Enlarged Middle Cranial Fossa Approach. pp235-239 in: Acoustic Neuroma and Skull Base Surgery. (Sterkers J. M., Charachon R., Sterkers O. edts.). Kugler Publications, Amsterdam, New York

Schneider W, Wolf SR, Haid CT (1996). Neurootological findings in facial nerve neurinomas of the internal auditory canal and cerebello-pontine angle. Proceedings of the NES, Volume XXIV,311-314

Wigand ME, Wolf SR, Eichhorn B (1996). Does Age-Dependent Management of Acoustic Neuromas Exist? pp351-354 in: Acoustic Neuroma and Skull Base Surgery. (Sterkers J. M., Charachon R., Sterkers O. editors). Kugler Publications, Amsterdam, New York

Wigand ME, Haid CT, Berg M, Wolf SR (1996). Indications and Technique for and Advantages of the Enlarged Middle Fossa Approach. pp231-234 in: Acoustic Neuroma and Skull Base Surgery. (Sterkers J. M., Charachon R., Sterkers O. editors). Kugler Publications, Amsterdam, New York

Wolf SR (1996). Clinical experience with intraoperative monitoring in otorhinolaryngology in Germany. Eur Arch Otorhinolaryngol 253:74

Wolf SR, Triebswetter F, Schneider W, Wigand ME (1996). Growth velocity of acoustic neurinomas: observations with magnetic resonance imaging. Eur Arch Otorhinolaryngol 253:75

Wolf SR, Schneider W, Berg M, Haid CT, Wigand ME (1996). Facial Nerve Involvement in Patients with Acoustic Neuromas. Acta Otolaryngol. Suppl. 520: 29-32.

Gjuric M, Wigand ME, Weidenbecher M, Wolf SR, Seidinger L (1997). Funktionserhaltende Chirurgie von Glomus-jugulare-Tumoren: ein realisierbares Ziel? HNO (Berlin) 45:983-989

Gjuric M, Völker U, Katalinic A, Wolf SR (1997). Prognostic factors including proliferation markers Ki-67 and bcl-2 in temporal bone paraganglioma. Skull base surgery 7/4:175-181

Gjuric M (1998). Das Dänische Konzept in der Akustikusneurinomchirurgie: Noch zeitgemäß? HNO (Berlin) 46:491-493

Gjuric M, Schagerl S (1998). Gold Prostheses for Ossiculoplasty. Am J Otol 19:273-276

Gjuric M, Winter M (1998). Rhinoliquorrhoe und Otoliquorrhoe. HNO (Berlin) 46:205-219

Weerda HG, Gamberger TI, Siegner A, Gjuric M, Tamm ER (1998). Effects of transforming growth factor-ß1 and basic fibroblast growth factor on proliferation of cell cultures derived from human vestibular nerve schwannoma. Acta Otolaryngol 118:337-343

Wigand ME, Gjuric M (1998): Otologische Chirurgie der seitlichen Schädelbasis. ORL Nova 7:242-247

Wigand ME, Wolf SR (1998). Functional Resection of Facial Nerve Neurinomas. In: Proceedings of the VIII International Symposium on the Facial Nerve April 13-18, 1997, Matsuyama, Ehime, Japan edited by Yanagihara N., Kugler Publications, The Hague,NL.

Wigand ME, Wolf SR, Lütjen-Drecoll E, Wild J (1998). Landmarks and Monitoring of the Facial Nerve in Temporal Bone Surgery. pp 401-405 in: New Horizons in Facial Nerve Research and Facial Expression.,(Yanagihara N. et.al. edts) Kugler Publications, The Hague, NL

Wigand ME, Wolf SR (1998): Functinal Resection of Facial Nerve Neurinomas. In: New Horizons in Facial Nerve Research and Facial Expression. pp 487-492(Yanagihara N and Murakami S edts.)Kugler Publications, The Hague, NL

Wolf SR, Eichhorn B, Suchy BH (1998). Evaluation of facial nerve monitoring for surgery of acoustic neuroma by the enlarged middle cranial fossa approach. pp 411-415 in: New Horizons in Facial Nerve Research and Facial Expression (Yanagihara N and Murakami S edts.)Kugler Publications, The Hague, NL

Wigand ME, Wolf SR, Eichhorn B (1998). Lacrimation and Gustation after Removal of Unilateral Vestibular Nerve Schwannomas by the Enlarged Middle Cranial Fossa Approach. In: Proceedings of the VIII International Symposium on the Facial Nerve April 13-18, 1997, Matsuyama, Ehime, Japan edited by Yanagihara N., Kugler Publications, The Hague, NL

Wigand ME (1998) Voie d'abord sus-pétreuse élargie à l'angle ponto-cérébelleux. La technique et les indications. Revue de Laryngologie, Otologie, Rhinologie 119:159-162

Gjuric M, Wigand ME (1998) Partial labyrinthectomy with hearing preservation in an animal model. pp87-93 in Ars B (edt): Inner Ear Partition, Kugler Publications, The Hague, NL

## Forschungsbereich III:
### Tumor-Chirurgie von Kopf und Hals

Die ursprüngliche Strategie jeder chirurgischen Tumorbehandlung der radikalen Resektion im Gesunden ist mit der Zeit einer behutsameren, möglichst funktionserhaltenden Grundeinstellung gewichen. Dazu haben insbesondere die wesentlich verbesserten Methoden der Krebsfrüherkennung, aber auch die verschiedenen Möglichkeiten der Bestrahlung und Chemotherapie beigetragen. Der Bereich bietet aber auch heute für die klinische Forschung und Entwicklung sehr viele Anknüpfungspunkte. Zwei neuere Studien befassen sich mit dem Wachstumsverhalten von parasellärem Tumorgewebe und den Strukturmustern von karzinomhaltigen Lymphknoten (**Prof. Dr. M. Weidenbecher**). Im Rahmen der Tumordiagnose kommt den wertenden Methodenvergleichen große Bedeutung zu: So der Ultraschalldiagnostik, der Grobnadelbiopsie, und der postoperativen Histologie bei Halslymphknoten.( **Prof. Dr. M. Weidenbecher, Dr. L. Kittel, Dr. J. Hornung**). Ähnliche Ziele verfolgen die Studien über farbdopplersonographische Untersuchungen von Halslymphknoten und der Vergleich mit der entsprechenden Histologie (**Prof. Dr. M. Weidenbecher und Dr. M. Winter**).Eine experimentell-chirurgische Studie betrifft das Wachstumsverhalten des Ringknorpels nach Kehlkopfteilresektion.
(**Prof. Dr. M. Weidenbecher).** Wie geht man vor, wenn man Halsmetastasen bei unbekanntem Primärtumor vorfindet?(**Dr. M. Winter**). In den Rahmen der Tumortherapie gehört auch die photodynamische Chemotherapie von Tumoren, sowie die prophylaktische Unterbindung der A. carotis ( **Dr. J. Wurm**).
In den Schwerpunkt Tumordokumentation zählen retrograde Studien zu den Oro- und Hypopharynx-Karzinomen und zu Malignomen des äußeren Ohres (**Dr. M. Winter, Dr. L. Kittel und Dr. J. Hornung**). Asbest ist zwar aus unserer Arbeits- und Umwelt endlich weitgehend verbannt, aber noch kann man sie beobachten: Die Erkrankungen im HNO-Bereich im

Zusammenhang mit früherer Asbestbelastung ( **Dr. J. Wurm**). In den Themenkreis Tumore stellen wir auch einzelne Fallberichte: So einen Fall eines Neurothekoms der Zunge, ein Meningeom als Ursache von Halslymphknotenschwellung und Mittelohrschwerhörigkeit und einige kindliche Kehlkopfhämangiome.
**(Dres. T. Breuer, M. Koester und T. Müller)**

## Research Area III: Tumour and cancer surgery of head and neck

The classical policy of any surgical treatment of tumours, the radical *in sano* resection, by time has given way to more gentle, possibly less invasive and disfiguring, and function preserving ways of treament. Improved early diagnosis is an important point and possibly the combined treatment of surgery, radiatio and chemotherapy. Still today the area contains many starting points for clinical research and development. **Prof. Dr. M. Weidenbecher** has performed two recent studies on the growth behaviour of tumours in situ and the structural patterns of CA-infected lymph nodes. It is under the auspices of **Prof. Dr. M. Weidenbecher** that **Dr. M. Winter, Dr. K. Kittel and Dr J. Hornung** are testing the value of several diagnostical methods like ultra sound, biopsy against postsurgical histology in lymph nodes. A similar study is comparing coloured Doppler sonography and histology in the investigation of lymphnodes. Of course an exact documentation of all tumour cases is essential, but also the retrospective studies on the data have to be performed, so f.i. on cancer of the oropharynx and the hypopharynx, as well as on malignomas of the outer ear. **Dr. M. Winter** has delt with the problem: How does one proceed in diagnosis and therapy when metastases in the neck lymph nodes have been assessed, but the primary tumour has not been found yet? Asbestos has by now disappeared from our working places and our environment: but still there are diseases to be seen in ENT stemming from former intensive contact with asbestos. **(Dr. J. Wurm)**.

**Finanzierung / Funding**

Die Arbeiten des Forschungsbereiches III werden bis auf einzelne Spenden ohne Drittmittel durchgeführt.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Weidenbecher M, Groitl H, Horbach T (1996). Is surgical intervention of an esophageal perforation still necessary? Eur Arch Otorhinolaryngol 253:86

Wolf SR (1997). Aktuelle Aspekte der Laser-Anwendungen in der HNO-Heilkunde. Bericht über die HNO-Sitzungen anläßlich der 11. Tagung der deutschen Gesellschaft für Lasermedizin und des 13th International Congress LASERmed, München, 18.-20. Juni 1997. HNO (Berlin)45:957-960

Schneider W (1997). Standards für die Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde - sinnvolles Ziel oder Wunschtraum. HNO (Berlin) 45:349-350

Suchy BH, Kirchner TJG, Wolf SR (1997) MALT-Lymphom der Glandula parotis: Operation oder Bestrahlung? ORL Nova 7:288-292

Leuwer A, Krause JWH (1998): ACE-Hemmer-induziertes Angioödem, Die häufigste Ursache eines oropharyngealen Ödems. HNO (Berlin) 46: 56-59

## Forschungsbereich IV: Audiologie, Neurootologie und Neurophysiologie

Drei ausgewählte Projekte der Audiologie aus dem Berichtszeitraum sind:
Die Sammlung, Dokumentation und Wertung von audiologischen Befunden beim Hörsturz, beim Morbus Ménière oder beim Akustikusneurinom. Insbesondere möchte man aus den Daten Korrektive für konservative Behandlung und Prognosemöglichkeiten für das Gehör ableiten.
Aus einem mehrjährigen BMFT-Forschungs- und Entwicklungsprojekt über moderne computergestützte Audiometrieverfahren leiten sich Arbeiten ab über Hörfeldskalierung, Sprachgehör im Nebengeräusch, Richtungshören und hochauflösende Schwellenaudiometrie nach v. Békésy. Die letztere soll in Beziehung gesetzt werden zu Messungen von otoakustischen Emissionen. Normierung, mathematische Modellierung und klinische Anwendung von akustischen Antworten des Innenohres (DP-OAE) sind derzeit das Schwerpunktarbeitsgebiet der Audiologie und stellen den objektiven Gegenpol zu den subjektiv ermittelten Audiogrammen dar. Die genannten Projekte stehen unter der Leitung von **Dr. M. Berg**. Verabreichte Östrogene und Gestagene scheinen häufige Ursache von progredienten Hör- und Gleichgewichtsstörungen bei Patientinnen in der Menopause zu sein. In Zusammenarbeit mit der Frauenklinik läuft eine Studie dazu. **(Prof. Dr. M. Weidenbecher, Dr. J.W.H. Krause)**. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie setzt die HNO bei tauben Patienten "cochlear implants" ein, elektrische Reizgeräte, die direkt auf den Hörnerv wirken und damit wieder eine Hörwahrnehmung ermöglichen. Im Rahmen dieser Arbeiten führten u.a. wir eine werkstofftechnische Studie über die Befestigung der Geräte mittels Glas-Isomer-Zementes durch. **(Dr. S. R. Wolf)**
Auch in der Zeit der hochauflösenden Bildgebungsverfahren bildet die Diagnose von Störungen des Gleichgewichtsapparates eine herausfordernde Aufgabe. In der Verantwortung von **Dr. W. Schneider** liegt die Vestibulardiagnostik. Für Patienten mit anfallsweise einsetzendem Schwindel haben wir schon früher das "Telemetrie-ENG", eine patientengesteuerte Nystagmus-Registrierung bei Anfallsschwindel zu Hause entwickelt. Der Patient ist mit einem kleinen tragbaren Registriergerät einschließlich einer Elektrodenbrille ausgestattet und registriert selbst seine Nystagmen, wenn er einen Schwindelanfall bekommt. In der Klinik wird später der Speicher des Gerätes ausgelesen, und die Nystagmusformen werden nach neurootologischen Kriterien bewertet. Eine mögliche Dejustierung der "subjektiven Vertikalen" des Patienten bei Erkrankungen des Otolithenorgans untersucht **Dr. R. Welb**. Bei Patienten mit Tinnitus, Hörsturz oder Schwindel unbekannter Genese studiert mittels Farb-Doppler-Sonographie die Blutströmung und die Querschnitte der Halsgefäße **Dr. T. Müller**. Fragen des Riechens, Schmeckens, Schluckens und Diagnose, Prognose und Reha-

bilitation von Lähmungen der Kehlkopf- und Gesichtsnerven werden in unserem Neurophysiologischen Labor unter der Leitung von **Dr. S. R. Wolf** bearbeitet. In sein Arbeitsgebiet fallen u.v.a. die Weiterentwicklung subjektiver und objektiver Diagnosemethoden des Riechens, die zusammen mit dem Institut für Klinische Phamakologie **(Prof. Dr. G. Kobal)** durchgeführt werden. Zusammen mit der Neurologie, **Prof. Dr. med. D. Claus**, wurde die transkranielle Magnetstimulation von motorischen Hirnnerven untersucht. Zusammen mit der Neurologie, **Prof. Dr. Erbguth**, untersucht er die erfolgversprechenden Möglichkeiten, das Botulinum-Toxin A in der Muskulatur der Kopf- und Halsregion anzuwenden. In Zusammenarbeit mit der Anästhesie wurde die Wirkung verschiedener Ralaxantien auf die Larynxmuskulatur untersucht. In Zusammenarbeit mit der Neuropädiatrie werden Fazialislähmungen sowie Schluck- und Respirationsstörungen bei Kindern untersucht. Eine Neuentwicklung in der Diagnostik des Fazialisnerven ist die sogenannte Laser-Myograpthie. Das Verfahren registriert nicht mehr die elektrische Aktivität des innervierten Muskels sondern durch mikroskopische Bewegung verursachte Änderung der Lichtreflexion. Vor kurzer Zeit ist mit dem SFB 603 ein Forschungs- und Entwicklungsprojekt zusammen mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung in der Informatik **(Prof. Dr.Ing. Niemann)** gegründet worden. In diesem Projekt wird ein computergestütztes Trainings- und Rehabilitationssystem für Patienten mit Gesichtslähmungen entwickelt werden.

## Research Area IV: Audiology, neurootology and neurophysiology

Three selected audiologic topics from the reported period are: Collection, documentation and evaluation of audiological findings in cases of sudden deafness, Morbus Ménière and acoustic neuroma. An aim is to get correctives for conservative treatment, a measure for the quality of treatment and a possibility to set up a prognosis as for the expected hearing after treatment in each single case. Derived from a six years research- and development program of our federal government on modern, computer-aided hearing tests are studies on loudness scaling, speech perception in noise, directional hearing, and high resolution threshold audiometry after v. Békésy. Results of the latter are to be related to registrations of oto-acoustic emissions. Normalisation, mathematical model calculations and clinical application of acoustic responses of the inner ear are in the focus of present work in audiology and are the objective counterpart of the subjectively measured audiograms. These projects are under the responsibility of **Dr.rer.nat. M. Berg**. Estrogens and Gestagens are supposed to be a frequent cause of progressive disturbances of hearing and equilibrium in female patients during menopause. In collaboration with the gynaecologic department a prospective study is performed by **Prof. Dr. M. Weidenbecher and Dr. J.W.H. Krause**. Cochlear implants, electrical stimulators acting directly on the intact hearing nerve, are implanted to persons suffering from profound deafness and allow for new hearing sensations. In connection with these works we performed a study on fixing these devices by means of a glass-isomeric-cement. **(Dr. S. R. Wolf)**. Even in times of high resolution imaging like CT or NMR the diagnosis of functional disorders of the vestibular system still is a challenge. The responsible leader of our vestibular or neurootological laboratory is **Dr. W. Schneider**. There are patients suffering from irregular attacks of dizziness or vertigo. Equipped with a small digital recorder and a pair of electrode glasses they are able to record their nystagms whenever they have an attack. Later in the hospital the signals can be red out and classified according to neurootological criteria to lead to a correct diagnosis and proper treatment. An eventual dejustification of the "subjective vertical" in patients suffering from a disease of their otolithic organs is studied by **Dr. R. Welb. Dr. T. Müller** registrates blood flow and cross section of vessels of the neck in patients suffering of tinnitus, sudden deafness or vertigo of unknown causality by means of coloured Doppler ultrasonography. Problems of swallowing and diseases of the senses of smell and taste, diagnosis, prognosis and rehabilitation of palsies of laryngeal or facial nerves are worked on by **Dr. S. R. Wolf**, the head of our neurophysiological laboratory. Among others his sphere of work contains the development of subjective and objective methods to assess the sense of smell in cooperation with the institute of clinical pharmacology **(Prof. Dr. G. Kobal)**. Together with the neurological clinic, **Prof. Dr. D. Claus**, transcranial magnetic stimulation of motoric brain nerves has been studied. In collaboration with **Prof. Dr. Erbguth**, also at the neurological clinic, Dr. Wolf is studying the possibility to apply botulinum toxin in muscles of head and neck, cooperating with the neuro-pediatry facial palsies and problems of respiration and swallowing in children are investigated. A new development in the diagnosis of palsies of the facial nerve is laser myography, as it is called. Instead of electrical activity of the muscle microscopical movements of the muscular tissue are made visible in reflected laser light. Recently a special research programme (SFB 603) has been founded together with the institute for pattern recognition **(Prof. Dr.Ing. Niemann)**. One aim is to develop an interactive, computer aided system for training and rehabilitation of subjects suffering from facial palsy and impairment of facial expression.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Birger Kollmeier, Universität Oldenburg,Fakultät für Physik, AG Med. Physik

Die Abteilungen Audiologie der HNO-Kliniken in Aachen, Gießen, Göttingen, Kiel und Köln.

Prof. Dr. J.B. Allen, ATT-Research-Laboratory, Boston, USA

PD Dr.med.habil Dr.Ing. Th. Janssen, Abt. Audiologie des KH rechts der Isar, München.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Dr.rer.nat. M. Berg:*
BMBF-Verbund-F&E-Projekt "Erprobung und Validisierung von sprachaudiometrischen und anderen computergestützten Meßverfahren für die klinische Audiometrie", aus Mitteln der Bundesregierung, Schwerpunkt "Hilfe für Hörgeschädigte" (FKZ 01VJ98043, 01VJ9314/2).

*Projektleiter/Principal Investigator Priv.-Doz. Dr.med.habil S. R. Wolf:*
Projekt "Magnetstimulation der motorischen Fazialiskerne".
Wilhelm-Sander-Stiftung, Förderkennzeichen 91.021.1 und 91.021.2.

*Projektleiter/Prinzipal Investigator Priv.-Doz. Dr.med.habil. S. R. Wolf:*
"Computergestütztes Rehabilitationssystem für Gesichtslähmungen" zusammen mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung der technischen Fakultät, Prof. J. Niemann.
Deutsche Forschungsgemeinschaft, SFB 603.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Gobal G, Hummel Th, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf SR (1996) "Sniffin' Sticks": Screening of olfactory Performance. Rhinology 34:222-226

Krause JWH, Wolf SR, Schneider W (1996). Drug "myotomy" of the upper esophageal sphincter in the diagnosis of swallowing disorders. Eur Arch Otorhinolaryngol 253:86

Welb R, Meyer zum Gottesberge A.-M, Tourmann JL (1996). Cisplatin-induced ototoxicity. Eur Arch Otorhinolaryngol 253:115

Gjuric M, Schneider W, Buhr W, Wolf SR, Wigand ME (1997). Experimental sensorineural hearing loss following drill-induced ossicular chain injury. Acta Otolaryngol (Stockh) 117:497-500

Gjuric M, Schneider W, Berg M (1997). Audiologische Klassifikation der Gehörerhaltung nach Abtragung von Akustikusneurinomen. HNO (Berlin) 45:350-352

Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997). ‚Sniffin' Sticks': Olfactory Perfomance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. J.Chem Senses 22:39-52

Schneider W, Wolf SR, Krause JWH (1997). Elektromyographische Untersuchung und Verlaufsbeobachtung von beidseitigen Rekurrensparesen nach Schilddrüsenoperationen.
HNO (Berlin) 45:551-555

Thürauf N, Gjuric M, Kobal G, Hatt H (1996) Cyclic Nucleotide-gated Channels in Identified Human Olfactory Receptor Neurons. Eur J Neurosci 8:2080-2089

Schneider W, Gjuric M, Katalinic A, Buhr W, Wolf SR (1998). The value of methylprednisolone in the treatment of an experimental sensorineural hearing loss following drill-induced ossicular chain injury: a randomized, blinded study in guinea pigs. Acta Otolaryngol (Stockholm) 118:52-55

Schneider W, Gjuric M, Wolf SR (1998). Neurootologiocal findings in meningiomas of the internal auditory canal and cerebello-pontine angel. International Tinnitus Journal 4/1:43-44

Wolf SR, Dülsner S, Schneider W, Berg M, Wigand ME (1998). Transcranial magnetic stimulation in the examination of subclinical facial nerve lesions. pp 137-140 in: New Horizons in Facial Nerve Research and Facial Expression (Yanagihara N and Murakami S edts), Kugler Publications, The Hague NL

Wolf SR, Krause JWH: Treatment of Facial Synkinesia with Botulinum Toxin. pp 599-602 in New Horizons in Facial Nerve Rerseach and Facial Expression (Yanagihara N and Murakami S edts), Kugler Publications, The Hague, NL

## Forschungsbereich V: Plastische Chirurgie von Nase und Gesicht

Die Weiterentwicklung der Methoden der offenen Rhinoplastik ist ein stetiges Anliegen der Klinik. (**Dr. A. Leuwer und Dr. J. Wurm**). Mehrere Studien von **Dr. M. Winter** untersuchten die Ästhetische Rekonstruktion durchgreifender Nasendefekte, die Spontanheilungen von Septum-Schleimhautperforationen und die Langzeitergebnisse mit autologen Nasenrückenimplantaten. Zwei retrograde Untersuchungen betrafen die Ergebnisse der Ohrmuschelanlegeplastik und der Oberkiefer-Vorverlagerungen. **Dr. A. Leuwer** berichtet über die Möglichkeiten einer Rhinophym-Abtragung mit dem Chirurgie-Laser und untersucht eine Technik der funktionellen Rekonstruktion des Rachens mit einem gestielten Platysma-Lappen.

## Research Area V: Plastic-reconstructive surgery of nose and face

Further development of the technique of open rhinoplasty has been a mayor concern for long time. (**Dr. A. Leuwer and Dr. J. Wurm**). **Dr. M. Winter** is investigating the esthetically satifying reconstruction of large defects of the nose, spontaneous healing of septum and mucosa, and long term results of autologic implants of the nose bridge. Besides he has performed two retrospective studies on the long term results of plastical otopexia and bimaxillary osteotomy. **Dr. A. Leuwer** is reporting the results of laser surgical removal of rhinophyms and reports on cases of functional reconstruction of the pharynx by a special graft technique.

**Finanzierung / Funding**

Die Arbeiten des Forschungsbereiches V werden bis auf einzelne Spenden ohne Drittmittel durchgeführt.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Winter M, Göde U, Weissenrieder B, Wagner WO, Wigand ME (1996). Prospective studies of spontaneous healing of intraoperative lesions of the mucosa of the nasal septum. Eur Arch Otorhinolaryngol 253:96

Wolf SR, Rettinger G (1996). Chirurgische Rehabilitation der irreversiblen Fazialisparese durch "Stufenzügelung". Plastische und Wiederherstellungschirurgie, (Berghaus A. Hrsg.)

Göde U (1997) Klassifikation, Standards und Leitlinien in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie. HNO (Berlin) 45:425-426

Leuwer A, Göde U, Günthner F (1996). Surgical and non-surgical therapy of sleep apnea syndrome. Eur Arch Otorhinolaryngol 253:102

## Forschungsbereich VI: Speicheldrüsenerkrankungen

Die Herren **Dres. M. Winter, K. Kittel und J. Hornung** untersuchen die Methoden der MRT, des Ultraschalles und der Sialographie und ihre Wertigkeit bei der Diagnose von Sialadenosen und speziell beim Morbus Sjögren. Darüberhinaus erproben sie die neuentwickelte sogenannte Laser-Lithotripsie der Speichelsteine. Zum Studienschwerpunkt Speichelsteine liegen u.a. Untersuchungen zur Lithotripsie der Speichelsteine und zum Verhalten von Speichelsteinen der Glandula submandibularis nach Gangschlitzung vor.

**Ultraschall-Methodik**

Im Schwerpunkt Sonographie-Methoden stehen zur Zeit die Farb-Doppler-Sonographien bei Parotistumoren, das Ultraschall-Panoramaverfahren und die Hochfrequenz-Sonographie im Mittelpunkt des Interesses.

## Research area VI: Diseases of the salivary glands

The methods of NMRT, ultra sound and sialography and the relative value in the diagnosis of sial adenosis, especially with morbus Sjögren are the subject of continuing studies of **Dr. M. Winter, Dr. K. Kittel and Dr. J. Hornung.** Besides they are testing newly developed laser lithotripsy in salivary glands.

**Methodical developments and applications in ultrasound**

Methodical development in ultrasound for the time being focusses on coloured Doppler sonography, ultrasound panoramic and high frequency ultrasound.

**Finanzierung / Funding**

Die Arbeiten des Forschungsbereiches VI werden bis auf einzelne Spenden ohne Drittmittel durchgeführt.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Benzel W, Zenk J, Iro H (1996). A comparison of different extracorporal shock-wave systems for lithotripsy of submandibular gland calculi. Eur Arch Otorhinolaryngol 253:103

Winter M (1996). Farbdoppler-sonographische Untersuchungen von benignen und malignen Halslymphknoten. HNO (Berlin) 44/12:666-671

**Anhang / Appendix**

**Berufungen / Appointments**

Frau PD Dr.med.habil. Ute Pröschel ist per 1. April 1998 zum Vorstand der Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie an die HNO-Klinik der Universität Heidelberg berufen worden.

**Habilitationen**

Dr.med. Frank Rosanowski: Untersuchungen zur Bedeutung sprach-evozierter Hirnrindenpotentiale in der objektiven Audiometrie. 12. Februar 1998

**Dissertationen / Doctorate theses**

Kißkalt, Peter: Epidemiologie der Sialolithiasis- Untersuchungen am Erlanger Patientengut.28. November 1995

Fratz, Susanne: Litholyse von Speichelsteinen- Tierexperimentelle Untersuchungen.28. November 1995

Suchy, Bernhard: Intraoperatives Monitoring des Fazialisnervers in der Chirurgie der Glandula parotis.7. März 1996

Neuberger, Jochen: Ein neuer Meßplatz zur nichtinvasiven Quantifizierung der Klimatisierungsleistung der Nasenwege.
29. März 1996

Dunker, Irina: Die Wundheilung der Nasennebenhöhlen nach Eingriffen bei chronischer Sinusitis paranasalis- Eine endoskopische und histologische Verlaufbeobachtung.25. April 1996

Pfeifer, Christian: Prognosefaktoren und Therapiemaßnahmen bei der idiopathischen Fazialisparese.29. Juli 1996

Hofmann, Matthias: Intraoperatives Monitoring des N. facialis bei Akustikusneurinomextirpation über den transtemporalen Zugang.
18. Dezember 1996

Meichelböck, Marcus: Schwindel nach Schädel-Hirn-Trauma- Diagnose, Verlauf und Prognose.29. Juli 1996

Neuhaus, Christiane: Hochgeschwindigkeitsaufnahmen der Stimmlippenschwingungen während des Stimmeinsatzes von gesunden Probanden.5. September 1996

Thias, Stefan: Die vestibuläre Beteiligung beim Hörsturz.23. Januar 1997

Trausel, Christian: Vergleich der Ergebnisse einer alleinigen chirurgischen mit einer chirurgisch-strahlentherapeutischen Behandlung von 492 Patienten mit Mundhöhlenkarzinom (ohne Lippenkarzinom) während der Jahre 1970 bis 1990.
2. Juli 1997

Ghiassi, Mohsen: Untersuchung zur stimmlichen Rehabilitation nach Laryngektomie mittels der Niederdruck-Stimmventilationsprothese vom Typ Provox.30. Juli 1997

Borkowski, Ingeborg: Cholesteatome im Kindesalter- Erfahrungen mit der endauralen Tympanomeatoplastik. 30. September 1997

Keimer, Karl-Henning: Diagnostik und Therapie von Liquorfisteln an der vorderen Schädelbasis. 21. Oktober 1997

Popp, Volker: Hörfeldskalierungen bei Normalhörenden und bei Patienten mit sensorineuralen Hörstörungen. 8. Januar 1998

Cocard, Silvio: Hörstörungen und ihr Zeitmuster beim Morbus Ménière - Eine Fallstudie an 574 Patienten. 22. Januar 1998

Bruns, Patrick:Untersuchungen zur Frequenzspezifität transitorisch evozierter otoakustischer Emissionen (TEOAE) bei Kindern mit sensorineuralen Schwerhörigkeiten.28. Januar 1998

Kittel Karsten: Die Ergebnisse der vertikalen Kehlkopfteilresektionen von 1970 bis 1990.11. März 1998

Neumann Frank: Entwicklung meßtechnischer Voraussetzungen zur Quantifizierung der Filtrationsleistung der Nasenwege. 30. März 1998

Dunker, Jan Erik: Untersuchungen zum Einfluß von endonasalen Nasennebenhöhlenoperationen auf die Stimmqualität. 30. März 1998

Schmeer, Mark Andreas: Die Therapie des Schlaf-Apnoe-Syndroms; Ergebnisse einer interdisziplinären, retrospektiven Studie in Erlangen von 1992 bis 1994.
30. März 1998

Maennlein-Mangold, Margarete: Otoakustisch emittierte Distorsionsprodukte- Eine klinische Studie an Hörsturzpatienten mit Berechnungen und Modellen zur kausalen Deutung gestörter Innenohrfunktion.1. April 1998

Ganser, Eva: Aktuelles Therapiekonzept bei Sialolithiasis der Gl. parotis- Untersuchungen an Patienten der Klinik und Poliklinik für HNO-Kranke der Universität Erlangen.21. April 1998

Ruppert, Martin: Realitätsnahe Bestimmung des Sprachverständnisses im Nebengeräusch- Eine klinische Studie an Patienten mit verschiedenen Hörstörungen.29. April 1998

Gaßner, Holger: Weiterentwicklung und Validierung eines Meßplatzes mit Simultanmessungen zur nichtinvasiven Quantifizierung der Filtrationsleistung der Nase.3. Juli 1998

Huber, Boris: Untersuchung der Cochleafunktion mit evozierten otoakustischen Emissionen (EOAE) bei neugeborenen Kindern, bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hörstörung vorliegt.7. Juli 1998

Ullrich-Colaiacomo, Stephanie: Die Halslymphknotenmetastasierung des Mundhöhlenkarzinoms- eine retrospektive Auswertung von 614 Patienten.
7. Oktober 1998

Dorow, Nils: Das juvenile Nasenrachenfibrom. Eine retrospektive Studie anhand eines Patientenkollektives der HNO-Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg.
2. November 1998

Dülsner, Sören: Elektrophysiologische Untersuchungen mit elektrischen und magnetischen Paar-Reizen zur Fazialisbeteiligung an Patienten mit Akustikusneurinom. 1998

Pfretzschner, Mathias: Osteomyelitis der lateralen, ohrnahen Schädelbasis als massivste Erscheinung der malignen externen Otitis. 9. Juli 1998

Treiber, Erich: Therapieergebnisse bei Plattenepithelkarzinomen der Mundhöhle nach enoraler Resektion und postoperativer Radiatio. 23. September 1998

Sollfrank, Franz: Vestibularisbefunde bei Patienten mit Akustikusneurinom- Präoperative Untersuchungen und postoperative Verlaufsbeobachtungen. 1998

März, Gerhard: Maligne Tumoren der Speicheldrüsen- Eine retrospektive Krankengutanalyse von Patienten der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg 1970-1990. 17. November 1998

**Abgeschlossene Facharztausbildung**

Ihre Weiterbildung zum Arzt für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde haben im Berichtszeitraum sieben Ärzte abgeschlossen, nämlich

die Herren Dr. Wolf Benzel, Dr. Bernhard Buchta und Dr. Jan W.H. Krause 1996,

die Herren Dr. Friedrich Günthner und Dr. Wolfgang Wagner 1997 und

die Herren Dr. Wolfgang Buhr, Dr. Rüdiger Welb und Dr. M. Winter 1998

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Herr Prof. Dr. med. M. E. Wigand wurde 1998 wiedergewählt zum Senator und Obmann für die Sektion Oto-Rhino-Laryngologie in der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina.
Er ist Past-President der International Society for Otologic Surgery (Politzer Society Inc., USA)

Er ist weiterhin Mitherausgeber der Zeitschriften
HNO (Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York)
Rhinology (International Rhinological Society)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Deutsch-Französischer HNO-Kongreß in Nürnberg April 1996

International Symposium
Classification and Standards in Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery
Prien, 16.-18. August 1996

Otomikrochirurgischer Operationskurs
an der HNO-Universitätsklinik Erlangen, 26. bis 28.2.98
Prof. Dr.med. M.E. Wigand unter Mitarbeit von Prof. Dr.med. M. Weidenbecher,
PD Dr.med.habil. M. Gjuric, PD Dr.med. S.R. Wolf, OA Dr.med. W. Schneider

Otomikrochirurgischer Operationskurs
an der HNO-Universitätsklinik Erlangen, 22. bis 24.10.98
Prof. Dr.med. M.E. Wigand unter Mitarbeit von Prof. Dr.med. M. Weidenbecher,
PD Dr.med.habil. M. Gjuric, PD Dr.med. S.R. Wolf, OA Dr.med. W. Schneider

International Workshop on Cranial Nerve Monitoring Februar 1996
PD Dr.med.habil. S.R. Wolf, PD Dr.med.habil. K. Jacobi

International Workshop on Cranial Nerve Monitoring Februar 1997
PD Dr.med.habil. S.R. Wolf, PD Dr.med.habil. K. Jacobi

International Workshop on Cranial Nerve Monitoring Februar 1998
PD Dr.med.habil. S.R. Wolf, PD Dr.med.habil. K. Jacobi

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

HNO-Fortbildungsseminar mit praktischen Kursen in jedem Februar

Ultraschall-Kurse jeweils in jedem März und jedem September/Oktober

Blockkursus für Phoniatrie und Pädaudiologie in jedem Februar

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Ein komplettes Felsenbeinlabor in modernster Ausstattung mit 7 Mikroskop-Arbeitsplätzen zum größten Teil aus Drittmitteln finanziert.

Ein Neodym-Yag-Laser der Firma Aesculap-Meditec,

Ein $CO_2$-Laser der Firma Coherent Optics, Neuerwerb 1998,

Ein $CO_2$-Laser der Firma Stracon, Neuerwerb 1998,

Ein Lithotripter der Firma Wolf, gemeinsam mit der Medizinischen Universitätsklinik I,

Farb-Doppler-Ultraschall-Gerät VERSA der Firma Siemens,

3Dim-Farb-Doppler-Ultraschallgerät ELEGRA der Firma Siemens, war uns nur leihweise zur klinischen Erprobung überlassen.

Zwei Meßplätze für neue, computergesteuerte Hörtestverfahren, finanziert aus BMBF-Mitteln

Ein Meßplatz für die Registrierung von otoakustischen Emisssionen, finanziert z.T. aus BMBF-Mitteln

Ein zweiter Meßplatz für objektive Audiometrie incl. Camera silens

# Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke
# Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie

## Ear, Nose, Throat Department and Policlinic
## Department for Phoniatrics and Paediatric Audiology

**Bohlenplatz 21, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33146**
**Fax: ++499131/85-39272**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Priv.Doz.Dr.med.Frank Rosanowski**
**Tel.: ++499131/85-33813**
**Fax: ++499131/85-39272**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Eysholdt, Ulrich | Prof.Dr.rer.nat.Dr.med. | | 33145, 33146 |
| Pröschel, Ute | Prof.Dr.med | seit 04/98 Universitätsklinik Heidelberg | |
| Rosanowski, Frank | Priv.Doz.Dr.med. | | 33813 |

### Forschungsschwerpunkte

- Neurokognition des Gehörs
- Quantitative Larynxendoskopie mit Bild- und Signalverarbeitung
- Kliniknahe phoniatrisch-pädaudiologische Forschung
- Qualitätsmanagement in der präventiven und rehabilitativen Medizin

Die Inhalte der Forschungsbereiche sind Bindeglieder zwischen Medizin sowie Technik und angewandter Naturwissenschaft. Der Abeilungsleiter ist als einziges Mitglied der Medizinischen Fakultät zugleich auch Mitglied der Technischen Fakultät und gewährleistet so neben der Erstellung medizinischer Promotionen auch die Anfertigung von Promotionen in angewandter Physik und Naturwissenschaft.

## Hochgeschwindigkeitsglottographie zur Analyse von Stimmlippenschwingungen

Die Ursachen von Heiserkeit sind heute noch nicht vollständig verstanden. Die vermuteten Unregelmäßigkeiten der Stimmlippenschwingung können mit der konventionellen Untersuchungsmethode (Stroboskopie) nicht nachgewiesen werden, weil diese nur auf periodische Vorgänge ausgelegt ist. Um die Stimmlippenschwingungen in Echtzeit beobachten zu können, ist eine hochzeitauflösende Technik erforderlich.
Mit einer digitalen Hochgeschwindigkeitskamera (max. Aufnahmegeschwindigkeit: 10000 Hz) wurden endoskopische Aufnahmen der Stimmlippenschwingungen an gesunden Probanden und Patienten durchgeführt (Dr.med. M. Tigges). Die Aufnahmen werden zunächst visuell beurteilt. Zur Extraktion von quantitativen Parametern aus den digitalen Bildsequenzen wurde von einem Informatiker (Dr. Ing. Dipl.-Inf. T. Wittenberg) ein leistungsfähiges Bildverarbeitungsprogramm entwickelt, mit dem die Oszillationen der Stimmlippen in Zeitreihen, sogenannten Hochgeschwindigkeitsglottogrammen, dargestellt werden.
Die gefundenen komplexen Signale werden mit Methoden der Nichtlinearen Dynamik analysiert und von einem theoretischen Physiker (Dr. rer.nat. Dipl.-Phys. P. Mergell) mit einem Zwei-Massen-Modell der Stimmlippen verknüpft. Das Modell simuliert das Prinzip der Phonation mit einem System von Differentialgleichungen. Als Lösung ergibt sich der zeitliche Verlauf der Stimmlippenoszillationen. Die Hochgeschwindigkeitglottographie schafft die Voraussetzungen dafür, berechnete Oszillationen mit experimentellen Daten zu vergleichen. So konnte z.B. der Stimmeinsatz, der für die Diagnostik von funktionellen Stimmstörung herangezogen wird, als Hopf-Bifurkation interpretiert und mit einer einzigen Zeitkonstante beschrieben werden. Bei der Biphonation konnte die Glottis als Quelle beider Grundfrequenzen und die besonderen Voraussetzungen für ihr Zustandekommen identifiziert werden. Ebenso können pathologische Stimmen simuliert und die Zahl der möglichen Ursachen eingegrenzt werden.
Schwerpunkte der Forschung liegen augenblicklich auf der Klärung des Mechanismus von Biphonation und die Entstehung von Rauhigkeit kranker Stimmen.

## High-speed glottography for the evaluation of vocal fold vibration

The causes of hoarseness are not yet completely understood. The presumed irregularities of vocal fold oscillation can not be proved with the conventional investigation insrument (stroboscopy) because this is only designed for periodic events. In order to observe the being lip oscillations in real time a high-speed technique is required.
With a digital high-speed camera (max. recording rate: 10000 Hz) the vocal fold oscillations of healthy probands and patients were recorded (Dr. med. M. Tigges). The recordings were judged visually first. For the extraction of quantitative parameters from the digital video sequences, a software program for the representation of vocal fold oscillation in time series, so-called high-speed glottogram (HGG), was developed by an information scientist (Dr.-Ing. T. Wittenberg).
The signals are analyzed with means of non-linear dynamics by a theoretical physicist (Dr. rer.nat. P. Mergell) who combines them with two-mass model of the vocal folds. The model simulates the principle of phonation with a system of differential equations which establish the temporal process of the vocal fold oscillations. HGG enables us to match computed oscillations with experimental data. E.g., voice initiation could be interpreted as Hopf-bifurcation and described with a single time constant. In the case of biphonation, the glottis could be identified as source of both fundamental frequencies as well as the special preconditions for its appearance. Thus pathological voices can be simulated and the number of the possible causes defined. Emphases of investigation are clarification the mechanism of biphonation and the origin of roughness at the moment.

**Kooperationen / Collaborations**

Titze, I., Iowa

Hammarberg, B., Göteborg

Verdolini, K., Harvard

Kiritani, Sh., Tokyo

Hilgers, FJM, Amsterdam

**Finanzierung / Funding**

Finanzierung durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG, nach dem Graduierten-Förderungs-Gesetz und durch den Deutschen Akademischen Austauschdienst DAAD

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Wittenberg, T. , Moser, M., Tigges, M., Eysholdt, U. (1995). Recording, processing, and analysis of digital high-speed sequences in glottography. *Machine Vision and Applications* 8: 399-404

Tigges, M., Wittenberg, T., Pröschel, U., Rosanowski, F., Eysholdt, U. (1996). Hochgeschwindigkeitsglottographie des Einschwingvorganges bei verschiedenen Stimmeinsatzmoden. *Sprache-Stimme-Gehör* 20 : 128-133

Eysholdt, U., Tigges, M., Wittenberg, T., Pröschel, U. (1996). Direct evaluation of High-Speed Recordings of Vocal Fold Vibrations. *Folia Phoniatrica et Logopaedica* 48 : 163-170

Tigges, M., Mergell, P., Herzel, H.-P., Wittenberg, T., Eysholdt, U. (1997). Observation and Modelling of Glottal Biphonation. *Acta Acustica* 83 : 707-714

Mergell, P., Herzel, H.-P. (1997). Modelling biphonation - The role of the vocal tract. *Speech Communication* 22 : 141-154

Mergell, P., Herzel, H.-P., Wittenberg, T., Tigges, M., Eysholdt, U. (1998). Phonation onset: vocal fold modelling and high-speed glottography. *J Acoust Soc Am* 104 (1) 464-470

## Auditorische sprachevozierte Hirnrindenpotentiale

Der Einsatz auditorisch evozierter Potentiale in der klinischen Praxis der Phoniatrie und Pädaudiologie ist seit langem etabliert. Bisher konnte mit dieser Methode eine Aussage zur funktionellen Integrität der peripheren und zentralen Hörbahn bis hin zum auditorischen Cortex gemacht werden. Die Objektivierung des Sprachverständnisses, also des Erfassens des semantischen Inhaltes einer auditorisch präsentierten Botschaft, gelang allenfalls im Rahmen komplexer neuropsychologischer Studiendesigns, bei denen ein Proband aufgefordert wird, eine bestimmte Handlungsaufgabe zu erfüllen, deren zentralnervöses Korrelat als ereigniskorrelierte Spannungsschwankung von der Kopfoberfläche abgeleitet werden kann (EEG). Derartige Versuchsanordnungen sind für den Einsatz in der Pädaudiologie nicht geeignet, da das fachtypische Patientenklientel (Kinder mit Sprachentwicklungsstörungen mit/ohne Schwerhörigkeit; behinderte Patienten) unabhängig von der zu diagnostizierenden Störung mit diesen Aufgaben überfordert ist.
Die Arbeitsgruppe um *Priv.Doz.Dr.F.Rosanowski* konnte nach umfangreichen methodischen Vorarbeiten (*Dr.Ing.U.Hoppe*) eine bisher nicht bekannte sprachevozierte Komponente später auditorischer Potentiale identifizieren (*N 170*), deren Auftreten nicht an eine besondere Aufgabenstellung gebunden ist. Läsionsstudien an Patienten mit manifesten aphasischen Syndromen legen die Interpretation dieses Potentials als Ausdruck der *Spracherkennung* nahe, also als Abbild der *Unterscheidung zwischen Sprache und Nicht-Sprache*. In weiteren Untersuchungen zur Diagnostik der den Potentialschwankungen zugrundeliegenden corticalen Dipolquellen konnte die Arbeitsgruppe auf der Basis neuer methodischer Weiterentwicklungen der Signalanalyse (*Dipl.Phys.Th.Hies*) neue Erkenntnisse zur *Lateralisierung der Spracherkennung* u.a. bei Patienten mit Stottersyndromen und mit Legasthenien gewinnen.

## Auditory speech-evoked cortical potentials

Auditory evoked potentials have long been used as a diagnostic tool for the evaluation of the hearing threshold, the functional integrity of the acoustical nerve and of central auditory processing. So far the investigation of auditory *speech* processing requires complex neurophysiological methods which are inadequate for wider clinical use especially in children and handicapped patients. The focus of investigation was to find out whether specific cortical potenitals can be evoked and identified after auditory *word* stimulation. The possible clinical relevance was tested in patients with aphasic syndromes. In healthy subjects a speech-specific component of late auditory evoked cortical potentials could be identified 170 ms after stimulus onset (*N 170*) (*Priv.Doz.Dr.F.Rosanowski, Dr.Ing.U.Hoppe*). In patients with aphasic syndromes this potential depends on the degree of the disturbance of speech perception. Data indicate that the N 170 is an *electrophysiological equivalent of speech detection* and that this potential may be used for clinical purposes.

**Kooperationen / Collaborations**

Näätänen, R., Helsinki

Schreiner, Ch., San Francisco

Kollmeier, B., Oldenburg

Weiß, St., Glasgow

**Finanzierung / Funding**

Finanzierung durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG, nach dem Graduierten-Förderungs-Gesetz und durch den Deutschen Akademischen Austauschdienst DAAD

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Rosanowski, F., Hoppe, U., Moser, M., Tigges, M., Eysholdt, U. (1996). Sprachevozierte Hirnrindenpotentiale – methodische Aspekte und erste klinische Ergebnisse. *Laryngo-Rhino-Otol* 75 : 326-329

Hoppe, U., Rosanowski, F., Eysholdt U., Iro, H. (1997). Sprachevozierte Hirnrindenpotentiale bei Patienten mit Aphasien. *Audiol Akustik* 36 : 118-128

Rosanowski, F., Hoppe, U., Hies, Th., Eysholdt, U. (1998). Auditorische sprachevozierte Hirnrindenpotentiale bei Patienten mit Stottersyndromen

*Laryng-Rhino-Otol* 77 (im Druck)

Rosanowski, F., Hoppe, U., Hies, Th., Moser, M., Pröschel, U., Eysholdt, U. (1998). Auditorische sprachevozierte Hirnrindenpotentiale bei Patienten mit Stottersyndromen. *Laryngo-Rhino-Otol* 77 : 709-714

**Anhang / Appendix**

**Berufungen / Appointments**

Frau Dr.rer.nat. I. Holube ist seit 1995 Abteilungsleiterin der Fa. Siemens / Audiologische Technik

Dr.rer.nat. M Kinkel ist seit 1995 Geschäftsleiter Deutschland der Fa.Kind Hörgeräte

Dr.med.Dipl.Phys. P. Oppermann ist seit dem 1.7.1996 Leitender Arzt der Abteilung ür Phoniatrie am Kantonsspital Luzern (CH)

Dr.Ing.Dipl.Phys. U. Hoppe ist seit dem 1.8.1996 Leiter der Audiologischen Abteilung an der HNO-Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg/Saar

Frau PD Dr. U. Pröschel lehnt 1997 eine Berufung an die Universität Hamburg ab (Leitung der dortigen Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie)

Frau PD Dr. U. Pröschel ist seit 1998 Professorin (C3) und Leiterin der selbständigen Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie an der Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

**Habilitationen**

Dr.med. Frank Rosanowski: Untersuchungen zur Bedeutung sprachevozierter Hirnrindenpotentiale in der objektiven Audiometrie (Erlangen, 1998)

**Dissertationen / Doctorate theses**

M. Ghiassi: Ersatzstimmfunktion nach Laryngektomie mit der Stimmventilprothese "Provox"

P. Bruns: Altersabhängige Entwicklung von EOAE bei gesunden Neugeborenen.

J. Dunker: Stimmveränderungen nach Nasennebenhöhlenoperationen

Chr. Neuhaus: Hochgeschwindigkeitsglottographie (HGG) des Einschwingvorganges der Stimmlippen

Th. Haussühl: Stationäre Hörgeräteanpassung bei schwerhörigen Kindern

A.Kintsch: Die N 170 Komponente später auditorisch evozierter Potentiale

K. Holland: Einfluß der Oberflächenanästhesie auf die Stimmlippenschwingungen

Dipl.-Phys. U. Hoppe: Entwicklung einer Apparatur zur Messung semantisch evozierter Potentiale bei Kindern

Dipl.-Ing. Th. Wittenberg: Wissensbasierte Bewegungsanalyse zur Berechnung von Stimmlippenschwingungen aus Hochgeschwindigkeits-Bildsequenzen des Kehlkopfs

Dipl.-Ing. Th. Braunschweig: Artefaktunterdrückung bei Berechnung von Hochgeschwindigkeitsglottogrammen

Dipl.-Phys. P. Mergell: Nonlinear Dynamics of Phonation – High-speed Glottography and Biomechanical Modeling of Vocal Fold Oscillations

**Andere Examensarbeiten**

cand.phys. Barbara Lucke: Modellrechnung der Kehlkopfasymmetrie bei Recurrensparese mit einem vereinfachten Zwei-Massen-Modell (Staatsexamensarbeit für das Lehramt an Gymnasien, gemeinsam betreut mit Prof. H. Leschke, Theoretische Physik Erlangen, abgeschlossen 1996)

cand.med. et phys. Chr. Dresel: Modellrechnung und Experimente zur Trakt-Source-Kopplung (Navier-Stokes-Gleichung) bei Recurrensparesen (Diplomarbeit in Physik, gemeinsame Betreuung mit Prof. Helbich, Experimentelle Festkörperphysik Erlangen, seit 1997)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Dr. U. Eysholdt:
Generalsekretär der UEP
Member IFOS Committee of Phoniatrics and Voice Care
Member EUFOS Committee 2000
Mitglied des Vorstandes der DGPP
Mitglied des Vorstandes der DGA

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Herr Dr.-Ing.Dipl.Phys.U.Hoppe gewann mit Resultaten aus seiner Dissertation den Preis der European ESAM Student Paper Competition anläßlich der 18th Annual International Coference IEEE Engineering in Medicine and Biology.

PD Dr. F. Rosanowski
Annelie-Frohn-Preis '98, Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie u. Pädaudiologie.

**Abgeschlossene Gebietsarztweiterbildungen für Phoniatrie und Pädaudiologie**

Dr. Monika Tigges, Erlangen

Dr.Frank Rosanowski, Erlangen

Dr.Stefanie Brockmeier, München

**Abgeschlossener Erwerb der Zusatzbezeichnung Stimm- und Sprachstörungen**

Dr. Hans-Jürgen Suttner, Erlangen

Dr. Corinna Födra, Nürnberg

Dr. Wolf Benzel, Weilheim

Dr. Bernhard Buchta, Neustadt, Aisch

Dr. Dirk Watermeier, Bad Bentheim

Dr. Wolfgang Wagner, Erlangen

Dr. Friedrich Günthner, Nürnberg

Dr. Wolfgang Buhr, Erlangen

Dr. Matthias Winter, Erlangen

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Jährlicher Erlanger Blockkurs für Phoniatrie und Pädaudiologie

Fortschritte der Untersuchungsmethoden der menschlichen Stimme: "Runder Tisch" Hochgeschwindigkeitsglottographie, 1996

Advances in Quantitative Laryngoscopy: 2nd "Round Table" Advances in Quantitative Laryngoscopy using Motion-, Image and Signal Analysis, 1997

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Regelmäßige ärztliche Fortbildungsveranstaltungen zu klinischen Themen der Phoniatrie und Pädaudiologie

# Augenklinik mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Augenheilkunde

## Department for Ophthalmology (Univ. Eye Hospital and Clinic)
## Chair for Ophthalmology

**Schwabachanlage 6 (Kopfklinikum), D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33001**
**Fax: ++499131/85-36401 - 85 34436**

**Ansprechpartner / Contact:**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Naumann, Gottfried O.H.<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | naumann@augen.med.uni-erlangen.de | 34477 |
| Jonas, Jost | Prof. Dr. med. | jost.jonas | 34491 |
| Korth, Matthias | Prof. Dr. med. | matthias.korth | 34595 |
| Küchle, Michael | Prof. Dr. med. | michael.kuechle | 36195 |
| Mayer, Ursula | Prof. Dr.med. | ursula.mayer | 34584 |
| Holbach, Leonard | Prof. Dr. med. | leonard.holbach | 34347 |
| Michelson, Georg | Prof. Dr. med. | georg.michelson | 34494 |
| Schlötzer-Schrehardt, Ursula | PD Dr. rer nat. Dr. med. habil. | ursula.schloetzer | 34433 |
| Schönherr, Ulrich | PD Dr. med. | ulrich.schoenherr | 34496 |
| Gusek-Schneider, Gabriele | Dr. med. | gabriele.gusek-schneider | 34489 |
| Jünemann, Anselm | Dr. med. | anselm.juenemann | 34519 |
| Knorr, Harald L.J. | Dr. med. | harald.knorr | 34587 |
| Seitz, Berthold | PD Dr. med. habil | berthold.seitz | 34376 |

## Forschungsschwerpunkte

- Glaukomforschung
- Sinnesphysiologie
- Biomorphometrie des Nervus opticus
- Pseudoexfoliations-Syndrom
- Okuläre Perfusion
- Lichtschäden am Auge
- Augenvorsorge im Kindes- und Frühgeborenenalter
- Mykotische Endophthalmitis
- Licht- und elektronenmikroskopische Ophthalmohistopathologie
- Orbitale Erkrankungen
- Gefriermikroskopie
- Epibulbäre Prozesse
- Funktionelle Störungen der optischen Medien vor dem 7. Lebensjahr
- Nichtmechanische Excimerlaser- und Erbium:YAG-Laser-Trepanation der Hornhaut

## Research Focus

- Glaucoma Research
- Sensory Physiology
- Biomorphometry of the optic nerve
- Pseudoexfoliation-Syndrome
- Ocular perfusionLight toxicity
- Ophthalmologic Screening in children and premature infants
- Mycotic Endophthalmitis
- Light and Electron microscopic Ophthalmo-Histopathology
- Orbital diseases
- Kryomicroscopy
- Epibulbar Processes
- Functional Disturbances of the Optic media before Age 7
- Nonmechanical Excimerlaser- and Erbium:YAG Laser-Trephination of the cornea

## Glaukomforschung

An der Augenklinik mit Poliklinik ist 1997 eine von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für 6 Jahre geförderte Klinische Forschergruppe erfolgreich ausgelaufen, die die "Frühdiagnose, Pathogenese und Verlaufskontrolle der Glaukome" zum Thema hatte. Einem Antrag auf Einrichtung eines Sonderforschungsbereiches (SFB 539) der DFG mit dem Thema "Glaukome einschließlich Pseudoexfoliationssyndrom" wurde im selben Jahr entsprochen (Projekte A.1, A.2, BI.3, BII.1).

## Glaucoma Research

At the Department of Ophthalmology a Clinical Research Group dealing with the "Early diagnosis, pathogenesis, and follow-up of the glaucomas" which had been established by the German Research Association (DFG) for 6 years has been completed successfully in 1997. In the same year, an interdisciplinary research Project "Glaucomas including pseudoexfoliation syndrome" of the DFG (SFB 539) has been established (Projects A.1, A.2, BI.3, BII.1).

## Projekt A.1 "Sinnesphysiologische Untersuchungen bei Glaukomen"

Im Teilprojekt A.1 von **Prof. Mattias Korth** und **Dr. Anselm Jünemann** werden Methoden erarbeitet, die eine Glaukomfrühdiagnose mit sinnesphysiologischen Mehoden verbessern sollen, bevor ein morphologisch sichtbarer Schaden am Nervus opticus eintritt. Für diesen Zweck eignet sich die Bestimmung der zeitlichen Kontrastempfindlichkeit ("Erlanger Flimmertest"), die sich als ein schneller (5 min/Auge) screening-Test bewährt hat. Neben diesen subjektiven Methoden kommen auch objektive elektrophysiogische Messungen zur Anwendung, bei denen Antworten des Auges (Elektroretinogramm, ERG) und des Gehirns (visuell evoziertes Potential, VEP) bestimmt werden. Dabei hat sich besonders das "Blau-auf-gelb- VEP" als empfindlichster elektrophysiologischer Test bewährt. Andere Methoden umfassen die Bestimmung der örtlich-zeitlichen Kontrastempfindlichkeit, das Farbenehen, Farb-, Helligkeitskontrast- und Bewegungsevozierte elektrische Antworten von Auge und Gehirn sowie die Analyse von Pupillenbewegungen.

## Project A.1 "Sensory examinations in glaucomas"

In project A.1 (**Prof. Matthias Korth** and **Dr. Anselm Jünemann**) methods are developed which allow an early glaucoma diagnosis, possibly before morphological damage of the optic nerve becomes visible. For this purpose the psychophysical method of determination of the temporal contrast sensitivity ("Erlangen flicker test") has been introduced which proved very sensitive as a fast (5 min / eye) screening test. Besides such subjective methods objective electrophysiological procedures are applied measuring responses of the eye (electroretinogram, ERG) and the brain (visual evoked potential, VEP). The "Blue-on-yellow- VEP" proved to be the most sensitive electrophysiological test. Other sensory methods comprise the determination of the spatio-temporal contrast sensitivity, color vision, color-, luminance-contrast and motion- evoked electrical responses of the eye and brain and the analysis of pupillary movements.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. M. Korth:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, SFB-539

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Horn F, Korth M, Mardin C, Martus P, Quadrant-pattern-ERGs with SLO-Stimulation in Normals and Glaucoma patients. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1996; 234: 174-179

Budde WM, Jünemann A, Korth M, Color axis evaluation of the Farnsworth Munsell 100-hue test in primary open-angle glaucoma and normal-pressure glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1996; 234: 180-186

Horn FK, Jonas JB, Korth M, Jünemann A, Gründler A: The full-field licker test in early diagnosis pf chronic open-angle glaucoma. Amer J Ophthalmol 123, 1997, 313-319

Korth M.: The value of electrophysiological testing in glaucoma. J Glaucoma 1997; 6: 331-343

MARTUS P, KORTH M, HORN F, JÜNEMANN A, WISSE M, JONAS JB.: A multivariate sensory model in glaucoma diagnosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 1567-1574

CURSIEFEN C, JÜNEMANN A, KORTH M.: Glaukom und Schwangerschaft - Literaturübersicht und Kasuistik. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998; 213: 126-131

## Teilprojekt A.2: "Biomorphometrie des Nervus opticus"

Schwerpunkt der Arbeit des Teilprojekts A2 unter der Leitung von **Prof. J.B. Jonas** seit 1996 war die Klassifikation von verschiedenen Formen der glaukomatösen Optikusatrophie und die Korrelation dieser morphologischen Ausprägungen mit klinischen Verlaufsformen. Unter der Mitarbeit von **Dr. A.E. Gründler, Dr. A. Dichtl und Dr. W.M. Budde** konnte herausgearbeitet werden, dass Patienten mit dem juvenilen Typ des primären Offenwinkelglaukoms (POWG) durch bestimmte morphologische Charakteristika der glaukomatösen Optikusatrophie gekennzeichnet sind. Ähnlich wurden etwa der "hochmyopenTyp" des POWG, der "altersassoziierte atrophische Typ" des POWG und der "fokal ischämischer Typ" des Normaldruckglaukoms nach morphologischen Charakteristi-

ka definiert. Patienten mit sekundärem OWG bei Pseudoexfoliationssyndrom zeigen keine spezifischen morphologischen Charakteristika der Papille, ebenso nicht Patienten mit POWG und gleichzeitig vorliegendem Diabetes mellitus. In Zusammenarbeit mit **Prof. S.S. Hayreh**, Iowa, wurden Unterschiede zwischen experimentell induzierter glaukomatöser Optikusatrophie und experimentell induzierter nicht-glaukomatöser, einfacher Optikusatrophie herausgearbeitet und mit den klinischen Verlaufsformen verglichen.

## Project A.2: "Biomorphometry of the optic nerve"

In 1996-1997 the work of the project A2 (**Prof. J.B. Jonas** together with the co-workers **Dr. A.E. Gründler, Dr. A. Dichtl** and **Dr. W.M. Budde**) tried to classify different forms of glaucomatous optic atrophy and to correlate these with several clinical forms of the glaucomatous diseases. Patients with the juvenile-onset type of primary open-angle glaucoma (POAG) show distinct morphological patterns of the glaucomatous optic atrophy. Similarly the 'highly myopic type' of POAG, the 'age-related atrophic type' of POAG, and the 'focal normal-pressure glaucoma' can be described by morphological characteristics of the optic disc. Patients with secondary OAG due to pseudoexfoliation syndrome do not show peculiarities in their optic disc morphology typical of this type of secondary OAG, neither do patients with POAG and concomitant diabetes mellitus. In collaboration with **Prof. S.S. Hayreh**, Iowa, differences between experimental glaucomatous optic atrophy and experimental non-glaucomatous optic atrophy were assessed.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. S.S. Hayreh, University of Iowa, Iowa City, USA

Prof. Dr. J. Neméth, Medizinische Semmelweiss Universität, Budapest, Ungarn (DAAD Projektbezogener Personenaustausch Deutschland-Ungarn)

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. J Jonas:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, SFB-539

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Jonas JB, Papastathopoulos KI: Optic disc shape in glaucoma. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1996; 234: S167-173*

Dichtl A, Jonas JB: Echographic measurement of the optic nerve thickness correlated with neuroretinal rim area and visual field defect in glaucoma. *Am J Ophthalmol 1996; 122: 514-519.* Abstracted im Opthalmology Digest 1997; 3: 7

Jonas JB, Papastathopoulos KI: Optic disk morphology in pseudoexfoliation syndrome. *Am J Ophthalmol 1997; 123: 174-180.* Abstracted in Ophthalmology Digest 7; 1997: 16-17

Mardin CY, Jonas J, Michelson G, Jünemann A: Gibt es echte und Pseudonormaldruckglaukome ? Lageabhängiges Druckverhalten bei Normaldruckglaukom. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997; 211: 235-240

Papastathopoulos KI, Jonas JB: Ophthalmoskopische Messung der Größe der Papilla n. optici. Klin Monatsbl Augenheilkd; 1997; 211: 291-295

Hayreh SS, Jonas JB, Zimmerman MB: Parapapillary chorioretinal atrophy in chronic high-pressure experimental glaucoma in rhesus monkeys. Invest Ophthalmol Vis Sci 1998; 39: 2296-303

Budde WM, Jonas JB: Kein Einfluss des Diabetes mellitus auf die Morphologie der Papilla nervi optici beim primaren Offenwinkelglaukom. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998; 212: 37-9

## Teilprojekt BI.3: "Modell Pseudoexfoliations-Syndrom"

Das Pseudoexfoliations (PEX)-Syndrom ist ein weit verbreitetes, klinisch relevantes Krankheitsbild, das häufig mit progressiv verlaufenden Glaukomen assoziiert ist. Es handelt sich um eine degenerative Fibrillopathie, die mit der Produktion und Ablagerung eines abnormalen fibrillären extrazellulären Materials in okulären Geweben einhergeht. Kürzlich konnte unsere Arbeitsgruppe das PEX-Syndrom als neuen systemischen Prozess der extrazellulären Matrix unter Beteiligung verschiedener Organsysteme dokumentieren. Durch diese charakteristische Matrixstörung repräsentiert das PEX-Syndrom ein geeignetes "Modell" für die klinisch orientierte Grundlagenforschung. Ätiologie und Pathogenese dieses Matrixprozesses sind noch ungeklärt.
Schwerpunkt des Teilprojekts BI.3 unter der Leitung von Frau **PD Dr.U. Schlötzer-Schrehardt** gemeinsam mit Herrn **Prof. Dr. G.O.H. Naumann** und **Prof. Dr. M. Küchle** sowie Herrn **Prof. Dr. K. von der Mark**, Institut für Experimentelle Medizin und Bindegewebsforschung, ist die Klinik, Histopathologie und Pathogenese des PEX-Syndroms. Gegenwärtige Untersuchungen zielen im Rahmen einer engen klinisch-grundlagenwissenschaftlichen Kooperation vor allem darauf, die pathophysiologischen Ursachen der Stoffwechselstörung und aberranten Matrixexpression aufzuklären, die Faktoren, die zur Glaukomentwicklung führen, zu analysieren, und die klinischen Manifestationen der systemischen Veränderungen zu definieren. Neben morphologisch-elektronenmikroskopischen Methoden kommen hierbei vor allem immunhistochemische, biochemische, molekularbiologische und Zellkultur-Techniken zur Anwendung. Bisherige Befunde zur Pathogenese sprechen für eine Erkrankung elastischer Mikrofibrillen.

## Project BI.3: "Model Pseudoefoliation syndrome"

Pseudoexfoliation (PEX) syndrome is a common age-related ophthalmic condition and a major cause of glaucoma. It is characterized by the production and progressive accumulation of an abnormal fibrillar extracellular material in many ocular tissues. Based on the identification of typical PEX material in various visceral organs, PEX syndrome has been established as an hitherto unknown systemic process of the extracellular matrix by our group. Despite ist wide prevalence and clinical importance, the etiology and pathogenesis of PEX syndrome remain unknown.
Major focus of project BI.3, coordinated by **PD Dr. U. Schlötzer-Schrehardt** together with **Prof Dr. G.O.H.**

**Naumann, Prof. Dr. M. Küchle** and **Prof. Dr. K. von der Mark** (Department of Experimental Medicine and Connective Tissue Research), are the clinical aspects, histopathology, and pathogenesis of PEX syndrome. Present investigations aim at the analysis of the metabolic disturbance and pathologic matrix expression, the determination of factors leading to glaucoma development, and the definition of the clinical manifestations of the systemic alterations. Laboratory methods include light and electron microscopy, immunohistochemical, biochemical, molecular biologic, and cell culture techniques, and require a close cooperation between clinicians and basic scientists. Recent findings support the notion of a generalized disorder of elastic microfibrils.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. B. Ritch, New York Eye and Ear Infirmary, New York, USA

Dr. J. Stürmer, Augenklinik der Universität Zürich, Schweiz

Dr. L. Sakai, Shriners Hospital for Crippled Children, Portland, Oregon, USA

Dr. J. Rosenbloom, Department of Anatomy and Histology, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Prof. Dr. Z. Zagorski, Med. Akad. Lublin

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter / Principal Investigator PD. Dr. habil. U. Schlötzer-Schrehardt:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 539

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Schlötzer-Schrehardt U, von der Mark K, Sakai LY, Naumann GOH. Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. Invest Ophthalmol Vis Sci 38, 1997: 970-984

Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GOH. 15. Kapitel. Pseudoexfoliations-Syndrom: Morphologie und Komplikationen. In: Naumann GOH (Hrsg). Pathologie des Auges. Springer, Heidelberg 1997, pp 1373-1422

Naumann GOH, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M. Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist. Intraocular and systemic manifestations. Ophthalmology 1998; 105: 951-968

## Teilprojekt BII.1 "Mikrozirkulation von Retina und Papille bei Glaukomen"

Eine Reihe von Augenerkrankungen beruht auf Zirkulationsstörungen in der okulären Strombahn. Ziel unserer Bemühungen war es, die Durchblutung der einzelnen Anteile des Auges mittels nicht-invasiver Methoden zu quantifizieren. Methodisch wurde die Doppler-Sonographie der A.carotis, A.ophthalmica, A.centralis und Vena centralis retinae, eine kontinuierliche Augeninnendruck-Messung mit Aufzeichnung, die Laser Doppler Flowmetrie von Retina, N.opticus und Choroidea und die Scanning Laser Doppler Flowmetrie von Retina und Papille verwandt. Hinzukam die Messung der retinalen bzw. choroidalen Zirkulation während Provokation mittels Kälte oder Flickerlicht. Wir erfanden ein neues Meßsystems zur topographischen Darstellung der kapillären Netzhautzirkulation mittels Laserlicht ("Scanning Laser Doppler Flowmetrie"), fanden einen geschwindigkeitsunabhängigen Gefäßparameter zur Beurteilung der Gefäßwandelastizität und ein Meßsystem zur Bestimmung des venösen Durchflußwiderstandes im Bereich der Lamina cribrosa der V.centralis retinae. Wir konnten zeigen, dass Glaukome assoziiert sind mit einer verringerten Durchblutung in arteriellen und venösen Gefäßen sowie in den retinalen Kapillaren. Der Abfall des Blutflusses korreliert mit der glaukomatös bedingten Verminderung der visuellen Funktionen (Gesichtsfeld, Elektroretinogramm). Patienten mit Normaldruckglaukomen zeigten eine signifikant verstärkte Gefäßreaktion in der A.ophthalmica bei Kältereiz im Sinne einer überschießenden Gefäßwandreagilibität. Im Gegensatz zu gesunden Augen, die bei Flickerlicht durch neuronale NO-freisetzung eine Erhöhung der Netzhautdurchblutung um ca 50% aufweisen, zeigten Glaukomaugen keinerlei Erhöhung der retinalen Durchblutung bei Flicker, was auf eine mikrozirkulatorische Regulationsstörung hinweisen könnte.

## Project BII.1: "Microcirculation of retina and optic disc in glaucoma"

Several diseases of the eye are caused by alterations of the ocular circulation. The purpose of our lab was to quantify non-invasively blood flow in different parts of the eye. By means of Doppler sonography the blood velocity of several vessels was estimated, by single point Laser Doppler Flowmetry and Scanning Laser Doppler Flowmetry. Choroidal and retinal blood flow was also estimated during provocation with flickering light and coldness. We invented a new method for topographic assessment of the retinal capillary circulation ("Scanning Laser Doppler Flowmetry), found a velocity-independent parameter for the elasticity of ocular vessels and a device to evaluate the vascular resistance of the central retinal vein in the lamina cribrosa. We found, that glaucoma is associated with a decreased blood flow in many vessels. The decrease in blood flow was correlated with the decrease in visual function. Patients with normal tension glaucoma showed an increased stiffness of the ophthalmic artery wall during provocation with coldness. In contrast to normals showing an increase of retinal blood flow of 50% during flicker light, no increase in retinal blood flow in glaucoma eyes was found. This may indicate that glaucoma is associated with a dysregulation of ocular blood flow.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. M. Michelson:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, SFB-539

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

European Patent: Michelson Georg, Zinser Gerhard, Schmauß Bernhard: "Verfahren und Gerät zur Messung der Fließgeschwindigkeit, insbesondere des Blutes". 1.6.94, European Patent No 94108430.3-Michelson G, Schmauss B, Langhans MJ, Harazny J, Groh MJM. Principle, Validity, and Reliability of Scanning Laser Doppler Flowmetry. J Glaucoma 1996; 5: 99-105

Michelson G, Harazny J. Relationship between oocular pulse pressures and retinal vessel velocities. Ophthalmology 1997;104:664-671

Langhans M, Michelson G, Groh MJM. The effect of breathing 100% oxygen on retinal and optic nerve head capillary blood flow in smokers and non-smokers. British J Ophthalmol 1997, 81:365-369

## Lichtschäden an Kulturen von Linsenepithel u.a. Zellen und Schutzfaktoren

Die Auswertung der Ergebnisse erbringt den Vorschlag zu Gaben von Vit. C und E und evtl. von Katalase (**Prof. Dr. U. Mayer**). Eine weitere Folgerung besteht in der Verwendung eines Augenspiegels mit Restlichtverstärkung.Beim Bau des Augenspiegels errichtete **Herr Heller** eine Zusammenarbeit mit Herrn **Prof. Dr.-Ing. Hans Brand**, Vorstand am Institut für Elektrotechnik. Bei der Bildgebung besteht eine Zusammenarbeit mit Herrn **Prof. Dr. rer. nat. Donat-P.-Häder**, Institut für Botanik und pharmazeutische Biologie. In der Bildgebung findet eine dort verfügbare Technik zur Darstellung des Augenhintergrundes Verwendung.

## Light toxicity in culture of lens epithelial and other cells and protective substances

The results are encouraging to administer Vitamine C and E and eventually catalase (**Prof. Dr. U. Mayer**). Another consequence was the construction of an ophthalmoscope with microchannel light amplification. This ophthalmoscope was constructed in collaboration with **Prof. Dr.-Ing. Hans Brand**, Head of the Institute of Electrotechniques of our University. In the elaboration of these images we collaborate with Professor **Dr. rer nat. D.-P. Häder**, Head of the Dept. of Botany and pharmaceutical Biology of our University.

**Finanzierung / Funding**

DARA

*Projektleiter/Principal Investigators Prof. U. Mayer, Prof. D-P Häder, Dr. M. Lebert:*
Förderperiode: 2 Jahre

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Heller FJ, Mayer UM, Fickenscher Th, Schmauß B: Ophthalmoscope with microchannel image intensifier tube. SPIE 1997, 2629:246-254

Mayer UM, Häder D, Blüthner, Richter P: Darstellung von gezüchtetem Linsenepithel mitAutofluoreszenz , beobachtet mit Bildverstärkung, 95 Tagung der DOG. Abstr., Ophthalmologe (Suppl.1)(1997):94-62

Mayer UM: Oxygen production by UV-A light? JERMOV Montpellier 1997. Abstr: Ophth.Res.(1997)(Suppl.1) 29:92 (1224)

## Augen im Kindes- und Frühgeborenenalter

Projektleiter/principal investigator: Prof. Dr. U. Mayer
In Zusammenarbeit mit Pädiatern wurde die Vorsorge-Untersuchungen U1-U9 mit dem Entwicklungsstand der Augen und des Sehens in Zusammenhang gebracht und entsprechende Richtungswerte und dazugehörige Untersuchungsmethoden aufgezeichnet.-Zur besseren Erfassung und zeitgerechten Behandlung der Frühgeborenen-Retinopathie entwickelten wir einen Frühgeborenenbogen, auf welchem das korrigierte Alter des Kindes mit dem aktuellen Datum unterlegt wurde und auf dem sich die Risiko- und Sicherheitsfaktoren der Kinder vermerkt fanden. Die komputergespeicherten Daten ließen sich anhand von 2 200 Kasuistiken auswerten und bestätigten die auf bestimmte kritische Zeiten gerichtete Untersuchung der Kinder unter Vermeidung unnötiger belastendenTermine. Die Menge der Bluttransfusionen wurde verringert; die Ophthalmoskopie erfolgte mit schwachem rötlichen Licht und die Kinder schliefen unter Himmelbetten oder anderem Lichtschutz. Die Zahl und die Schwere der Erkrankung ließ sich durch diese Maßnamhe wesentlich verringern.

## Ophthalmologic screening in children and premature infants

In collaboration with pediaticians were established the screening U1-U9 in correlation with the ophthalmological and visual development and showed up the corresponding age-related examination methods. - The timing of the screening of prematures was much easier by the use of a prospective card showing the corrected age of the baby, ist risk- and safty-factors and critical periods for retinal alterations. The volume of blood transfusions was reduced, in ophthamoscopy we used week slightly red light anf all babies had light protection. There occurred a significant reduction in incidence of ROP.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Mayer UM, Meythaler FH, Naumann GOH, Augenbeteiligung bei Phakomatosis Feuerstein-Schimmelpenning-Mims. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997; 210: 370-375

Grünewald SM, Mayer UM, Ausgangswerte zur Visusentwicklung von Säuglingen bei klinischer Anwendung der Teller Acuity Cards. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997: 210: 376-383

Mayer UM, Prognosis Card for Prematures. Proc of the Internat. Conference of Retinop. of Prematures. Kugler, Amsterdam/New York 1996: 43-46

Pfeiffer RA, Ulmer R, Rauch A, Trautmann U, Beinder E, Rupprecvht T, Mayer UM, Steinkirchner B, Wündisch GF: True fetal mosaicism of an isochromosome of the long arm of a chromosome 20: the dilemma persists. Prenatal Diagnosis 1997,17:1171-1175

## Vorsorge gegen mykotische Endophthalmitis

Projektleiter/pricncipal investigator: Prof.Dr.U.M.Mayer
In den letzten Jahren sahen wir glücklicherweise keine mykotische Endophthalmitis mehr. Die läßt sich bereits im Stadium der Netzhautinfiltrationen erkennen und behandeln. Anhand von 5700 konsiliarisch gesehenen Patienten im Jahr wurden Befunde dokumentiert und differentialdiagnostisch abgesichert. Dazu war die Zusammenarbeit mit Herrn **Prof. Hahn Prof.Dr. Barthels** (Innere Med.) und die Besprechung mit Mykologen notwendig (Paul-Ehrlich-Gesellschaft).

## Ophthalmologic screening against mycotic endophthalmitis

During the last five years there were no more patients with mycotic endophthalmitis to be seen. The treatment could be started already at the stage of retinal infiltration. Morphologic findings of 5700 patients per year were differentialdiagnostically discussed with the internists Prof. Hahn und Prof.Barthels and with mycologic experts found in Paul-Ehrlich-Gesellschaft, Sektion Mykologie

## Immunologische Transplantatreaktion nach perforierender Keratoplastik

1996 wurde im Rahmen des Programmes "Gesundheitsforschung 2000" des BMBF an der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ein Interdisziplinäres Klinisches Forschungszentrum (IZKF) unter dem Leitthema "Genese, Diagnose und Therapie von Entzündungsprozessen" etabliert. Im Rahmen dieses IZKF wurde von der Augenklinik mit Poliklinik (**Prof. Michael Küchle, OA Dr. Berthold Seitz, Prof. Gottfried O.H. Naumann**) in Zusammenarbeit mit der Medizinschen Klinik III mit Poliklinik (**Priv.-Doz. Dr. Ralf Wassmuth**) und dem Institut für medizinische Statistik und Dokumentation (**Priv.-Doz. Dr. Peter Martus**) ein Teilprojekt begonnen, das sich mit der Früherkennung, Therapiemonitoring und Analyse von Risikofaktoren der Transplantatreaktion nach Corneatransplantation (Keratoplastik) befaßt.
Seit Februar 1997 werden an unserer Klinik Patienten mit Nicht-Hochrisiko-Keratoplastiken in eine prospektive Studie aufgenommen. Präoperativ und in einem definierten postoperativen Raster (6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate, etc.) werden neben der klinischen Untersuchung Hornhauttopographieanalyse, Laser-Tyndallometrie, Hornhautendothelzellzahlbestimmung und Hornhautpachymetrie durchgeführt, 10 ml Serum sowie perioperativ vom korneoskleralen Restring des Spenders gewonnene Segmente asserviert und für retrospektive serologische Untersuchungen eingefroren. Um die klinischen und serologischen Daten einheitlich und vollständig standardisiert zu erfassen, wurde ein relationales Datenbanksystems (MS Access) generiert. Bei der postoperativen Routinebehandlung werden zwei randomisierte Gruppen verglichen (lokale Steroidtropfen: Kurzzeitgruppe versus Langzeitgruppe), im Falle von Abstoßungen werden zwei Behandlungsprotokolle randomisiert verglichen (systemische Kortikosteroide: Bolusgruppe versus Ausschleichgruppe).

## Immunologic graft reaction after perforating keratoplasty

This project is part of the IZKF, University Erlangen-Nürnberg and is a cooperation between the Department of Ophthalmology (**Prof. Michael Küchle, OA Dr. Berthold Seitz, Prof. Gottfried O.H. Naumann**), the Department of Clinical **Immunology (Priv.-Doz. Dr. Ralf Wassmuth)**, and the Institute of Medical Statistics and Documentation (**Priv.-Doz. Dr. Peter Martus**). The purpose of this prospective study is to examine the non-high-risk- penetrating keratoplasty clinically, tyndallometrically and immunological-serologically in order to learn more about the pathogenesis, early symptoms and therapy monitoring of corneal graft rejection. Since february 1997, patients undergoing non-high-risk-PK have been enrolled in this prospective study. Examinations are done preoperatively and in well-defined postoperative gates (6 weeks, 3 months, 6 months, etc.) and include clinical assessments, corneal topography, laser-tyndallometry, corneal endothelial cell count and corneal pachymetry. Preoperatively as well as at each postoperative examination, 10 ml serum and perioperatively corneoscleral donor tissue are collected and frozen (-80°C) to allow immunological and serological examinations in case of graft rejection later. A relational data base (MS Access) guarantees complete and homogeneous standardised clinical and serological data. We randomised our patients with respect to duration of topical steroid therapy in standard situations (short-time vs. long-time) as well as for systemic steroid therapy (bolus group vs. tapering group) in case of a graft rejection in 2 treatment groups.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Pricinpal Investigator Prof. M. Küchle:*
Interdiziplinäres Zentrum für Klinische Forschung an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (Teilprojekt B 13)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Küchle M, Nguyen NX, Amann T, Schumacher S, Naumann GOH (1996). Tyndallometrie zur Therapiekontrolle nach perforierender Keratoplastik und bei Transplantatreaktion. Spektrum Augenheilkd, 10:47-52.

Langenbucher A, Kus MM, Seitz B, Küchle M (1997). Corneal endothelial cell density after penetrating keratoplasty: Intermediate-term storage vs. organ-cultured grafts. Ophthalmology Suppl, 104: 170.

Kus MM, Bülbül N, Langenbucher A, Seitz B, Küchle M (1997). Hornhaut-Endothlzelldichte nach nichtmechanischer perforierender Keratoplastik - Vergleich zwischen kurz- und lanzeitkonserviertem Spendergewebe. Ophthalmologe Suppl, 94:174.

Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Küchle M, Naumann GOH (1998). Immunologische Transplantatreaktion nach nichtmechanischer Hornhauttrepanation. Ophthalmologe 95:607-618.

## Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie orbitaler Erkankungen

Den Erkrankungen der Orbita liegen mannigfache Ursachen zugrunde: 1. Pathologische Prozesse. ausgehend vom Orbitainhalt (Bindegewebe, Muskeln, Gefäße und Nerven) und der knöchernen Orbita. 2. Traumatische Veränderungen. 3. Mißbildungssyndrome. 4. fortgeleitete krankhafte Veränderungen der Nasennebenhöhlen und angrenzenden Schädelgruben. Die betroffenen Patienten erfordern häufig eine enge interdisziplinäre Betreuung. Ziel dieser Studie, die von **Herrn Prof. Dr. L. Holbach, Frau Dr. G. Gusek** und **Herrn Prof. Dr. G.O.H. Naumann** betreut wird, ist die Vertiefung und Erweiterung der interdisziplinären Zusammenarbeit im Hinblick auf Diagnostik und Therapie.

## Diagnosis and management of orbital diseases - a multidisciplinary approach

Orbital diseases include 1. pathologic lesions of the orbital contents (connective tissue, muscles, vessels and nerves) and the bony orbit 2. acute trauma and chronic posttraumatic deformities 3. congenital deformities 4. invasive lesions originating in the sinuses and adjacent cranial fossae. Most patients require a multidisciplinary managememt. The goal of this study (**Prof. Dr. L. Holbach, Dr. G. Gusek** and **Prof. Dr. G.O.H. Naumann**) is to further improve the multidisciplinary approach in diagnosis and management.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. R. Fahlbusch, Neurochirugische Klinik mit Poliklinik, Prof. Dr. R.L. Font, Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, U.S.A.

Prof. Dr. W. Huk, Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik, Neuroradiologie

Prof. Dr. J.R. Kalden, Medizinische Klinik III mit Poliklinik

Prof. Dr. Th. Kirchner, Pathologisch-anatomisches Institut

Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Gesichtschirurgie

Prof. Dr. B. Neundörfer, Neurologische Klinik mit Poliklinik

Prof. Dr. W. Rascher, Klinik mit Poliklinik für Kinder und Jugendliche

Prof. Dr. R. Sauer, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

Prof. Dr. M.E. Wigand, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke

Prof. Dr. T. Kuwert, Institut und Poliklinik für Nuklearmedizin

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. L. Holbach:*
FAU-Haushalt

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Braun M, Holbach LM. (1996). Zystische Dermoide der Lider und Orbita. Klinische Differnetialdiagnose, chirurgische Behandlung und postoperativer Verlauf bei 34 Patienten zwischen 1991 und 1995. Ophthalmologe (Suppl) 1996;93:182

Budde WM, Schelp R, Holbach LM. (1996). Infrasakkale Tränenwegsstenose durch Knochenverdickungen des inneren Nasenskelettes bei tuberöser Sklerose. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997;210:169-171

HECKMANN JG, HOLBACH LM, HUK WJ, DRUSCHKY A, WIGAND ME,

NEUNDÖRFER B. (1998) Unifocal eosinophilic granuloma of the superotemporal orbital bone in an adult. Neuroophthalmology 1998;19.49-52

HOLBACH LM, HECKMANN JG, DÖBIG C (1998). Langerhans cell histiocytosis of the orbit. Diagnosis, management and follow-up in a child and adult. European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. Budapest, Hungary, October 1-3, 1998

Holbach LM, Apple DJ, Naumann GOH (1997) Lider, Tränenapparat und Orbita. In: Naumann GOH, Pathologie des Auges. 2. Auflage. Heidelberg-New York. Springer Verlag 1997; Seiten 1423-1449

JÜNEMANN A, HOLBACH LM (1998). Giant epithelial inclusion cyst of the anophthalmic orbit 50 years after enucleation without orbital implant. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997;210:169-171

MARDIN CY, WOLF S, BÖSWALD M, MAYER U (1995). Akute bilaterale Amaurose bei Sphenoidalempyem durch Streptococcus pneumoniae. Klin Monatsbl Augenheilkd 1995;207:381-383

## Gefriermikroskopisch-kontrollierte Exzision periokulärer Basaliome und plastische Rekonstruktion - Indikationen, Methoden und Ergebnisse

Basaliome sind die häufigsten Neoplasien mit malignen Eigenschaften. Im Lidbereich führt ihre inadäquate Behandlung zu schwerwiegenden Rezidiven. Ziel dieser Studie, die von **Prof. Dr. Holbach, Dr. Jünemann** und **cand. med. S. Muhammad** betreut wird, ist die langfristige Auswertung der Operationsergebnisse nach gefriermikroskopisch kontrollierter Basaliomexzision und plastischer Defektrekonstruktion in einer operativen Sitzung bezüglich Rezidivfreiheit und durchgeführter plastisch-rekonstruktiver Maßnahmen.

## Surgical management of periocular basal cell carcinoma using frozen section control and plastic reconstruction- indications, methods and results

Basal cell carcinoma is the most common malignant neoplasm. Recurrences in the eyelid region may have important functional and cosmetic sequelae. The aim of this study is the long-term evaluation of surgical results following intraoperative frozen section control and immediate plastic repair regarding recurrence rates and adequacy of reconstructive techniques.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. R.L. Font, Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, U.S.A., Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Prof. Dr. M.E. Wigand, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkranke

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. L. Holbach:*
FAU-Haushalt

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Holbach LM, Apple DJ, Naumann GOH. (1997). Lider, Tränenapparat, Orbita. In: Naumann GOH. Pathologie des Auges. 2. Auflage. Heidelberg-New York. Springer-Verlag 1997; Seite 1423-1449

Holbach LM, Muhammad S, Jünemann A (1998). Surgical management of periocular basal cell carcinoma using frozen section control and immediate plastic reconstrction - indications and methods. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998;213:278-283

HOLBACH LM, MUHAMMAD S, JÜNEMANN A, LANGENBUCHER A (1998) Gefriermikroskopisch kontrollierte Exzision von Lid-Basaliomen und plastische Rekonstruktion in einer Sitzung - Indikationen und Methoden bei 106 Patienten. Ophthalmologe (Suppl) 1997;94:62

## Diagnostik und chirurgische Therapie epibulbärer Prozesse

Neben der Ausarbeitung morphologisch-biomikroskopischer und histologischer Kriterien epibulbärer Prozesse sollen anhand von Langzeitstudien die Therapierfolge nach Exzison und plastischer Rekonstruktion untersucht werden (**Prof. Dr. L. Holbach, Prof. Dr. G.O.H. Naumann**)

## Diagnosis and surgical management of epibulbar lesions

The purpose of this study is to establish correlations between morphologic, biomicroscopic and histologic criteria and the long-term results of surgical excision and plastic reconstruction (**Prof. Dr. L. Holbach, Prof. Dr. G.O.H. Naumann**).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. R.L. Font, Cullen Eye Institute, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, U.S.A.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. L. Holbach:*
FAU-Haushalt

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Asano N, Holbach LM.(1996). Pseudorheumatoide Knötchen der Augenlider (Granuloma anulare vom nodulären Typ). Klin Monatsbl Augenheilkd 1996;209:259-260

Braun M, Holbach LM, Naumann GOH. (1997). Korneale Lipofuszinose. Eine klinisch-pathologische Untersuchung an zehn Patienten. Klin Monatsbl Augenheilkd 1997;210:121-123

CURSIEFEN C, HOLBACH LM (1998). Molluscum contagiosum bei Immunsuppression mit Methotrexat: Multiple Dellwarzen der Lider. Klin Monatsbl Augenheilkd 1998; 212:123-124

Holbach LM, Lang GK, Font RL. (1996). Tuberculous keratoconjunctivitis as a presenting manifestation of systemic tuberculosis. Ophthalmic Practice (Canada) 1996;14;2:68-71

Holbach LM, Hinzpeter EN, Naumann GOH. (1997). Kornea und Sklera. In: Naumann GOH, Pathologie des Auges. 2. Auflage. Heidelberg-New York: Springer-Verlag 1997; Seite 507-692

Holbach LM, Apple DJ, Naumann GOH. (1997). Lider, Tränenapparat und Orbita. In: Naumann GOH, Pathologie des Auges. 2. Auflage. Heidelberg-New York. Springer-Verlag 1997; Seite 1423-1449

HOLBACH LM, ASANO N, NAUMANN GOH (1998). Infection of the corneal endothelium in herpes simplex keratitis. Am J Ophthalmol 1998;126:592-594

## Funktionelle Ergebnisse bei Störungen optischer Medien vor dem 7. Lebensjahr.

Bei dem Projekt geht es um die Erforschung funktioneller Ergebnisse bei bilateralen, unilateralen, traumatischen Katarakten und HKL-Implantationen, bei CHED (congenitale hereditäre Endotheldystrophie), Aniridie, Sklerokornea, Peters'sche Anomalie, Rieger'sche Anomalie Axenfeld Syndrom. und Buphthalmus (**Frau Dr. G. Gusek-Schneider, Prof. G.O.H. Naumann**).

## Functional results of disorders of the optic media before age of 7

The project investigates functional results in unilateral and bilateral cataracts, traumatic cataracts in early childhood, aniridia, sclerocornea, Peters' anomaly, Rieger's anaomaly and Axenfeld's anomaly (**Dr. G. Gusek-Schneider, Prof. G.O.H. Naumann**).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Dr. G. Gusek-Schneider*FAU-Haushalt

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Gusek-Schneider, GCh, Küchle M, Naumann GOH.: Funktionelle Ergebnisse der Hinterkammerlinsenimplantation bei Kindern unter 7 Jahren. Abstrakt: Klin Monatsbl Augenheilkd 1998 (Suppl.); 213: 10

## Nichtmechanische Trepanation mittels 193 nm Excimerlaser bzw. 2,94 m Erbium: YAG Laser entlang von Masken bei der Hornhauttransplantation

Die Hornhautverpflanzung ist die weltweit am häufigsten durchgeführte Transplantation. Die bisher übliche mechanische Schnittführung (Trepanation) hat vor allem optische Nachteile.
Seit 1986 wurde in einem vom BMFT geförderten Projekt ein **193 nm Excimerlaser** (Arbeitsgruppe **OA Dr. Berthold Seitz, Dipl.-Ing. Dr. Achim Langenbucher, Prof. Dr. Gottfried O.H. Naumann**) entwickelt, mit dem die nichtmechanische Trepanation seit 06/1989 an bisher mehr als 700 Patienten erfolgreich durchgeführt wurde. Heute wird der 193 nm Laserstrahl zusammen mit einem Zielstrahl auf die Hornhaut gespiegelt und unter koaxialer Sicht entlang der Kante einer Metallmaske über die Hornhautoberfläche bewegt. Dadurch wird ein präziser Schnitt mit scharfen Kanten gewährleistet. Eine runde Maske mit Erlanger "Orientierungszähnchen und -kerben" wurde von unserer Arbeitsgruppe eingeführt, um die exakte symmetrische unter Vermeidung einer "horizontalen Torsion" zu gewährleisten. Derzeit wird daran gearbeitet, durch das Einfügen von pachymetrischen Daten eine computergesteuerte Strahlführung zu erreichen, die eine an die ungleichmäßige Hornhautdicke angepaßte Führungsgeschwin-

digkeit und damit Ablationstiefe ermöglicht. Einer weiteren Anwendung und Verbreitung dieses nichtmechanischen Trepanationsansatzes stehen die Eigenschaften des bislang verwendeten Excimerlasers entgegen: Größe des Gerätes, Unhandlichkeit, hoher Zeitaufwand und vor allem hohe Anschaffungs- und Unterhaltskosten.
Eine wesentliche Innovation stellt **der Erbium:YAG-Festkörperlaser** dar (Arbeitsgruppe **Prof. Dr. Michael Küchle, OA Dr. Berthold Seitz, Dipl.- Ing. Dr. Achim Langenbucher, Prof. Dr. Gottfried O.H. Naumann**. Entsprechend hat das vorliegende Forschungsprojekt zum Ziel, die technischen Voraussetzungen für den Einsatz eines Festkörperlasers im Infrarot-Bereich als Alternative zum Excimer-Laser im Ultraviolett-Bereich für die Hornhauttransplantation zu schaffen. Es werden thermische und mechanische Effekte sowie Strahlenschäden des Erbium:YAG-Lasers im Vergleich mit dem Excimer Laser in vitro am Tierauge analysiert. Weiterhin wird die Wundheilung nach Hornhauttransplantation an Kaninchenaugen mit Erbium:YAG-Lasertrepanation im Vergleich zur Excimer Lasertrepanation analysiert. Das laufende Projekt zielt auf Entwicklung und Erstellung eines Laser-Prototypen, der die nichtmechanische Trepanation am Menschen im Rahmen der Hornhautverpflanzung zuverlässig ermöglicht. Das zu behandelnde Auge sowie die Strahlführungsoptik müssen mechanisch in einem festen Zusammenhang stehen. Dies soll durch den Einsatz eines Eye-Tracking-Systems realisiert werden, durch das Bewegungen des Auges (Mikro- und Makrosaccaden) über ein Vision-System erkannt werden und das Scannersystem diesen Offset kompensiert und nachregelt. Die Entwicklung dieses Nachführsystems ist abgeschlossen.

## Nonmechanical trephination of the cornea with 193-nm excimer laser and 2.94-m Erbium:YAG laser along aperture masks in penetrating keratoplasty

Worldwide, corneal transplantation is the most frequent type of tissue transplantation. Due to tissue deformation, the mechanical cutting procedure has mainly optical disadvantages.
Granted by BMFT, since 1986 we developed an **193 nm excimer laser** to clinical applicability (**OA Dr. Berthold Seitz, Dipl.-Ing. Dr. Achim Langenbucher, Prof. Dr. Gottfried O.H. Naumann**) and used it since 06/1989 for nonmechanical trephination along metal masks successfully in more than 500 patients up to now. Today the 193nm laser spot is reflected onto the cornea and the tissue is cut almost parallel to the optical axis along the edge of a metal mask. A circular round mask with "oprientation teeth /-notches" has been introduced to gurantee a symmetric positioning to minimize "horizontal torsion" of the graft in the recipient bed. At this time we are working on a computer-based beam control in which pachymetric data about the corneal thickness at the trephination edge can be entered. Thus, trephination speed can be adjusted to achieve a more homogeneous residual corneal thickness within the entire circumference of the cut. At this time, a wide-spread application and distribution of this nonmechanical trephination technology is opposed by the size of the excimer laser, the cumbersome handling, the time-consuming procedure and the high costs of acquisition and maintainance.
An innovative research field has been opened with the **Erbium:YAG solid state laser (Prof. Dr. Michael Küchle, OA Dr. Berthold Seitz, Dipl.-Ing. Dr. Achim Langenbucher, Prof. Dr. Gottfried O.H. Naumann)**. The purpose of this activities is to develop this infrared laser to clinical applicability without loosing the significant advantages of the UV laser. Thermal and mechanical effects are investigated in vitro using pig eyes and in vivo using rabbit eyes. Wound healing after penetrating keratoplasty in the rabbit model will be compared to the well-known time course after excimer laser trephination. An eye tracking system is helpful to compensate for micro- and macrosaccadic eye movements. A suitable adaptation of the laser beam to an operating microscope (OPMI MDU, Zeiss) for real-time visualization of the trephination to the surgeon will be investigated and realized.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal InvestigatorOA Dr. B. Seitz (Excimerlaser), Prof. M. Küchle (Erbium:YAG Laser):*
Bayerische Forschungsstiftung (Fördernummer 229/97)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Langenbucher A, Seitz B, Kus MM, Steffen P, Naumann GOH: Fourieranalyse als mathematisches Modell zur Auswertung und Darstellung von postoperativen Hornhauttopographiedaten nach nichtmechanischer perforierender Keratoplastik. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 210:197-206

Vilchis E, Seitz B, Langenbucher A, Küchle M, Kus MM, Naumann GOH: Limbusparallele Keratotomien mit Kompressionsnähten zur Behandlung des hohen Astigmatismus nach perforierender Keratoplastik: Eine vektoranalytische und topographische Studie. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211:152-159

Meiller R, Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Gründler A, Naumann GOH: Decentration of mechanical and nonmechanical donor trephination in penetrating keratoplasty. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38(4):S860

Seitz B, Küchle M, Behrens A, Langenbucher A, Kus MM, Amann T, Weimel E, Naumann GOH: Donor and recipient shrinkage after circular nonmechanical erbium:YAG laser trephination for penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Res* 1997; 29(Suppl.1):82

Behrens A, Küchle M, Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Amann T, SChlötzer-Schrehardt U, Rummelt C, Naumann GOH: Stromal thermal effects induced by nonmechanical (2.94-m) erbium:YAG laser corneal trephination. *Arch Ophthalmol* 1998; 116:1342-1348

## Skleraeindellung versus Primäre Vitrektomie bei Rhegmatogener Netzhautablösung (SPR - Studie)
## Europäische multizentrische klinische Studie unter Schirmherrschaft der "Deutschen Retinologischen Gesellschaft"

Die rhegmatogene Amotio retinae (Netzhautablösung) kann prinzipiell durch zwei chirurgische Verfahren therapiert werden. Durch ein eindellendes Verfahren von außen, von der Episklera aus wird durch eine Cerclage oder Plomben die Glaskörperbasis entlastet und dadurch der Zug des Glaskörpers an der Retina vermindert und durch eine Pars plana-Vitrektomie von innen, wobei der Glaskörper entfernt und auf diese Weise die Netzhauttraktion beseitigt wird. Ziel dieser von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Studie ist die Frage, welches der beiden voll etablierten Verfahren bei einer rhegmatogenen Amotio retinae als Therapieform erster Wahl anzusehen ist. Ausgewählt wurden im Rahmen dieser Studie in der Bundesrepublik Deutschland 16 und weitere 6 europäische retinologische Zentren. An der Augenklinik mit Poliklinik Erlangen-Nürnberg wurden die erfahrensten Vitreoretinologen Herr Prof. Dr. Jonas und Herr OA Dr. Knorr mit der operativen Versorgung der nach entsprechenden Ein- und Ausschlußkriterien ausgewählten Patienten und mit der Durchführung der Studie betraut.

## Scleral Buckling versus Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment (SPR-Study)
## European Multicentre Clinical Trial Under the Auspices of the "German Retinological Society"

The rhegmatogenous retinal detachment can principally be treated by two surgical techniques. If a buckling procedure is used from the outside the vitreous base is relieved by an encircling band or buckles and the traction of the vitreous body to the retina is consequently reduced. A second method is a pars plana vitrectomy from the inside. The vitreous body is removed and as a result of this the retinal traction disappears. The aim of this study funded by the German Research Foundation is to answer the question which one of the two fully established versions is primarily important in rhegmatogenous retinal detachment. 16 retinal centers in Germany and 6 further centers in Europe were chosen for this study. Prof. Dr. Jonas and Dr. Knorr (senior staff members), the most experienced vitreal surgeons of the Department of Ophthalmology of the University of Erlangen-Nürnberg, were selected for the surgical treatment of the carefully chosen patients as well as for carrying out the study.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator OA Dr. HLJ Knorr:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Habilitationen**

Priv. Doz. Dr. med. Volker Rummelt: Zur prognostischen Bedeutung der tumoreigenen Gefäßarchitektur in Melanozytären Tumoren des Ziliarkörpers und der Aderhaut. Antrittsvorlesung: 28.02.1996

Priv. Doz. Dr. rer nat Ursula Schlötzer-Schrehardt: Pseudoexfoliations-Syndrom: Untersuchungen zur Histopathologie und Pathogenese eines neuen systemischen Prozesses der extrazellulären Matrix. Antrittsvorlesung 15.07.98

Dr. med. Berthold Seitz: Kurative nichtmechanische Chirurgie der Kornea. Antrittsvorlesung 22.02.1999

**Dissertationen / Doctorate theses**

Axmacher Kirsten: Prognostische Faktoren maligner Melanome der Konjunktiva (1980-1996)

Baumgart Ulrike: Catalase und Superoxyddismutase als Lichtschutzfaktoren.

Beckh, Ulrike: Vergleich von Trabekulektomie im primären Offenwinkelglaukom und sekundärem Offenwinkelglaukom bei Pseudoexfoliations-Syndrom

Beer N: Hinterkammerlinsen-Implantation

Braun, Ulrike: Diffuse maligne Melanome der vorderen Uvea. Eine retrospektive klinisch-histopathologische Studie über 39 Patienten (1980-1996)

Buckel W: Aniridie, Sklerokornea, Peters'sche Anomalie, Rieger'sche Anomalie und Axenfeld Syndrom.

Doagouishalkouhi, Mohammed Reza: Amblyopie, Refraktionsanaomalien und Strabismus bei kongenitaler Ptosis im Kindesalter (unter 7 Jahre). Eine Patientendarstellung.

Fischer, S.: Schnittkantenqualität und Astigmatismus nach nicht-mechanischer und mechanischer perforierender Keratoplastik

Flach U: Bilaterale Katarakte

Funk Ursula: Einfluß einer präoperativen Strahlentherapie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Enukleation von Patienten mit intraokularen malignen Melanomen. Eine retrospektive klinisch-histopathologische Studie über 105 Patienten

Gonzales-Cortés Jesus: Augeninnendruckabhängiger Verlust von neuroretinalem Randsaum bei Normaldruckglaukomen

Heller, Franz-Josef: Ophthalmoskop mit Restlichtverstärkerröhre

Huck AM: Unilaterale Katarakte

Kling, Florence: Korrelation zwischen Form und Größe der Papilla nervi optici, Hornhautastigmatismus und Amblyopie.

Klotz, Bartholomäus: Bestehen Korrelation zwischen der Morphologie von gezüchteten menschlichen Linsenepithelzellen und der ursprünglichen Katarakt-Form des Patienten?

Langshans M.: Mikrozirkulation in der juxtapapillären Retina und im neuroretinalen Randsaum bei chronischem Offenwinkelglaukom.

Müller E.: Reproduzierbarkeit und Validität eines neuen automatisierten Verfahrens der Hornhautendothelmorphometrie und dessen Anwendung zur quantitativen und qualitativen Analyse der Keratopathie bei Pseudoexfoliations-Syndrom.

Müller Yvonne: Vom Schutz der Vitamin C und E gegen Strahlenschäden durch Blaulicht an Linsenepithelkulturen.

Ropers, Jürgen: Wirksamkeit von Vitamin C- und Vitamin E-Zusatz als Schutz vor Strahlenschäden, verursacht durch blaues Licht der Wellenlänge 450 - 460 nm am Beispiel der Catalaseaktivität von bovinem Linsen- und Glaskörper-Gewebe.

Sauer Harald: Über die Lichtschutzwirkung der Katalase in homogenisiertem Linsengewebe und im Glaskörper durch Kantenfilter Perfalit 660.

Schnitzler, Eckbert: Über den Einfluß des Glukosegehaltes im Medium auf das Wachstum von bovinem Linsenepithel.

Vilchis-Cantú, Ernesto: Limbusparallele Keratotomien mit Kompressionsnähten zur Behandlung des hohen Astigmatismus nach perforierender Keratoplastik: Eine vektoranalytische und topographische Studie.

Wengler E.: Klinisch-histopathologische Untersuchung von 155 Hornhautulcera unter besonderer Berücksichtigung des Epithelverhaltens bei unterschiedlichen okulären und systemischen Vorerkrankungen mit deren Komplikationen, insbesondere der Epithelinvasion.

Weinfurthner U: Traumatische Katarakte

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Herrn Dipl.-Ing. Franz Heller
13.12.1997: "Eugen-Schreck-Promotionspreises": für seine Arbeit: "Augenspiegel mit Restlichtverstärkerröhre"

Prof. Dr. med. J.B. Jonas
Okt. 1997: Honor Award der American Academy of Ophthalmology in San Francisco
Gastprofessuren:
Universitäts-Augenklinik Valladolid, Spanien, 9.-11.12.1996; mit eingeladenen Referaten: Jonas JB: Evaluación de la papila y de la capa de fibras de nervo optico. Jonas JB: Atrofía del nervo optico. Jonas JB: Tipos de glaucoma. Jonas JB: Diagnostico de la hípertensión ocular.
Centre Hospitalier et Université, Universitäts-Augenklinik, Dijon/Frankreich, 4.-7.9.1997; mit eingeladenen Referaten: Jonas JB: Histomorphométrie et biomorphométrie du nerf optique. I. Results pour les eaux normales. Jonas JB: Histomorphométrie et biomorphométrie du nerf optique. II. Atrophie glaucomateux. Department of Ophthalmology and Eye Hospital, University of California San Diego UCSD: Jonas JB: Optic disc morphology 12.11-16.11.1997; mit eingeladenem Referat: Jonas JB: Clinical assessment of the optic nerve; 12.11.1997

Prof. Dr. med. M. Küchle
Invited Guest Lecturer and Honor Conference, XVII Congreso Chileno de Oftalmologia, Santiago/Chile

Prof. Dr. med. UM Mayer
1997: Aufnahme in die Paul Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie, Sektion für Antimykotische Chemotherapie

PD Dr. med. G. Michelson:
Sept. 1997: 17. Axenfeld-Preis der Klinischen Monatsblätter für Augenheilkunde

Prof. Dr. G.O.H. Naumann:
Februar 1996: Alcon Research Institute Award (ARIA) of Excellence 1996 über US$100,000 (gewählt durch eine 10-köpfige internationale Kommission).
29.03.1996: "Ehrenmedaille" der Medizinischen Akademie Lublin/Polen.
25.06.1996: Verleihung des Verdienstkreuzes 1. Klasse des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland (Federal Service Award First Class) durch den Bundespräsidenten Roman Herzog.
6.7.1996: Wahl zum Präsidenten des "European Board of Ophthalmology", Brüssel.
08.07.1996: 11. European Special Guest Lecture auf Einladung des "International Oxford Ophthalmological Congress (OOC)", Oxford/GB.
August 1996: Ehrenmitgliedschaft der Ungarischen Ophthalmologischen Gesellschaft, Budapest/Ungarn.
27.10.1996: Als Repräsentat der Academia Ophthalmologica Internationalis (AOI) Eröffnung der 100 Jahr-Feier der American Academy of Ophthalmology mit der AOI Special Guest Lecture: Pseudoexfoliation-Syndrome for the Comprehensive Ophthalmologist: Systemic and Intraocular Manifestation, Chicago/USA.
1997: Editorial Board of the "Japanese Journal of Ophthalmology".
24.-28.3.1997: "Visiting Professor" am King Khaled Eye Specialist Hospital, King Saud University, Riyadh/Saudia Arabia.
Dezember 1997: Bronze Medaille der Universität Helsinki/Finnland.
23.06.98: Definitive Wahl zum Präsidenten (1998-2002) der International Federation Ophthalmological Societies (IFOS) und seines Executiv Kommittees des International Councils of Ophthalmology, damit ex officio Vize-Präsident der International Agency for the Prevention of Blindness (JAPB).
20.08.98: "Guest of Honor", The John Chang Sr. Memorial Lecture, The Chinese University of Hong Kong, Kowloon, Hong Kong.
26.08.98: "State of the Art-Lecture", "The First Global Chinese Ophthalmic Congress", Beiing/China.
15.11.98: Mitglied des Alcon Research Instituts Scientific Advisory Committee 1999-2004.
04.01.99 Wahl zum "Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina".

Frau Dr. N.X. Nguyen:
13.12.1997: "Hermann-Meythaler-Kollegenpreis".

Herrn Dr. KI. Papastathopoulos:
13.12.1997: "Bruno-Fleischer-Forschungspreises": für seine Arbeiten über "die Bedeutung fokaler Arterienverengungen retinaler Gefäße bei der Entstehung glaukomatöser Optikusatrophien".

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Holbach LM, Naumann GOH. (Secretaries for the Scientific Program). European University Professors of Ophthalmology - Courses (EUPO): Cornea, Conjunctiva, Lid, Orbit and Lacrimal System within the Xith Congressof the European Society of Ophthalmology, Budapest/Ungarn, 1.-3.6.1997

Fortbildungsveranstaltungen:

Jonas JB (1996): Ophthalmoscopic evaluation of the optic disc and retinal nerve fiber layer. Instruction Course at the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, Chicago, 27-31.10.1996 (Kurs)

Naumann GOH, Jonas JB (1997): Differentialdiagnose der Glaukome. Essener Fortbildung für Augenärzte (EFA), 3.2.1997; 15.15-17.00h (Kurs)

Jonas JB, Stürmer J, Burk ROW (1997): Morphologie der glaukomatösen Optikusatrophie. Essener Fortbildung für Augenärzte (EFA), 3.2.1997; 13.15-15.00h (Kurs)

Jonas JB: Biomorphometry and Histomorphometry of the Optic Nerve. Course. XIth Congress of the European Society of Ophthalmology, Budapest 1.-5.6.1997

Jonas JB: Ophthalmoscopic evaluation of the optic disc and retinal nerve fiber layer. Instruction Course at the Annual Meeting of the American Academy of Ophthalmology, San Francsivo, 26.-29.10.1997 (Kurs)

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Elektronenmikroskop (Leo-Zeiss, EM 906)

193 nm Excimerlaser (MEL 60, Aesulap-Meditec)

# Neurologische Klinik mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Neurologie

## Neurological Department and Policlinic
## Chair for Neurology

**Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-34563**
**Fax: ++499131/85-36597**
**E-Mail: bernhard.neundoerfer@neuro.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr. med. Josef Heckmann**
**Tel.: ++499131/85-34373**
**Fax: ++499131/85-34457**
**E-Mail: josef.heckmann@neuro.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Neundörfer, Bernhard, Prof. Dr. med.<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | | bernhard.neundoerfer | 34564 |
| Hilz, Max-Josef | Prof. Dr. med. | max.hilz | 34444 |
| Lang, Christoph | Prof. Dr. med. | christoph.lang | 34339 |
| Stefan, Hermann | Prof. Dr. med. | stefan | 34541 |
| Erbguth, Frank | Prof. Dr. med. | frank.erbguth | 32187 |
| Heuß, Dieter | Priv. Doz. Dr. med. | dieter.heuss | 34310 |
| Lang, Eberhard | Priv. Doz. Dr. med. | eberhard.lang | 34306 |

### Forschungsschwerpunkte

- Epilepsie
- Intensivmedizin
- Degenerative Hirnerkrankungen/Bewegungsstörungen
- Schlaganfall
- Schmerz
- Autonomes Nervensystem
- Neuromuskuläre Erkrankungen

### Research Focus

- Epilepsy
- Intensive care medicine
- Degenerative brain diseases/movement disorders
- Stroke
- Pain
- Autonomic nervous system
- Neuromuscular diseases

## 1. Zentrum Epilepsie Erlangen (ZEE) / Epilepsy Center Erlangen

**Forschungsschwerpunkte**
Epilepsie: Verfahrensfortschritte in Diagnostik medikamentöser und operativer Therapie -Ätiopathogenese - Magnetoenzephalographie - Verlauf - Telemedizin - Dokumentation - Prognose und Neurobiologie

**Research Focus**
Epilepsy: Innovation regarding diagnosis, drug therapy and surgical therapy - etiology-classification - magnetoencephalography - course - telemedicine - documentation - prognosis and neurobiology.

**Forschungsbereiche / Kurzbeschreibung**
Das ZEE gehört als **Grad-IV-Zentrum zur höchsten Versorgungsstufe** für Anfallskranke. Um die vielschichtigen Abläufe zu optimieren, wurde ein **Modellprogramm für Epilepsiezentren** in Deutschland entwickelt (1). Wichtige Forschungsziele betreffen die Weiterentwicklung der nicht-invasiven **Lokalisationsdiagnostik** mit Hilfe der hochauflösenden, funktionellen Magnetoresonanztomographie und **Magnetoenzephalographie**, quantitativer EEG-Analysen und iktualer SPECT- und PET-Registrierungen (2, 3). (Zusammenarbeit mit Neuroradiologie, Nuklearmedizin und Siemens UB MED). Die Untersuchung des bei epilepsiechirurgischen Eingriffen gewonnenen epileptogenen Gewebes mit modernen **neurobiologischen** und molekulargenetischen Methoden, eröffnet vielversprechende Perspektiven für die klinisch experimentelle Forschung. Diese soll zum besseren Verständnis der Epileptogenese und Prognose beitragen (Zusammenarbeit mit Neuropathologie).
Aus Verlaufsuntersuchungen fokaler Epilepsien sollen Rückschlüsse auf Pharmakoresistenzmechanismen und somit auf innovative Ansätze der medikamentösen Epilepsietherapie gewonnen werden. Neue **epilepsiechirurgische** Verfahren kamen zum Einsatz; die **fokale Radiotherapie** wurde entwickelt. (Zusammenarbeit mit der Neurochirurgie und der Klinik für Strahlentherapie.)
Eine spezielle **EDV-Dokumentation** ermöglicht systematische Analysen (4). Ein **Telemedizin**-Projekt wurde 1998 initiiert

**Research Areas / Brief Description:**
As a **degree-four-center** ZEE provides the highest level of medical care for patients with therapy resistant seizures. A **model program for the management of epilepsy centers** was developed. Important research goals are further developments of non-invasive **preoperative localization diagnosis** with the help of high resolution functional magnetic-resonancetomography and **magnetoencephalography**, quantitative EEG-analysis and ictal SPECT- and PET-registrations. (Cooperation with neuroradiology and nuclear medicine.)
**Neurobiological** and molecular genetic methods allow the examination of epileptogenic tissue gained by surgery. This opens promising perspectives for experimental clinical research and will further the understanding of epileptogenesis.
Analyzing the course of focal epilepsies shall contribute to the recognition of pharmacoresistance mechanisms, **therapy and prognosis.** Innovative strategies for drug treatment of epilepsy with new substances, new **surgical procedures** and **focal radiotherapy** will be developed. (Cooperation with neurosurgery and department for radiotherapy.) A **telemedicine** project has been started 1998.

**Projektleiter / Principal Investigator** Prof. Dr. H. Stefan

**Kooperationen / Collaborations**
Montreal Neurological Institute (MNI)
Neurologische Klinik, Universität Rennes
National Hospital, London
Kings College, London
Universitätsklinik, Berlin
Universitätsklinik für Neurologie, Graz
Schweizerische Epilepsieklinik, Zürich
Aufbau des deutsch-chinesischen Epilepsiezentrums an der Universität Chengdu, Südwest-China.
Ehrenprofessur Universität Chengdu, Gastprofessur Neurologische Universitätsklinik Graz.

**Finanzierung / Funding**
Bundesministerium für Gesundheit (1), DFG (2), Bayerisches Staatsministerium für Unterricht, Kultur, Wissenschaft und Kunst (3), Volkswagen Stiftung (4).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**
Fink G. R., Pawlik G., Stefan H., Pietrzyk U., Wienhard K., Heiss W.-D. (1996). Temporal Lobe
Epilepsy: Evidence for Interictual Uncoupling of Blood Flow and Glucose Metabolism in Temporal Structures. *J. Neurol. Sci.* 137: 28-34.
Sekihara K., Abraham-Fuchs K.,Stefan H., Hellstrandt E. (1996). Supression of Background Brain Activity Influence in Localizing Epileptic Spike Sources from Biomagnetic Measurements. *Brain Topography*, 8 (Suppl.3) 323-328.
Stefan H. (1996). Epilepsien: Diagnose und Behandlung, *Chapman & Hall*, Weinheim
Stefan H. (1996). Use of Newer Diagnostic Techniques in Patient Management, in: E. Leppik ed., Rational Polypharmacy, *Elsevier Science B. V.* 199-209.
Hummel C., Stefan H. (1997). Magnetoencephalography. *Epilepsia* 38: 52-57.
Stefan H., Hummel C., Grabenbauer G., Müller R., Robeck S., Hoffmann W., Buchfelder M. (1998). Successful treatment of focal epilepsy by fractionated stereotactic radiotherapy. *Eur. Neurol.* 39:248-250.
Stefan H., Krämer G., Mamoli B. (1998). Challenge Epilepsy new Antiepileptic Drugs, *Blackville Science Verlag.*
Kasper B. Stefan H., Buchfelder M., Paulus W. (1999). Temporal Lope Microdysgeneses in Epilepsy versus Control Brains, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* in press.

## 2. Neurologische Intensivmedizin / Neurological Critical Care

Es wurden folgende Untersuchungen durchgeführt (Prof. Dr. F. Erbguth): (1) **"Critical-illness-neuropathy"** (Dr. A. Druschky, Dr. Heckmann in *Kooperation* mit dem Insitut für Biochemie, Prof. Dr. C.-M. Becker); (2) **Handhabung von Therapielimitierungen bei neurologischen Intensivpatienten** retrospektiv und prospektiv (cand.med.K.Klein); (3) **Schlaganfallversorgung in Krankenhäusern der Primärversorgung im Landkreis Erlangen-Höchstadt und angrenzenden Landkreisen** (cand.med. A.Garling); (4) Rolle der **Entlastungsdekompression bei raumfordernden Hirninfarkten** (zusammen mit der Neurochirurgischen Klinik); Entwicklung eines Protokolls für eine multizentrische prospektive Studie (*Kooperation* mit dem "North-American Consortium of Acute Brain Injury", Prof. Dr.Erbguth, Dr. Reinhardt; USA-Partner s.u.); (5) **Pathomechanismen der bakteriell-eitrigen Meningoenzephalitis beim Menschen** (Dr. Martin Winterholler in *Kooperationen* mit der Medizinischen Klinik III der FAU [Dr. Landgraf: Interleukine IL1, IL6, IL10, TNF-] und dem Institut für Klinische Mikrobiologie [Prof. Dr. Bogdahn, NO]); (6) **häusliche Langzeitbeatmung bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen** (Intensivstation in *Kooperation* mit dem "Neuromuskulären Zentrum"; Dr. Winterholler).
Ferner werden die unter der **Apnoetestung als Teil der Hirntoddiagnostik auftretenden kardiovaskulären, pH- und Blutgasänderungen** untersucht, um die physiologischen Vorgänge besser zu verstehen. Dazu wurde ein Verfahren entwickelt, das es gestattet, die Partialdrucke von Sauerstoff und Kohlendioxid weitestgehend unabhängig voneinander zu variieren und eine Hypoventilation zu vermeiden (Prof. Dr. C. Lang); durch gleichzeitiges transkutanes und intraarterielles Monitoring wird der Vorgang überwacht und der Zeitpunkt des Erreichens der vorgesehenen Werte exakter bestimmt. Es wird eine verbesserte Anwendungssicherheit erwartet.

The following studies were performed (Prof. Dr. F. Erbguth): (1) **"critical-illness-neuropathy"** (Dr. Druschky, Dr. Heckmann in *cooperation* with the Institute of Biochemics, Prof.Dr.C.-M.Becker); (2) evaluation of **"Use of Do-not-resuscitate-(DNR)-orders" in a neurological intensive care unit** (cand.med. Klein), (3) **situation of stroke treatment in surrounding regional hospitals** without neurological departments (cand.med. A.Garling); (4) the role of **decompressive surgery in space occupying middle cerebral artery infarction** (together with the Department of Neurosurgery). *Cooperation* with the "North-American Consortium of Acute Brain Injury", Prof. Dr.Erbguth, Dr. Reinhardt, USA-*cooperation* see appendix; (5) **pathomechanisms of the inflammatory response in human purulent meningoencephalitis"** (Dr. Martin Winterholler in collaboration with the Dept. of Immunology, Internal Medical Department III [Dr. Landgraf: Interleukines IL1, IL6, IL10, TNF-] and the Institute of Clinical Microbiology [Prof. Dr. Bogdahn, NO]; (6) **home ventilation for patients with severe neuromuscular diseases** (ICU in *cooperation* with the Center for Neuromuscular Diseases; Dr. Winterholler). Furthermore we assess the **cardiovascular, pH and blood gas changes resulting from apnea testing** as part of the assessment for brain death in order to better understand the physiological mechanisms. To this end we developed a procedure which allows to vary the partial pressures of oxygen and carbon dioxide largely independently of each other and to avoid hypoventilation (Prof. Dr. C. Lang). The whole process is being monitored by simultaneous transcutaneous or intraarterial monitoring. Using these devices the point can be determined when the required values are reached. As a result of this project an improvement of procedural safety is anticipated.

**Projektleiter / Principal investigator** Prof. Dr. E. Erbguth

**Kooperationen / Collaborations**

Alan Ropper M.D. (St. Elizabeths Hospital, Boston, Dept. of Neurology), USA

Daniel Hanley M.D. (Johns Hopkins University, Baltimore, Dept of Neurology), USA

Derk Krieger M.D. (University of Texas, Houston, Dept. of Neurology), USA

HD Hardemark MD (Centre of Clinical Neurosciences, University Hospital. Uppsala) Schweden

**Finanzierung / Funding**

JANSSEN-CILAG Research Foundation

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Erbguth F., Winterholler M., Reinhardt F., Roll K.H., Neundörfer B. (1996). Therapielimitierung "Keine Reanimation" bei neurologischen Intensivpatienten. Kriterien, Probleme und Einstellungen von Angehörigen, Ärzten und Pflegepersonal. *Akt Neurol* 23: 27.

Winterholler M., Landgraf S., Rösel T., Erbguth F., Claus D., Neundörfer B. (1996). Interleukin 10 and its relationship to other cytokines in human bacterial meningitis. *Neurology* 46: 316.

Winterholler M., Landgraf S., Rösel T., Erbguth F., Claus D., Neundörfer B. (1996). Interleukin 10 im Verhältnis zu proinflammatorischen Zytokinen bei purulenter Meningitis. *Akt Neurol* 23: 29.

Winterholler M., Schäfer D., Landgraf S., Erbguth F., Rösel T., Kumrey M., Claus D., Neundörfer B. (1996). Eicosanoids and the inflammatory response in bacterial meningitis. *Eur Neurol* 36: 27.

Winterholler M., Bockelbrink A., Claus D., Erbguth F., Borasio G.D., Schrank B., Pongratz D., Neundörfer B. (1996): Empfehlungen der bayerischen Muskelzentren in der DGM zur Langzeitbeatmung unter häuslichen Bedingungen (Heimbeatmung) bei neuromuskulären Erkrankungen. *Med Klinik*; Sonderheft 1: 27-29.

Erbguth F., Winterholler M., Reinhardt F., Druschky A., Neundörfer B. (1997). Use of Do-not-resuscitate-(DNR)-orders in a neurological intensive care unit. Guidelines, problems and attitudes of neurologists, nursing staff and families. *J Neurol* 244, Suppl. 3; 57.

Lang C. J. G. (1997) Blood pressure and heart rate changes during apnea testing with or without CO2 insufflation. *Intensive Care Med.* 23:903-907

Lang C. J. G. (1998) Apnea testing guided by continuous transacutaneous monitoring of PCO2. *Crit. Care Med.* 26:868-872

Lang, C.J.G.. Apnea testing by artificial $CO_2$ augmentation. *Neurology* 45 (1995) 966-969.

Winterholler M., Erbguth F., Rechlin T., Neundörfer B. (1997). Der Umgang mit Lebens- und Todeswünschen bei invasiv beatmeten ALS-Patienten. *Med Klin* 92, Suppl 1: 90-92

Winterholler M., Erbguth F., Hecht M., Neundörfer B. (1997). Medizinische und soziale Komplikationen bei der Heimbeatmung von ALS-Patienten. *Med. Genetik* 3: 456.

Schwab S., Erbguth F., Aschoff A., Oberk E., Spranger M., Hacke W. (1998). Paradoxe Herniation nach Entlastungstrepanation. *Nervenarzt* 69: 896-900.

Heckmann J.G., Erbguth F., Neundörfer B. (1998): Delayed postanoxic demyelination. *Neurology*, 51:1235-1236.

Reinhardt F., Erbguth F., Tomandl B., Huk W.J., Neundörfer B. (1998). Thrombolysis and decompressive surgery in ischemic brain infarction. *Neurol Psychiatry Brain Res* 5: 163-170.

Druschky A., Erbguth F., Strauss R., Helm G., Heckmann J., Neundörfer B. (1998) Central nervous system involvement in Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Eur Neurol* 40: 220-224.

**Projektleiter / Principal Investigator** Prof. Dr. Ch. Lang

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Deutsche Stiftung Organtransplantation, Johannes und Frieda Marohn-Stiftung

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Lang C.J.G. (1997). Blood pressure and heart rate changes during apnea testing with or without CO2

insufflation. *Intensive Care Med.* 23:903-907

Lang C.J.G. (1998). Apnea testing guided by continuous transacutaneous monitoring of PCO2. *Crit. Care Med.* 26:868-872.

Heckmann, J.G., Lang, C.J.G., Hauser, I., Neundörfer, B. Hirntoddiagnostik im Einzugsbereich der Neurologischen Universitätsklinik Erlangen von 1984 bis 1994. *DMW* 121 (1996) 1349-1353

Lang, C.J.G. Apnea testing by artificial CO2 augmentation. *Neurology* 45 (1995) 966-969

## 3. Degenerative Hirnerkrankungen - Bewegungsstörungen / Degenerative Brain Diseases -Movement Disorders

### 3.1 Demenzen/Dementias

Als Teil einer längerfristig angelegten Studie soll ein **neuropsychologisches Defizit-Screening** von Demenzen entwickelt werden, das es gestattet, mit hoher Sensitivität, Spezifität und prädiktiver Valenz Demenzen nach etablierten Kriterien (DSM-IV, ICD 10) ohne großen apparativen oder zeitlichen Aufwand zu erfassen. Dazu werden mittels einer kurzen Testbatterie entsprechende Funktionen erfaßt. Die Ergebnisse werden mit einer Fülle klinischer Daten und bekannten Demenztestverfahren (MMST, MDRS) in Beziehung gesetzt, um so Trennschärfe und diagnostische Aussagekraft bei hoher Ökonomie zu evaluieren und zu verbessern.

As part of a longer-lasting ongoing project a **neuropsychological screening for dementias** is to be developed. It is anticipated that it may detect with high sensitivity, specificity, and positive predictive value dementias of various types according to established criteria (DSM-IV, ICD 10) while avoiding large expenses of material and time. To this end a short test battery taxing various relevant functions is used. The results are correlated with clinical data and well-known tests for dementia (MMSE, MDRS) in order to evaluate and improve the distinction between demented and non-demented persons at low economic costs.

**Projektleiter / Principal Investigator Prof. Dr. Ch. Lang**

**Finanzierung / Funding**

Hirnliga e. V., Wilhelm-Sander-Stiftung

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Lang C., Bozikake-Leisch E., Spambalg M., Bartelsen P., Treig T. (1991). Psychometrische Sprachstudien bei Alzheimer-Demenz mit dem Aachener Aphasietest. *Nervenarzt* 62:621-628.

Lang C. J. G. (1992). Multiinfarkt- und Alzheimersche Demenz - differentialdiagnostische Probleme. *Acta histochemica* Suppl XLII:13-18.

Lang C. J. G. (1998). Differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurolog. Croat.* 47 Suppl 1:22-23.

### 3.2 Morbus Parkinson /Parkinson Disease

In Zusammenarbeit mit dem Pharmakologischen Institut der Universität werden Riechstörungen bei behandelten und unbehandelten Parkinsonpatienten durch **olfaktorisch evozierte Potentiale und Riechproben** (Riechstäbchen/sniffin' sticks) untersucht. Bisherige Ergebnisse weisen darauf hin, dass Hyp- oder Anosmien ein Frühsymptom der Erkrankung sind und nicht mit dem Erkrankungsstadium korrelieren. Durch klinischen Einsatz der Riechproben kann möglicherweise die Parkinsonsche Erkrankung früher diagnostiziert werden als bisher.

In collaboration with the pharmacological institute of the university olfactory disturbances in treated and untreated Parkinson patients are assessed using **olfactory evoked potentials and olfactory probes** (sniffin' sticks). Preliminary results disclosed that hyposmias and anosmias are an early sign of the disease and are not correlated with the disease stage. The clinical use of olfactory probes may allow earlier diagnosis of Parkinson's disease.

**Projektleiter / Principal Investigator Prof. Dr. Ch. Lang**

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Doty, Smell and Taste Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

**Finanzierung / Funding**

Private Stiftungsmittel

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Barz S., Hummel T., Pauli E., Majer M., Lang C. J. G., Kobal G. (1997). Chemosensory event-related potentials in response to trigeminal and olfactory stimulation in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 49:1424-1431.

## 3.3 Bewegungsstörungen und Botulinumtoxin / Movement disorders and botulinumtoxin treatment

Es erfolgten Untersuchungen (Prof. Dr. Erbguth) (1) zum **Langzeitverlauf dystoner Erkrankungen unter wiederholter Therapie mit Botulinumtoxin A;** (2) zu den **Veränderungen psychosozialer Variablen;** (3) **zur Verbreitung der DYT1-Mutation bei Patienten mit fokalen Dystonien** (*Kooperation.* Neurologische Universitätskliniken Rostock und Düsseldorf; Humangenetisches Institut der Universität Düsseldorf: Frau Dr. B. Leube); (4) prospektive Studie über die Wirksamkeit einer mittels Botulinumtoxin induzierten **protektiven Ptose auf Erkrankungen der Kornea** (K*ooperation* mit der Augenklinik der FAU, Dr. Gusek-Schneider); (5) Pilotstudie zur **Behandlung autonomer Störungen** (Hyperhidrose, erhöhte Drüsensekretion der Tränen- bzw. Speicheldrüsen) mit lokaler Applikation von Botulinumtoxin (*Kooperation* Dr. Birklein und Institut für Physiologie); (6) Etablierung eines **humanen in-vivo Testsystems zur Erfassung neutralisierender Antikörper gegen Botulinumtoxin A** nach wiederholten therapeutischen Injektionen.

We performed the following studies (Prof. Dr. F. Erbguth): (1) **long term follow-up of dystonia patients with repeated injections of botulinum toxin type A;** (2) **psychosocial patterns** and their changes; (3) **distribution of the DYT1-mutation** in patients with focal dystonia (*cooperation:* Neurological University Clinics Rostock and Düsseldorf; Institute of Human Genetics, University of Düsseldorf: Mrs. Dr. B. Leube); (4) **botulinum-toxin induced protective ptosis in corneal disease** (*cooperation:* Dept. of Ophthalmology; Dr. Gusek-Schneider); (5) pilot study on the possible **treatment of autonomic dysfunctions** (e.g. hyperhidrosis, hypersecretion of tears or saliva) with local botulinum-toxin; (6) development of a **human in-vivo test device for the detection of neutralizing antibodies against botulinum-toxin A** after repeated injections (cooperation Dr. Birklein and Institute of Physiology).

**Projektleiter / Principal Investigator** Prof. Dr. F. Erbguth

**Kooperationen / Collaborations**

Peter Hambleton (Public Health Laboratory Services, London), UK

**Finanzierung / Funding**

DFG (SFB 353)

Allergan-Research Foundation, Merz-Pharma, Ipsen-Pharma, Speywood-Pharma

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Erbguth F.J (1996). Historical note on the therapeutic use of botulinum toxin in neurological disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 60: 151.

Erbguth F., Claus D., Rechlin T., Neundörfer B. (1996). Follow-up of psychosocial functioning during long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin. *Mov Disord* 11 (Suppl.1): 228.

Erbguth F., Claus D. (1996). Botulinum-Toxin A zur lokalen Injektionstherapie bei Erkrankungen mit pathologisch gesteigerten Muskelkontraktionen. *Nervenheilkunde*, 15: 230-237.

Erbguth FJ (1996). Das Krankheitsbild der zervikalen Dystonie ("Torticollis spasmodicus"). Theorie und Forschung Bd. 447; Medizin Bd. 11; Roderer Verlag; Regensburg 1996; ISBN 3-89073-94-2.5

Gusek-Schneider G.C., Erbguth F. (1998). Protektive Ptosis durch Botulinumtoxin-A-Injektion bei Hornhautaffektionen. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 213: 15-22.

Leube B., Kessler K.R., Ferbert A., Ebke M., Schwendemann G., Erbguth F., Benecke R., Auburger G. (1999). Phenotypic variability of the DYT1 mutation in German dystonia patients. *Acta Neurol Scand* (i. Druck).

# 4. Schlaganfall/ Stroke

### 4. 1 Das Erlanger Schlaganfall Projekt / The Erlangen Stroke Project

Das **Erlanger Schlaganfall Projekt (ESPro)** ist das erste epidemiologische Schlaganfall-Register in Deutschland, das als ein regionales, bevölkerungs-basiertes Schlaganfall-Register konzipiert wurde. Ziel des **ESPro** ist, eine umfassende und kontinuierliche Gesundheitsberichterstattung zur "Volkskrankheit Schlaganfall" zu leisten und damit für Planungsbehörden sowie Kostenträger im Gesundheitswesen repräsentative Informationen zur Epidemiologie, Prognose und Versorgung innerhalb der deutschen Bevölkerung bereitzustellen.
Die Projektleitung des ESPro hat **Prof. Neundörfer**, der Projektablauf wird von **Dr. Kolominsky-Rabas** koordiniert. Im ESPro werden *alle fassbaren Schlaganfall-Fälle* eingeschlossen und in einem engmaschigen Verlaufsmonitoring über einen Gesamtzeitraum von 5 Jahren nachbeobachtet. Dadurch konnte das ESPro erstmalig für die Bundesrepublik repräsentative Daten zur Häufigkeit und Outcome nach Schlaganfall bereitstellen.

**The Erlangen Stroke Project** (ESPro) is the first community-based stroke register in Germany. The aim of ESPro is to provide representative data for the health planning authorities and health insurances in Germany on stroke outcome. The principal investigator is the head of the Dept. of Neurology, **Prof. Neundoerfer**, ESPro itself is managed by the research coordinator **Dr. Kolominsky-Rabas.** All stroke related multidisciplinary levels of stroke care in the study area are cooperating within the complex community-based research structure. The ESPro was able to publish first two-years data on epidemiology and outcome of stroke recently.

### 4.2 Forschungsunit Schlaganfall, Epidemiologie und Public Health / Unit for Stroke Research, Epidemiology and Public Health Medicine

Die **Forschungsunit Public Health** wird im Rahmen des nationalen Forschungsprogrammes Public Health vom BMBF gefördert. Zielsetzung der FU Public Health ist die Analyse von **Versorgungsprozessen** im Sinne von **Managed Care** bei der volkswirtschaftlich relevanten Erkrankung Schlaganfall **(Dr. Kolominsky-Rabas).** Auf europäischer Ebene werden umfangreiche Evaluationsinstrumente für den Pflege- und Versorgungsbedarf entwickelt und erprobt **(Dr. Heuschmann).**

Die FU ist die Koordinierungsstelle der Arbeitsgemeinschaft **Deutscher Schlaganfall Register (Sprecher: Dr. Kolominsky-Rabas)**. Die ADSR umfaßt bundesweit sechs Schlaganfall- Register und ist mit einem Datenbestand von ca. 10.000 Schlaganfall-Patienten das bislang größte Schlaganfall-Register in Deutschland.

The **unit for stroke research** is funded by the **German Federal Ministry of Research**. The major topic of the *unit* is monitoring and evaluation of different patterns of care for stroke patients on community level **(Dr. Kolominsky-Rabas)**. The *unit* has expertise in the fields of standardisation of evaluations methods, classifications and definitions in stroke outcome research **(Dr. Heuschmann)**.

**Projektleiter/ Principal Investigator** Prof. B. Neundoerfer,

Dr. P. Kolominsky-Rabas

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Maurice Giroud, Dijon Stroke Register, Dept. of Neurology, University of Dijon, Frankreich

Dr. Athony Rudd, Academic Dept. of Elderly Care, St. Thomas's Hospital, University of London, England

Prof. Carolei, L'Aquila Stroke Register, Dept. of Internal Medicine and Public Health, University of L'Aquila, Italien

Dr. Charles Wolfe, South London Stroke Register, Dept. of Public Health Medicine, UMDS, London University, England

Dr. Manuel Correia, Stroke Research Unit, Dept. of Neurology, University of Porto, Portugal

Prof. David Barer, Stroke Research Unit, University of Newcastle, England

**Finanzierung / Funding**

Bundesministerium für Bildung, Wissenschaft, Forschung und Technologie (BMBF)

Bayer. Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, Familie, Frauen und Gesundheit

Europäische Union, Biomed-Programm II

Siemens Betriebskrankenkasse (SBK)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Kolominsky-Rabas P.L.; Sarti C.; Heuschmann P.U.; Graf C.; Siemonsen S.; Neundoerfer B.; Katalinic A.; Gassmann K.-G.; Ritter von Stockert Th.; Lang E.: A Prospective Community-Based Study of Stroke in Germany: The Erlangen Stroke Project. Incidence and Case-Fatality at 1, 3 and 12 months. *Stroke* 1998; 29:2501-2506.

Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Neundoerfer B, Wolfe CDA, Dundas R, Giroud M, Menassa M, Tudd T, Billiar TH. Differencies in admission delay to hospital after stroke. A multicenter study of three population-based stroke registries. *Eur J Neurology* 1998; 5: 90

Giroud M, Menassa M, Billiar TH, Urbinelli R, Wolfe CDA, Dundas R, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL. Multinational comparison of stroke mortality. *Cerebrovasc Dis* 1998; 8: 71

## 5. Schmerz / Pain

**5.1 Modellprojekt "Verbesserung der ambulanten Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten in Mittelfranken" / Improved Pain Management in Middle-Franconia**

Das Bundesministerium für Gesundheit fördert über die Laufzeit von 3 Jahren ein **Modellprojekt zur Verbesserung der ambulanten Versorgung von Patienten mit Tumorschmerzen, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen in Mittelfranken.** Das Projekt wird geleitet von **PD Dr. med Eberhard Lang**. In einer ersten Projektphase werden Merkmale der Struktur- und Leistungsqualität der Therapeuten erfaßt. Zugleich werden Therapieverläufe von Patienten mit Tumor-, Kopf- und Rückenschmerzen evaluiert. Durch Vergleich der Behandlungsergebnisse mit den Merkmalen des Struktur- und Leistungsmusters sollen Rückschlüsse auf aktuelle Defizite in der ambulanten Versorgung dieser Schmerzpatienten gezogen werden. Als strukturverbessernde Maßnahmen sollen Leitlinien für die Behandlung von Patienten mit Tumor-, Kopf- und Rückenschmerzen über Fortbildungen, Schmerzkonferenzen und Qualitätszirkeln in die Praxis der ambulant tätigen Kollegen überführt werden. In einer zweiten Projektphase werden die Therapieverläufe von Patienten erneut evaluiert und festgestellt, ob die Interventionsmaßnahmen erfolgreich waren.
Die Schmerzambulanz der Neurologischen Klinik, in der das Gesamtprojekt koordiniert und evaluiert wird **(Dr. med. A. Bickel, Dipl. Inf. med. R. Eisele, Dipl. Psych. S. Kastner)** kooperiert im Teilgebiet Rückenschmerz mit der Orthopädischen Klinik **(M. Schlabeck, Prof. K. Liebig)** sowie im Teilgebiet Tumorschmerz mit der Anästhesiologischen Klinik **(Dr. E. Winter, Dr. R. Sittl)**. Weitere Kooperationspartner sind das Tumorzentrum Erlangen, das Rheumazentrum Erlangen sowie die Fachklinik Herzogenaurach.

The national department of health funds a **research project to improve the management of outpatients suffering from cancer pain, headache and back pain in middle franconia.** The project is organized by **PD Dr. med. Eberhard Lang**. Within a first phase of the project certain parameters of structure and process quality of therapists as well as outcome parameters of treatments are evaluated. Possible deficits in pain management of outpatients should be improved by implementation of guidelines and quality management procedures into the clinical practice.
The Pain ambulance of the Neurological Clinic, where the research project is coordinated and evaluated **(Dr. med. A. Bickel, Dip. Inf. med. R. Eisele, Dipl. Psych. S. Kastner)**, cooperates with the Orthopedical Department (back pain, **M. Schlabeck, Prof. K. Liebig**), the Anaesthesiological Department (cancer pain, **Dr. med. E. Winter, Dr. med. R. Sittl**), the Cancer and the Rheuma Center Erlangen and a department for rehabilitative medicine in Herzogenaurach.

**Projektleiter / Principal Investigator** PD Dr. E. Lang

**Finanzierung / Funding**

Bundesmisisterium für Gesundheit (GMKP01004995)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Lang E., Katalinic A., Sittl R., Dittner J., Erbe KH., Lang C., Neundörfer B. (1997). Ambulante Schmerzbehandlung in Mittelfranken, *Schmerz 11*: 101-107

Lang E., Eisele R., Bickel A., Winter E., Schlabeck M., Kastner S., Sittl R., Liebig K., Martus P., Neundörfer B. (1999). Strukturqualität in der ambulanten Versorgung chronisch schmerzkranker Patienten. *Schmerz 13*:1-11

### 5.2 Sympathisches Nervensystem und Schmerzen / Sympathetic Nervous System and Pain

Im Rahmen des **SFB 353 Projekt C3** werden seit 1995 Patienten mit **sympathischer Reflexdystrophie (RSD/CRPS)** untersucht. Ziel des Projekts ist es, Störungen des sympathischen Nervensystems zu charakterisieren, zu lokalisieren und deren Beteiligung an der Entstehung und Chronifizierung der Schmerzen zu untersuchen.
Insgesamt fanden wir Hinweise auf eine zentrale Genese der autonomen Störungen und deren Unabhängigkeit vom Schmerz. Die Patienten wurden über eine **Kooperation** mit der anästhesiologischen Schmerzambulanz und der Handsprechstunde rekrutiert. Zur Untersuchung von Traumapatienten kooperierten wir mit der Unfallchirurgie. Die Messungen erfolgten in Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie I.
In einem anderen Projekt haben wir uns mit der Antinozizeption durch chronisch afferente Vagusstimulation beschäftigt. Der Vagusstimulator wird an unserer Klinik zur Therapie pharmakoresistenter Epilepsien implantiert, aus Tierversuchen ist ein analgetischer Effekt der Vagusstimulation bekannt. Bei diesen Patienten werden psychophysische Messungen zur Hyperalgesie vor und nach Implantation durchgeführt. Diese Arbeit wird im Rahmen eines ELAN-Projektes von der Universität gefördert.
Antragsteller und Projektleiter sind Dr.F.Birklein und Prof.Dr. B.Neundörfer. Dr.B.Riedl, Dr.N.Sieweke und Dr. Ernst führten als wissenschaftliche Mitarbeiter unter Hilfe von Frau G.Göhring-Waldeck (MTA) die Messungen durch.

As a part of the **SFB 353** our project (C3) deals since 1995 with patients suffering from **Reflex Sympathetic Dystrophy (RSD/CRPS)**. Aim of this project was to characterize and localize the origin of sympathetic dysfunction and to investigate its contribution to the development and chronification of pain in RSD/CRPS patients.
In summary we could provide additional evidence for a central genesis of autonomic disturbances and their independence of pain.
Patients were recruited through **collaborations** with the anaesthesiological pain outpatient department and department of hand-surgery and surgery. The measurements were performed under co-operation with the Institute of Physiology I.
Another work deals with chronic left vagal stimulation and antinociception. The vagus stimulator is implanted due to seizure control and from animal experiment there is evidence that chronic vagal stimulation reduces hyperalgesia and pain. We investigated the patients before and after implantation of the vagus stimulator employing psychophysical methods to study hyperalgesia in detail. This work was supported by a ELAN grant from the University of Erlangen-Nürnberg.
Grant application and supervision was done by Dr.F.Birklein and Prof.Dr. B.Neundörfer. Dr.B.Riedl, Dr.N.Sieweke and Dr. Ernst performed all measurements of this project, supported by Mrs. G.Göhring-Waldeck (technician).

**Projektleiter / Principal Investigator** Dr. F. Birklein, Prof. Dr. B. Neundörfer

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 353, Projekt C3,

ELAN-Programm der Universität Erlangen

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Birklein F.,Griessinger N., Claus D., Neundörfer B. (1996). Klinik, Diagnostik und Therapie der sympathischen Reflexdystrophie, *Nervenheilkunde* 15: 420-426.

Neundörfer B. (1996). Neuropathische Schmerzen, *Die Medizin. Welt* 47:3-10.

Birklein F., Sittl R.., Spitzer A., Claus D., Neundörfer B., Handwerker H.O. (1997). Sudomotor Function in Sympathetic Reflex Dystrophy. *Pain.* 69: 49-54.

Birklein F., Riedl B.., Claus D., Neundörfer B., Handwerker H.O. (1997). Effects Of Cutaneous Histamine Application in Patients with Sympathetic Reflex Dystrophy, *Muscle & Nerve*, 20: 1389-1395.

Birklein F.,Riedl B., Claus D., Neundörfer B., Handwerker H.O. (1997). Cutaneous Norepinephrine Application in Complex Regional Pain Syndrome; *Eur. J. Pain*, 1: 123-132.

Birklein F., Riedl B., Handwerker H.O., Neundörfer B. (1997). Störung der thermoregulatorischen Hautdurchblutung bei sympathischer Reflexdystrophie, *Akt. Neurol.* 24: 61-66.

Birklein F., Riedl B., Neundörfer B., Handwerker H.O. (1998). Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 75:93-100.

Birklein F., Riedl B., Claus D., Neundörfer B. (1998). Pattern of autonomic dysfunction in time course of complex regional pain syndrome. *Clin Aut Res*;8:79-85.

Riedl B., Nischik M., Birklein F., Neundörfer B. and Handwerker H.O. (1998). Spatial extension of sudomotor axon reflex sweating in human skin. *J. Aut. Nerv.* Syst 69:83-88.

## 6. Autonomes Nervensystem / Autonomic Nervous System

Das autonome Forschungslabor führt Untersuchungen zur **verbesserten Frühdiagnose autonomer Neuropathien** durch. Besonders beim Diabetes mellitus ist die Frühdiagnose entscheidend, da mit Auftreten einer symptomatischen autonomen Neuropathie die 5-Jahres-Mortalität auf bis zu 50% ansteigt.
Neben Untersuchungen zur Herzfrequenzvariabilität und zur Beurteilung kleinkalibriger Nervenfasern werden **Zusammenhänge zwischen der Modulation verschiedener Biosignale** wie Blutdruck, Atmung, Herzfrequenz, Hirndurchblutung, Hautdurchblutung mittels speziell entwickelter Datenerfassungshard- und -software und Analyseprogrammen un-

tersucht. So konnte beispielsweise mittels Lichtreflex-Pupillographie gezeigt werden, dass bei diabetisch-autonomer Neuropathie sympathische Störungen ebenso häufig wie parasympathische Störungen auftreten. In Kooperation mit dem Lehrstuhl für künstliche Intelligenz (Informatik VIII, Prof. Dr. Stoyan) sollen Daten unseres Multikanalmonitorings im Sinne des "Datamining" analysiert werden.
In Rahmen internationaler Kooperationen soll die **zentrale Autoregulation** bei Diabetikern, Patienten mit orthostatischer Dysregulation und bei Anfallspatienten untersucht werden.
Es gelang, Zusammenhänge zwischen Störungen peripherer kleiner Nervenfasern und kardial autonomen Störungen nachzuweisen und Verfahren der funktionellen transkraniellen Dopplersonographie und der Laser-Dopplerflowmetrie zur Beurteilung der autonomen Hautdurchblutung zu entwickeln.
Ebenfalls soll die **Physiologie und Pathophysiologie des Baroreflexes** bei Gesunden und bei Patienten mit autonomen Neuropathien untersucht werden.

The autonomic nervous system laboratory evaluates options to improve the early **diagnosis of autonomic dysfunctions**. Particularly in diabetes mellitus, early diagnosis is essential. Once, patients develop symptomatic autonomic neuropathy, five year-mortality rate rises up to 50%. We evaluate not only heart rate variability and peripheral small fiber function, but also **relations between the modulation of various biosignals** such as blood pressure, respiration, heart rate, cerebral and skin blood flow using specific data acquisition hard- and software and analysis programs. Using light reflex pupillography the laboratory was able to demonstrate that sympathetic dysfunctions occur in diabetic autonomic neuropathy as often as do parasympathetic dysfunctions. In cooperation with the Department of Artificial Intelligence (Informatik VIII, Prof. Dr. Stoyan), multichannel monitoring data will be analysed by means of "datamining". **Central autoregulation** is studied in patients with diabetes mellitus, orthostatic dysregulation and seizures. We have demonstrated correlations between peripheral small nerve fiber dysfunctions and cardiac autonomic dysfunction. We developed various procedures of functional transcranial Doppler sonography and laser Doppler flowmetry to refine the examination of autonomic blood flow regulation in the brain and the skin. We will evaluate **physiology and pathophysiology of human baroreflexes** in healthy persons and in patients with autonomic neuropathies.

**Projektleiter / Principal Investigator** Prof. Dr. M.-J. Hilz

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Edwin H. Kolodny, Department of Neurology, New York University Medical Center, (NYUMC), New York, NY

Prof. Dr. Felicia B. Axelrod, Dysautonomia Treatment & Evaluation Center, NYUMC, New York, NY

Prof. Dr. Orrin Devinsky, Comprehensive Epilepsy Center, NYUMC, New York, NY

Prof. Dr. Phillip A. Low, Mayo Medical School and Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

Prof. Dr. Eduardo Benarroch, Mayo Medical School and Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

Prof. Luciano Bernardi, Universita di Pavia, Italien

Prof. Roger Hainsworth, University of Leeds, United Kingdom

**Finanzierung / Funding**

Dysautonomia Foundation, New York, NY

Sanofi-GmbH, München.

Pharmacia & Upjohn, Erlangen

Astra GmbH, Wedel,

Asta-Medica AWD GmbH, Frankfurt a.M.

Hoffmann-La Roche AG, Basel.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Hilz M.J., Glorius S.E., Schweibold G., Neuner I., Stemper B., Axelrod F.B (1996). Quantitative thermal perception testing in preschool children. *Muscle & Nerve* 19: 381-383.

Grahmann F., Schober S., Hilz M.J, Neundörfer B. (1996). Late life polyneuropathy. Age, J of the *American Aging Association* 19: 13-16.

Warner L.E., Hilz M.J., Appel S.H., Killian J.M., Kolodny E.H., Karpati G., Carpenter S., Watters G.V., Wheeler C., Witt D., Bodell A., Nelis E., Van Broeckhoven C., Lupski JR (1996). Clinical phenotypes of different MPZ ($P_0$) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* 17: 451-460.

Heckmann J.G., Mück-Weymann M.., Hilz M.J., Claus D., Neundörfer B. (1997). Die transkranielle Dopplersonographie unter Ergometerbelastung: Methodik und Fallbeispiele. *Akt Neurologie* 24:79-83.

Heckmann J.G., Hilz M.J., Mück-Weymann M., Neundörfer B. (1997). Benign exertional headache/benign sexual headache: a disorder of myogenic cerebrovascular autoregulation? *Headache* 37:597-598.

Heckmann J.G., Erbguth F., Hilz MJ, Huk W., Neundörfer B. (1997). Effect of dopamine on middle cerebral artery blood flow: a single case study. *Neurology, Psychiatry and Brain Research* 5: 107-110.

Weiser M., Hilz M.J., Bronfin L., Axelrod F.B. (1998). Assessing microcirculation in familial dysautonomia by laser Doppler flowmetry. *Clinical Autonomic Research* 8:13-23.

Heckmann J.G., Hilz M.J., Katalinic A., Marthol H., Mück-Weymann M., Neundörfer B. (1998). Myogenic cerebrovascular autoregulation in migraine measured by stress transcranial Dopplersonography. *Cephalalgia* 18:133-137.

Hilz M.J., Kolodny E.H., Neuner I., Stemper B., Axelrod F.B. (1998). Highly abnormal thermotest in Familial Dysautonomia suggests increased cardiac risk. *J. Neurol., Neurosurg,. Psychiatry* 65:338-43.

Hilz M.J., Axelrod F.B, Hermann K., Haertl U., Duetsch M., Neundörfer B. (1998). Normative values of vibratory perception in 530 preschool children, juveniles and adults aged 3 to 79 years. *J. Neurol. Sci.* 159: 219-225.

Hilz M.J., Stemper B., Schweibold G., Neuner I., Grahmann F., Kolodny E.H. (1998). Quantitative thermal perception in 225 children and juveniles. *J. Clin. Neurophysiol.* 15:529-34.

Hilz M.J, Dütsch M., Kölsch C. (1998). Epilepsie und autonome Störungen. *Fortschr. Neurol.Psychiat.* 242:(in press.)

Hilz M.J., Stemper B., Axelrod F.B. (1999). Sympathetic Skin Response differentiates Hereditary Sensory Autonomic Neuropathies III and IV, *Neurology* (in press).

## 7. Forschungs-Netzwerk Neuropathien und Myopathien / Research Network on Neuropathies and Myopathies

Die Regeneration und Reinnervation von Muskelfasern ist Voraussetzung für die Wiederherstellung der Funktion eines geschädigten Skelettmuskels. Proliferation, Wachstum und Innervation werden von verschiedenen Faktoren wie aktives Üben beeinflußt. Auf molekularer Ebene sind wachstums-assoziierte Proteine und Zelladhäsionsmoleküle bedeutsam (NGF, LNGFR, Neuromodulin, IGF-II, IGF-I-R). Ein weiterer Forschungsschwerpunkt sind Pathomechanismen der vaskulitischen Neuropathie und Myositiden (Zelladhäsionsphänomene, Zelltodmechanismen) **(Priv. Doz. Dr. Dieter Heuß)**. Periphere Nerven sind in ihrer Funktion von der strukturellen Integrität des Axons sowie der Myelinarchitektur abhängig. In der Arbeitsgruppe hereditäre Neuropathien werden verschiedene molekulargenetisch definierte Mutationen in Myelinprotein-Genen (PMP22, P0, Cx32) dargestellt, Auswirkungen auf mRNA, Proteinexpression und Phänotyp untersucht. Darüberhinaus wird die Rolle der betroffenen Myelinproteine bei Autoimmunneuropathien und in der Entwicklung des Nerven untersucht **(Priv. Doz. Dr. H. Grehl).**

Regeneration and reinnervation of muscle fibres is essential for the restitution of the prior function of an impaired weak muscle, if treatment of muscular diseases can be successful at all. Proliferation and growth of skeletal muscle fibres are influenced by various factors inlcuding age and exercise. On a molecular level these factors are growth associated proteins and adheasion molecules (NGF, LNGFR, neuromodulin, IGF-II, IGF-I-R, b1-integrin). Further research focuses on vasculitic neuropathy and myositis (cell adhesion and cell death) **(Priv. Doz. Dr. Dieter Heuß).**
The function of myelinated axons is largely related to the integrity of the axon and myelin sheath. Alterations of the expression of the involved proteins and glycolipids during nerve development as well as immune-mediated processes or metabolic disturbances may result in peripheral neuropathies. Analysis of different mutations in genes of various myelin proteins (PMP22, P0, Connexin32) has been established. Studying the expression of the corresponding mRNA and myelin protein, these changes are compared with the clinical and morphological phenotype. Moreover, immune reactions against different myelin proteins are investigated in immune-mediated polyneuropathies **(Priv. Doz. Dr. H. Grehl).**

**Projektleiter / Principal Investigator** PD Dr. D. Heuß und PD Dr. H. Grehl

**Kooperationen / Collaborations**

Neurogenetisches Labor, Flämisches Inst. f. Biotechnologie, Born Bunge Foundation (Antwerpen/Belgien), Molekulargenetisches Inst, Baylor College of Medicine (Houston/Texas), Inst. f. Zellbiologie der ETH (Zürich/CH)

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM) (Projekt "Neuromuskuläres Zentrum")

Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (DGM), Deutsche Forschungsgemeinschaft, Belgischer Nationalfonds (NFRS), Herbert-Quandt Stiftung der VARTA AG, Boehringer Ingelheim Stiftung

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Heuß D. (1996) Light-microscopic study of low affinity nerve growth factor receptor and phosphoprotein B-50/neuromodulin in inflammatory myopathy. *Acta Neuropathologica* 91 (4): 409-415.

Heuß D., Schlötzer-Schrehardt U. (1998). Subcellular localization of phosphoprotein B-50 in regenerating muscle. An immuno-electron microscopic study. *Neurological Research* 20: 360-64.

Heuß D., Claus D., Neundörfer B. (1996). Fibrillations in regenerating muscle in dystrophic myopathies. *Clinical Neuropathology* 15(4): 200-208.

Heuß D., Hauser I., Riess R. (1996). Atypical idiopathic inflammatory myopathy in Crohn`s disease. *Clin Neuropathol* 15 (3): 150-154.

Grehl H., Rautenstrauß B., Liehr T., Bickel A., Ekici A., Bathke K., Neundörfer B. (1997). Clinical and morphological phenotype of HMSN 1A mosaicism. *Neuromusc. Disord.*7: 27-31.

Heuß D. (1997). Light-microscopic study of 1 integrin subunit in human skeletal muscle. *Clin Neuropathol* 16(6): 319-327.

Liehr T., Grehl H., Rautenstrauß B. (1997). Molecular diagnosis of *PMP22*-associated neuropathies using fluorescence in situ hybridization (FISH) an archival periperal nerve tissue preparations. *Acta Neuropathol.* 94:266-271.

Liehr T., Grehl H., Rautenstrauß B. (1997). Accumulation of peripheral myelin protein 22 (PMP22) in onion bulbs of nerves biopsied from patients with different subtypes of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease type 1. *Acta Neuropathol.* 94: 514-516.

Rautenstrauß B., Fuchs C., Liehr T., Grehl H., Murakami T., Lupski J.R. (1997). Visualization of the CMT1A Duplication and HNPP Deletion by FISH on Stretched Chromosome Fibers. *J. Periph. Nerv. System* 2(4): 319-322.

Rautenstrauß B., Zechner U., Hameister H., Grehl H., Liehr T. (1998). Expression pattern of the peripheral myelin protein 22kDa (PMP22) in neural and non-neural tissue types of adult wildtype and trembler mice – a comparative study. *J. Periph. Nerv. Syst.* 3(2): 117-124.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. H. Stefan:
Ehrenprofessur der Universität Chengdu, Südwest-China
Gastprofessur der Neurologischen Universitätsklinik Graz

Prof. Dr. D. Claus:
Direktor der Neurologischen Klinik am Städt. Klinikum Darmstadt/Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Frankfurt seit 01.07.1996

Priv. Doz. Dr. F. Grahmann:
C2-Professur, Neurologische Universitätsklinik Leipzig seit 01.03.1997

Prof. Dr. A. Engelhardt:
Chefarzt der Neurologischen Klinik am Evangelischen Krankenhaus Oldenburg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Göttingen seit 01.04.1997

PD Dr. H. Grehl:
C2-Professur und leitender Oberarzt Neurologische Universitätsklinik Halle seit 01.10.1998

**Habilitationen**

Habilitation Dr. Frank Erbguth:
Das Krankheitsbild der zervikalen Dystonie ("Torticollis spasmodicus"). Klinische Erscheinungsformen, psychopathologische Befunde und Langzeitbehandlung mit lokalen Injektionen von Botulinumtoxin
Öffentliche Antrittsvorlesung am 02.05.1996.

Habilitation Dr. Dieter Heuß:
In-situ-Expression von wachstums-assoziierten Proteinen und Zelladhäsionsmolekülen am menschlichen Skelettmuskel
Öffentliche Antrittsvorlesung am 18.07.1996.

Habilitation Dr. Friedrich Grahmann:
Zur ischämischen Neuropathie bei peripherer arterieller Verschlußkrankheit bei

Patienten ohne und mit Diabetes mellitus.
Öffentliche Antrittsvorlesung: 23.11.1996

Habilitation Dr. Holger Grehl:
Klinik und Morphologie molekulargenetisch definierter hereditärer Neuropathien (HMSN).
Öffentliche Antrittsvorlesung am 20.11.1997

**Dissertationen / Doctorate theses**

Eberlein, Klaus Harald, "Beziehung zwischen lautlichen und sprachlich-kommunikativen Phänomenen im epileptischen Anfall und der Lokalisation des epileptischen Anfall und der Lokalisation des epileptischen Fokus bei komplex-partiellen Anfällen", 1996

Held, Gisela, "Interstitielle Myositis. Definition morphologischer Kriterien und pathogenetische Aspekte, 1996

Hellmann, Gunther, "Bestimmung der linearen Lösung zur Spike-Erkennung in ECoG-Registrierungen mittels neuronaler Netze", 1996

Klein, Stefanie, "Somatosensorisch evozierte Felder durch Reizung der Nn. tibialis und medianus bei gesunden Probanden", 1996

Sommer, Jan Bernhard, "Kognitive und emotional-affektive Effekte einer Carbamazepin-Monotherapie bei Patienten mit Epilepsie", 1996

Gisela Schweibold: "Diagnostik der Schädigung kleinkalibriger Nervenfasern durch thermisch ausgelöste sympathische Hautreaktion bei Patienten mit familiärer Dysautonomie", 1997

Kerstin Hermann: "Quantitative Schwellenbestimmung des Vibrationsempfindens: Untersuchungen zur Standardisierung der Meßmethodik der Stimmgabel- und Vibrameteruntersuchung und Referenzwerte von 530 Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Alter von 3 bis 79 Jahren", 1997

Brigitte Stemper: "Klinische Differenzierung der hereditär sensiblen und autonomen Neuropathien Typ III und Typ IV mittels Untersuchung der sympathischen Hautreaktion", 1998

Irene Neuner: "Hochpathologische Ergebnisse der Quantitativen Thermotestung zeigen erhöhtes autonomes kardiales Risiko Familiärer Dysautonomie-Patienten", 1998

Susanne Glorius: "Einfluß unterschiedlicher Meßbedingungen auf Temperaturschwellen und Normwerte des mittels "Marstock"- Thermotestung betimmten Warm- und Kaltempfindens bei Vorschulkindern", 1998

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Bernhard Neundörfer:
Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke (Vorstandsmitglied)
Wissenschaftlicher Beirat der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke (DGM)
Arbeitsgemeinschaft Autonomes Nervensystem der DGN (Vorsitzender)
Mitglied des Council der European Federation of Autonomic Societies (EFAS)
Kommission für Rehabilitation der DGN
Kommission Verhaltensneurologie der DGN
Kommission für Leitlinien der DGN
Wissenschaftlicher Beirat der Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin (ANIM)
Research Group on Neuromuscular Diseases of the World Federation of Neurology (WFM)
International Scientific Committee of the Neuromuscular Diseases Association of Romania
Kuratorium der internationalen Pula-Symposien
Wissenschaftlicher Beirat des Arbeitskreises "Diabetes und Nerv" der Deutschen Diabetologischen Gesellschaft
European Diabetic Neuropathy Study Group der EASD
Mitglied der American Academy of Neurology und der New York Academy of Sciences
Vorstandsmitglied des Bayerischen Forschungsverbundes "Public Health"
Herausgeber "Fortschritte Neurologie, Psychiatrie"
Editorial Board "International Archives of Occupational and Environmental Health
Wissenschaftlicher Beirat "Internistische Praxis"
Wissenschaftlicher Beirat "Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Präventivmedizin"
Wissenschaftlicher Beirat "Neurologie und Rehabilitation"
Wissenschaftlicher Beirat "TW Neurologie/Psychiatrie"
Editorial Board "Neurology, Psychiatry and Brain Research"
Wissenschaftlicher Beirat "In/FO Neurologie und Psychiatrie"

Prof. Dr. Hermann Stefan:
Ehrenprofessur der Universität Chengdu und Honorary Director Epilepsy Center Chengdu West-China University
Chairmain: Scientific Panel Epilepsy: European Federation of Neurological Societies (EFNS)
Mitglied des Epilepsiekuratoriums Deutschland
Vorstand Verein zur Erforschung der Epidemiologie (Vorsitzender)
Vorstand der Arbeitsgemeinschaft Prächirurgische Diagnostik für operative Epilepsietherapie
Vorstand Gesamtverband Deutscher Nervenärzte
Kommission der Internationalen Liga gegen Epilepsie: Klassifikation und Terminologie, Weiter- und Fortbildung, Minimalstandards zur Epilepsiechirurgie
Mitglied der Commission of Neurosurgery
Editorial Board "Journal of Clinical Neuroscience"
Wissenschaftlicher Beirat "Epilepsia"
Wissenschaftlicher Beirat "Epilepsie-Blätter
Wissenschaftlicher Beirat "Nervenheilkunde

Prof. Dr. Christoph Lang:
Beirat der Arbeitsgemeinschaft für neurologisch-neuropsychologische Rehabilitatioin in der Deutschen Gesellschaft für Neurotraumatologie und klinische Neuropsychologie
Alzheimer Forschung International (Wissenschaftlicher Beirat)

Prof. Dr. Frank Erbguth:
"Research Group on Intensive Care of Neurology" der World Federation of Neurology
"NACABI-Consortium ("North-American Consortium of Acute Brain Injury")
Fachberater der Bayerischen Landesärztekammer im Bereich "Fakultative Weiterbildung Neurologische Intensivmedizin"
Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin (ANIM) in der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
Weiterbildungskommission der "Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin (ANIM)" in der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
Kommission "Patientenbezogene Forschung auf neurologischen Intensivstationen" der Arbeitsgemeinschaft Neurologische Intensivmedizin (ANIM)" in der Deutschen Gesellschaft für Neurologie
Arbeitskreis "Stroke Units in Bayern" der Bayerischen Landesärztekammer
Regionalbeauftragter der "Deutschen Schlaganfallstiftung"
Medizinisch-wissenschaftlicher Beirat des "Bundesverbandes Torticollis"

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. Dr. H. Stefan:
Ehrenprofessur Universität Chengdu, Berater des chinesischen Gesundheitsministeriumsfür Therapie in der Neurologie

Dr. P. Kolominsky:
HEDON-Rehabilitationspreis der HEDON Klinik (02.03.1996)

Dr. F. Birklein:
Kornmüllerpreis der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie, verliehen am 01.10.1998 für die Arbeit "Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome" veröffentlicht in Pain 1998

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

International Symposium on Plasticity and Epilepsy. Dynamic Aspects of Brain Function, Nürnberg 15.05.-18.05.1996

36. International Neuropsychiatric Symposium of the South-East European Society of Neurology and Psychiatry, Pula, 05.06.-08.06.1996

2. Workshop der Arbeitsgemeinschaft "Autonomes Nervensystem" in der DGM im Rahmen der 41. Jahrestagung der DGKN Wuppertal, 13.06.-16.06.1996

3. Arbeitstagung deutsch-österreichischer-schweizer Arbeitskreis Epilepsie, Prien 28.06.-29.06.1996

2nd European Congress of Epilepsy Surgery, Den Haag 01.09.-05.09.1996

Deutsch-chinesischer Workshop Epilepsy: Congress in Basic and Clinical Research, Chengdu 24.09.-26.09.1996

Internationaler Workshop: Vivoloc Erlangen 14.02.-16.02.1997

Internationales Symposium: Challenge Epilepsy: New Epileptic Drugs: Luzern 21.02.-22.02.1997

EYE-GUT-MEETING, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 21.-22.02.1997

Joint Meeting of the British Clinical Autonomic Research Society in the German Work Group "Autonomic Nervous System" of the German Neurological Society, Freiburg 01.05.-03.05.1997

37. International Neuropsychiatric Symposium of the South-East European Society of Neurology and Psychiatry, Pula 28.05.-31.05.1997

Wissenschaftliches Symposium zu Ehren von Professor Dr. B. Neundörfer, Direktor der Neurologischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 19.07.1997

71. Jahrestagung der Bayerischen Nervenärzte, Erlangen 07.11.-08.11.1997

Wissenschaftliches Symposium: "Botulinumtoxin A bei Spastik in der Neuropädiatrie und Neuroorthopädie", Erlangen, 14.02.1998

Autonomic Nervous System and Metabolic Disorder. Neurologische Universitätsklinik der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg 27.-28.02.1998

38. International Neuropsychiatric Symposium for the South-East-European Society of Neurology and Psychiatry, Pula, 10.-13.06.1998

Justinus-Kerner-Symposium zum 212. Geburtstag des Arztes und Dichters. Würzburg; Weinsberg 18.-19.9.1998.

Physiotherapie Neuromuskulärer Erkrankungen. Kongreß der DGM in Kooperation mit dem Zentralverband für Physiotherapie Erlangen, 23.-24.10.1998

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

24. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete, Erlangen 22.03.-23.03.1996

Schmerztherapie in der täglichen Praxis, Fortbildung bayerische Schmerzambulanzen, Erlangen 24.02.1996

Epilepsie-Dialog: Praxis-Klinik, Erlangen 03.05.-04.05.1996

12. Fortbildungsveranstaltung für Nervenärzte. Thema: Moderne klinisch-relevante neurophysiologische Methoden, Erlangen 22.06.1996

4. Erlanger Schmerzsymposium, Thema: Schmerzsyndrome in der Neurologie, Erlangen 22.09.1996

12. Epilepsie-Praxisseminar: Neues zur Epilepsietherapie im Erwachsenenalter, Nürnberg 16.11.1996

25. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete, Erlangen 07.-08.03.1997

Gemeinsame Fortbildungsveranstaltung der neuromuskulären Zentren in Bayern im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke: Neue Aspekte in der Diagnostik und Therapie neuromuskulärer Erkrankungen, München 15.03.1997

Parkinson-Syndrom, Nürnberg, 02.07.1997

13. Fortbildungsveranstaltung für Nervenärzte, Thema: Moderne, klinisch-relevante neurophysiologische und dopplersonographische Methoden, Erlangen, 05.07.1997

Epilepsie-Dialog: Praxis-Klinik, Erlangen-Nürnberg, 22.11.-23.11.1997

Brain Function and Development Zellerina, Schweiz, März 1998

26. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete, Erlangen, 20.-21.03.1998

14. Fortbildungveranstaltung für Nervenärzte. Thema: Moderne klinisch-relevante neurophysiologische und dopplersonographische Methoden, Erlangen, 04.07.1998

Update 98, Neurologie, Erlangen, 18.07.1998

Neurologisches Symposium: Diagnose, Therapie und Genetik des Morbus Parkinson, Erlangen, 20.-21.11.1998

Symposium anläßlich der Einweihung der Forschungs-Unit Schlaganfall, Epidemiologie, Public-Health, Erlangen, 27.11.1998

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Multikanal-Video-EEG-Anlage

Biomagnetismus-Anlage

# Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Neurochirurgie

## Neurosurgical Department and Policlinic
## Chair for Neurosurgery

**Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-34566**
**Fax: ++499131/85-34476**
**http://www.neurochirurgie.uni-erlangen.de**
**E-Mail: rudolf.fahlbusch@neurochir.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**PD Dr. med. UMH Schrell**
**Tel.: ++499131/85-34570**
**Fax: ++499131/85-34569**
**E-Mail: uwe.schrell@neurochir.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Fahlbusch, Rudolf<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. | rudolf.fahlbusch | 34565 |
| Laumer, Rudolf | Prof. Dr. med. | seit 01/98 in Essen | (0201) 434-1 |
| Klinger, Margareta | Prof. Dr. med. | margarete.klinger | 34344 |
| Buchfelder, Michael | PD Dr. med. | michael.buchfelder | 34384 |
| Schrell, Uwe M.H. | PD Dr. med. | uwe.schrell | 34570 |
| Strauß, Christian | PD Dr. med. | christian.strauss | 34577 |

### Forschungsschwerpunkte

- Molekularbiologie von Hypophysenadenomen
- Molekularbiologie und medikamentöse Therapieansätze bei Meningiomen
- Zerebrale Mikrozirkulation
- Neuronavigation und intraoperative Kernspintomographie
- Perioperatives Monitoring zentralnervöser Funktionen
- Epilepsiechirurgie
- Neurovaskuläre Kompressionssyndrome

## Molekularbiologie von Hypophysenadenomen

Hypophysenadenome sind gutartige Tumorem die von Zellen des Hypophysenvorderlappens ausgehen. Sie wachsen üblicherweise langsam, so dass sich die Mitoserate nicht zur Abschätzung ihrer Proliferationsaktivität eignet. Manche dieser Tumoren invadieren allerdings die benachbarten anatomischen Strukturen, wie die basale Dura, den Sinus cavernosus oder sogar den knöchernen Sellaboden und die Schleimhaut der Keilbeinhöhle. Mikroinvasionen sind dabei auch unter dem Operationsmikroskop nicht erkennbar und werden nur durch eine histologische Untersuchung, z.B. der basalen Dura dokumentiert. Die Proliferationsaktivität der Tumoren wurde durch Bestimmung der DNA-Polymerase Aktivität, Immunhistochemie mit dem Proliferations-assoziierten Antikörper Ki-67 an Gefrierschnitten, sowie Flow-Zytometrie von Nativgewebe abgeschätzt und in Beziehung zu dem Wachstumsverhalten und der Größe der Tumoren gesetzt. Dabei zeigte sich, dass nicht-invasive Mikroadenome ein signifikant geringeres Proliferationspotential haben als invasive Makroadenome.
Die endokrinologischen Typen von ACTH-sezernierenden Hypophysenadenomen, die klinisch mit einem Nelson-Syndrom verbunden waren und die TSH-sezernierende Hypophysenadenome, die eine Hyperthyreose bedingen und bei denen die primäre Therapie üblicherweise gegen die Schilddrüse gerichtet ist, zeichneten sich durch eine besonders hohe Invasionstendenz und Proliferationsaktivität aus. Ihnen ist gemeinsam das iatrogen induzierte Endorganversagen der peripheren Hormondrüsen Nebenniere bzw. Schilddrüse.
Die Ätiologie Wachstumshormon-sezernierender Hypophysenadenome ist in denjenigen Tumoren geklärt, die somatische Mutationen in der $G_{s\alpha}$-Untereinheit des regulatorischen Membranproteins aufweisen. Dieses kontrolliert die Aktivität der intrazellulären Adenylatzyklase. 40 % der Hypophysenadenome bei Akromegalie und Gigantismus weisen dieses sogenannte gsp-Onkogen auf, das den Zellen eine ununterbrochene Aktivität der Adenylatzyklase verleiht und daher zu erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegeln führt, wobei es in der Folge zu einer Steigerung der Wachstumshormonsekretion und Zellproliferation kommt. Der Wirkungsmechanismus der gsp-Onkogene unterstreicht die Bedeutung der intrazellulären Adenylatzyklase-cAMP-Kaskade in der Funktion der GH-sezernierenden Zellen und erklärt, dass Abnormalitäten in diesem System zu einer Tumorbildung führen können. Dadurch bieten sich Wachstumshormon-sezernierende Hypophysenadenome besonders gut als Modelle zur Untersuchung weiterer intrazellulärer Signal-Transduktionssysteme an. Allerdings ist die Ätiologie von etwa 60 % dieser Tumoren, nämlich denjenigen, in denen man das gsp-Onkogen nicht nachweisen kann, nicht geklärt. Es war naheliegend, zunächst die Bedeutung der Überexpression von $G_{s\alpha}$ und die Aktivierung der GRH bzw. Somatostatinrezeptoren zu untersuchen. Die $G_{a\alpha}$-Promotorregion wurde bereits bis zum Luziferaserezeptorgen gespliced. In weiteren Untersuchungen wurde die preferentielle Expression der mutierten Wildtyp-$G_{s\alpha}$-Allele in gsp-positiven Tumoren durch eine direkte Sequenzanalyse des $G_{s\alpha}$-Gens unter Verwendung genomischer DNA untersucht. Dabei wurde in manchen gsp-positiven Tumoren ein zusätzlicher Defekt gefunden, nämlich die preferentielle Expression eines mutanten Allels. Synthetische Wachstumshormon-stimulierende Polypeptide (GHRP) aktivieren die Wachstumshormonsekretion durch eine intrazelluläre Signalübertragung über das Phosphatidyl-Inositolsystem und damit auch durch Aktivierung der intrazellulären Kalziumspeicher und der Proteinkinase C. Obwohl es sich um synthetische Polypeptide handelt, ist es wahrscheinlich, dass ein natürliches GHRP-ähnliches System im Hypothalamus existiert und an der Kontrolle der Wachstumshormonsekretion mit beteiligt ist, denn ein Rezeptor für GHRP ist mittlerweile identifiziert und sequenziert. Es wurde gezeigt, dass etwa 25 % der Wachstumshormon-sezernierenden Tumoren relativ hohe Raten von Phosphatidylinositol-Hydrolyse aufweisen und manche von diesen auch nicht weiter auf die Gabe von GHRP reagieren. Eine Erklärung für dieses Verhalten wäre, dass diese Tumoren einen Defekt innerhalb des GHS-Phosphatidylinositol-Systems, wie etwa ein mutiertes $G_{11}$-Protein oder einen abnormalen Rezeptor beinhalten.
Die Projekte wurden in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Neuropathologie des Pathologischen Instituts der Universität Erlangen-Nürnberg, dem Department of Pathology im St. Michael's Hospital der University of Toronto (Prof. K. Kovacs), dem Department of Medicine der Tulane-University in New Orleans (Prof. C.Y. Bowers) und der Medizinischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum (Prof. M. Derwahl) durchgeführt.

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft: Biochemische und molekulargenetische Untersuchungen von Zellkulturen menschlicher Hypophysenadenome (Ad 100/2-2) Adams, Buchfelder, Fahlbusch

Wilhelm Sander Stiftung: Bedeutung der Gsa-Überexpression für die molekulare Pathogenese STH-sezernierender Hypophysentumoren: Ansatz für eine Antisense-Therapie ? (96.032.1) Fahlbusch, Buchfelder, Adams

Dr. Mildred Scheel Stiftung: Molekulargenetische Charakterisierung von Hypophysenadenomen (10-1224) Paulus, Fahlbusch, Buchfelder

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Adams EF, Lei T, Buchfelder M, Bowers CY, Fahlbusch R: Protein kinase C-dependent growth hormone releasing peptides stimulate cyclic adenosine 3',5'-monophosphate production by human pituitary somatotropinomas expessing gsp oncogenes: Evidence for cross-talk between transduction pathways. Molec Endocrinol 10: 432-438, 1996

Petersen B, Buchfelder M, Fahlbusch R, Adams EF: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide directly stimulates LH and FSH secretion by human pituitary gonadotropinomas. Exp Clin Endocrinol Diabetes 104: 250-255, 1996

Adams EF, Buchfelder M, Lei T, Petersen B, Fahlbusch R: Molecular biology of growth-hormone-secreting pituitary tumours: Biochemical consequences and potential clinical significance. Acta Neurochir [Suppl] 65: 7-10, 1996

Buchfelder M, Fahlbusch R, Kiesewetter F, Thierauf P: Proliferation parameters for pituitary adenomas. Acta Neurochir [Suppl] 65: 18-21, 1996

Lei T, Adams EF, Buchfelder M, Fahlbusch R: Relationship between protein kinase C and adenylyl cyclase activity in the regulation of growth hormone secretion by human somatotrophinomas. Neurosurgery 39: 569-576, 1996

Adams EF, Buchfelder M, Lei T, Huang B, Hamacher C, Derwahl M, BowersCY, Fahlbusch R: In-vitro responses of GH-secreting tumours with and without gsp oncogenes to octreotide, GHRH and GH-releasing peptide, in: von Werder K, Fahlbusch R (Hrsg.) Pituitary Adenomas: From basic research to diagnosis and therapy, Elsevier, Amsterdam 1996, S. 43-47

Liu Q, Lei T, Adams EF, Buchfelder M,. Fahlbusch R: Relationsship between GHRP-6 and TPA in the Regulation of Growth Hormone Secretion by Human Pituitary Somatotrophinomas. J Tongji Med Univ 17: 132-135, 1997

Lei T, Xue D, Adams EF, Buchfelder M, Fahlbusch R: Relationship between Invasiveness of Pituitary Somatotrophinomas and structural Abnormalities of Protein Kinase C Gene in Human. J Tongji Med Univ 17: 168-71, 1997

Adams E, Huang B, Buchfelder M, Howard A, Smith RG, Feighner SD, Van der Ploeg L, Bowers CY, Fahlbusch R: Presence of growth hormone secretagogue receptor messenger ribonucleic acid in human pituitary tumors and rat GH3 cells. J Clin Endocrinol Metabol 83: 638-642, 1998

Adams EF, Law H, Buchfelder M, Lightman S, Levy A: Presence of GHRH mRNA in human pituitary somatotrophinomas and its relationship to in vitro effect of a GHRH-antagonist on GH secreton and cAMP production. Pituitary 1: 7-12, 1998

Daniely M, Aviram A, Adams EF, Buchfelder M, Barkai G, Fahlbusch R, Goldman B, Friedman E: Comparative genomic hybridization analysis of nonfunctioning pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 83: 1801-1805, 1998

Hamacher C, Bröcker M, Adams EF, Lei T, Fahlbusch R, Buchfelder M, Derwahl M: Overexpression of stimulatory G protein alpha -subunit is a hallmark of most human somatotrophic pituitary tumours and is associated with resistance to GH-releasing hormone. Pituitary 1: 13-23, 1998

Boehnert M, Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Gross P, Buchfelder M: Severe hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. Kidney International 53: 12-14

## Molekularbiologie und medikamentöse Therapieansätze bei Meningiomen

Seit Donnell im Jahre 1979 vermeintlich die Expression eines Östrogenrezeptors in intrakraniellen Meningeomen beschrieb, sind fast 20 Jahre vergangen, um über den Steroidrezeptorbesatz in Meningeomzellen Gewissheit zuerlangen. Heute ist allgemein anerkannt, dass Meningeomzellen ausschließlich Progesteron-Rezeptoren (ohne Anwesenheit von Östrogen-Rezeptoren, wie es bei Mammatumoren der Fall ist) exprimieren. Folgerichtig wurde eine medikamentöse Therapie zur Behandlung inoperabler und rezidivierender Meningeome mit einem klinisch verfügbaren Progesteronrezeptor-Antagonisten - dem RU 486 - eingeleitet (Los Angeles, Rotterdam). Nach zwei jähriger klinischer Testung an einem ausgewählten Patientenkollektiv wurden die Studien aufgrund fehlender Wirkung eingestellt.
Erfolgsversprechender schien das Konzept das Proliferationsverhalten der intrakraniellen Meningeome über Wachstumsfaktoren zu kontrollieren. Der Ansatz zu diesem Konzept wurde vor mehr als 10 Jahren publiziert (Weissman 1986). Unter den Wachstumsfaktoren fiel dem Platelet Derived Growth Faktor B (PDGFB) eine dominante Rolle zu, da das Protein PDGFB und sein Rezeptor (PDGFB-R) in vielen Tumoren - wie auch den Meningeomen auf der selben Zelle nachgewiesen wurde. Aus dieser Konstellation ließ sich ein autokriner Regelkreis postulieren, der maßgeblich am unkontrollierten Wachstum von Meningeomen teilhaben könnte (Maxwell 1990, Black 1996). Wir haben erfolgreich in *in vitro* Versuchen die onkogenen Wachstumsfaktoren mit Suramin (einer therapeutisch verfügbren Substanz) gebunden, konnten aber aufgrund gravierender Nebenwirkungen diese Substanz nur bedingt am Patienten einsetzen (Schrell 1996).
Den von anderen Forschergruppen postulierten inhibitorischen autokrinen Regelkreis über IL-6 an Meningeomzellen konnten wir mit unseren Studien nicht bestätigen (Schrell 1998). Wir konnten aber zeigen, dass rekombinantes Onkostatin M das Wachstum von Meningiomen *in vitro* hoch signifikant hemmen konnte (Schrell 1998).
Aus der persönlichen klinischen und operativen Erfahrung mit Meningeomen haben wir gelernt das "gutartige Meningeom" als aggressiven und destruierenden Tumor einzuschätzen, der im Falle einer unvollstänigen operativen Resektion ebenfalls einer aggressiveren adjuvanten medikamentösen Therapie bedarf. So haben wir die Wirkungsweise von Hydroxyurea, einem Zytostatikum, das über Jahre verabreicht werden kann (CML), auf molekularer Ebene am Meningeomgewebe *in vitro* beginnend charakterisiert. Diese grundlegenden Arbeiten wurden über die Ria Freifrau von Fritsch Stiftung ermöglicht, die den Antragsteller durch diesen Förderpreis zur Behandlung dieser Tumore unterstützte (Schrell 1997a&b).
Die erarbeiteten Eckdaten aus den Zellkultur- und Nacktmausexperimenten wurden auf eine kleine Gruppe ausgewählter Patienten mit inoperablen und rasch proliferierenden Meningeomrezidiven übertragen. In dieser Gruppe konnte eine beachtliche Reduktion der Tumorgröße bereits nach wenigen Monaten unter 1500mg HU/die erreicht werden (Schrell 1997b). Wir haben diesen Therapieansatz zwischenzeitlich auf weitere 20 Patienten ausgedehnt und eine internationale Studienkooperation aufgebaut. Das aktuelle Projekt befaßt sich mit dem Einfluß von Hydroxyurea auf die derzeit bekannten Apoptose-Gene.

**Finanzierung / Funding**

DFG (SCHR 341/3-2) Schrell, Fahlbusch

Ria Freifrau von Fritsch Stiftung Schrell

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Schrell UMH, Gauer S, Kiesewetter F et al.: Inhibition of proliferation of human cerebral meningioma cells by suramin: effects on cell growth, cell cycle phases, extracellular growth factors, and PDGF-BB autocrine growth loop. J Neurosurg 82: 600-607, 1995

Schrell UMH, Rittig MG, Anders M, Kiesewetter F, Marschalek R, Koch UH, Fahlbusch R: Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. I. Inhibition of primary human meningioma cells in culture and in meningioma transplants by induction of the apoptotic pathway. J Neurosurg 86: 845-852, 1997

Schrell UMH, Rittig MG, Anders M, Koch UH, Marschalek R, Kiesewetter F, Fahlbusch R: Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II.Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. J Neurosurg 86: 840-844, 1997

Schrell UMH, Koch U, Marschalek R, Schrauzer T, Anders M, Adams E, Fahlbusch R: Formation of autocrine loops in human cerebral meningioma tissue by leukemia inhibitor factor; interleukin-6, and oncostation M: inhibition of meningioma cell growth in vitro by recombinant oncostatin M. J Neurosurg 88: 541-548, 1998

## Zerebrale Mikrozirkulation

Die neurovaskuläre Arbeitsgruppe der Neurochirurgischen Klinik (Leiter: bis 1.11.1997 PD Dr. med Steinmeier, ab 1.3.1998 Dr. med. M. Oertel) beschäftigte sich in den Jahren 1996 und 1997 im wesentlichen mit langsamen rhythmischen Oszillationen des Blutdruck, intrakraniellen Drucks, Mikrozirkulation und cerebraler Oxygenation. Zur Erfassung der Daten steht seit Anfang der 90er Jahre ein von uns gestaltetes multimodales Aufnahmesystem zur Verfügung. Hierbei wird zur zeitsynchronen, kontinuierlichen Meßwertaufnahme ein PC-gestütztes System verwendet. Ein digitales Aufnahmeprogramm ermöglicht die simultane Erfassung von bis zu 32 physiologischen Signalen. Das Programm ist unabhängig vom Typ des primären Meßgerätes (z. B. Sauerstoffsättigungsmonitor, transkranieller Doppler). Voraussetzung für die Datenübernahme ist eine analoge Schnittstelle des Ausgabegerätes. Die Analogsignale werden über einen Bessel-Tiefpass-Filter vorgefiltert und anschließend durch zwei 16-Kanal-Analog-Digital-Konverter digitalisiert. Die digitalisierten Signale des ADC-Ausgangs werden mit einem Bessel-Tiefpass-Filter 10. Ordnung gefliltert. Die Darstellung von bis zu 8 Signalen in Echtzeit ist auf dem Monitor möglich. Eine Protokollfunktion erlaubt die Markierung von Zeitpunkten während der Meßwerterfassung, um besondere Ereignisse, etwa das Öffnen der ventrikulären Liquordrainage oder die Gabe von Medikamenten, später mit möglichen Signaländerungen in Beziehung setzen zu können. Die Datenspeicherung erfolgt auf der Festplatte eines PC. Insbesondere werden folgende Signale regelmäßig registriert: EKG, Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, Hirndruck, transkranielle Dopplersonographie, Laser-Doppler-Flowmetrie, Bulbus venae jugularis Oximetrie sowie der Sauerstoffpartialdruck des Hirngewebes. Zur Untersuchung der zeitlichen Beziehung langsamer spontaner Oszillationen der verschiedenen physiologischen Signale wurde die Kreuzkorrelationsanalyse angewendet. So zeigte sich z. B.in einer Serie von 16 Patienten (10 spontane SAB Hunt & Hess = 4, 6 Schädel-Hirntraumen Glascow-Coma-Scale = 7) in 65 von 80 Einzelmessungen eine negative Kreuzkorrelation zwischen den langsamen Oszillationen des Blutdruck und Hirndruck als Zeichen einer erhaltenen Autoregulation. [Bauhuf 1996] In einer weiteren Fortführung des bestehenden Analyseprogrammes wurde auf der Basis des LabView[8] Programmes (National Instruments, Austin, Texas, USA) ein Programm implementiert, welches eine Online-Analyse der Autoregulation anhand der langsamen Oszillationen von Blutdruck und Hirndruck erlaubt. Weiterhin wurde 1995-1996 die Xenon Computertomographie (Ansai Inc. Tokyo, Japan) an der Neurochirurgischen Klinik wieder aufgenommen. Diese Methode mißt die An- und Abflutung des inerten Narkosegases Xenon im Hirngewebe und erlaubt somit die Berechnung des Cerebralen Blutflusses (CBF) in ml/100g/min. Es wurde zusätzlich mit Hilfe der Klinik für Anästhesiologie ein eigenes Beatmungsgerät hierfür konzipiert. Somit wurde es möglich, bei intubierten und kontrolliert beatmeten Patienten der Neurochirurgischen Intensivstation nach Schädel-Hirn-Traumen und Subarachnoidalblutungen in einer definierten 8 mm dicken CT-Schicht auf Höhe der Foramina Monroi eine zweidimensionale Darstellung der lokalen Hirndruchblutung zu erstellen (CBF-Map). Die Xenon-CT Technik erlaubt in der klinischen Routine bei Behandlung von Schädel-Hirn-Traumen und Subarachnoidalblutungen frühzeitig im Gegensatz zur SPECT- Untersuchung quantitative Aussagen über regionale Hyper- oder Hypoperfusion in einzelnen Perfusionsgebieten zu treffen und somit eine frühzeitige Behandlung einzuleiten. Mit der Entwicklung des Beatmungsgerätes war es möglich, die Problematik der Maskenundichtigkeit und der Bewegungsartefakte bei dieser teureren und sensiblen Methodik zu beherrschen. Die Xenon-Technik wurde mit in das bestehende Datenaufnahmesystem integriert, sodass der Einfluß von Xenon auf hämodynamische Parameter im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen untersucht werden konnte.

**Finanzierung / Funding**

DFG (Ste 512/1-2) Steinmeier, Fahlbusch

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

R. Steinmeier, C. Bauhuf, U. Hübner, R. D. Bauer, R. Fahlbusch, R. Laumer, I. Bondar: Slow Rhythmic Oscillations of Blood Pressure, Intracranial Pressure, Microcirulation, and Cerebral Oxigenation. Stroke 27:2236-2243, 1996

R. Steinmeier, C. Bauhuf, U. Hübner, R. Laumer, R. Fahlbusch: Dynamik und Zeitbeziehungen langsamer Spontanwellen des ICP, des Blutdrucks und der cerebralen Oxigenierung bei komatösen Patienten. Zbl Neurochir, Suppl. 1, 1997 (abstract)

C. Bauhuf, R Steinmeier, M. Kleemann, R. Laumer, R. Fahlbusch: Monitoring des cerebralen $O_2$ Metabolismus. Simultane Messung des Gewebe-p$O_2$ und der jugularvenösen Sauerstoffsättigung bei Schadel-Hirntrauma und Subarachnoidalblutung. Zbl Neurochir, Suppl. 1, 1997 (abstract)

## Neuronavigation und intraoperative Kernspintomographie

Unter Neuronavigation versteht man die Möglichkeit, sich vor und während eines operativen Eingriffes im dreidimensionalen Raum des Gehirns zu orientieren, sowie entsprechende Planungen über Zugangsweg und Ausdehnung des zu operierenden Prozesses durchzuführen. Dies geschieht anhand prä- oder intraoperativ erstellter Bilder, die es erlauben, Tumorausdehnung, Risikozonen und spezifische Gewebsstrukturen zu markieren. Die Neuronavigation basiert dabei auf der Verknüpfung (sog. Registrierung und Matching) eines virtuellen Bildraumes mit dem physikalischen Raum des realen Patienten über definierte Referenzpunkte in beiden Räumen (3D-Transformation). Dem Operateur wird durch das Neuronavigationsgerät angezeigt, wo er sich aktuell im intracraniellen Raum befindet.
Die Neuronavigation wird bei Operationen von Tumoren und Angiomen in eloquenten Hirnarealen, im Rahmen der Epilepsiechirurgie, bei der Schädelbasis- und Sellachirurgie sowie zu Biopsien und interventioneller Therapie eingesetzt. Während der Operation nimmt die Genauigkeit der Neurona-

vigation zunehmend durch Verlagerung des Gehirns (Liquorverlust, Einsatz von retrahierenden Spateln) und Veränderung der Strukturen (Tumorresektion) ab. Dieser sog. Brain-Shift kann durch die intraoperative Kernspintomographie kompensiert werden, da damit durch neue, während der Operation gewonnenen Bilder ein "Update" der Neuronavigation, die die entstanden Verlagerungen und Veränderungen berücksichtigt, möglich ist. Darüber hinaus bietet die intraoperative Kernspintomographie die Möglichkeit zur Resektionskontrolle, wodurch insbesondere in der Gliomchirurgie eine verbesserte Radikalität angestrebt wird.
Derzeit werden Untersuchungen zur Anwendbarkeit der verschiedenen Methoden in der Neurochirurgie und ihres Nutzens durchgeführt. Dabei liegen Schwerpunkte auf Untersuchungen zur Genauigkeit (Accuracy), zur Segmentierung der Bilder, auf der Einbindung funktioneller Daten wie Magnetenzephalographie und funktioneller Kernspintomographie (Matching), Untersuchungen zum Brain-Shift und dessen intraoperativer Kompensation (intraoperative Kernspintomographie, Ultraschall), sowie Untersuchungen zur Resektionskontrolle.
Ziele dabei sind durch die erhöhte intraoperative Präzision sowie das verbesserte Verständnis der individuellen Anatomie insbesondere unter Einbindung funktioneller Methoden gewisse Operationen überhaupt erst zu ermöglichen und darüber hinaus neben einer Verkürzung des postoperativen Verlaufes eine Reduktion der Morbidität zu erzielen.
Seit Dezember 1995 ist in der Neurochirurgischen Universitätsklinik das sogenannte Erlanger Konzept eines "Twin-OP" einsatzbereit. Damit ist die Einrichtung zweier benachbarter Operationssäle bezeichnet, wobei ein Raum als kernspinsicherer RF-Raum eingerichtet ist. In diesem RF-Raum befindet sich ein offenes Kernspintomographie-Gerät (Magnetom Open 0,2 Tesla, Siemens AG, Erlangen) sowie sämtliche, für eine neurochirurgische Operation notwendigen Einrichtungen, einschließlich Anästhesiesysteme in kernspinkompatibler Ausführung. Im zweiten, direkt angrenzenden Saal, der als konventioneller OP-Saal eingerichtet ist, ist ein hochentwickeltes Mikroskop-Navigationssystem (MKM, Zeiss, Oberkochen) fest installiert, welches im RF-Raum aufgrund des Magnetfeldes nicht einzusetzen wäre. Mit diesem Navigationsmikroskop lassen sich in den präoperativen Bilddaten festgelegte Strukturen, wie zum Beispiel Tumorgrenzen, als auch Markierungen die aus funktionellen Messungen (z.B. der Magnetenzephalographie) stammen, in das Gesichtsfeld des Operateurs während der Operation einspiegeln. Darüber hinaus steht in diesem OP ein zweites Navigationssystem (Stealth, Sofamor Danek, Boulder, CO, USA), das als Pointersystem insbesondere zu Biopsien im Sinne der rahmenlosen Stereotaxie eingesetzt wird, zur Verfügung. In diesem konventionellen OP können sämtliche Standardmethoden der Neurochirurgie zum Einsatz kommen, bei Operationen im MR-Saal selbst, kann zur Zeit keine Navigation eingesetzt werden, auch müssen hier bestimmte MR-kompatible Instrumente verwendet werden. Soll während einer Operation ein intraoperatives MR angefertigt werden, so bedarf es bei Operationen im MR-Saal selbst nur eines Verschiebens des MR-Tisches, auf dem der Patient gelagert ist. Bei Operationen im konventionellen OP hingegen ist der Patient auf einem speziellen Luftkissentisch gelagert und in einer MR-tauglichen Keramikkopfhalterung fixiert, er wird dann während der Operation über eine Distanz von 5 Metern in den MR-Scanner zur Erstellung der intraoperativen MR-Bilder gefahren. Damit ist dem Operateur die Möglichkeit des "second look" gegeben, er kann noch während der Operation die Vollständigkeit der Tumorresektion kontrollieren und gegebenenfalls vervollständigen. Wird eine weitere Resektion vorgenommen, so ist es möglich, den intraoperativen Bilddatensatz für die Neuronavigation zu verwenden und einen sogenannten "update" der Navigation durchzuführen, der die zunehmende Ungenauigkeit durch Tumorentfernung und den "brain shift", der durch Liquorverlust und Hirnspatel entsteht, kompensiert.
Neben der intraoperativen Kernspintomographie ist ein weiterer Schwerpunkt die Entwicklung der funktionellen Neuronavigation. Es wird damit die Integration von funktionellen Meßmethoden wie der Magnetenzephalographie (MEG), der funktionellen Kernspintomographie (fMRI), als auch der Positronenemissionstomographie (PET) in die Neuronavigation bezeichnet. Diese Methode erlaubt dem Operateur, sich während einer Operation am Gehirn nicht nur über die jeweilige Anatomie zu informieren, sondern liefert auch genaue Informationen über die Lage wichtiger funktioneller Hirnareale und deren Beziehung zur Läsion. In Zusammenarbeit mit der Abteilung für experimentelle Neuropsychiatrie in der Neurologischen Klinik wurde die gut untersuchte Methode der Lokalisation des primären sensorischen Kortex (S1) mit dem MEG in die Neuronavigation integriert. Später gelang es auch direkt motorische Aktivität im Gyrus praecentralis zu lokalisieren. Die Genauigkeit dieser MEG Untersuchungen wurden intraoperativ mit elektrophysiologischen Methoden bestätigt. Neben der intraoperativen Nutzung der funktionellen Daten werden die Untersuchungen aber auch schon vor der Operation dazu benutzt, eine risikoarme Operationsstrategie zu entwickeln, bzw. Patienten bei denen auf Grund der funktionellen Untersuchungen schwere neurologische Defizite zu erwarten sind, anders zu behandeln. Zukünftige Studien und Projekte beschäftigen sich mit der Lokalisation sprachbezogener Hirnareale und der Lokalisation von epileptogenen Läsionen mit dem MEG in Zusammenarbeit mit dem ZEE. Neben dem Biomagnetismus wurde auch damit begonnen, Möglichkeiten der funktionellen Kernspintomographie (fMRI) für die Neuronavigation zu untersuchen. Während beim MEG die neuronale Aktivität direkt durch Messung der begleitenden elektischen Magnetfelder von Neuronenverbänden erfasst wird, geschieht dies bei der fMRI indirekt über Veränderungen des Desoxyhämoglobingehalts in der Nähe aktiver Kortexareale. Beide Methoden erfassen damit unterschiedliche Parameter, und zeigen somit auch unterschiedliche Aktivität im Gehirn an. Eine Studie beschäf-

tigt sich derzeit mit dem Vergleich beider Methoden im Einsatz bei neurochirurgischen Operationen.
Bis Ende 1997 wurden 177 Patienten mit Hilfe dieser zuvor beschriebenen Methoden (sog. 'Image Guided Surgery', d.h. bildunterstützter Methoden), operiert. Davon wurde bei 78 Patienten das Stealth Neuronavigationssystem und bei 65 Patienten das Zeiss-MKM-System benutzt. 41 Patienten wurden mit funktioneller MEG-Neuronavigation operiert. Bei 6 Patienten erfolgte eine intraoperative Neuregistrierung (Update) der Neuronavigation mit Hilfe der intraoperativen Kernspintomographie. Die intraoperative Kontrolle der Operationsradikalität wurde bis Ende 1997 bei insgesamt 75 Patienten ausgeführt.
Die Arbeitsgruppe Neuronavigation besteht nach dem Ausscheiden von PD Dr. R. Steinmeier im Herbst 1997 aus folgenden Mitgliedern: Prof. Dr. R. Fahlbusch, Dr. Ch. Nimsky, Dr. O. Ganslandt und PD Dr. M. Buchfelder, sowie der MTA Frau D. Becher deren Stelle mit Mitteln der Johannes und Frieda Marohn Stiftung finanziert ist. Es findet eine enge Kooperation mit der Abt. für Experimentelle Neuropsychiatrie (Prof. Dr. J. Vieth und Dr. H. Kober) auf dem Gebiet der Magnetenzephalographie statt, dies ermöglicht die funktionelle Neuronavigation. Ebenso besteht eine enge Zusammenarbeit mit der Abt. f. Neuroradiologie der Neurochirurgischen Klinik (Prof. Dr. W. Huk und Dr. B. Tomandl) beim Einsatz der intraoperativen MRI. Darüber hinaus bestehen innerhalb der Universität mit folgenden Einrichtungen Kooperationen: Zentrum Epilepsie, Neurologische Klinik (Prof. Dr. H. Stefan), Inst. f. Med. Physik (Prof. Dr. W. Kalender) und Inst. f. Informatik / Graphische Datenverarbeitung (Prof. Dr. Ertl, Dr. P. Hastreiter).

**Finanzierung / Funding**

Johannes und Frieda Marohn Stiftung Fahlbusch

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

R. Fahlbusch, T. Heigl, W. Huk, R. Steinmeier. The Role of Endoscopy and Intraoperative MRI in Transsphenoidal Pituitary Surgery. In: K. v. Werder, R. Fahlbusch (ed.) Pituitary Adenomas. From Basic Research to Diagnosis and Therapy. Elsevier, Amsterdam, Niederlande, 1996

R. Fahlbusch, R. Steinmeier. Intraoperative MRI-based Resection Control in Tumor Neurosurgery (Abstr). Comp Aid Surg 2: 219, 1997

R. Fahlbusch, R. Steinmeier, O. Ganslandt, Ch. Nimsky, M. Buchfelder, J. Vieth, W. Huk. The Erlangen Concept of Image Guided Surgery (Abstr). Comp Aid Surg 2: 311, 1997

O. Ganslandt, D. Ulbricht, H. Kober, J. Vieth, C. Strauss, R. Fahlbusch. SEF-MEG localization as a method for presurgical assessment of functional brain area. Functional Neuroscience (EEG Suppl.) 46: 225-229, 1996.

O. Ganslandt, R. Steinmeier, H. Kober, J. Vieth, J. Kassubek, J. Romstöck, C. Strauss, R. Fahlbusch. Magnetic Source Imaging Combined with Image-Guided Frameless Stereotaxy: A New Method in Surgery Around the Motor Strip. Neurosurgery 41: 621-628, 1997

M. Kaus, R. Steinmeier, T. Sporer, O. Ganslandt, R. Fahlbusch. Technical Accuracy of a Neuronavigation System Measured with a High-precision Mechanical Micromanipulator. Neurosurgery 41: 1421-1424, 1997

R. Steinmeier, R. Fahlbusch, O. Ganslandt, H. Kober, J. Vieth. Surgery adjacent to eloquent areas using functional brain imaging modalities plus neuronavigation (Abstr). Comp Aid Surg 2: 199, 1997

R. Steinmeier, J. Rachinger, M. Kaus, O. Ganslandt, R. Fahlbusch. Application-Accuracy of Neuronavigation Systems (Abstr). Comp Aid Surg 2: 224

R. Steinmeier, O. Ganslandt. Application-Accuracy of Neuronavigation-Systems (Abstr). Comp Aid Surg 2: 310, 1997

Steinmeier R, Fahlbusch R, Ganslandt O, Nimsky C, Buchfelder M, Kaus M, Heigl T, Lenz G, Kuth R, Huk W: Intraoperative magnetic resonance imaging with the magneton open scanner: Concepts, neurosurgical indications and procedures. A preliminary report. Neurosurgery 43: 739-748, 1998

## Perioperatives Monitoring zentralnervöser Funktionen

Die neurophysiologische Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem intraoperativen Monitoring während zerebraler und spinaler operativer Eingriffe zur Funktionsüberwachung relevanter neuronaler Zentren. Dabei werden in der Arbeitsgruppe mehrere Themen wissenschaftlich bearbeitet. Einen Schwerpunkt bildet das kontinuierliche EMG-Monitoring bei raumfordernden Prozessen im Bereich der Schädelbasis: Dazu wurde mit finanzieller Unterstützung der Marohn-Stiftung ein sog. "paperless EMG" entwickelt, das in dieser Weise weltweit erstmals die Offline-Analyse intraoperativer EMG-Signale ermöglicht. Ein solches Verfahren stand bisher nicht zur Verfügung. Gerade bei komplexen Schädelbasisprozesen mit der Notwendigkeit des intraoperativen Monitorings von verschiedensten Hirnnerven und Hirnstrukturen i.S. eines multimodalen Monitorings ist eine solche detaillierte Analyse zwingend erforderlich um sog. "physiologische" EMG-Signale von pathologischen EMG-Signalen zu unterscheiden.
Ein sinnvolles Einsatzgebiet stellt auch das intraoperative kontinuierliche EMG-Monitoring bei Prozessen des Hirnstammes dar. Basierend auf dem oben beschriebenen System werden Prozesse des Hirnstammes, intrinsische Tumoren wie Gliome und cavernöse Hämangiome, sowie infiltrativ wachsende Prozesse wie Ependymome und Medulloblastome, deren radikale Entfernung sich aus der Natur der Erkrankung ergibt, während des operativen Eingriffes überwacht. Dabei werden Hirnnervenkerne und das zweite motorische Neuron erfaßt. Diese Form der Überwachung ermöglicht eine radikale und funktionserhaltende operative Vorgehensweise, auch in solchen Anteilen des Hirnstammes, die bisher operativ als nicht zugänglich galten.
Schließlich ist heute die intraoperative elektrophysiologische Integration von Hirnnerven und Hirnnervenkerngebieten bei raumfordernden Prozessen des Hirnstammes möglich. Intrinsische Prozesse des Hirnstammes wie Gliome oder Gefäßmißbildungen galten bis vor mehreren Jahren als inoperabel wegen der zu erwartenden neurologischen Defizite, die sich aus dem operativen Zugang in den Hirnstamm durch intaktes oberflächennahes Hirngewebe ergaben. Mit Hilfe der elektrophysiologischen Direktstimulation von oberflächennahen Kerngebieten und Hirnnerven konnten bislang drei operative Zugänge in den Hirnstamm herausgearbeitet werden, die auch bei intrinsischen Hirnstammprozessen eine radikale funktionserhaltende Chirurgie ermöglichen. Dieses Verfahren wurde an der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen entwickelt und im Jahre 1993 erstmals publiziert. Es

gilt mittlerweile als allgemein anerkannter Standard für die operative Behandlung dieser Prozesse.
Das intraoperative neurophysiologische Monitoring zur Überwachung der Funktion des N. acusticus bei raumfordernden Prozessen der hinteren Schädelbasis und des Kleinhirnbrückenwinkels ist heute schon fast eine Routinemaßnahme geworden. Die intraoperative Überwachung der Hörfunktion ist gerade bei Akustikusneurinomen von herausragender Bedeutung. Bislang konnten vier verschiedene Potentialmuster identifiziert werden, die für die postoperative Hörnervenfunktion von Bedeutung sind. Insbesondere konnten solche Potentialmuster identifiziert werden, bei denen postoperativ zunächst das Hörvermögen noch erhalten ist, im weiteren postoperativen Verlauf jedoch eine Ertaubung der Patienten auftritt. Zur Zeit wird der Effekt einer vasoaktiven Medikation speziell bei diesen Patienten im Rahmen einer prospektiven Studie untersucht.
Große Bedeutung hat auch das intraoperative neurophysiologisches Monitoring mit Direktableitung von evozierten Potentialen bei raumfordernden Prozessen der Zentralregion erlangt. Die sog. "Phasenumkehr der SEP" bei Mehrfachableitungen über dem Sulcus centralis hat sich für die Identifikation der Zentralregion als zuverlässig erwiesen. Mit diesem Verfahren können raumfordernde Prozesse i.B. der Zentralregion unter größtmöglicher Schonung eloquenter Hirnareale funktionserhaltend und radikal operiert werden. Im Rahmen dieses Projektes besteht eine enge Kooperation mit der Arbeitsgruppe "Neuronavigation" und dem Arbeitskreis "Biomagnetismus".
Das intraoperative neurophysiologische Neuromonitoring mittels somatosensorisch evozierten Potentialen (SEP) bei der operativen Behandlung von Aneurysmen wird seit vielen Jahren routinemäßig durchgeführt, gerade in der Behandlung komplexer Gefäßmißbildungen des Circulus arteriosus cerebri, um postoperativ drohende Funtkionsdefizite bereits während des operativen Eingriffes erkennen zu können und die Vorgehensweise entsprechend zu modifizieren. Dabei konnte im Rahmen einer ausgedehnten retrospektiven Studie gezeigt werden, dass die Ergebnisse in der Behandlung von Aneurysmen mit Unterstützung des Monitorings signifikant besser sind als ohne elektrophysiologisches Monitoring. Als klinische Konsequenz hat sich daher die Notwendigkeit ergeben, komplexe Aneurysmen nur noch unter dem Schutz intraoperativer SEP zu operieren.

**Finanzierung / Funding**

Johannes und Frieda Marohn Stiftung

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

C. Strauss, R. Fahlbusch: Anatomical Aspects for surgery within the floor of the IVth ventricle: Advances in surgical management of brainstem lesions. Zentralbl Neurochir 58 (1997) 7 - 12

C. Strauss et al.: Pericollicular surgical approaches to the rhomboid fossa. Part I. Anatomical basis. J Neurosurg 87 (1997) 893 - 899

Fahlbusch R, Neu M, Strauss C: Preservation of hearing in large acoustic neurinomas following removal via suboccipito-lateral approach. Acta Neurochir (Wien) 140: 771-778, 1998

## Neurovaskuläre Kompressionssyndrome

Das Projekt untersucht u. a. die Frage eines kausalen Zusammenhanges zwischen neurovaskulärer Kompression und arterieller Hypertonie. Dabei handelt es sich um auffällige Gefäßschlingen an der Wurzeleintrittszone der Hirnnerven IX und X, sowie der ventrolateralen Medulla, die hier durch eine pulsatile Kompression möglicherweise einen arteriellen Hypertonus induzieren und unterhalten können. An pathologisch-anatomischen Sektionen konnte dieser Befund bei Patienten mit arteriellem Hypertonus regelmäßig nachgewiesen werden. Im Rahmen einer vergleichenden kernspintomographischen Studie werden Patienten mit arteriellem Hypertonus hinsichtlich der Existenz solcher Schlingen am Hirnstamm untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wurden 1994 in The Lancet, Vol. 344, Nov. 26, veröffentlicht. Seit 1995 wird im Rahmen einer weiteren Studie in kooperation mit der medizinischen Klinik IV die neurovaskuläre Hypertonie und ihre operative Behandlung untersucht. Hier wird seit Dezember 1995 bei ausgesuchten Patienten mit einem therapieresistenten, essentiellen arteriellen Hypertonus und Nachweis einer neurovaskulären Kompression im Kernspintomogramm, die Schlinge in einem mikroneurochirurgischen oeprativen Verfahren vom Hirnstamm und den Hirnnerven IX und X verlagert. Es wird der Einfluß dieses Verfahrens auf den Blutdruck der Patienten in einer prospektiven Langzeitstudie beobachtet. Es sind seit Dezember 1995 acht Patienten in dieser Studie aufgenommen und operiert worden. Die operativen Eingriffe konnten bisher ohne Komplikationen und sicher durchgeführt werden. Die Patienten werden weiterhin regelmäßig von der Medizinischen Klinik IV in der Bluthochdruckambulanz betreut. Die ersten Ergebnisse dieser weltweit ersten prospektiven Studie Untersuchung aus dem Zeitraum 1996/1997 sind in The Lancet 1998; Vol. 352, Aug. S. 446-449, veröffentlicht worden.
Es werden weitere pathologisch-anatomische Untersuchungen an Hirnstämmen mit immun-histochemischen Verfahren zur Aktivitätsbestimmung der vasoaktiven Zentren im Hirnstamm in Bezug zur neurovaskulären Kompression durchgeführt.
In einer weiteren Studie zusammen mit der Franz-Vollhardt-Klinik am Max Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin der Humboldt-Universität Berlin (Prof. Luft) wurde ebenfalls mit Hilfe der Kenrspintomographie die Frage des Bestehens einer neurovaskulären Operation an der ventrolateralen Medulla bei autosomal-dominantem Hypertonus und Brachydaktelie-Syndrom untersucht. Hierzu wurden Untersuchungen in der Türkei an einer Familie mit dieser seltenen Erkrankung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie wurden publiziert.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Naraghi R, Schuster H, Toka HR, Bahring S, Toka O, Oztekin O, Bilginturan N, Knoblauch H, Wienker TF, Busjahn A, Haller H, Fahlbusch R, Luft FC: Neurvascular compression at the ventrolateral medulla in autosomal dominant hypertension and brachydactyly. Stroke 28, 1749 - 1754, 1997

Geiger H, Naraghi R, Schobel HP, Frank H, Sterzel RB, Fahlbusch R: Decrease of blood pressure by ventrolateral medullary decompression in essential hypertension. Lancet 352, 446-449, 1998

## Epilepsiechirurgie

Durch die enge Zusammenarbeit mit dem Zentrum für präoperative Epilepsiediagnostik der Neurologischen Klinik bestehen die notwendigen organisatorischen Voraussetzungen für eine gezielte operative Therapie bei kryptogenetischen und symptomatischen pharmakoresistenten Epilepsien. Alle diese Patienten erhalten eine umfangreiche präoperative Diagnostik mit Video-EEG-Monitoring und strukturellen und funktionellen bildgebenden Verfahren. Gegebenenfalls kommt auch die invasive Implantation von subduralen, Foramen ovale oder Tiefenelektroden in Betracht. Die Strategie für die Behandlung der pharmakoresistenten Temporallappenepilepsie ist nach dem Erlanger Modell eine "tailored resection". Dabei wird von der etablierten "Standardresektion" des Temporallappens, die nur durch die dorsale Ausdehnung der Resektion vom Temporalpol aus gemessen begrenzt wird und generell die temporo-mesialen Strukturen mit einschließt, abgewichen. Das Resektionsvolumen soll bei dieser differenzierten Variante der operativen Therapie den individuellen Bedürfnissen des jeweiligen Patienten angepaßt werden. Man strebt eine maximale Effektivität an und versucht dabei, das Volumen des resezierten Gewebes auf ein Minimum zu reduzieren. Dazu wird auch die intraoperative Elektrokortikographie routinemäßig eingesetzt. Das Resektionsausmaß variiert von einer reinen Läsionektomie über die selektive transsylvische oder transkortikal-transventrikuläre Amygdalo-Hippocampektomie bis zu einer sehr ausgedehnten Resektion, die sogar das Ausmaß einer Standardresektion, insbesondere im Bereich des basalen Temporallappens weit überschreiten können. Ein Vergleich der Operationsergebnisse in bezug auf Anfallsfreiheit mit etablierten Serien von Standardresektionen durchgeführt an international anerkannten Zentren zeigt, dass die Resultate in etwa mit diesen Operationsresultaten vergleichbar sind, jedoch insbesondere auf der dominanten Seite deutlich weniger neuropsychologische Einbußen hingenommen werden müssen. In bezug auf eine Beeinträchtigung der Sehbahn schneidet die "tailored resection" nicht schlechter ab, als Standardresektion oder selektive transylvische Amygdalo-Hippocampektomie. Die Resektionspräparate wurden "en bloc" entnommen, um eine topographische Einordnung zu gewährleisten und einen genauen Vergleich anatomisch-pathologischer struktureller und funktioneller Daten zu ermöglichen. Gerade von einer möglichst präzisen Definition des Fokus verspricht man sich auch Rückschlüsse auf die Aussagekraft der intraoperativen Elektrokortikographie, die bei Temporallappenresektionen immer durchgeführt wird. Zur Dokumentation des Resektionsausmaßes gerade im temporo-mesialen Bereich und auch bei der Implantation von Tiefenelektroden werden auch hier die Verfahren der Neuronavigation und die intraoperative Kernspintomographie eingesetzt. Umschriebene Foci, die sich in eloquente Hirnrindenareale hineinerstrecken oder ausschließlich in diesen lokalisiert sind, können heute mit Hilfe der multiplen subpialen Transsektionen, die ebenfalls unter elektrokortikographischer Kontrolle vorgenommen werden, funktionell isoliert werden. Dies hat sich als eine komplikationsarme und effektive Maßnahme bei diesen sonst unbehandelbaren Epilepsien erwiesen.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Ugrinovich R, Stefan H, Schulemann H, Bergua A, Buchfelder M: Alteracoes do Campo Visual apos Resseccoes do Lobo Temporal em Pacientes com Epilepsia. Brazil J Epilepsy Clin Neuophysiol 2: 183-186, 1996

Stefan H, Pauli E, Eberhard F, Uginovic R, Buchfelder M: "Tailoring" von Resektionen bei pharmakoresistenten Temporallappenepilepsien. Nervenarzt 67: 306-310, 1996

Buchfelder M, Schulemann H, Stefan H: Operative Therapiemöglichkeiten der Epilepsien - Resektion oder funktionelle Fokusisolierung? TW Neurologie Psychiatrie 10: 635-643, 1996

Buchfelder M, Schulemann H, Stefan H: Möglichkeiten der modernen Epilepsiechirurgie, in: Hufmann G, Braune HJ (Hrsg.) Zerebrale und spinale Prozesse. Einhorn-Presse Verlag, Reinbeck 1996, S. 230-236

Stefan H, Buchfelder M: Epilepsietherapie. Teil 2: Operative Behandlung.

Dtsch Ärztebl 95A: 3217-3222, 1998

Stefan H, Hummel C, Grabenbauer GG, Müller RG, Robeck S, Hofmann W, Buchfelder M: Sucessful treatment of focal epilepsy by fractionated stereotactic radiotherapy. Eur Neurol 39: 248-250, 1998

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. med. R. Laumer an die Neurochirurgische Abteilung im Alfred-Krupp-Krankenhaus, Essen

**Habilitationen**

PD Dr. Jürgen Honegger, Antrittsvorlesung: 10.07.97

**Dissertationen / Doctorate theses**

Christian Bauhuf (1996)
Langsame Oszillationen zerebraler hämodynamischer Parameter bei Subarachnoidalblutungen und Schädel-Hirn-Traumen

Bernd Hofmann (1996)
Perioperative Messungen von Hypophysenvorderlappenhormonen bei hormonaktiven Hypophysenadenomen: Eine neue Methode zur Bestimmung der Plasmahalbwertszeit der Hormone

Beate Petersen (1996)
In-vitro Untersuchungen von menschlichen Wachstumshormon-sezernierenden und hormoninaktiven Hypophysenadenomen im Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung ihres Sekretionsverhaltens und Wachstums

Jochen Wurm (1996)
Komplikationen liquorableitender Shuntoperationen mit Betonung der postoperativen Infektionsrate und der perioperativen Infektionsprophylaxe

Andreas Bickel (1997)
Über den Einfluß von Suramin und Somatostatin auf Wachstumsfaktoren und das Wachstum von cerebralen Meningeomen

Jürgen Neumeier (1997)
Der Stellenwert intraoperativer SEP bei der operativen Behandlung von Aneurysmen

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

FAHLBUSCH R: Professor Dr. med.:
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Vorsitzender der Kommision für internationale Beziehungen
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
The Society of Neurological Surgeons
Society of the British Neurological Surgeons
The American Association of Neurological Surgeons
The American Academy of Neurological Surgeons
Sociedade Brasileira de Neurochirugia
Österreichische Gesellschaft für Neurochirurgie
Academia Eurasiana Neurochirurgica
President of European Skull Base Scociety (1997-1999)
European Endocrine Society
Vizepresident der Deutschen Gesellschaft für Schädelbasischirurgie (1997-1998)
Vizepräsident des Gesamtverbandes der Nervenärzte
Leiter der NOA II Studie (niedergradige Gliome) der deutschen Krebsgesellschaft
EDITORIAL BOARD:
Neurosurgical Consultations, Baltimore
The Pituitary
Techniques in Neurosurgery, New York
Turkish Neurosurgery
Skull Base Surgery
ADVISORY BOARD:
Acta Neurochirurgica
British Journal of Neurosurgery
Neurosurgery

BUCHFELDER M, Privatdozent, Leitender Oberarzt der Klinik:
Congress of Neurological Surgeons
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie
European Skull Base Society
The Endocrine Society

SCHRELL UMH, Privatdozent
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Deutsche Krebsgesellschaft
New York Academy of Sciences

STRAUSS C, Privatdozent:
American Association of Neurophysiologic Monitoring
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche EEG Gesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie
European Skull Base Society
ADVISORY BOARD: Zentralblatt für Neurochirurgie

KLINGER M, Professor Dr.med.:
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Mitglied des erweiterten Vorstands
Kommision zur Herausgabe der Tagungsberichte der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie
Language Editor des Zentralblatts für Neurochirurgie

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Second International Erlangen Pituitary Seminar, 11.03. - 14.03.1996

Third International Pituitary Surgery Seminar, 20.01. - 24.01.1997

Fourth International Workshop on Rapid Prototype in Medicine and Computer Assisted Surgery, 16.10. - 15.10.1997, Erlangen (mit Prof. Kalender, Physikalische Medizin)

13. Erlanger Neuroendokrinologie-Tag 26.-27.01.1996 (mit Prof. Hensen, AG Neuroendokrinologie)

24. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete 22.-23..03.1996 (zusammen mit der Neurologie und Psychiatrie)

14. Erlanger Neuroendokrinologie-Tag 31.01-01.02.1997 (mit Prof. Hensen, AG Neuroendokrinologie)

25. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete, 07.03.-08.03.1997 (zusammen mit der Neurologie und Psychiatrie)

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Offenes Kernspintomogramm (Siemens Magnetom Open)

Neuronavigations-Operationsmikroskop (Zeiss MKM)

Pointer Navigationssystem Stealth (Sofamor Danek)

DNS-Sequenzierautomat (Applied Biosystems ABI)

# Neurochirurgische Klinik mit Poliklinik
# Abteilung für Neuroradiologie

## Neurosurgical Department and Policlinic
## Department for Neuroradiology

**Schwabachanlage 6, D - 91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-4326**
**Fax: ++499131/85-6179**
**http://www.uni-erlangen.de/neuroradiologie**
**E-Mail: neuroradiologie@rzmail.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Fr. H. Baumgarten**
**Tel.: ++499131/85-34326**
**Fax: ++499131/85-36179**
**E-Mail: neuroradiologie@rzmail.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Huk, Walter J.<br>*Leiter der Abteilung / Head of the Department* | Prof.Dr.med. | | 34326 |
| Eberhardt, Knut E.W. | Dr.med. | | 34442 |
| Tomandl, Bernd F. | Dr.med. | | 34442 |

### Forschungsschwerpunkte

- Bildgebende, präoperative Epilepsiediagnostik (MR-Spektroskopie, Volumetrie, Relaxometrie)
- Endovaskuläre interventionelle Techniken im Bereich von Kopf, Gehirn, Wirbelsäule und Rückenmark
- Darstellung der cerebralen und spinalen Liquorräume und ihres Inhaltes mit hochauflösenden, flußrephasierten 3D-T2-MR-Sequenzen (MR-Cisternographie, MR Myelographie, Hirnnerven)
- MR-/CT-Fluß-/-Gefäßdarstellung und Bildnachverarbeitung
- Kontrollierte funktionelle MRT-Studien der Halswirbelsäule
- Funktionelle MRT (klinische Anwendung)
- Klinische Studien des Stimulationsschwellwertes oscillierender (MR-)Gradienten bei gesunden Erwachsenen

### Research Focus

- Preoperative MR-imaging of epilepsy (MR-spectroscopy, volumetry, relaxometry)
- Interventional neuroradiology of head and spine
- High resolution MR-imaging of intracranial and spinal CSF spaces and their contents with flowcompensated 3D-T2-MR-sequences (MR cisternography, MR-myelography, visualisation of cranial nerves)
- MR- and CT-angiography including postprocessing of 3D-data sets
- MR-imaging of guided motions of the cervical spine using a special device for motion control
- Functional MR-imaging for clinical applications
- Clinical studies of the stimulation threshold of healthy adults using sinusoidally oscillating gradients

## 1. Bildgebende, präoperative Epilepsiediagnostik (MR-Spektroskopie, Volumetrie)

Für die präoperative Abklärung der Epilepsie im allgemeinen, besonders aber der Temporallappen-Epilepsie, ist die MRT zur Methode der ersten Wahl geworden. Dies gilt vor allem für den Nachweis der mesialen temporalen Sklerose, die sich durch eine Signalvermehrung in $T_2$-betonten Sequenzen und durch eine oft nur diskrete Volumenminderung verrät. Dort, wo diese morphologischen Kriterien nur gering ausgeprägt sind oder gar fehlen, kann die Volumetrie, vor allem aber die Protonen-Spektroskopie wertvolle Informationen beitragen.

## Preoperative MR-imaging of epilepsy (MR-spectroscopy, volumetry, relaxometry)

For the preoperative evaluation of epilepsy especially temporal lobe epilepsy (TLE), MR has become the method of first choice. In TLE, mesial temporal sclerosis causes a signal increase in $T_2$w-images associated with slight atrophy of hippocampus structures. When these morphological changes are minute or even missing volumetry, relaxometry and more so proton MR-spectroscopy can provide additional information to identify the epileptogenic focus.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Eberhardt KEW, Schäfer I, Deimling M, Stefan H, Tomandl B, Huk WJ, Böhner C: Temporal lobe epilepsy: Presurgical localization with proton chemical shift imaging. Comparison with T2-relaxometry and volumetry, Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, Volume 2, 1997

Eberhardt KEW, Stefan H, Grabenbauer GG, Schäfer I, Kreisler P, Huk WJ: Chemical shift imaging (CSI) spectroscopy findings before and after stereotaxtic radiotherapy in temporal lobe epilepsy (TLE). In: Plasticity and Epilepsy: Andermann F, Stefan H, Shorvon S, Freund F (eds). Advances in Neurology V., Lippincott-Raven, (1997), in press

Eberhardt KEW, Schäfer I, Deimling M, Stefan H, Tomandl B, Huk WJ, Böhner C: Temporal lobe epilepsy: Presurgical localization with proton chemical shift imaging. Comparison with T2-relaxometry and volumetry, Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, Volume 2, 1997

## 2. Endovaskuläre interventionelle Techniken im Bereich von Kopf und Wirbelsäule

Die Behandlung von Gefäßmalformationen des Zentralnervensystems mit Hilfe endovaskulärer Techniken ist noch in steter Entwicklung begriffen, so dass sie einer fortschreitende Evaluierung in den verschiedenen Indikationsbereichen bedarf. Dies gilt für die Behandlung von arterio-venösen Malformationen des Gehirns und Rückenmarkes, für Dura-AV-Fisteln und für Aneurysmen der Hirngefäße.

## Interventional neuroradiology of head and spine

Endovascular treatment of vascular malformations of the CNS is in a continuous process of technical developments and methodical progress requiring continuous evaluation of interventional procedures. This holds true for all kinds of arterious-venous malformations of the brain and spinal cord as well as for dura-av-fistulas and intracranial aneurysms.

## Darstellung der cerebralen und spinalen Liquorräume und ihres Inhalts mit hochauflösenden, flußrephasierten 3D-T2-MR-Sequenzen.

Stark $T_2$*-betonte Sequenzen (z.B. CISS-Sequenz) ermöglichen die Erstellung dreidimensionaler Datensätze zur hochauflösenden Darstellung feinster anatomischer Strukturen, vor allem im Bereich liquorhaltiger Räume. Dadurch können die nervösen und vaskulären Strukturen der subarachnoidalen Zisternen, speziell die Hirnnerven und die Nervenwurzeln des Rückenmarkes, sichtbar gemacht werden. Mit räumlicher Wiedergabe ergibt dies Bildbefunde ähnlich der konventionellen Kontrastmittel-Myelographie. Die gleiche Technik ermöglicht den Nachweis posttraumatischer Liquorfisteln mit hoher Sicherheit ohne die Notwendigkeit von Kontrastmittel.

High resolution MR-imaging of intracranial and spinal CSF spaces and their contents with flow compensated 3D-$T_2$-MR-sequences (MR-cisternography, MR-myelography, visualisation of cranial nerves): With highly $T_2$*w-sequences (i.e. CISS-sequence [Siemens, Erlangen]) 3D-data sets can be obtained for high spatial and contrast resolution of anatomical details particularly within CSF spaces. This allows for the visualisation of nerves and vascular structures within subarachnoic cisterns. With 3D display this creates images similar to conventional myelography. The same technique is highly reliable in demonstrating posttraumatic CSF fistulas without the need of contrast medium.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Eberhardt KEW, Deimling M, Hollenbach HP, Huk WJ: MR-Diagnostik bei Liquorfisteln mit einer 3D-CISS-Sequenz, Röfo (1997), 167 (6): 1-7

Eberhardt KEW, Hollenbach HP, Deimling M, Tomandl B, Huk WJ: MR-cisternography: A new method for the diagnosis of CSF-fistulas, European Radiology, 1997; 7:1485-1491

Eberhardt KEW, Deimling M, Heckmann JG, Romstöck, Fellner F, Huk WJ: Nachweis multipler Liquorfisteln bei einem Patienten mit Enzephalozele nach sekundärem Aquäduktverschluß, Klin. Neuroradiologie, Band 7 (1997), Heft 3, 143-148

Heckmann J, G, Hackler R, Eberhardt KEW, Kleine TO, Druschky A, Neundörfer B: Zur Diagnostik der Rhinoliquorrhö mit $ß_2$-Transferrin: Agarosegel-Elektrophorese versus Isoelektofokussierung mit Immunfixation, Akt. Neurologie 24 (1997) 39-41

## MR-/CT-Fluß-/-Gefäßdarstellung und Bildnachverarbeitung

Die moderne Spiral-CT-Technik ist in der Lage, nach intravenös verabreichtem Kontrastmittelbolus die hirnzuführenden Arterien und ihre basisnahe Verzweigung räumlich darzustellen. Die MRT ist dazu ebenfalls in der Lage, allein aufgrund der Flußeffekte, andererseits aber auch nach der Gabe von intravenösem Kontrastmittel. Mit Hilfe moderner Bildnachverarbeitung können zusätzliche Informationen erarbeitet werden, z.B. die virtuelle Endoskopie der Gefäße.

## MR- and CT-angiography including postprocessing of 3D-data sets

Modern spiral CT is able to visualize the extra- and intracranial vessels after intravenous bolus injection of contrast medium in great detail. The same is true for MRI without contrast medium using flow effects, but also after contrast bolus injection. Further postprocessing of 3D-data sets (i.e. maximum intensity projection, surface shaded display, virtual endoscopy, etc.) of both modalities opens access to further morphological information.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Tomandl B, Eberhardt KEW, Tröscher-Weber R, Huk WJ, Hastreiter P, Ertl T: Virtuelle endoskopische CT-Angiographie (VECTA) bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen, Klin. Neuroradiologie, Band 7 (1997), Heft 4

Eberhardt KEW, Tomandl B, Huk WJ, Laumer R, Fahlbusch R: Value of CT-angiography (CTA) in patients with intracranial aneurysms. Comparison with MR-angiography (MRA) and digital subtraction angiography (DSA). In: 11th International Congress of Neurological Surgery (1997), Monduzzi Editore, Bologna, 1963-1967

Eberhardt KEW, Tomandl B, Huk WJ: Stellenwert der CT-Angigraphie in der Diagnostik von Aneurysmen der Hirnarterien, Radiologe (1997) 11, in press

Eberhardt KEW, Hollenbach HP, Huk WJ: 3D-MR Myelography (3D-MRM) of the lumbar spine. Comparative case study to conventional x-ray myelography, European Radiology, Volume 7, No 5: 737-742

## Kontrollierte funktionelle MRT-Studien der Halswirbelsäule

Es wurde ein Gerät entwickelt, welches kontrollierte, reproduzierbare Bewegungen der Halswirbelsäule ermöglicht, wie sie für die MR-Untersuchung von Bewegungsstörungen, z.B. nach Schleudertraumen, erforderlich sind.

MR-imaging of guided motions of the cervical spine using a special device for motion control: With a new mechanical device, guided motions of the cervical spine can be reproduced allowing morphological MR-studies of normal and impaired motion of the cervical spine, for example for the evaluation of whiplash injuries.

## Funktionelle MRT (klinische Anwendung)

Die funktionelle MRT ermöglicht mit Hilfe des BOLD-Kontrastes eine Sichtbarmachung cerebraler Projektionsfelder verschiedener Funktionen (z.B. der Bewegung, Sensibilität, etc.). Mit Hilfe dieser Technik können funktionell wichtige Regionen in der Nachbarschaft intracranieller Tumoren identifiziert und deren Gefährdung bei der Planung operativer Eingriffe abgeschätzt werden.

## Functional MR-imaging for clinical applications

Blood oxygen level dependant (BOLD - ) contrast can be used to visualize cortical projection fields of various functions (i.e. motor activity, sensibility, speech, etc.). This technique can be utilized for the identification of eloquent areas in the neighbourhood of intracranial tumors in order to reduce major complications due to surgery.

## Klinische Studien des Stimulationsschwellwertes oscillierender MR Gradienten bei gesunden Erwachsenen

Die Studie wurde durchgeführt, um den Stimulationsschwellwert bei Untersuchungen gesunder Erwachsener mit Hochfeld-MR-Geräten festzustellen. Dabei zeigte sich, dass periphere Stimulationen vor allem dann auftraten, wenn die Gradienten in der Y-Achse des Körpers eingeschaltet waren.

## Clinical studies of the stimulation threshold of healthy adults using sinusoidally oscillating gradients

The stimulation threshold for healthy adults using sinusoidally oscillating gradients was studied. The greatest frequency of reported stimulations occured when the Y-gradient was used. This was confirmed by the results of this study and supports the hypothesis that orthogonal to the Y-axis the body has it's larges conductive loop resulting in the stronges peripheral stimulation.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

**MR-Zisternographie:**

Eberhardt KEW, Deimling M, Hollenbach HP, Huk WJ: MR-Diagnostik bei Liquorfisteln mit einer 3D-CISS-Sequenz, Röfo (1997), 167 (6): 1-7

Eberhardt KEW, Hollenbach HP, Deimling M, Tomandl B, Huk WJ: MR-cisternography: A new method for the diagnosis of CSF-fistulas, European Radiology, 1997; 7:1485-1491

Eberhardt KEW, Deimling M, Heckmann JG, Romstöck, Fellner F, Huk WJ: Nachweis multipler Liquorfisteln bei einem Patienten mit Enzephalozele nach sekundärem Aquäduktverschluß, Klin. Neuroradiologie, Band 7 (1997), Heft 3, 143-148

Heckmann J, G, Hackler R, Eberhardt KEW, Kleine TO, Druschky A, Neundörfer B: Zur Diagnostik der Rhinoliquorrhö mit $ß_2$-Transferrin: Agarosegel- Elektrophorese versus Isoelektofokussierung mit Immunfixation, Akt. Neurologie 24 (1997) 39-41

**MR-Myelographie:**

Eberhardt KEW, Hollenbach HP, Huk WJ: 3D-MR Myelography (3D-MRM) of the lumbar spine. Comparative case study to conventional x-ray myelography, European Radiology, Volume 7, No 5: 737-742

**Präoperative Diagnostik vor epilepsiechirurg. Eingriffen durch H1-Spektroskopie:**

Eberhardt KEW, Schäfer I, Deimling M, Stefan H, Tomandl B, Huk WJ, Böhner C: Temporal lobe epilepsy: Presurgical localization with proton chemical shift imaging. Comparison with T2-relaxometry and volumetry, Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, Volume 2, 1997

Eberhardt KEW, Stefan H, Grabenbauer GG, Schäfer I, Kreisler P, Huk WJ: Chemical shift imaging (CSI) spectrocopy findings before and after stereotaxtic radiotherapy in temporal lobe epilepsy (TLE). In: PLasticity and Epilepsy: Andermann F, Stefan H, Shorvon S, Freund F (eds). Advances in Neurology V., Lippincott-Raven, (1997), in press

Eberhardt KEW, Schäfer I, Deimling M, Stefan H, Tomandl B, Huk WJ, Böhner C: Temporal lobe epilepsy: Presurgical localization with proton chemical shift imaging. Comparison with T2-relaxometry and volumetry, Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, Volume 2, 1997

**CT-und MR-Angiograhie:**

Tomandl B, Eberhardt KEW, Tröscher-Weber R, Huk WJ, Hastreiter P, Ertl T: Virtuelle endoskopische CT-Angiographie (VECTA) bei Patienten mit intrakraniellen Aneurysmen, Klin. Neuroradiologie, Band 7 (1997), Heft 4

Eberhardt KEW, Tomandl B, Huk WJ, Laumer R, Fahlbusch R: Value of CT-angiography (CTA) in patients with intracranial aneurysms. Comparison with MR-angiography (MRA) and digital subtraction angiography (DSA). In: 11th International Congress of Neurological Surgery (1997), Monduzzi Editore, Bologna, 1963-1967

Eberhardt KEW, Tomandl B, Huk WJ: Stellenwert der CT-Angigraphie in der Diagnostik von Aneurysmen der Hirnarterien, Radiologe (1997) 11, 1997 37: 905 - 912

**Bestimmung der Stimulationsgrenzen bei MR-Gradienten:**

Abart J, Eberhardt KEW, Fischer H, Huk WJ, Richter E, Schmitt F, Storch T, Tomandl B., Zeitler E: Peripheral nerve stimulation by time-varying magnetic fields, J Com Ass Tom (1997), 21 (4): 532-538

**Sonstiges:**

Hertzberg H, Huk W.J, Ueberall M.A, Langer Th, Meier W, Dopfer R, Skalej M, Lackner H, Bode U, Janßen G, Zintl F, Beck J.D: CNS Late Effects After ALL Therapy in Childhood. Part I: Neuroradiological Findings in Long-Term Survivors ofChildhood ALL –An Evaluation of the Interferences Between Morphology and Neuropsychological Performance. Medical and Pediatric Oncology 28: 387 – 400, 1997

Langer Th, Huk W.J, Hertzberg H, Überall M.A, Meier W, Korinthenberg R, Beck J.D: Mophe und Funktion des Gehirns nach Behandlungsende, Deutsches Ärzteblatt 95, Heft 48, 3058 – 3068, 1998

## Anhang / Appendix

### Preise und Auszeichnungen / Honors and awards

1.Vortragspreis der europäischen und nordamerikanischen Gesellschaft für Hals und Kopf Radiologie (ESNR/ASHNR), Sraßburg, 1997: Eberhardt KEW, Tomandl B, Hastreiter P, Ertl T, Huk WJ: Virtual endoscopy of the inner ear using perspective volume rendering technique

2. Posterpreis der europäischen Gesellschaft für Magnetresonanztomographie in der Medizin und Biologie (ESMRMB), Brüssel, 1997: Eberhardt KEW, Schäfer I, Deimling M, Huk WJ: Diagnosis of spinal dural arteriovenous malformations using a 3D-CISS sequence. Comparison with X-ray myelography and digital subtraction angiography

3. Posterpreis der deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR), Hannover, 1996: Eberhardt KEW, Huk WJ: H1-Spektroskopie zur präoperativen Lokalisation bei Temporallappenepilepsie (TLE)

4. Posterpreis der europäischen Gesellschaft für Neuroradiologie (ESNR), Oxford, 1997: Eberhardt KEW, Tomandl B, Stefan H, Schäfer I, Deimling M, Huk WJ: Value of high resolution chemical shift imaging (CSI) spectroscopy for presurgical localization in patients with bilateral TLE

### Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees

Prof. Dr. W.J.Huk:
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie
Deutsche Gesellschaft für Neuroradiologie
Leiter der Leitlinien-Kommission
Deutsche Röntgengesellschaft
European Society of Magnetic Resonance Tomography in Medicine and Biology
European Society of Neuroradiology

### Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses

Neuroradiologische Fortbildungsveranstaltung der Bayerischen Röntgengesellschaft
(Frühjahr und Herbst d.J. in Erlangen)

### Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment

Computer-Tomograph (Somatom DRH, Siemens, 1986)

Magnetresonanz-Tomograph (Magnetom 1.5T GBS, Siemens, 1986, des Institutes für Diagnostische Radiologie, anteilige Nutzung)

DSA-Gerät (Neurostar, Siemens)

# Psychiatrische Klinik mit Poliklinik
# Lehrstuhl für Psychiatrie

## Psychiatric Department and Policlinic
## Chair for Psychiatry

**Schwabachanlage 6 und 10, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-34166 oder 85-36194**
**Fax: ++499131/85-34862 oder 85-36592**
**E-Mail: brinkert@psych.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr. R. J. Witkowski**
**Tel.: ++499131/85-34264**
**Fax: ++499131/205737**
**E-Mail: frenzel@psych.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | |
|---|---|
| Baer, Rolf | Prof. Dr. med. |
| Barocka, Arnd<br>*Komm. Direktor / Interim Chairman (bis 31.12.1998)* | Prof. Dr. med. |
| Blösch, Manfred | apl. Prof. Dr. rer. nat. *(bis 30.9.1999)* |
| Demling, Joachim Heinrich<br>*Komm. Direktor / Interim Chairman (ab 01.01.1999)* | apl. Prof. Dr. med. |
| Erzigkeit, Hellmut | apl. Prof. Dr. med. habil. Dr. phil. |
| Kalb, Roland | apl. Prof. Dr. med. |
| Lanczik, Horst Mario | Priv.-Doz., Dr. med. |
| Mösler, Thomas Alexander | Priv.-Doz. Dr. med. *(bis 31.12.1998)* |
| Sperling, Wolfgang | Priv.-Doz. Dr. med. habil. |
| Stosberg, Krista | apl. Prof. Dr. rer. pol. |

### Forschungsschwerpunkte

- Polysomnographie in der Insomnie-Diagnostik
- Olfaktometrie bei Psychosen
- Tryptophandepletion
- Psychische Erkrankungen bei Frauen
- Dementielle Erkrankungen
- Entwicklung und internationale Validierung psychometrischer Methoden
- Soziale Netzwerke und psychische Erkrankungen
- Psychosomatik chronischer Schmerzsyndrome
- Sexuelle Störungen
- Geschichte der Psychiatrie
- Psychopathologie
- Dokumentation psychosozialer Interventionen

### Research Focus

- Polysomnography in diagnosing insomnias
- Olfactometry in psychoses
- Tryptophan depletion
- Women's Mental Health
- Dementia
- Development and international validation of psychometric methods
- Social networks and mental disorders
- Psychosomatics of chronic pain
- Sexual disorders
- History of psychiatry
- Psychopathology
- Dokumentation of psychosocial interventions

## Biologische Psychiatrie

Es wurden Untersuchungen mit dem Verfahren der Tryptophandepletion durchgeführt (A. Barocka). Mit diesem Verfahren ist es möglich, den Serotoningehalt des Gehirns beim lebenden Menschen auf etwa 1/5 bis 1/10 des Ausgangswertes zu senken und vielfältige Einflüsse des Serotonins auf psychologische und physiologische Funktionen beim Menschen zu untersuchen. Gemeinsam mit E.S. Paykel, Cambridge, U.K., und A. Neumeister, Wien, führten wir Untersuchungen zu Einflüssen der Tryptophandepletion auf die Therapie von Depressionen durch. Wir untersuchten Einflüsse der Tryptophandepletion auf Schlafparameter und auf die Morphinanalgesie. Gegenwärtig wird das Verfahren in Richtung einer Tyrosindepletion zur Untersuchung der Katecholamineffekte erweitert.
Mit Hilfe eines Olfaktometers werden Geruchswahrnehmungen und ereigniskorrelierte Potentiale bei Patienten mit Psychosen untersucht (N. Thürauf). Dieses Verfahren erlaubt auch die Reizung trigeminaler Afferenzen mit $CO_2$ und Nikotin; diesbezügliche Untersuchungen laufen ebenfalls weiter. In Kooperation mit der Neurologischen Klinik ist es möglich, im Magnetenzephalogramm Spontanaktivitäten bei schizophrenen Patienten zu untersuchen. Dieses Verfahren gibt Hinweise auf Merkmale wie Dauer des Krankheitsverlaufs und psychopathologisch definierte Subgruppen, zum Beispiel mit oder ohne Halluzination (W. Sperling, J. Demling). Im Arbeitszentrum für Sexualmedizin (T.A. Mösler, S. Poppek) wurden Untersuchungen zu Effekten von Sildenafil (Viagra) bei Patientinnen mit sexueller Dysfunktion sowie bei depressiven Patienten und Patientinnen durchgeführt. Das Arbeitszentrum untersuchte in Kooperation mit der medizinischen Endokrinologie die Bedeutung adrenaler Enzymdefekte für die Entwicklung eines Transsexualismus sowie Konzepte zur Behandlung der Pädophilie.

## Biological Psychiatry

Studies were carried out using tryptophan depletion, a technique which brings about a decrease of brain serotonin in living humans to about 1/5 to 1/10 of baseline concentrations, allowing the investigation of the effects of serotonin depletion on psychological and physiological functions in humans (A. Barocka). In cooperation with with E.S. Paykel, Cambridge, U.K. , and A. Neumeister, Vienna, we studied the effects of tryptophan depletion in the treatment of depression. We also studied effects of tryptophan depletion on sleep parameters and morphine analgesia. At present we are adding the technique of tyrosine depletion to investigate the impact on catecholamines. Olfactory perception and event related potentials induced by smell in patients with psychoses are being investiged with the aid of an olfactometer (N. Thürauf). This technique also allows the stimulation of trigeminal afferences with $CO_2$ and nicotine in ongoing studies. In cooperation with the department of neurology, it is possible to use the magnetic encephalogram to investigate spontaneous activity in schizophrenic patients. The results of this method are linked with parameters such as the duration of illness and clinical subgroups e.g. patients with or without hallucinations (W. Sperling, J. Demling). In the Center for Sexual Medicine (T.A. Mösler), the effects of sildenafil (Viagra™) were investigated in female patients with sexual dysfunction and in male and female patients with depression. In cooperation with the department of Medical Endocrinology, the center investigated the role of adrenal enzyme deficiencies in the development of transsexualism as well as strategies for treating pedophilia.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. A. Neumeister, Psychiatrische Universitätsklinik Wien

Prof. E.S. Paykel, Department of Psychiatry, University of Cambridge, U.K.

Prof. J. Steiner, Hadassa Hospital, School of Dentistry, Jerusalem, Israel

**Finanzierung / Funding**

Thema: Tryptophandepletion. Effekte auf Plasmaaminosäuren, Hormone, Stimmungsparameter und Schlaf-EEG
Verantwortlich: A. Barocka
Finanzierung: Lilly Deutschland, Rhone Poulenc

Thema: Tryptophandepletion bei 20 gesunden Kontrollpersonen; Antagonisierung der Morphinanalgesie in einem tonischen und einem phasischem Schmerzmodell
Verantwortlich: A. Barocka, J. Kobal, I. Ahne
Finanzierung: Promotionsstipendium I. Ahne

Thema: Sensitivität und Spezifität der Polysomnographie in der Insomnie-Diagnostik. Multi-Center-Studie der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin DGSM
Koordination: A. Barocka, Erlangen, Finanzierung: DGSM
Zentren: Erlangen, Freiburg, Göttingen, Regensburg, Würzburg, Schwalmstadt-Treysa, TU München

Thema: MEG Veränderungen unter Clozapin bei schizophrenen Patienten
Verantwortlich: W. Sperling, J. Demling
Finanzierung: Novartis, Nürnberg

Thema: Klinische Pharmakologie; Erfassung von unerwünschten Wirkungen anhand automatischer Laborsignale (UAW-Projekt/Psychiatrische Intensivstation P12) im Verbund mit dem Institut für Exp. und Klin. Pharmakologie und Toxikologie
Verantwortlich: G. Geißlein, N. Thürauf, A. Barocka, K. Brune
Finanzierung: BMBF

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Barocka A., Schiller J., Riss R., Rauh M., Simen S., Renner C., Dörr HG., Katalini A. (in press). Effects of acute tryptophan depletion on sleep structure in healthy humans. Journal of Neural Transmission.

Demling J., Langer K., Mehr M.Q. (1996). Age dependence of large neutral amino acid levels in plasma. Focus on tryptophan. In: Filippini, G.A., Costa, C.V.L., Bertazzo, A. (ed): Recent advances in tryptophan research. Tryptophan and serotonin pathways. Plenum, New York and London, 579-582.

Dumser Th., Barocka A., Schubert E. (1998). The weight of the adrenals may be increased in suicide cases. American Journal of Forensic Medicine and Pathology. 19: 72-76.

Moesler T. A., Rose A. (1998). Synopsis sexueller Störungen nach ICD-10 und DSM IV. In: Psychotherapie der Sexualstörungen: Thieme, Stuttgart. 86-89.

Moesler T. A. (1994). Psychiatrische Aspekte zu Transsexualismus, Geschlechtswandel und Geschlechtserhaltung, Fundamenta Psychiatrica. 87: 95-98.

Neumeister A., Praschak-Rieden N., Hesselmann B., Vitouch O., Rauh M., Barocka A., Tauscher J., Kasper S. (1998). Effects of tryptophan depletion in drug-free depressed patients who responded to total sleep deprivation. Archives of General Psychiatry. 55:167-72.

Neumeister A., Praschak-Rieden N., Hesselmann B., Vitouch O., Rauh M., Barocka A., Kasper S. (1998). Effects of tryptophan depletion in fully remitted patients with seasonal affective disorder during summer. Psychological Medicine. 28:257-264.

Portwich Ph. (1998). Major depression following tryptophan depletion test in an elderly woman – a case-report. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 248 (suppl 2):125.

Riedl U., Barocka A., Kolem H., Demling J., Kaschka W.P., Schelp R., Stemmler M., Ebert D. (1997). A magnetic resonance spectroscopy (MRS) study of brain lithium concentrations in psychiatric patients. Biological Psychiatry. 41:844-850.

Rose A., Mösler T.A., Poppek S. (1997). Verhaltenstherapeutische Paarbehandlung bei sexuellen Funktionsstörungen. Ein Fallbericht. Nervenheilkunde 10:285-288.

Sperling W., Möller M., Kober H., Vieth J., Barocka A. (1996). Spontaneous slow and fast MEG activity in schizophrenics with auditory hallucinations. Neurology, Psychiatry and Brain Research. 4:225-230.

Sperling W., Barocka A., Kalb R., Süß S., Katalinic A. (1997). Influence of season on manifestation of schizophrenic subtypes. Psychopathology. 30:200-7.

Sperling W., Lesch O.M. (1996). The reduction of alcohol consumption with novel drugs. European Psychiatry. 10:218-223.

Sperling W., Kolominsky P., Platsch G. (1997). Visual misperceptions in occipital stroke. European Journal of Psychiatry. 11:94-105.

Sperling W., Demling J. (1997). Tetracyclic antidepressants. Drugs of Today. 33: 95-102.

Sperling W., Haack G., Kalb R., Barocka A. (1997). Geburts-und Manifestationssaisonalität bei verschiedenen psychiatrischen Kollektiven. Nervenheilkunde. 16:237-242.

Thürauf N., Kaegler W., Dietz R., Barocka A., Kobal G. (1996). Dose-dependent time course of the analgesic effects of a sustained-release preparation of Tramadol on experimental phasic and tonic pain. British Journal of Clinical Pharmacology. 41:115-123.

Thürauf N., Kaegler W., Dietz R., Barocka A., Kobal G. (in press). Dose-dependent stereoselective activation of the trigeminal sensory system by nicotine in man. Psychopharmacology.

Thürauf N., Gyuric M., Kobal G., Hatt H. (1996). Cyclic nucleotide gated channels in identified human olfactory receptor neurons. European Journal of Neuroscience. 8(10): 2080-9.

Washeim H., Mösler T.A. (1995). Transexualismus - eine extreme Form sexueller Identitätsstörung. Fortschritte in der Medizin. 113(10):317.

Zimmermann U., Rechlin Th., Plaskacewicz GJ., Barocka A., Wildt L., Kaschka WP. (1997). Effect of naltrexone on weight gain and food craving induced by tricyclic antidepressants and lithium - an open study. Biological Psychiatry. 41:844-850.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. I. Brockington, Department of Psychiatry, University of Birmingham, U.K.

Prof. J. Cox, Keele University, Department of Psychiatry, Stoke on Trent, U.K.

**Finanzierung / Funding**

Thema: Soziale Netzwerke und psychische Erkrankungen. Interdisziplinäres und interfakultatives von der DFG gefördertes Forschungsprojekt.
Verantwortlich: Prof. Dr. K. Stosberg
Finanzierung: DGF Nr. STO 88/44-1 vom 09.05.1996

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Barocka A., Elstner S., Katalinic A., Mück-Weymann M., v. Segnitz J. (submitted). Zum Einfluß einer Stimmungs-Hemmung-Dissoziation auf die Suizidalität stationär behandelter depressiver Patienten. Nervenarzt.

Brockington I., Lanczik M. (in press). Psychiatric disorders related to reproduction and women´s social status. In: H. Helmchen, F. Henn, H. Lauter, N. Sartorius (Hrsg.): Current Psychiatry.

Frieß F., Lanczik M., Deckert J. (1997). Leukopenien unter neuroleptischer Therapie mit Phenothiazinen - zwei Kasuistiken. Arzneimitteltherapie. 15: 188-190.

Lanczik M., Brockington I. (1997). Psychiatrische Abteilung für Mütter mit Kindern an psychiatrischen Krankenhäusern in Großbritannien. Spektrum. 26: 38-42.

Lanczik M. (1997). Mother and Baby Units an psychiatrischen Krankenhäusern in Großbritannien. Nervenheilkunde. 16:17.

Lanczik M. (1996). Praktische Durchführung der Neuroleptikatherapie und allgemeine Behandlungsrichtlinien und Behandlung während der Schwangerschaft und Stillzeit. In: P. Riederer, G. Laux, W. Pöldinger (Hrsg.), Neuropsychopharmaka. Ein Therapie-Handbuch, Band 4: Neuroleptika. Springer, Wien. 278-283.

Mösler T. A., Poppek S., Rose A., Brandenburg U. (in press). Ein Fall von Amputophilie bei narzißtischer Persönlichkeitsstörung, Sexuologie. 4

Portwich Ph. (1998). Depressionen bei einer Patientin mit Eisenmangel - Zusammenhang oder Koinzidenz? Nervenheilkunde. 17:268-271.

Stosberg K., Steinwachs K., Lösch H.J. (1997). Quantitative evaluation of the gerontopsychiatric day care clinic: Effects on health status, cognitive abilities and competence. The European Journal of Psychiatry. 11(2):115-123.

## Psychopathologie / Psychopathology

### A. Erhebung empirischer Daten

Es wurden Untersuchungen zum Einfluß sozialer Netzwerke bei Patienten mit endogenen Depressionen und Colitis ulcerosa auf den Therapieverlauf durchgeführt (K. Stosberg, Th. Loew, J. Walloch, K.D. Bathke). Weiterhin wurde eine neue Arbeitsgruppe unter Leitung von M. Lanczik gebildet, die Geschlechtseinflüsse auf psychische Erkrankungen (Women's Mental Health) untersucht. Eine prospektiv angelegte Studie widmet sich dem Einfluß psychopathologischer Merkmale auf die akute Suizidalität (A. Barocka, S. Elstner).

### A. Collection of Empirical Data

Studies to investigate the influence of social networks on treatment outcome were performed in patients with endogenous depression and Crohn's Disease (K. Stosberg, Th. Loew, J. Walloch, K.D. Bathke). M. Lanczik formed a new work group to study gender influences on mental disorders (Women's Mental Health). A prospective study investigated the influence of psychopathological features on acute suicidal ideation (A. Barocka, S. Elstner).

### B. Konzeptionelle Forschung

Hier wurde im Bereich der Forensischen Psychiatrie ein Handbuchbeitrag veröffentlicht (R. Baer), sowie im Bereich der Psychiatriegeschichte ein Lehrbuch (R.Baer). Eine Reihe medizingeschichtlicher Arbeiten befaßt sich mit Aspekten des Körperkonzepts im 18. und 19. Jahrhundert (Ph. Portwich). Ebenfalls im Bereich der Geschichte der Psychiatrie liegt der Aufbau einer Sammlung von Tondokumenten und tonunterlegten Filmdokumenten bedeutender Psychiater und Psychotherapeuten (J. Demling). Eine empirische Studie befaßte sich mit religiösen Aspekten in der Psychotherapie (J. Demling). Ein Buch mit dem Titel
"Entwurf einer systematischen Psychopathologie" befindet sich in Vorbereitung (R. Baer).

### B. Conceptional Research

A handbook article was published in the area of forensic psychiatry (R. Baer) and in the area of the history of psychiatry, a textbook was published (R. Baer). A series of medical history papers was published on aspects of body concepts in the 18th and 19th centuries (Ph. Portwich). Also regarding the history of psychiatry, the establishment of a collection of audio and video tapes of eminent psychiatrists and psychotherapists is in progress (J. Demling). An

empirical study was performed on religious aspects in psychotherapy (J. Demling). A book titled "Design of a Systematic Psychopathology" is in preparation (R.Baer).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Demling J., Wörthmüller M. (1996). Religiöse Aspekte in der Psychotherapie. Einstellung und therapeutische Bedeutung bei Ärzten und Psychologen. Nervenarzt. 67 (Suppl. 1):86.

Lanczik M., Schiffers J., Keil G. (1996). Zur Geschichte des psychiatrischen Krankenhauswesens in Schlesien unter besonderer Berücksichtigung der Universität Breslau, und der Psychiatrischen Kliniken in Brieg und Görlitz. In: Bushe K.A. u. Lanczik M. (Hrsg.), Schriftenreihe der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde Band I. 183-192.

Portwich Ph. (1996). Kaspar Hauser, naturphilosophische Medizin und frühe Homöopathie. Medizinhistorisches Journal. 31:89-119.

Portwich Ph. (1996). Geschlechtsvorstellungen und medizinische Theoriebildung in sexualpathologischen Konzepten der Jahrhundertwende. Geschlechtsverhältnisse in Medizin, Naturwissenschaften und Technik, GNT Verlag, Stuttgart. 142-147.

Portwich Ph. (1997). Arnold Bernsmeier - seine wissenschaftlichen Beiträge zur modernen Kenntnis von Pathophysiologie und Klinik der Erkrankungen des Kreislaufsystems. Hämostaseologie. 17:6-8.

Portwich Ph. (1997). Heinrich Helferich - ein Kapitel aus der Kieler Chirurgiegeschichte. Christiana Albertina. 44 (N.F.):233-245.

Portwich Ph. (1997). Ein Zeitgenosse Carls von Hessen: Philipp Gabriel Hensler (1733-1805), Bürger und Aufklärer im 18. Jahrhundert; Landgraf Carl von Hessen (Hrsg. Reimer Witt und Heyo Wulf) Schleswig, (Veröffentlichung des Schleswig-Holsteinischen Landesarchivs). 33: 115-128.

Portwich Ph. (1998). Das Flugblatt des Nürnberger Stadtarztes Theodoricus Ulsenius von 1496. Berichte zur Wissenschaftsgeschichte. 21:175-183.

Portwich Ph. (1998). Das Capgras-Syndrom und andere Syndrome wahnhafter Verkennung (DMS). Nervenheilkunde. 17:296-300.

Portwich Ph. (1996). Heinrich Helferich (1851-1945) - Momente einer akademischen Karriere um die Jahrhundertwende. Nachrichtenblatt der Deutschen Gesellschaft für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaften und Technik. 46(2):79-80.

## Klinische Psychologie

Unter der Bezeichnung "Aktivitäten des täglichen Lebens" (engl. "activities of daily living", kurz ADL) werden diejenigen Fähigkeiten zusammengefaßt, die für ein selbständiges Zurechtkommen im Alltag erforderlich sind. Aufgrund der ungenügenden Sensitivität vorhandener ADL-Instrumente wurde mit Unterstützung der Bayer AG ein internationales Forschungsprojekt eingerichtet. Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung und Evaluation einer praktikablen, international einsetzbaren ADL-Skala zur Schweregradbestimmung und Dokumentation therapeutisch bedingter Verbesserungen bei Patienten mit leichten bis mittelschweren dementiellen Erkrankungen.
Ziel eines weiteren Projektes (WaS-Projekt) ist die Verbesserung der Früherkennung und Betreuung von Patienten mit primären dementiellen Erkrankungen. Hierfür wurde ein einfaches diagnostisches Instrumentarium, bestehend aus einem psychometrischen Leistungstest (SKT) und einem klinischen Demenzrating, entwickelt, dessen Sensitivität für demenzbedingte Beeinträchtigungen der Kognition und des Verhaltens bundesweit in über 700 Arztpraxen überprüft wurde. Die statistische Auswertung der erhaltenen Daten konzentriert sich auf die Frage, ob mit Hilfe des entwickelten Instrumentes eine Demenzdiagnose bereits in einem frühen Krankheitsstadium mit hinreichender Sicherheit gestellt werden kann. Darüber hinaus soll mit dem Instrument eine Evaluation des angestrebten therapeutischen Effekts ermöglicht werden. Dies beinhaltet auch die Frage, ob bei klinisch noch nicht manifesten Fällen eine frühzeitige antidementive Therapie eine bessere Prognose für den Krankheitsverlauf bedeutet als ein späterer Therapiebeginn.

## Clinical Psychology

Activities of Daily Living (ADL) comprise those abilities which are necessary for independently coping with daily life. Due to the unsatisfactory sensitivity of current ADL instruments, an international research project was initiated with the support of Bayer AG. The aim of this project is to develop and evaluate a practical, internationally applicable ADL Scale for identifying the severity of dementia and for documenting therapeutic changes in patients with mild to moderate dementia.
The aim of a further project (WaS-Project) is to improve early detection and care of patients with dementia. To realize this aim, a simple diagnostic test battery was developed consisting of a psychometric performance test (the SKT) and a clinical dementia rating. The sensitivity of this test battery for dementia related impairments in cognition and behaviour has been tested in over 700 doctor's offices in Germany. The statistical evaluation of the data focuses on whether the test battery can help to make a clear diagnosis of dementia in the early stages of the disease. Futhermore, the test battery should also make it possible to evaluate therapeutic effects. This issue also raises the question of whether in preclinical cases early anti-dementia therapy means a better prognosis for the course of the disease than starting therapeutic measures later.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. B. Reisberg, U.S.A.
Prof. I. Hindmarch, U.K.
Prof. V. Wied, Russia
Dr. J. Peña-Casanova, Spain
Dr. J. Pittas, Greece
Prof. B. Taneli, Turkey
Prof. L. Fornazzari, Chile
Prof. J.M. Orgogozo, France
Prof. I. Saroya, Malaysia
N. Schmidt-Gollas, South Korea
Dr. G. Davila, Mexico

**Finanzierung / Funding**

Thema: ADL-Projekt
Verantwortlich: Prof. Dr. H. Erzigkeit
Finanzierung: Bayer AG, Leverkusen

Thema: Methodenforum
Verantwortlich: Prof. Dr. H. Erzigkeit, Dr. H. Lehfeld
Finanzierung: Forschende Pharmazeutische Industrie

Thema: WaS-Projekt
Verantwortlich: Prof. Dr. H. Erzigkeit, Dr. K. Arnold
Finanzierung: Pharmacia und Upjohn GmbH, Erlangen

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Arnold K. (1997). SKT - EDV-gestützte Diagnostik und Therapieevaluation bei Demenzen. MCS Dialog. 65:12.

Arnold K. (1997). Die Kritik einer Testkritik: Wie man den SKT nicht kritisieren sollte-Bemerkungen zu Bergener, Kranzhoff & Fürwentsches (1995) und zu Kranzhoff & Fürwentsches (1995). Zeitschrift für Gerontopsychologie und – psychiatrie. 10:185-192.

Arnold K. (1997). Der SKT: Eine Testkritik unter der Lupe. Ein Kommentar zu H. Wolfram: Der SKT. (5-6/97). Report Psychologie. 22:154-157.

Ferris S., Lucca U.,Mohs R., Dubois B., Wesnes K., Erzigkeit H., Geldmacher D., Bodick N. (1997). Objective psychometric tests in clinical trials of dementia drugs: position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 11 (suppl. 3):34-38.

Gauthier S., Bodick M., Erzigkeit H., Feldman H. (1997). Activities of daily living as an outcome measure in clinical trials of dementia drugs: position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. Alzheimer Disease and Associated Disorders.11(suppl. 3):6-7.

Gutzmann H., Hadler D., Erzigkeit H. (1997). Long-term treatment of Alzheimer's disease with Idebenone. In: Iqbal K., Winblad B., Nishimura T., Takeda M., Wisniewski H.M. (eds.): Alzheimer's Disease: Biology, Diagnosis and Therapeutics. Chichester, Wiley & Sons 687-705.

Lehfeld H., Erzigkeit H. (1997). The SKT - a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention. International Psychogeriatrics. 9(suppl. 1):115-121.

Lehfeld H., Reisberg B., Finkel S., Kanowski S., Wied V., Pittas J., Tsolaki M., Robert P.H., Hulla F., Heininger K., Erzigkeit H. (1997). Informant-rated Activities-of-Daily-Living (ADL) assessments: results of a study of 141 items in the USA, Germany, Russia, and Greece from the International ADL Scale Development Project. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 11(suppl. 4):39-44.

Lehfeld H., Rudinger G., Rietz C., Heinrich C., Wied V., Fornazzari L., Pittas J., Hindmarch I., Erzigkeit H. (1997). Evidence of the cross-cultural stability of the factor structure of the SKT short test for assessing deficits of memory and attention. International Psychogeriatrics. 9:139-153.

Weyer G., Erzigkeit H., Kanowski S., Ihl R. (1997). Alzheimer's Disease Assessment Scale: Reliability and Validity in a Multicenter Clinical Trial. International Psychogeriatrics. 9:123-138.

Whitehouse P.J., Orgogozo J.M., Becker R.E., Gauthier S., Pontecorvo M., Erzigkeit H., Rogers S., Mohs R.C., Bodick N., Bruno G., Dal-Bianco P. (1997). Quality-of-life assessment in dementia drug development. Position paper from the International Working Group on Harmonization of Dementia Drug Guidelines. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 11(suppl. 3):56-60.

## Abteilung für Psychosomatik und Psychotherapie:

### Körperorientierte Psychotherapie

Leibwahrnehmung und Bewegung zur Behandlung psychosomatischer Störungen einzusetzen hat in Erlangen lange Tradition. Marianne Fuchs, die jetzt 90jährige Begründerin der Methode "Funktionelle Entspannung" (FE), lebt in dieser Stadt und ist noch an den aktuellen Forschungsprojekten zu dieser tiefenpsychologisch orientierten Körperpsychotherapie beteiligt. Erstmalig wurde hier – in Kooperation mit der Medizinischen Klinik I und der Kinderklinik der Universität – systematisch die Wirkung von standardisierenden FE-Interventionen als komplementäre Maßnahme bei dem ursprünglich auch als psychosomatische Erkrankung verstandenem Asthma bronchiale in der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. T. Loew untersucht. Derzeit interessieren uns Langzeitkatamnesen im Rahmen der Qualitätssicherung (Bewegungsanalytische Auswertung der videodokumentierten Sitzungen und testpsychologische Untersuchungen zur Herausarbeitung prognostisch relevanter Faktoren. Meßgröße: Krankheitswissen, Lungenfunktion, Peakflow, spez. IgE, Befindlichkeit, Medikamentenverbrauch). Nachdem die FE sich auch bei somatoformen Störungen als ein hilfreicher Ansatz erwiesen hat, wird nun unter der Leitung von Frau Dr. A.v. Armin eine vergleichende Therapiestudie (FE vs. Verhaltenstherapie) bei Patienten mit Fibromyalgie, sowie eine Evaluation des Körperbild-Skulpturtestes und von Körpertherapie mit videogestützten Bewegungsanalysen durchgeführt.
In dem psychophysiologischen Labor der Abteilung (farbkodierte Duplexsonographie kleiner Gefäße, Funktionstest mit der transkraniellen Dopplersonographie, systemische Aspekte autonomer Rhythmen) laufen derzeit in enger Zusammenarbeit mit Dr. M. Mück-Weymann, Klinik für Psychosomatik und Psychotherapie, TU Dresden, Studien zum Status und zu Veränderungen des autonomen Nervensystems im Zusammenhang mit unterschiedlichen psychosomatischen Erkrankungen und Interventionen (psychotherapeutisch und pharmakologisch).

## Department of Psychosomatics and Psychotherapy:

### Somatopsychotherapy

The use of body-awareness and movement to treat psychosomatic disorders has a long tradition in Erlangen. Marianne Fuchs, the 90 year old founder of the method "functional relaxation," a somatopsychotherapeutic technique which has its foundation in depth psychology, still lives in Erlangen and participates in ongoing research projects. In co-operation with the Department of Medicine I and the University Hospital for Children and Adolescents, PD Dr. T. Loew and his co-workers showed for the first time that standardised interventions of FR as a complementary treatment are effective in patients with asthma, which was formerly understood as a psychosomatic disease.
We are currently interested in long-term follow up with the aim of quality management (video movement-analysis of therapy sessions, psychological testing, finding relevant factors for prognosis. Measured values: knowledge of the disease, pulmonary function, peak flow, IgE, burden, use of medication). Having demonstrated that FR is helpful in patients with somatoform disorders, Dr. A. v. Armin and her team are now carrying out a study comparing cognitive behavioural therapy and FR in patients with fibromyalgia, an evaluation of a body-sculpture-test and video movement analysis of patients undergoing somatopsychotherapy.
In co-operation with Dr. M. Mück-Weymann, Department for Psychosomatics and Psychotherapy, Technical University of Dresden and the psychophysiological laboratory of the department (color-coded duplexsonography of small blood vessels, function test with transcranial doppler sonography,

systemic aspects of autonomic rhythms) studies are currently underway to investigate status and change in the autonomic nervous system and their effects on various psychosomatic disturbances and therapies (psychotherapy and psychopharmacological treatment).

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Priv.-Doz. Dr. T. Loew:*
Johannes und Frieda Marohn Stiftung, Universität Erlangen
Arbeitsgemeinschaft Funktionelle Entspannung

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Loew T., Siegfried W., Martus P., Tritt K., Hahn EG. (1996). Functional relaxation reduces acute airway-obstruction in asthmatics as effectively as inhaled terbutaline. Psychother Psychosom. 65:124-128.

Loew T., Weber A., Martus P., Hahn E.G., Siegfried W. (1996). Die Wirkung von Funktioneller Entspannung bei akuter Bronchokonstriktion – Vergleichbar mit dem Effekt eines Sympathomimetikums? Forschende Komplementärmedizin. 3:110-115.

Loew T., Martus P., Rosner F., Zimmermann T. (1996). Die Wirkung von Funktioneller Entspannung im Vergleich mit Salbutamol und einem Placebo-Entspannungsverfahren bei akutem Asthma bronchiale. Eine prospektive randomisierte Studie mit Kindern und Jugendlichen. Monatsschr. Kinderheilk.144:1357-1363.

Loew T., Hartkamp P., Leibig E. (1998). Empirisch begründete Therapieansätze bei somatoformen autonomen Funktionsstörungen. Zsch psychosom. Med. 44:108-126.

Sach M., Loew T., Scheid C. (1998). Diagnostik und Therapie der Somatisierungsstörung und undifferenzierten Somatisierungsstörung – eine Übersicht zur empirischen Literatur. Zsch psychosom. Med. 44:233-250.

Scheid C., Hartkamp N., Loew T. (1998). Diagnose und Behandlung von Konversionsstörungen. Zsch psychosom. Med. 44:233-250.

Mück-Weymann M., Tritt K., Hornstein O.P., Mösler T., Joraschky P. (1998). Rhythmical changes of the cutaneous blood flow in the forehead region under the condition of hypnoid relaxation. VASA 4: in press.

Mück-Weymann M., Tritt K., Mösler T., Rechlin T., Joraschky P. (1997). Does St. John's wort have an effect on autonomic responses of cutaneous circulation? Microvascular Research. 54:270-272 .

Rechlin T., Weis M., Ott C., Bleichner F., Joraschky P. (1998). Alterations of autonomic cardiac control in anorexia nervosa. Biol. Psychiatr. 43(5):358-63 .

Rechlin T., Beck G., Weis M., Kaschka W.P. (1998). Correlation between plasma clozapine concentration and heart rate variability in schizophrenic patients. Psychopharmacology. 135(4):338-41.

Rechlin T., Loew T., Joraschky P. (1997). Pseudoseizure "status." J Psychosom Res. 42(5): 495-8.

**Buchveröffentlichungen / Published Books**

Baer R. (1996). Das psychiatrisch-psychologische Gutachten; In: Praxis-Handbuch

Sachverständigenrecht, 2. überarbeitete Auflage, Hrsg. v. W. Bayerlein, C.H. Beck' sche Verlagsbuchhandlung, München.

Baer R. (1998). Themen der Psychiatriegeschichte. Enke Verlag, Stuttgart.

Barocka A. (1998). Psychopharmakotherapie in Klinik und Praxis. Schattauer Verlag, Stuttgart.

Barocka A., Lungershausen E. (Hrsg.) (1998). Brennpunkte medizinischer Ethik. Verlag Königshausen und Neumann, Würzburg.

Stosberg K., Lösch H.J. (1997). Qualitätssicherung in der Gerontopsychiatrischen Tagesklinik

Ergebnisse einer Begleitstudie. Peter Lang, Europäischer Verlag der Wissenschaften, Frankfurt a.M.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Joraschky P., Professur für Psychotherapie und Psychosomatik an der TU Dresden, 01.01.1998.

**Habilitationen**

Sperling W.: Magnetenenzephalographische Spontanmessungen an Schizophrenen und Kontrollpersonen unter Berücksichtigung psychopathologischer und neuropsychologischer Einflußkriterien, 02.12.1998.

**Dissertationen / Doctorate theses**

**1997**

Schubert, J.: Schlafentzug und Schlafphasenvorverlagerung bei depressiven Episoden – Eine klinische Studie. (23.01.1997)

Wähler, C.: Mißbrauch und Abhängigkeit von Benzodiazepinen – Retrospektive Auswertung der Krankenakten der Psychiatrischen Klinik 1983 – 1994 (23.01.1997)

Walloch, J.: Die Größe der Nebennieren in computertomographischer Darstellung bei postmenopausalen Frauen mit endogener Depression im Vergleich mit gesunden Kontrollen. (29.01.1997)

Renner, St.: Drogenleben: Beginn, Verlauf und Versuch des Ausstiegs. (13.02.1997)

Bieß, S.: Funktionelle Kopfschmerzen und Persönlichkeit unter Berücksichtigung von methodischen Gesichtspunkten. (09.04.1997)

Steidel, H.: Ursachen, Verlauf und Perspektiven weiblicher Drogenkarriere: eine qualitative Vergleichsstudie. (16.04.1997)

Fischer, C.: Patienten mit akuten oder chronischen Schmerzzuständen in der Psychiatrischen Ambulanz. (16.04.1997)

Schuster, S.: Statistische Untersuchung zur Abgrenzung sozioaffektiver Psychose von anderen endogenen Psychosen. (25.06.1997)

Hager, D.: Autogenes Training versus funktionelle Entspannung: Pilotstudie zur Steuerung von autonomen Prozessen und psychophysischer Wirksamkeit. (30.07.1997)

Nedoschill, J.: Suizid von Soldaten der deutschen Wehrmacht 1940-1943. (21.10.1997)

Dirnberger, B.: Der psychisch Kranke und sein Arzt im Wandel der Zeit. (16.12.1997)

Mehr, M.Q.: Plasma-Aminosäuren im Altersvergleich bei Gesunden: Ein Beitrag zur Serotonin-Hypothese des Suizids mit Bezug auf das höhere Lebensalter. (16.12.1997)

**1998**

Ewald, R.: Zur Behandlung schizophrener Psychosen mit Clozapin an einem psychiatrischen Bezirkskrankenhaus – Eine retrospektive Therapie – Evaluationsstudie. (28.01.1998)

Mayer, M.: Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen - Eine retrospektive Untersuchung bei 194 stationären Entzugsbehandlungen. (16.02.1998)

Krähmer, R.: Adrenale Enzymaktivitäten bei Patienten mit Transsexualismus. (11.03.1998)

Costal, P.: Die Körpertemperatur bei Depression im Schlaf und im Schlafentzug. Kontinuierliche Messungen der Körpertemperatur und polysomnographische Untersuchungen zur Schlafqualität an depressiven Patienten und gesunden Kontrollpersonen. (17.03.1998)

Müller, J.: DEWIPA – Ein standarditisiertes Verfahren zur Erfassung des krankheitsbezogenen Wissens bei Patienten mit depressiven Episoden. (30.03.1998)

Straßner, B.: Die Dopaminhyothese der Depression – Welchen Einfluß haben Schlafentzug und Bromocriptin auf die spontane Blinzelrate bei Patienten mit Meyer Depression? (01.04.1998)

Hammon, G.: Blinzelrate und Depression – Einflüsse von Schlafentzug und Bromocriptin auf die Blinzelrate bei unterschiedlicher geistiger Aktivität. (08.04.1998)

Wölfel, E.: Von den "Funktionellen Erkrankungen" zu den "Somatoformen autonomen Funktionsstörungen" – Entwicklung eines Auswertungskonzepts zur kritischen Analyse von empirisch belegten Behandlungsstudien. (18.05.1998)

Staub, B.: Eine Methode der computerunterstützten Stimmeneinheitsanalyse im Vergleich zur auditiven Beuteilung. (10.06.1998)

Leutebecher, M.: Subjektive Belastung pflegender Angehöriger. Entwicklung einer Selbstbeurteilungsskala und empirische Überprüfung. (23.06.1998)

Scheuernstuhl, A.F.: Sexuelle Dysfunktion bei arterieller Hypertonie unter medikamentöser Therapie – Vergleich zweier Kombinationspräparate. (11.08.1998)

Elstner, S.: Zum Einfluß einer Stimmungs- und Hemmungs-Dissoziation und gesteigerter Erregung auf das Suizidalitätsverhalten stationär, pharmakologisch behandelter, depressiver Patienten unter zusätzlicher Beachtung des Zeitpunktes eines ersten Wirkeintritts der Antidepressiva. (21.09.1998)

Wille, D.: Familien mit mucoviszidosekranken Kindern – Psychosoziale Aspekte und Krankheitsverarbeitung. (21.09.1998)

Weber-Isele, K.: Die Huntington'sche Krankheit – Ein Überblick unter besonderer Berücksichtigung des Krankheitsbeginns und der psychosozialen Situation vor Erkrankungsbeginn. (07.10.1998)

Nauer, D.: Postmoderne Psychiatrie? Reflexionen zur Psychiatrie der Zukunft aus vergangener und gegenwärtiger Perspektive. (14.10.1998)

Schiller, J.: Auswirkungen eines akuten Tryptophan-Entzugs auf den REM-Schlaf gesunder Probanden. (20.10.1998)

Woods, S.: Die Entwicklung des Erlanger Wissensfragebogens für Angehörige von an Schizophrenie erkrankten Patienten (ERWIAN). (20.10.1998)

Büschoff-News, A.: Perspektiven des Meßregelvollzugs §64STGB – Katamnestische Untersuchungen an alkoholkranken Straftätern im Maßregelvollzug. (23.11.1998)

Sohn, K.-O.: Die Funktionelle Entspannung in der Therapie des Kopfschmerzes vom Spannungstyp. (08.12.1998)

Bosch, A.. Kompetenz versus Defizitmodell im Alter – Eine empirische Studie. (15.04.1998)

Harms, D.: Das Körperleben von Patienten mit funktionellen Unterbauchbeschwerden in standardisierten Testverfahren: Diagnostische Wertigkeit und prognostische Bedeutung für das Körperpsychotherapieverfahren: "Funktionelle Entspannung". (27.04.1998)

Weber, A.. Wirksamkeit basaler funktioneller Entspannung im Vergleich mit inhalativem Terbutalin - Eine prospektiv kontrollierte Studie. (13.05.1998)

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. J. H. Demling:
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Deutsche Gesellschaft für interdisziplinäre klinische Medizin e.V. (DGIKM e.V.)
Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP)
European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)
International Society for Neuroimagine in Psychiatry (ISNIP)

Prof. Dr. H. Erzigkeit:
Hirnliga e.V. Liga zur Erforschung, Erkennung und Behandlung
Gesellschaft für Neuropsychologie e.V. (GMP)
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP)
International Psychogeriatric Association (IPA)
Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) e.V.
Methodenforum e.V.

Prof. Dr. R. Kalb:
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Deutsche Gesellschaft für Altersforschung e.V.
Deutsche EEG-Gesellschaft

Priv.-Doz. Dr. med. M. Lanczik (Auswahl):
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenheilkunde
Internationale Wernicke-Kleist-Leonhard-Gesellschaft (Mitbegründer)
Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde (Gründer)
Marce-Society
History Group of the Royal College of Psychiatrists London
Sektion "Women's Mental Health" des Weltverbandes für Psychiatrie (Mitbegründer)
Gründungsvorstandsmitglied wissenschaftlicher Gesellschaften (Auswahl)
Internationalen Wernicke-Kleist-Leonhard-Gesellschaft
European Association for the History of Psychiatry
Ernennungen:
Honorary Senior Research Fellow, Department of Psychiatry, Medical School, University of Psychiatry, United Kingdom
Honorary Senior Research Fellow, Department of Obsterics and Gynecology Medical School, University of Fukuoka, Japan

Priv.-Doz. Dr. Loew:
Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin (ordentliches Mitglied)
Deutsche Gesellschaft für klinische Datenverarbeitung und Kommunikation (Arzt- und Pflegebereich)
Deutsche Gesellschaft für Psychotherapeutische Medizin
Deutsche Gesellschaft für Körperpsychotherapie
Deutsche Fachgesellschaft für Ttiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. habil. T. Mösler (Auswahl):
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Akademie für Sexualmedizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung
Gründungsmitglied und 1. Vorsitzender der Bayerischen Gesellschaft für Verhaltenstherapie, Verhaltensmedizin und Sexuologie e.V.

Priv.-Doz. Dr. med. W. Sperling:
Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN)
Deutsche Gesellschaft für biologische Psychiatrie

Prof. Dr. K. Stosberg:
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Soziologie
Sektion Medizinsoziologie der Deutschen Gesellschaft für Soziologie
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie und Psychopathometrie
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie

Dr. R. J. Witkowski:
Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie
Donausymposion für Psychiatrie
Bayerische Gesellschaft für Verhaltenstherapie und Sexuologie e.V. (Gründungsmitglied)

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

Anzahl: 4

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Rechlin, T.: Hans-Jörg Weitbrecht-Preis, 1996.

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

1996
24. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete "Strömungen und Entwicklungen in der Psychiatrie", Erlangen

1997
25. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete "Diagnostische Herausforderungen in der Nervenheilkunde", Erlangen
Jahrestagung der Bayerischen Nervenärzte "Praxis und Klinik im Dialog", Erlangen
Symposium " Psychiatrische Erkrankungen bei Frauen", Erlangen

1998
26. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärzte aller Fachgebiete "Psychotherapie in der Psychiatrie", Erlangen

1999
27. Nervenärztliche Fortbildungsveranstaltung für Ärtze aller Fachgebiete "Psychiatrische und neurologische Erkrankungen bei Frauen", Erlangen
Technik und Metapsychologie der intensiven psychodynamischen Kurztherapie nach Davanloo, 3. Deutsche Audiovisuelle Veranstaltung, Erlangen

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Schlaflabor mit Polysomnographiegerät (Cüppers/Sagura) zum Ableiten von EEG, EOG, EMG, EKG, Plethysmographie sowie atembezogenen Parametern. Ausstattung mit Videoüberwachung, Gegensprechanlage, Aktometrie, Lichttherapie (Lumino) und Vigilanztestung (Vigimar).

Chemischer Stimulator zur Auslösung ereigniskorrelierter chemosomatosensorisch evozierter Potentiale (chemosomatosensory event related potentials, CSSERP) am Menschen, Burkhart vierkanal Olfaktometer OM4, computergesteuerte Version inkl. digitaler Meßwertanlayse.

Sleep laboratory with polysomnograph (Cüppers/Sagura) for documenting EEG, EOG, EMG, EKG, Plethysmography and breathing parameters. Equipped with video, two-way communication system, actometry, light therapy (Lumino) and vigilance testing (Vigimar).

Chemical stimulator for inducing chemosomatosensory event related potentials (CSSERP) in humans, Burkhard four channel olfactometer OM4, computer-regulated version including digital data analysis.

# Psychiatrische Klinik mit Poliklinik
# Abteilung für Kinder- und Jugendpsychiatrie

## Psychiatric Department and Policlinic
## Department for Child and Adolescent Psychiatry

**Tel.: ++499131/85-39122**
**Fax: ++499131/85-39386**
**E-Mail: castell@psych.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. med. R. Castell**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Castell, R.<br>*Leiter der Abteilung / Head of the Department* | Prof. Dr. | castell | 39122 |

### Forschungsschwerpunkte

- Epidemiologie von Kindern mit niedriger Intelligenz deren Förderung und Fortschritte. (Längsschnittstudien an Grundschülern und Sonderschülern).
- Kinder- und Jugendpsychiatrie in der Deutschen Literatur (Rescherschen zu Copigmechanismen bekannter Autoren).
- Kinder mit Hyperkinetischen Syndrom.
- Kongreßgeschichte der Kinder- und Jugendpsychiatrie 1937 - 1961;
- Kinderfachabt. Ansbach (historische Würdigung)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

R. Castell (Hrsg.) Intensive Förderung von Kindern in Schule und Heim

Edition von Freisleben, Würzburg 1998

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Dissertationen / Doctorate theses**

3 (1994 - 1997)

**Abgeschlossene Facharztausbildungen**

4 (1995 - 1998)

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

1995:
Märchen in der Psychotherapie von Kindern und Jugendlichen
Problemfelder der Gesellschaft und Kinder- und Jugendpsychiatrie

1996:
Analyse der Lebensgeschichte und Persönlichkeit psychisch Kranker

1997:
Der Weg des Mensch zur Autonomie
Zeit - zeitgmäß: zum hirarchischen Aufbau des menschlichen Zeiterlebens

1998:
Kinder und Jugendliche mit hyperkinetischer Störung - Klinik, Therapieverlauf
Kinder- und Jugendpsychiatrie im Dritten Reich

# Psychiatrische Klinik mit Poliklinik
# Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychopathometrie

## Psychiatric Department and Policlinic
## Department for Medical Psychology and Psychopathometry

**Schwabachanlage 6 und 10, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-34142**
**Fax: ++499131/85-36593**
**E-Mail: rosemarie.volkert@psych.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Gräßel, Elmar**
**Tel.: ++499131/85-34810**
**Fax: ++499131/85-36593**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Kinzel, Walter<br>*Leiter der Abteilung / Head of the Department bis 31.03.1998* | Prof., Dr. rer nat., Dr. med. habil. | | |
| Gräßel, Elmar | Priv.-Doz. Dr. med., Dr. med. habil. | | 34810 |
| Lehrl, Siegfried | Dr. phil., Dipl.-Psych., Akad. Dir. | | 32095 |

### Forschungsschwerpunkte

- Medizinpsychologische Pflegeforschung
- Lebenslanges Lernen aus medizinpsychologischer Sicht

### Research Focus

- nursing science in medical psychology
- medical psychological aspects of life long learning

## Situation der häuslichen Pflege in Deutschland aus medizinpsychologischer Sicht

Da die gesundheitliche Situation sowie das Ausmaß der Belastung der familiären Pflegepersonen eines chronisch kranken, älteren Menschen in Deutschland bisher weitgehend unbekannt war, wurde mit Hilfe einer Befragung von mehr als 2000 Hauptpflegepersonen ein Querschnittsbild für die Bundesrepublik Deutschland erstellt.
Hauptfragestellungen:
1. Wie sieht die gesundheitliche Situation (Erkrankungen, Arzneimitteleinnahme, körperliche Beschwerden) der Hauptpflegeperson (HPP) aus?
2. Wie sieht die soziale Unterstützung der HPP aus?
3. Hängt die gesundheitliche Belastungssituation der HPP von der Art der Erkrankung bzw. vom Symptombild der hilfs-/pflegebedürftigen Person ab?
4. Was sind die Prädiktoren für den Gesundheits- bzw. Belastungsstatus der HPP?

## Family caregiving in Germany in consideration of medical psychology

Due to the fact that health and burden of family caregivers of a cronically ill, dependet elderly were in a strong need of research in Germany, a cross sectional study was carried out by means of a questionnaire sent to more than 2000 primary caregivers.
Main subjects:
1. Primary caregivers and their health (diseases, drug consumption and somatic symptoms).
2. Primary caregivers and their social support.
3. Does the specific illness or the signs of the dependent elderly influence the health of primary caregivers?
4. Which are predictors for health and burden of the primary caregiver?

**Finanzierung / Funding**

Hirnliga e.V. (Heidelberg)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Gräßel E. (1995). Somatic symptoms and caregiving strain among family caregivers of older patients with progressive nursing needs. Archives of Gerontology and Geriatrics 21: 253-266.

Gräßel E. (1996). Körperbeschwerden und Belastung pflegender Familienangehöriger bei häuslicher Pflege eines über längere Zeit hilfsbedürftigen Menschen. Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie 46: 189-193.

Gräßel E. (1997). Temporary institutional respite in dementia cases: who utilizes this form of respite care and what effect does it have? International Psychogeriatrics 9: 437-448.

Gräßel E. (1998). Häusliche Pflege dementiell und nicht dementiell Erkrankter. Teil I: Inanspruchnahme professioneller Pflegehilfe. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie 31: 52-56.

Gräßel E. (1998). Häusliche Pflege dementiell und nicht dementiell Erkrankter. Teil II: Gesundheit und Belastung der Pflegenden. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie 31: 57-62.

## Veränderung von Belastung und gesundheitlicher Situation der familiären Pflegepersonen

In der Verlaufsuntersuchung zur häuslichen Pflege wurden 1000 pflegende Personen (Hauptpflegepersonen) nach einem Jahr (Zweitbefragung) und 650 nach zwei Jahren (Drittbefragung) schriftlich in standardisierter Form befragt. In die Studie wurden solche Fälle aufgenommen, bei denen ein chronischer, im Erwachsenenalter erworbener Hilfs- oder Pflegebedarf bestand, der sich auf mindestens einen von vier fundamentalen Bereichen der Alltagsaktivität (ADL) erstreckt (körperliche Mobilität, Körperpflege, Toilettenbenutzung, Nahrungsaufnahme). Ermittelt werden sollen die Faktoren, die mit einem Fortbestand der häuslichen Pflege verknüpft sind, sowie zeitliche Veränderungen in der gesundheitlichen und Belastungssituation der Pflegenden sowie bei denjenigen, deren häusliche Pflege inzwischen beendet ist. Außerdem sollen mögliche Einflüsse auf die Pflegesituation nach Einführung des Pflegeversicherungsgesetzes mit Leistungen für die ambulante Pflege (Zweitbefragung) und für die stationäre Pflege (Drittbefragung) untersucht werden.

## Changes in burden and health of family caregivers

In the longitudinal study on homecare, 1000 informal caregivers (primary caregivers) completed standardised written questionnaires after one year (second questionnaire) and 650 after two years (third questionnaire). The cases included in the study were those in which care had to be provided for patients suffering from chronic illness acquired in adulthood, and which included at least one of four fundamental ADL areas (personal hygiene, eating, toilet use, mobility). The study aims to establish the factors associated with continued homecare as well as time-related changes in the health and perceived burden of those who are still caregivers and those who have meanwhile ceased to be family caregivers. In addition, the study aims to examine possible influences on the caregiving situation resulting from the introduction of the care insurance law, which makes provision for respite in home care (second questionnaire) and for institutionalised care (third questionnaire).

**Finanzierung / Funding**

Deutsche Forschungsgemeinschaft (GR 1104/4-1 u. GR 1104/4-2)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Publikationen in Vorbereitung.

## Subjektiver Streß und Streßverarbeitungsweisen bei Pflegepersonal in stationären Einrichtungen

Vergleich zwischen beruflichen ("professionellen") Pflegepersonen in kommunitären und nichtkommunitären stationären Einrichtungen sowie der Vergleich mit einem nichtpflegenden Kollektiv. Erfaßt werden subjektiver Streß und Streßverarbeitungsweisen sowie relevante soziodemographische Variablen.
Zielsetzung:
Ermittlung von günstigen bzw. ungünstigen Streßverarbeitungsweisen bei beruflichem Pflegepersonal als Grundlage für empirisch begründete Empfehlungen zur Verbesserung der Streßbewältigung im Pflegebereich.
Hypothesen:
1. Das Muster der Streßverarbeitung unterscheidet sich signifikant zwischen pflegenden und nichtpflegenden Personengruppen.
2. Das Muster der Streßverarbeitung unterscheidet sich signifikant zwischen pflegenden Personen in kommunitären und nichtkommunitären Einrichtungen.
3. Aufgrund des religiösen Hintergrundes besitzen Pflegepersonen in kommunitären Einrichtungen ein geringeres subjektives Streßniveau als Pflegepersonen in nichtkommunitären Einrichtungen.

## Perceived stress and coping in formal caregivers

Comparison of formal caregivers with a clerical and a non-clerical background (control group: persons not involved in care) Measures for perceived stress, coping strategies, and social demographic variables were applied.
Aim of the study:
Examination of positive and negative coping strategies of formal caregivers for empirically based recommendations to improve coping strategies in nursing.
Hypotheses:
1. There is a significant difference between the coping variables of persons involved and not involved in care.
2. There is a significant difference between the coping variables of formal caregivers with a clerical and a non-clerical background.
3. Due to the clerical background formal caregivers living in an order show significant lower percived stress than non-clerical formal caregivers.

**Finanzierung / Funding**

abteilungsintern

**Finanzierung / Funding**

Das Forschungsprojekt befindet sich gegenwärtig im Auswertungsstadium.

## Lebenslanges Lernen aus medizinpsychologischer Sicht

Steigerung der Lerneffizienz und Lebensqualität mit medizinpsychologischen Maßnahmen in Abhängigkeit vom Lebensalter, der allgemeinen kognitiven Leistungsfähigkeit und gegebenenfalls der Ausprägung von generellen Hirnleistungsstörungen.
Die Forschungsbereiche unterscheiden sich nach dem Alter der Untersuchungspersonen. Gegenwärtig liegen die Schwerpunkte der Unterteilung bei 18- bis 40jährigen und bei über 64jährigen.

## Medical psychological aspects of life long learning

Lifelong learning: Increasing the efficiency of learning and quality of life by medical psychological measures under special consideration of age, general cognitive efficiency, and degree of general cerebral insufficiency.
The research areas are distinguished according to the age of the studied subjects. Currently, they are mainly divided into two groups: 18 to 40 years and beyond 64 years old.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Lehrl S., Triebig G., Fischer B. (1995). Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. Acta Neurologica Scandinavica 91: 335-345.

Lehrl S., Blaha L., Kapoula, O. (1995). Kontrollen von Behandlungsmaßnahmen bei Demenzen im Alter - mit beispielhafter Anwendung von Cyclandelatstudien. Geriatrie Forschung 5: 89-101.

Lehrl S., Woelk H., Fischer B., Kapoula O., Klan R. (1995). Beeinflussung der geistigen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Multiinfarktdemenz und Hypertonie durch antihypertensive Therapie. psycho 21: 202-206.

Lehrl S., Blaha L., Woelk, H. (1997). Hausärztliches Frühdiagnostik-System für Hirnleistungsstörungen im Alter (HFH). Der Allgemeinarzt 19: 976-983.

Ell C., Gunreben E., Kettner S., Lehrl S. (1997). Forschungsaktivität und Forschungsqualität im Spiegel von Zitationsindizes. Zeitschrift für Gastroenterologie 35: 23-28.

Lehrl S., Blaha L. (1997). Psychopathometrie der Demenzen vom Alzheimer-Typ. psycho 23: 94-108.

**Anhang / Appendix**

**Habilitationen**

Gräßel, Elmar:
Belastung und gesundheitliche Situation der Pflegenden, Querschnittuntersuchung zur häuslichen Pflege bei chronischem Hilfs- oder Pflegebedarf im Alter (26. November 1997)

**Dissertationen / Doctorate theses**

Leutbecher, Marlene:
Subjektive Belastung pflegender Angehöriger. Entwicklung einer Selbstbeurteilungsskala und empirische Prüfung (23. Juni 1998)

# Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
# Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

## Department and Policlinic for Maxillofacial Surgery
## Chair for Maxillofacial Surgery

**Glückstrasse 5, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++49 (0) 91 31) 85-336 01**
**Fax: ++49 (0) 91 31) 85-362 88**
**http://www.mkg.uni-erlangen.de/**
**E-Mail: neukam@mkg.med.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
Dr. med. Dr. med. dent. Emeka Nkenke
Tel.: ++499131/85-33614, Fax: ++499131/85-34219
E-Mail: emeka.nkenke@mkg.med.uni-erlangen.de
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. F.W. Neukam
Tel.: ++499131/85-33614, Fax: ++499131/85-34219
E-Mail: neukam@mkg.med.uni-erlangen.de

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Neukam, Friedrich W.<br>*Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. Dr. med. dent. | neukam | 33601, |
| Spitzer, Wolfgang | Prof. Dr. med. Dr. med. dent. | seit 10/97 in Homburg/Saar<br>zmkekar@med.rz-sb.de | Tel.: ++49(0)6841/164-922<br>Fax: ++49(0)6841/164-955 |
| Girod, Sabine C. | Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. | sabine.girod | 34220 |
| Krafft, Tim C. | Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. | krafft | 34201 |

## Forschungsschwerpunkte

- 3D-Planung kraniofazialer Operationen
- Molekularbiologie: Molekulardiagnostik und Prognosemarker der oralen Karzinogenese
- Funktionsorientierte Hart- und Weichgewebsrekonstruktion
- Implantologie
- Computergestützte radiologische Diagnostik

## Research Focus

- 3D-planning of craniofacial surgery
- Molecular biology: diagnostic and prognostic markers of oral carcinogenesis
- Functional rehabilitation by bone and soft tissue reconstruction
- Implantology
- Computer-aided radiologic diagnostics

## 3-D-Planung kraniofazialer Operationen

Die Auswirkungen komplexer dreidimensionaler kraniofazialer Korrekturoperationen auf das äußere Erscheinungsbild sind schwer vorherzusagen. Die gegenwärtige Planungspraxis basiert hauptsächlich auf zweidimensionalen Röntgenaufnahmen und Photos. Unter der Leitung von **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** und Frau **PD Dr. Dr. Sabine Girod** wird in Zusammenarbeit mit den Lehrstühlen für Optik und Nachrichtentechnik der Technischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg ein computerbasiertes Planungs- und Simulationsverfahren entwickelt, dessen Ziel die photorealistische, präoperative Visualisierung des zu erwartenden Operationsergebnisses ist. Die Korrektur kraniofazialer Mißbildungen wird durch interaktive dreidimensionale Simulation und Visualisierung präoperativ geplant.
An ausgewählten klinischen Fällen findet das Verfahren z.Z. Anwendung. Dabei werden zunächst 3D-CT-Daten des Knochen mit der Weichgewebsdarstellung des Laserscanners zusammengefügt. Die Korrekturoperation wird interaktiv im Bereich des Gesichtsskeletts simuliert. Anschließend erfolgt daraus eine Berechnung der postoperativen Weichteilverhältnisse. Die präoperativ gewonnenen Simulationsergebnisse werden mit dem tatsächlich eingetretenen Ergebnis verglichen und auf Zuverlässigkeit der Vorhersage des postoperativen Erscheinungsbildes überprüft.

## 3-D-planning of craniofacial surgery

Complex threedimensional surgical corrections of craniofacial deformities are very difficult to predict in their aesthetic result. Today the preoperative work-up is mainly based on two dimensional X-rays and photographies. Under the guidance of **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** and **PD Dr. Dr. Sabine Girod** and in cooperation with the Telecommunications and Optics Institute, University of Erlangen-Nuremberg, a computer-assisted planning system is being developed to provide a realistic preoperative visualisation of the intended surgical result.
Basic research work was done at the Telecommunications Institute in advance. The project deals with three-dimensional interactive surgery simulation systems for correction of craniofacial anomalies. The system allows the simulation of a photorealistic preoperative picture of the expected surgical result. The results of the preoperative simulation are tested in selected clinical cases to prove their reliability.

**Finanzierung / Funding**

Prof. B. Girod u. PD S. Girod (DFG Sachbeihilfe Az. Gi 198/2-3)

Prof. B. Girod, Prof. F.W. Neukam, PD S. Girod (Teilprojekt C4, SFB 603 " Komplex Teilprojekt C4, SFB 603 " Komplexteilprojekt C4, SFB 603 " Komplexe Analyse und Visualisierung komplexer Szenen und Sensordaten)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

E. Keeve, S. Girod, B. Girod: Computergraphik in der craniofacialen Chirurgieplanung. it+ti Informationstechnik und Technische Information 38, 29-35, 1996

E. Keeve, S.C. Girod, B. Girod: Computer-Aided Craniofacial Surgery. Journal of the Int. Society for Craniofacial Surgery 3, 6-10, 1997

E. Keeve, S. Schaller, S. Girod, B. Girod: Adaptive Surface Data compression. Signal Processing 59, 211-220, 1997

S. Schultze-Mosgau, S. Schultze-Mosgau: 3-D modelling technology in oral and maxillofacial surgery. Fortschr Kieferorthop 57, 117 (1996)

## Molekularbiologie: Molekulardiagnostik und Prognosemarker der oralen Karzinogenese

Der klinische Verlauf und das biologische Verhalten von oralen Plattenepithelkarzinomen und deren Vorläufern (Leukoplakien) wird durch genetische Veränderungen von molekularen Mechanismen bestimmt.
Ein wichtiger Marker der Tumorprogression ist der Funktionsverlust des Tumorsuppressorproteins p53. Es wurde untersucht, in wie weit das Auftreten von Mutationen im p53 Gen mit einer positiven IHC in Tumoren und Präkanzerosen der oralen Mukosa übereinstimmt. Dazu wurden der p53 Status von 60 oralen Leukoplakien (OL) und 73 oralen Plattenepithelkarzinomen (OSCC) mit Hilfe der Immunhistochemie unter Verwendung zweier verschiedener Antikörper (Do7; Pab 1801), der PCR-SSCP – Analyse und der Sequenzierung bestimmt. In 98% der OL und in 94% der OSCC konnte die Expression des p53 Proteins mit mindestens einem Antikörper nachgewiesen werden. Nur 49% der Biopsien zeigten mit beiden Antikörpern eine positive Reaktion. Durch die molekularbiologische Analyse konnten in denselben Biopsien nur in 13,3% der OL und in 9,6% der OSCC Mutationen nachgewiesen werden. Dagegen konnte eine Expression des p53 Proteins in 3 von 7 OSCC mit Mutationen im p53 Gen nicht gezeigt werden. Diesen Ergebnissen zur Folge korreliert der Nachweis des p53 Proteins in der Immunhistochemie nicht mit der Mutation des p53 Proteins und das Fehlen eines positiven immunhistochemischen Ergebnisses beweist nicht, dass keine Mutation im Gen vorliegt. Die Immunhistochemie scheint daher, um als verläßlicher Parameter für Prognose zu dienen, nicht sensitiv genug zu sein.
Ein zweiter nützlicher prognostischer und diagnostischer Marker ist die enzymatische Aktivität der Telomerase. Unter der Leitung von **Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam**, Frau **PD Dr. Dr. S. Girod** und Frau **Dr. J. Ries** wurde ein modifizierter nicht radioaktiven TRAP-Assay zur Bestimmung der Telomeraseaktivität etabliert. In einer Studie wurde die enzymatische Aktivität in normalen, präneoplastischen und neoplastischen oralen Gewebeproben untersucht und mit den histopathologischen Stadien und dem klinischen Verlauf der Erkrankung korreliert, um die Rolle der enzymatischen Reaktivierung der Telomerase in der schrittweisen Karzinogenese von oralen Plattenepithelkarzinomen festzustellen. 50% der oralen Leukoplakien und 48% der oralen Plattenepithelkarzinome be-

saßen Telomeraseaktivität. In 33 % konnte bei tumorfreiem, normalem Gewebe Aktivität nachgewiesen werden. In diesen Fällen zeigte auch der korrespondierende Tumor diese Aktivität. Die Analyse der Reaktivierung des Enzyms scheint ein nützlicher Parameter zum frühzeitigen Nachweis von immortalisierten Zellen in histopathologisch unauffälligem, normalem, oralem Gewebe in diesen Patienten zu sein.

## Molecular biology: diagnostic and prognostic markers of oral carcinogenesis

The development of oral malignancies is a complex multistep process driven by genetic alterations and is known as multistep carcinogenesis. An early event is the activation of oncogenes and inactivation of tumor suppressor genes leading to accumulation of other mutations and to the malignant phenotype.
One of the most important markers in tumor progression seems to be the loss of function of the tumor suppressor protein p53. In an experimental study it was investigated how well immunohistochemical staining correlates with the presence of mutation in the p53 gene in tumors and preneoplasms of the oral mucosa. The detection of p53 expression is not always correlated with p53 gene mutation and failure to detect p53 protein by IHC does not prove the absence of mutation of the gene in the carcinogenesis in the oral mucosa. Therefore, p53 IHC appears to be too insensitive to serve as a reliable prognostic marker.
A second useful prognostic and diagnostic marker seems to be the identification of encymatic activity of telomerase. To evaluate the potential role of reactivation of telomerase as an additional diagnostic and prognostic marker in oral squamous cell carcinomas (OSCC) and oral leukoplakias (OL), we established a modified PCR-based, highly sensitive, and non-radioactive telomeric repeat amplification protocol (TRAP) for detection of telomerase activity and demonstrated that four cell lines derived from oral cell carcinomas have telomerase activity at different levels.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Kenneth Parkinson, Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow, Schottland

MD, Ph.D. Xiaochun Xu (Assistant Prof.), Department of Clinical Cancer Prevention, Texas Medical Center, Houston, Texas, USA

Prof. Reuben Lotan, MD Anderson Cancer Center, Department of Tumor Biology, Texas Medical Center, Houston, Texas, USA

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/ Principal Investigator PD Dr. Dr. Sabine Girod:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft Az. Gi 175/2-1: "Plattenepithelkarzinome und Leukoplakien des Oropharynx-Tumorsuppressorgene p53 und Rb unter besonderer Berücksichtigung des Erkrankungsstadiums und der klinischen Prognose"

*Projektleiter/ Principal Investigator PD Dr. Dr. Sabine Girod/ Prof. F.-W. Neukam:*
Marohn Stiftung: "Untersuchungen zur prognostischen Bedeutung der Telomeraseaktivität in der Karzinogenese der oralen Plattenepithelkarzinome"

*Projektleiter/ Principal Investigator PD Dr. Dr. Sabine Girod/ Prof. F.-W. Neukam:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft: "Telomeraseaktivität und veränderte Expression von Untereinheiten des Telomerasekomplexes in Biopsien und Zellinien in oralen Plattenepithelkarzinomen und Präkanzerosen"

*Projektleiter/ Principal Investigator PD Dr. Dr. Sabine Girod/ Prof. Dr. E. Gebhart:*
Mildred-Scheel-Stiftung: "Genetische Veränderungen und differentielle Genexpression in der Karzinogenese der Mundschleimhaut"

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

P. Daza, T. Schüßler, T.J. McMillan, S. Girod, P. Pfeiffer: Radiosensitivity an double-strand brake rejoining in tumorigenic and non-tumorigenic human epithelial cell lines. Int J Rad Biol 72, 91-100 (1997)

E. Gebhart, T. Liehr, E. Wolff, J. Ries, W. Fiedler, H. Steininger, S. Koscielny, S.Girod: Pattern of genomic imbalances in oral squamous cell carcinomas with and without an increased copy number of 11q13. Int J Oncol 12, 1151-5 (1998)

S. Girod, M. Kaupe, P. Pfeiffer, H.D. Pape: P53 als Biomarker in der Radiotherapie der Mundhöhlenkarzinome. Mund Kiefer GesichtsChir 2, 11-13 (1998)

S. Girod, P. Pfeiffer, J. Ries, H.D. Pape: Proliferative activity and loss of function of tumor suppressor genes as "biomakers" in diagnosis and prognosis of benign and preneoplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. British J Oral Maxillofac Surg 36, 252-260 (1998).

S.C. Girod, J. Ries, H.D. Pape, P. Pfeiffer: Proliferation activity and loss of tumor suppressor gene function as "biomarkers" in diagnosis and prognosis of benign and preneoplastic oral lesions and oral squamous cell carcinoma. British J. Oral Maxillofac. Surg. In press, 1998

T. Liehr, J. Ries, E. Wolff, W. Fiedler, R. Dahse, G. Ernst, H. Steininger, S. Koscielny, S. Girod, E. Gebhart: Gain of DNA copy number on chromosomes 3q26-qter and 5p14-pter is a frequent finding in head and neck squamous cell carcinomas. Int J Mol Med 2, 173-179 (1998)

J.C. Ries, D. Schreiner, H. Steininger, S. C. Girod: p53 mutation and detection of p53 protein expression in oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 18: 2031-2036, 1998

M. Wagner, S.C. Girod, A. Günther, G.R.F. Krueger: MDM2, Ki67, p53, and viruses in oropharyngeal tumors. The FASEB Journal, 1996

E. Wolff, S. Girod, T. Liehr, U. Vorderwühlbecke, J.Ries, H. Steininger, E. Gebhart: Oral Squamous Cell Carcinomas are characterized by a rather uniform. pattern of genomic imbalances detected by comparative genomic hybridization. Eur J Cancer 34, 186-190, 1998.

## Funktionsorientierte Hart- und Weichgewebsrekonstruktion

Zur Wiederherstellung der Kau- und Sprachfunktion bei Patienten mit einer extremen Kieferatrophie oder Kieferdefekten nach tumorchirurgischen Eingriffen werden avaskuläre und vaskuläre Hartgeweberekonstruktionen in Kombination mit vaskulären Weichgewebetransplantaten durchgeführt. Zur Überprüfung und Verbesserung der Erfolgssicherheit dieser Rekonstruktionsverfahren und zum Erkenntnisgewinn über die Einheilungsvorgänge von Hart- und Weichgewebetransplantaten wurden im Berichtszeitraum die folgenden klinischen und tierexperimentellen Forschungsprojekte vorbereitet und/oder durchgeführt:
Zur Erfassung von Strukturveränderungen nach avaskulären Hartgewebetransplantaten erfolgten unter Leitung von **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** und **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** histomorphometrische und computertomographische Untersuchungen zur Einheilung und zu Remodellingvorgängen von avakulären Beckenkammtransplantaten. In einem Zeitraum von 4-6 Monaten wurde nach einer avaskulären Beckenknochenverpflanzung in den Kieferbereich der eine der trabekulären Spongiosastruktur durch Remodelling-Prozesse auf das 2- bis 4-fache festgestellt. Com-

putertomographische Knochendichtemessungen zu beiden Zeitpunkten erwiesen sich zur Erfassung dieser Vorgänge als nicht tauglich.
Zur Bestimmung der Erfolgssicherheit von Weichgewebe-rekonstruktionen wurde unter der Leitung von **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** und **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** in einem Versuchsvorhaben die relative Hämoglobin-oxygenierung in vaskulären Weichgewebetransplantaten als Hinweis auf eine regelrechte Perfusion und Funktionstüchtigkeit der Weichgebetransplantate nachgewiesen. Methodisch kam zur Messung der kapillären Hämoglobinoxygenierung die Mikrolichtleiter-Spektrophometrie (EMPHO II) zum Einsatz. Die relative $HbO_2$-Konz. lag bei klinisch erfolgreichen vaskulären Weichgewebetransplantaten bei 40 – 80 % $HbO_2$. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Mikrolichtleiter-Spektrophotometrie eine zuverlässige alternative Monitoringmethode erarbeitet werden konnte.
In einem klinischen Versuchsvorhaben von 1/97 bis 12/97 wurde unter der Leitung von **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** und **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** die Veränderung von Anastomosegefäßen im Halsbereich vorbestrahlter Tumorpatienten histomorphometrisch untersucht. Hierbei zeigten sich qualitative und quantitative Veränderungen der Gefäßwände an Halsgefäßen bei Tumorpatienten, die durchschnittlich 6 Jahre zuvor eine Bestrahlung mit einer Gesamtreferenzdosis von 60-70 Gy erhalten hatten. Patienten mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie mit 40-50 Gy / 5-FU und Cisplatin zeigten nach einem Zeitraum von 3-5 Wochen nach der Behandlung keine signifikanten Gefäßwandveränderungen im Vergleich zu den Halsgefäßen nicht vorbehandelter Patienten der Kontrollgruppe.Durch weitere klinische und tierexperimentelle Versuchsvorhaben unter der Leitung von Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam und Herrn Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau soll der Ablauf der Neovaskularisation in freien, mikrovaskulär anastomosierten Weichgewebetransplantaten untersucht werden. Im Zeitraum von 1/1996 bis 12/1997 wurde das tierexperimentelle Labor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Friedrich Alexander Universität Erlangen-Nürnberg neu aufgebaut und mikrochirurgische Techniken am Tiermodell der Wistar-Ratte etabliert (Tierversuchsanzeige Nr: 621-2531.3.A-20/95). In Vorversuchen wurde die Verpflanzung eines freien, myokutanen Gracilislappens von der unteren Extremität in den Halsbereich bei der Wistarratte als Lappenmodell etabliert. In einem tierexperimentellen Forschungsvorhaben zur Beurteilung der Neovaskularisation im ersatzschwachen Transplantatlager soll die Einheilung von freien myokutanen Gracilislappen im vorbestrahlten Transplantatlager am Tiermodell der Wistar-Ratte qualitativ und quantitativ untersucht werden. Das tierexperimentelle Versuchsvorhaben ist von der Regierung von Mittelfranken genehmigt (Tierversuchsantrag Nr.: 621-2531.3-13/96). In weiteren Vorversuchen (1/97-8/97) wurde die experimentelle Technik und die histologischen und immunhistochemischen Untersuchungsmethoden weiter etabliert und überprüft. Zur Erzeugung eines vorbestrahlten Transplantatlagers werden 72 Tiere mit 30 Gy im Halsbereich bestrahlt.
Der Knochenersatz von großen Defekten im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich ist eine bisher ungelöstes Problem wegen des begrenzten Angebots autologen Spenderknochens. Es werden deshalb Studien zur Knochenregeneration durch "Bone morphogenetic proteins" (BMP) durchgeführt. Es konnte ein Zellkulturmodell zur Transfektion von eukaryontischem BMP-2- und BMP-4-Vektoren in eine Mäusefibroblastenzellinie (C3H10T1/2) etabliert werden. Die Expression von Proteinen nach Transfektion mit cDNA-Klonen von BMP-Genen konnte mit PT-PCR und Immunfluoreszenz nachgewiesen werden. Eine Differenzierung zu Osteoblasten konnte durch den Nachweis von alkalischer Phosphatase, Kollagen Typ I und Osteocalcein nach Induktion der Zelldifferenzierung mit Ascorbinsäure und Glycerophosphat verifiziert werden (Projektleitung: **Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam, Prof. Dr. K. von der Mark, Dr. E. Pöschl, Dr. S-W. Choi**).

## Functional Rehabilitation by bone and soft tissue reconstruction

For functional restoration in patients with extremely atrophic jaws or defects following tumour surgery, avascular and vascular bone reconstructions are done in combination with vascular soft tissue grafting. To investigate and improve the results of such procedures and gain information on the healing of such grafts, the following clinical and animal-experimental projects have been planned and/or implemented.
Structural changes following avascular bone/soft tissue grafting were investigated by **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** and **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** via histomorphometric and CT studies of healing and remodeling processes in avascular iliac crest transplants. After a healing period of 4-6 months, a 2- to 4-fold increase in spongy bone by remodeling processes was found in the transplanted material. CT bone density measurements at both time points proved inappropriate for investigating bone structure. After studying structural changes in bone autografts, a project to study changes in bone transplants comprising autogeneic bone and alloplast material (ratio: 1:1) and forming an osteoconductive bone matrix, has been planned and preliminary experiments performed.
To evaluate the success of vascular soft tissue reconstruction, **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** and **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** implemented oversaw a research project to study the relative haemoglobin oxygenation in vascular soft tissue grafts to obtain information on the [regular] perfusion and functionality of the graft. To measure capillary haemoglobin oxygenation, micro-lightguide spectrophotometry [EMPHO II] was used. In clinically successful vascular grafts, the relative HBO2 concentration was 40-80 %. It was shown that micro-

lightguide spectrophotometry is a reliable alternative to conventional clinical methods of monitoring vascular soft tissue function.
In a clinical research project lasting from 1/97 to 12/97, **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** and **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** investigated changes to recipient vessels in the neck of previously irradiated tumour patients using histomorphometry. Qualitative and quantitative changes were found in the walls of neck vessels in patients treated with a total of 60-70 Gy a average of 6 years prior to surgery. Patients receiving neoadjuvant radiochemotherapy with 40-50 Gy/5-FU + cisplatin 3-5 weeks prior to surgery had no significant vessel wall changes in comparison with untreated controls.
Further clinical and animal-experimental research projects headed by **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** and **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** are aimed at investigating neovascularisation in free myocutaneous flaps involving microvascular anastomoses. Between 1/96 and 12/97, the animal-experimental laboratory at the Department of Oral an Maxillofacial Surgery was newly established, and microsurgical techniques in the rat model perfected (Animal Experiment Appl. No. 621-2531.3.A-20/95). Preliminary experiments were carried out to establish grafting of a free myocutaneous gracilis flap from the lower limb to the neck in the Wistar rat as an animal model. The project uses the animal model to investigate qualitative and quantitative aspects of the healing of these flaps after recipient site irradiation. The project was approved by the state authorities (Animal Experiment Appl. No. 621-2531.3-13/96). In additional preliminary experiments (1/97-8/97) experimental techniques and histological and immunohistological investigative methods were established and checked. To create a pre-irradiated graft bed, 72 animals were given 32 Gy applied to the neck.
Reconstruction of facial bony defects is a challenge to oral and maxillofacial surgeons. Autogenous bone grafting is recognized as the best choice of bony reconstruction. However, the procedure has some shortcomings such as donor site morbidity, prolonged operation time and limitation of available amount. Therefore, bone marrow stem cell has been employed as a source for bony reconstruction. In addition, recently a new research field of improvement in bony reconstruction has been highligtened using bone morphogenetic proteins (BMPs) which show actual bony inductive effect in various orthotopic animal models. Based upon the hypothesis that certain types of cell can differentiate into osteogenic lineage after transfection with BMP gene in our laboratory a study was designed to optimize the transfection condition and the related evaluation methods to be applied to further animal experiment. Therefore, we established a cell culture model for transfection of eucaryontic BMP-2 and -4 expression vectors using the mouse progenitor cell line C3H10T1/2. We could prove the expression of the proteins after transfection with cDNA clones of BMP-genes by RT-PCR and immunofluorescence. We could also show differentiation of the cells into osteoblastic pathway by demonstrating alkaline phosphatase, collagen typ 1 and osteocalcin expression after induction of cell differentiation with ascorbic acid and glycerophosphate (**Prof. Dr. Dr. F.W. Neukam, Prof. Dr. K. von der Mark, Dr. E. Pöschl, Dr. S-W. Choi**).

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Schenk, Pathologisches Institut Bern, Schweiz

Prof. Dr. Enomoto, Department of Oral Surgery, Tokyo Medical and Dental University, Japan

Dr. G Karsenty, MD, PhD , Department of Molecular Genetics, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, U.S.A.

**Finanzierung / Funding**

Koreanisches Staatsstipendium (Dr. S.W. Choi)

Fa.Biomaterials Geistlich ( Wolhusen, Schweiz)

Forschungsantrag im Rahmen des Elan-Projektes 1998 läuft

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

A. Beckers, C. Schenck, B. Klesper., J. Koebke: Comparative densitometric study of iliac crest and scapula bone in relation to osseous integrated dental implants in microvascular mandibular reconstruction. J Craniomaxillofac Surg, 26, 75-83 (1998)

G. Berding, H. Schliephake, S. Schultze-Mosgau, F.W. Neukam, G.J. Meyer, K.F. Gratz, H. Hundeshagen: Beurteilung der Einheilung von Auflagerungsosteoplastiken und enossalen Implantaten mit Knochen-SPECT. Nucl Med 4, 351-355 (1996)

M. Erbe, P.J.W. Stoellinga, R.J. Leenen: Long-term results of segmental repositionig of the maxilla in cleft palate patients without previously grafted alveolo-palatal clefts. J Cranio Maxillofac Surg 24, 109-117 (1996)

M. Erbe, R.L. Van Dyck-Erbe, H.J. Schmitz: Comparision of a polymethylmethacrylate and glass-ionomer bone cement using a hemiarthroplasty in the rabbit femur. J Mater Science: Met Med 7, 517-522 (1996)

J.F. Hönig, H.A. Merten, J. Wiltfang: The significance of the periosteum in onlay craniofacial augmentation. J Craniofac Surg 9, 260-266 (1998)

J.F. Hönig, H.A. Merten, J. Wiltfang: Avoidance of implicit hazards: The realignment of maxillary and mandibular arches in comminuited and facial fractures. J Craniofac Surg 9, 514-521 (1998)

P. Keßler, N. Hardt: Ergebnisse der transkranialen und subkranialen Versorgung von Frakturen des nasoethmoidoorbitalen Systems bei komplexen Mittelgesichtsfrakturen. Mund Kiefer GesichtsChir 2, 202-208(1998)

H.A. Merten, J.U. Wieding, J.F. Hönig, J. Wiltfang, H.J. Höppfner: Experimentelle und klinische Ergebnisse mit einem degradierbaren biopolymeren Knochendefektfüller mit hämostyptischen Eigenschaften. Osteologie 7, 119-120 (1998)

H.A. Merten, J. Wiltfang, J.F. Hönig, H.G. Luhr: Tierexperimentelle Untersuchung zum Ausmaß der spontanen Knochenregeneration im Unterkieferkontinuitätsdefekt. Dtsch Zahnärztl Z 53, 866-870 (1998)

F.W. Neukam: Osteomyocutaneous flap and dental implants. Int J Oral Maxillofac Surg 26, 21 (1997)

R. Schmelzeisen, M. Ptok, R. Schönweiler, T. Hackl, F.W. Neukam: Wiederherstellung der Sprech- und Kaufunktion nach ausgedehnten Tumorresektionen im Kiefer-Gesichtsbereich. Laryngo Rhino Otol 75, 231-238 (1996)

S. Schultze-Mosgau, M. Erbe, S. Girod, F.W. Neukam: Postoperative Capillary Haemoglobin Measurement by Spectrophotometry as a Monitoring Method for Free Radial Forearm and Free Latissimus Dorsi Flaps. J Cranio Maxillofac Surg 24: 104, 1996

S. Schultze-Mosgau, M. Erbe, L. Keilholz, D. Rudolph, N. Minge, F.W. Neukam: Histological assessment of recipient vessels and transplant vessels of free flaps in irradiated tumor patients. Int J Oral Maxillofac Surg, submitted, 1998

S. Schultze-Mosgau, M. Erbe, D. Rudolph, N. Minge, S. Girod, F.W. Neukam: Untersuchung zu Veränderungen an Anastomosegefäßen freier Weichgewebetransplantate. Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir , eingereicht, 1998

J. Wiltfang, H.A. Merten: Glaskeramik als Knochenersatzmaterial im enossalen Lager beim Minischwein im Vergleich zur biologisch abbaufähigen Kunststofftamponade aus -Hydroxysäure. Z Zahnärztl Impl 14, 107-111 (1998)

J. Wiltfang, H.A. Merten: Verwendung von permanenten und resorbierbaren Keramiken im Rahmen der Genioplastik. Dtsch Zahnärztebl (ZWR) 107, 546-551 (1998)

J. Wiltfang, H.A. Merten, J.H. Peters: Comparative study of guided bone formation using absorbable and permanent barrier membranes: A histologic report. Int J Oral Maxillofac Implants 13, 416-421 (1998)

J. Wiltfang, H.A. Merten, J.H. Peters: Vergleichende Untersuchung zur gesteuerten Knochenregeneration mit resorbierbaren und permanenten Folien sowie Periost. Dtsch Zahnärztl Z 53, 879-882 (1998)

## Implantologie

Die kaufunktionelle Rehabilitation von teil- und unbezahnten Patienten und Patienten nach Tumorresektionen unter Zuhilfenahme eines implantatgetragenen, herausnehmbaren oder festsitzenden Zahnersatzes gehört zu den etablierten Therapiekonzepten. Durch den Einsatz neuer Implantattypen und durch veränderte Implantationstechniken werden weitere Verbesserungen in der Langzeitprognose erwartet, die aber derzeit noch tierexperimentell und in klinischen Studien abgeklärt werden müssen. Die nachfolgenden Untersuchungen wurden 1997 begonnen und laufen derzeit fortgeführt.
Unter der Leitung von **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** und **Dr. Dr. Stephan Rupprecht** wird im Tiermodell am Kaninchen die Osteointegration diamantbeschichteter und unbeschichteter TiAl6V4-Prüfkörper histomorphometrisch untersucht. Die Beschichtung wird nach dem microwave chemical-vapour-deposition Verfahren (MW-CVD) am Institut für Werkstoffkunde II (Direktor: Prof. Dr. Singer) aufgebracht. Die Prüfung der Festigkeit des Implantat-Knochenverbundes erfolgt durch Messung der Abzugskräfte. Absorptionsspektrometrische Untersuchungen der parenchymatösen Organe werden zur quantitativen Messung der Titanablagerungen vorgenommen. Aufschluß über die zeitliche Abfolge der Osseointegration soll die polychrome Sequenzmarkierung geben.
Unter der Leitung von **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** und **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** wird ein prospektive Studie zur direkten Implantatbelastung mit abnehmbaren und festsitzenden Suprakonstruktionen im ortsständigen Knochen des anterioren Unterkiefers durchgeführt. In eigenen Vorarbeiten wurde die Verweildauerprognose enossaler Schraubenimplantate im ortsständigen Knochen des Unterkiefers untersucht. Bisher betrug die unbelastete Einheilphase der Implantate vor Anfertigung eines implantatgetragenen Zahnersatzes 3 Monate. Ziel der Studie ist die Klärung der Frage, ob eine frühzeitig prothetische Belastung 2 bis 3 Wochen nach Implantation vergleichbare Langzeitüberlebensraten aufweist. Hierfür werden Fünfjahresverweildaueranalysen durchgeführt. 20 Patienten werden mit enossalen Schraubenimplantaten im ortsständigen Knochen des anterioren Unterkiefers versorgt. 2 bis 3 Wochen nach Implantation wird ein festsitzender oder herausnehmbarer Zahnersatz eingegliedert. Es handelt sich um eine multizentrische Studie, an der 9 weitere Zentren beteiligt sind.
Unter der Projektleitung von **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** und **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** wird die Tauglichkeit von Jochbeinimplantaten zur Wiederherstellung der Kaufunktion bei Patienten mit extremer Oberkieferatrophie oder nach Oberkieferresektionen prospektiv untersucht. Durch das Einbringen von Implantaten in den Bereich der Crista zygomaticoalveolaris besteht die Möglichkeit ohne eine autogene Knochenverpflanzung die Kaufunktion wieder herzustellen. Ziel der Studie ist es im Rahmen eines Fünfjahres-Follow up die Erfolgssicherheit der Jochbeinimplantate bei 5 Patienten zu untersuchen. Es handelt sich um eine multizentrische Studie.

## Implantology

Diamond-coated titanium implants are examined in an animal study under the guidance of **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam**. Implants of TiAl6V4 with a diamond layer by micro-wave chemical vapour deposition treatment were inserted in the distal femur of New Zealand white rabbits. To compare them with uncoated implants, half of the group (6) got uncoated implants.
The portion of osteoid, soft tissue and bone on the bone metal interface is measured histomorphometrically, as well as the drawing off force to registrate the stability of the bonding between bone and implant surface. The first results have shown no significant differences between coated and uncoated materials.
We have also done polychrome sequence labeling and otherwise examination of liver, spleen and lungs by atomic absorption is planed to see the metal release in these parenchymatous organs.
A prospective study of direct transplant loading with removable and permanent supra-constructions of the anterior mandible was carried out under the guidance of **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** and **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau**. The indwelling prognosis of enossal screwed implants in the mandible was investigated. To date, the unloaded healing period prior to construction of an implant-supported denture is 3 months. The aim of the study is to determine whether early prosthetic loading 2-3 weeks after implantation achieves comparable long-term survival rates. To investigate this, 5-year indwelling analyses are performed. 20 patients will receive endosseous screw implants in the anterior mandible. Two to 3 weeks after implantation, a permanent or removable denture will be added. This multicenter study involves 9 other centres.
**Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** and **Dr. Dr. Stefan Schultze-Mosgau** are heading a project to prospectively investigate the suitability of zygomatic bone implants for restoration of masticatory function in patients with extremely atrophic jaws. By inserting implants in the region

of the zygomaticoalveolar crest it is possible to restore masticatory function without the need for autografting. The aim of the study is to investigate the 5-year result of the zygomatic bone implant in 5 patients. The study is multicentric.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. R. Adell, Örebro, Schweden

Dr. B. Allen, Subiaco, Australien

Dr. L. Andreasson, Malmö, Schweden

Dr. P. Blenkinsopp, London, England

Prof. Dr. P.-I. Branemark, Göteborg, Schweden

Dr. M. Chiapasco, Milano, Italien

Prof. Dr. J. Hirsch und Dr. K. Ekstrand, Uppsala, Schweden

Dr. J. Hobkirk, London, England

PD Dr. Jundt, Tumorregister Pathologie Basel, Schweiz

Dr. M. Larik, Doetinchem, Niederlande

Prof. Dr. U. Leckholm und Prof. Dr. Jemt, Göteborg, Schweden

Dr. E. Nyström und Dr. J. Gunne. Umea, Schweden

Dr. G. Raghoebar, Groningen, Niederlande

Dr. R. Watson und Dr. Ogden, Leeds, England

Prof. Dr. Dr. Watzek, Wien, Östereich

**Finanzierung / Funding**

Fa. Friatec, Mannheim

Fa. Nobel Pharma Biocare, Göteborg, Schweden

Fonds für Forschung und Lehre, Elan-Projekt der Universität Erlangen-Nürnberg

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

G. Berding, H. Schliephake, G. Neumann, R. Schmelzeisen, F.W. Neukam, G.J. Meyer, K.F. Gratz, H. Hundeshagen

Knochen-SPECT des Kiefers nach Fraktur, Auflagerungsosteoplastik oder Implantatinsertion. Nuklearmedizin 35, 156-163 (1996)

G. Berding, H. Schliephake, S. Schultze-Mosgau, F.W. Neukam, G.J. Meyer, K.F. Gratz, H. Hundeshagen: Beurteilung der Einheilung von Auflagerungsosteoplastiken und enossalen Implantaten mit Knochen-SPECT. Nucl Med 4, 351-355 (1996)

F.W. Neukam: Osteomyocutaneous flap and dental implants. Int J Oral Maxillofac Surg 26, 21 (1997)

F.W. Neukam, S. Schultze-Mosgau: Gefahren in der Implantologie beim Problempatienten. Zahnärztl Nachrichten Sachsen-Anhalt 5, 31-33 (1998)

F.W. Neukam, St. Schultze-Mosgau, S. Schultze-Mosgau, H. Schliephake: Profilveränderungen des Mittel- und Untergesichts nach anterioren Auflagerungsosteoplastiken im stark atrophierten Oberkiefer. Mund Kiefer Gesichts Chir 1, Suppl 1, 94-97 (1997)

D. Rudolph, S. Schultze-Mosgau, F.W. Neukam: Die sekundäre Implantatinsertion als zeitlich verzögerte Sofortimplantation. Implantologie 3 , 249-261 (1998)

K.A. Schlegel, K. Donath: Bio-Oss- a resorbable bone substitute? Int J Biomat Med Impls 8 ; 201-209 (1998)

K.A. Schlegel, K. Donath, S. Weida: Histological findings in guided bone regeneration around titanium implants with autogenous bonechips using a new resorbable membrane. Int J Biomat Med Impl 8, 211-224 (1998)

K.A. Schlegel, S. Hubbertz, C. Kastner: Verlustrate von Branemark-Fixturen mit unterschiedlicher prothetischer Nutzung. Dent Implantol 2; 86-99 (1998)

K.A. Schlegel, C. Müller-Koehler, G. Fichtner: Lokale Knochenaugmentation zur ästhetischen Implantatlagerverbesserung. Stomatologie 95; 235-240 (1998)

H. Schliephake, F.W. Neukam, M. Wichmann, J.E. Hausamen: Langzeitergebnisse osteointegrierter Schraubenimplantate in Kombination mit Osteoplastiken. Z Zahnärtzl Implantol 13, 73-78 (1997)

H. Schliephake, F.W. Neukam, M. Wichmann: Survival analysis of endosseous implants in bone grafts used for the treatment of severe alveolar ridge atrophy. J Oral Maxillofac Surg 55, 1227-1233 (1997)

S. Schultze-Mosgau, F.W. Neukam, H. Günay, W. Entrup: Die autologe Zahntransplantation als Alternative zum Einzelzahnimplantat nach traumatischer Frontzahnluxation im jugendlichen Oberkiefer. Implantologie 2, 151-162 (1996)

S. Schultze-Mosgau, H. Schliephake, F.W. Neukam, M. Wichmann: Enossale Implantate im ortsständigen Knochen des posterioren Oberkiefers im teilbezahnten Oberkiefer. Dtsch Zahnärztl Z 51, 115-117 (1996)

S. Schultze-Mosgau, M. Erbe, F.W. Neukam: Objektivierung von Nervausfallserscheinungen nach Nervverlagerungen zur Implantation im Unterkieferzahnbereich. Implantologie 3, 233-248 (1997)

H. Scheller, F.W. Neukam: Verankerungsmöglichkeiten zur sicheren Stabilisierung von Epithesen. Implantol 2, 7-17 (1996)

H. Tschernitschek, H. Scheller, F.W. Neukam: Implantatversorgung bei Kindern und Jungendlichen. Implantologie 4, 311-318 (1996)

S. Weida, K.A.Schlegel, G.H. Fichtner, K. Meissner, A. Mehl: Gesteuerte Knochenregeneration um Titanimplantate unter Verwendung einer neuen bioresorbierbaren Membran. ZMK 3; 20-25 (1998)

J. Wiltfang, H.A. Merten, J.F. Hönig, K.G. Wiese: Histomorphologische Untersuchung über das Einheilverhalten verschiedener extraoraler Implantate. Z Zahnärztl Impl 14, 41-45 (1998)

J. Wiltfang, H.A. Merten, J.H. Peters: Comparative study of guided bone formation using absorbable and permanent barrier membranes: A histologic report. Int J Oral Maxillofac Implants 13, 416-421 (1998)

J. Wiltfang, H.A. Merten, J.H.Peters: Vergleichende Untersuchung zur gesteuerten Knochenregeneration mit resorbierbaren und permanenten Folien sowie Periost. Dtsch Zahnärztl Z 53, 879-882 (1998)

## Computergestützte radiologische Diagnostik

Ein System zur rechnerbasierten Bewertung und Diagnoseunterstützung osteolytischer Tumoren im Röntgenbild in Ober- und Unterkiefer wird seit 1997 etabliert. Grundlage dieses Systems stellt eine Datenbank digitalisierter Panoramaröntgenbilder mit Knochentumoren und Zysten des Ober- und Unterkiefers dar, deren Diagnosen gesichert sind. Zur Diagnosefindung bei einem neuen Fall unbekannter Dignität werden aus dem dazugehörigen Röntgenbild verschiedene, die Läsion charakterisierende Merkmale berechnet und mit den gespeicherten Fällen verglichen. Dazu wird zunächst die Außenkontur einer verdächtigen Region im digitalisierten Röntgenbild mit einem aktiven Konturmodell ermittelt. Die Lage wichtiger anatomischer Strukturen wird dann automatisch durch ein verformbares Netz erkannt. Es werden Merkmale zur Charakterisierung von Grauwert, Textur, Berandungsschärfe, Kontur und Lage der Läsion bestimmt. Ziel der von **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** geleiteten Studie ist es, durch eine optimierte Merkmalsauswahl und –kombination die Zahl der möglichen Differentialdiagnosen sinnvoll einschränken zu können.
Die Merkmale des neuen Bildes werden mit den entsprechenden, bereits berechneten Merkmalen aller in der Datenbank gespeicherten Fälle verglichen. Dem Benutzer werden dann eine Anzahl von Fällen zugänglich gemacht, die Ähnlichkeiten mit der vorliegenden Läsion aufweisen. Gegenwärtig erreicht das System eine Trefferquote bei der Diagnose von etwa 86 % bei der Rückgabe zehn verschiedener Fälle aus der Datenbank, für 95 % werden derzeit 14 Rückgaben benötigt. Eine korrekte Klassifizierung wird im Moment bei 26 % aller in der Datenbank vorhandenen Fälle erreicht. Dies unterstreicht den Charakter als Hilfsmittel zur Unterstützung der Diagnosefindung.

## Computer-aided radiologic diagnostics

A system for computer-aided evaluation and support of decision making in diagnoses of osteolytic tumors in X-rays in the upper and lower jaw is established. The system is founded on a database of digitalized panoramic x-rays with bone tumors and cysts of lower and upper jaw of well-known diagnosis.
To find the diagnosis of a new case of unknown dignity characteristic features of the x-ray are identified and compared to the cases in the database. First, the outer contour of the suspect region is determined by an active contour model. The location of important anatomic structures are detected automatically by a formable web. For characterization of the lesion gray value, texture, sharpness of margins, contour and location of the process are determined. Under the supervision of **Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam** an optimized selection and combination of the features is worked out to narrow down the possible differential diagnoses. The features of the new image are compared to the cases stored in the database. A selection of similar cases are presented to the user. The system has a sensitivity concerning the diagnosis of 86 % when 10 cases are returned by the database. 95 % are reached by return of 14 cases. A correct classification can be achieved for 26 % of all available cases. This fact underlines that this system is meant as a tool for support in decision making of diagnosis.

**Kooperationen / Collaborations**

PD Dr. Jundt, Pathologisches Institut Basel, Schweiz

**Finanzierung / Funding**

Fa. Friatec, Mannheim

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

W. Sörgel, S. Girod, M. Szummer, B. Girod: Computer aided diagnosis of bone tumors in the facial skeleton. Bildverarbeitung für die Medizin. Springer, Heidelberg 1998, S. 179-183

W.J. Spitzer: Über die Indikation von dentalen CT-Aufnahmen in der Implantologie. Implantologie 4, 305-306 (1996)

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. Dr. Wolfgang Spitzer:
Berufung auf die C4-Professur für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, speziell Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, an der Universität des Saarlandes Homburg/Saar (02.10.1997)

Prof. Dr. Dr. Jörg Wiltfang:
Berufung auf die C3-Professur für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie an der Universität Erlangen-Nürnberg (01.02.1999)

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. Dr. Jörg Wiltfang: Rasterelektronenmikroskopische Untersuchung zur Mikromorphologie der primären Frakturheilung - Tierexperimentell-histomorphologische Untersuchungen beim Göttinger Miniaturschwein. Antrittsvorlesung 04.02.1998

**Dissertationen / Doctorate theses**

Keßler, Peter, Dr. med. dent.: Tierexperimentelle Untersuchung zu Stoffwechselveränderungen und gastrointestinalen Hormonen nach Gastrektomie und Bildung eines jejunalen Pouchreservoirs. (03.02.1997)

Nkenke, Emeka, Dr. med. dent.: Bewertung der Haftfestigkeit von verschiedenen Bracket-Adhäsiv-Systemen an bovinem Schmelz. (19.04.1997)

Rupprecht Stephan, Dr. med.: Elektrophoretische Untersuchungen an Ribonuklease und Lysozym nach Radiolyse unter Luft. (27.7.1998)

Schenck Claudia, Dr. med. dent.: Vergleichende Morphometrie von Beckenkamm- und Skapulatransplantaten hinsichtlich der Aufnahme osseointegrierter Implantate nach mikrovaskulärer Unterkieferrekonstruktionen. (24.11.1998)

Schlegel Karl Andreas, Dr. med. dent.: Biomaterialien in der maxillofazialen Chirurgie. (14.06.1998)

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Priv.-Doz. Dr. med. Dr. med. dent. Sabine Girod:
Martin-Wassmund-Preis der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie für das Jahr 1996

Priv.-Doz. Dr. Dr. Jörg Wiltfang:
Habilitationspreis der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen für das Jahr 1998

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Dr. Dr. Friedrich Wilhelm Neukam:
Academy of Osseointegration
American Cleft Palate - Craniofacial Association
American Society of Maxillofacial Surgeons
British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
Deutsche Akademie für Kosmetische Chirurgie e. V.
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Deutsche Gesellschaft für Schädelbasischirurgie
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Deutsche Gesellschaft für Implantologie im Zahn-, Mund- und Kieferbereich e. V.
European Association for Osseointegration
European Skull Base Society
Hellenic Association of Osseointegrated Dental and Maxillofacial Implants-Biomaterials
Interdisziplinärer Arbeitskreis für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten
International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ITI - International Team for Oral Implantology
Beirat "Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery"
Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Implantologie

Prof. Dr. Dr. Jörg Wiltfang:
American Association for the Advancement of Science
Arbeitskreis für Kieferchirurgie innerhalb der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
European Skull Base Society

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Implantologie
Erlangen, 26.-28.11.1998

Curriculum Implantologie (APW/DGI)
Erlangen, 3.-4.7.1998, 25.-26.9.1998

Intensivtraining Mikroskopischer Operationskurs Zahnärztliche Chirurgie
Erlangen, 19.-20.6.1998

"Zygoma-Fixture"
Erlangen, 30.-31.10.1998

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Kompaktkurs Orale Implantologie, Akademie für Zahnärztliche Fortbildung der Landeszahnärztekammer
Nürnberg 21.-22.3.1997, 3.-4.4.1998

Kompaktkurs Zahnärztliche Chirurgie, Akademie für Zahnärztliche Fortbildung der Landeszahnärztekammer
Nürnberg 17.-18.1.1997, 27.-28.6.1997, 25.-26.7.1997

Aufbaukurs Branemark: Implantation im Ober- und Unterkiefer in Abhängigkeit von Knochenangebot und Knochenqualität
Erlangen 18.-19.4.1997, 10.-11.10.1997

Live-Op-Kurs ITI Dental Implant System
Erlangen 21.-22.11.1997, 16.-17.10.1998

Klinische Demonstration der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Erlangen 18.9.1996, 5.7.1997

Study Club Implantologie
Erlangen 18.2.98, 23.9.98

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

DNA-Sequenzierautomat (Fa. Applied Biosystems)

Empho II (Fa. BGT)

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

## Policlinic for Operative Dentistry and Peridontology
## Chair for Operative Dentistry, Peridontology, and Paediatric Dentristry

**Glückstraße 11, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33602**
**Fax: ++499131/85-33603**
**E-Mail: petschelt@dent.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**PD Dr. med. dent. Pelka, Matthias**
**Tel.: ++499131/85-36310,**
**Fax: ++499131/85-33603**
**E-Mail: pelka@dent.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Petschelt, Anselm<br>*Klinikdirektor / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. dent. | petschelt | 33602, 39293 |
| Voß, Axel | Prof. Dr. med. dent.<br>Akad. Oberrat | | 34212 |
| Krämer, Norbert | PD, Dr. med. dent.<br>Akad. Oberrat | | 34202 |
| Pelka, Matthias | PD, Dr. med. dent.<br>Akad. Oberrat | pelka | 36310 |
| Oberschachtsiek, Hannelore | Dr. med. dent.<br>Akad. Oberrätin | | 34252 |
| Ebert, Johannes | Dr. med. dent.<br>Akad. Rat | | 31163 |
| Frankenberger, Roland | Dr. med. dent. | | 33669 |
| Distler, Werner | Dr. rer. nat.<br>Akad. Direktor | | 34235 |
| Lohbauer, Ulrich | Dipl. Ing. | | 34236 |

### Forschungsschwerpunkte

- Prospektive klinische Studien zu Füllungsmaterialien
- Dentinbonding
- In vitro Testung zahnärztlicher Füllungsmaterialien
- Endodontie

## Forschungsbereich klinische Studien

Verantwortlich: OA Priv. Doz. Dr. N. Krämer, OA Priv. Doz. Dr. M. Pelka

Seit der Diskussion um das Füllungsmaterial Amalgam sind zahlreiche Alternativen vorgestellt worden. Die vereinfachten Zulassungsbestimmungen führten dazu, dass diese Amalgamalternativen in der Regel ohne hinreichende klinische Erfahrungen dem Zahnarzt zur Anwendung in der zahnärztlichen Praxis empfohlen wurden. Zudem ist die Bedeutung der verschiedenen In-vitro-Simulation für die klinische Situation nur in Teilbereichen geklärt. Ziel prospektiver klinischer Studien ist die Überprüfung verschiedener Füllungsmaterialien für Ihre Eignung als Amalgamersatz. Dabei wird unter vorgegebenen Bedingungen von erfahrenen Behandlern die klinische Situation anhand standardisierter Beurteilungskriterien erfaßt. Zusätzlich gewährleistet die Replikaherstellung eine indirekte Begutachtung (Randspalt- oder Schadensanalyse am Auflichtmikroskop oder Rasterelektronenmikroskop) oder eine quantitative Vermessung (Abrasionsbestimmung mittels mechanischer Profilometrie des Füllungsmaterials oder des Antagonisten). Ziel der Untersuchungen ist dabei, einen Zusammenhang zwischen In-vitro- und In-vivo-Studien herzustellen, um Versagensvorhersagen für Füllungsmaterialen frühzeitig treffen zu können.

**Finanzierung / Funding**

1. Studie zum Inlay- ind Onlaymaterial IPS-Empress-Keramik (Fa. Vivadent, Schaan, Liechtenstein).

2. Studie zum Adhäsivsystem EBS/Pertac im Seitenzahnbereich (Fa. Espe, Seefeld).

3.Studie zum Glasionomerzement Ketac Molar als Seitenzahnfüllungsmaterial (Fa. Espe, Seefeld).

4.Studie zur Eignung des Kompomers Hytac als Seitenzahnfüllungsmaterial (Fa. Espe, Seefeld).

5.Studie zur Eignung des selbsthärtenden Adhäsivsystems EBS multi/Compolute als Befestigungssystem eines keramischen Inlaymaterials (Fa. Espe, Seefeld).

6.Studie zur Eignung des ionenfreisetzenden Füllungsmaterials Ariston als Amalgamersatz (Fa. Vivadent, Schaan, Liechtenstein).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

N. Krämer, K.-H. Kunzelmann: Klinische Studie zur Eignung eines Kronenverblendmaterials als Kompositinlay. Dtsch Zahnärztl Z 48, 427 - 430 (1993).

N. Krämer, K.-H. Kunzelmann, T. Pollety, M. Pelka, R. Hickel: Langzeiterfahrungenmit Cermet-Zementfüllungen in Klasse-I/II-Kavitäten. Dtsch Zahnärztl Z 49, 905 - 909 (1994).

M. Pelka, G. Dettenhofer, C. Reinelt, N. Krämer, A. Petschelt: Validität und Reliabilität klinischer Kriterien für adhäsive Inlaysysteme. Dtsch Zahnärztl Z 49, 921– 925 (1994).

J. Ebert, K.-H. Kunzelmann, N. Krämer, M. Pelka: Schadensanalyse bei Adhäsivinlays am Beispiel Visio-Gem$^{R}$. Dtsch Zahnärztl Z 49, 932 - 936 (1994).

M. Pelka, C. Reinelt, N. Krämer, U. Faßbender, A. Petschelt: In-vivo-Abrasion bei IPS Empress$^{R}$-Inlays - eine Modellanalyse nach 24 Monaten. Dtsch Zahnärztl Z 50, 917 - 919 (1995).

N. Krämer, K.-H. Kunzelmann, M. Pelka, M. Mumesohn, R. Hickel: Langzeiterfahrungen mit Visio Gem$^{R}$ als Kompositinlaysystem - Ergebnisse nach 6 Jahren. Dtsch Zahnärztl Z 51, 342 - 344 (1996).

N. Krämer, R. Frankenberger, M. Pelka, A. Petschelt: IPS Empress® inlays and onlays after four years - a clinical study. J Dent (im Druck).

## Forschungsbereich Dentinbonding

Der Forschungsbereich Dentinbonding beschäftigt sich sowohl mit Grundlagenforschung im Bereich der Adhäsion an Zahnhartsubstanzen als auch mit klinisch Relevanten Aspekten und Parametern der adhäsiven Zahnheilkunde zur Versorgung der Patienten mit plastischen Kompositfüllungen, Kompositinlays und Keramikinlays.

Mit Hilfe eines von uns modifizierten Trennverfahrens [*Frankenberger* et al., J Dent Res 76, 416, Abstr. Nr. 3220 (1997)] werden routinemäßig präklinische Adhäsionsevaluationen zur Eignungsprüfung aktueller Adhäsivsysteme durchgeführt, um die klinische Einsatzfähigkeit abschätzen zu können. Die rasterelektronenoptische Randspaltanalyse [*Frankenberger* et al., Oper Dent, in press] komplettiert die In-vitro-Untersuchung von adhäsiven Restaurationssystemen zu einer Einheit. Eine mittlerweile zwei Jahre dauernde, prospektiv-klinische Studie mit Kompositfüllungen im Seitenzahnbereich [Kny et al., J Dent Res 77, 954, Abstr. Nr. 2577 (1998)] erweitert das Spektrum auf In-vivo-Evaluationen.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Frankenberger, R., Krämer, N., Sindel, J.: Zuverlässigkeit der Komposit-Dentinverbindung mit zwei experimentellen Dentinhaftvermittlern. Dtsch Zahnärztl Z 51, 206 (1996).

Frankenberger, R., Krämer, N., Sindel, J.: Haftfestigkeit und Zuverlässigkeit der Verbindung Dentin-Komposit und Dentin-Kompomer. Dtsch Zahnärztl Z 51, 556 (1996).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N.: Beeinflussen Dentinadhäsive und ihre Applikatoren die Schmelzhaftung? Dtsch Zahnärztl Z 52, 202-205 (1997).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Petschelt, A.: Die Verbindung von Adhäsivsystemen unterschiedlicher Generationen mit Schmelz und Dentin der ersten und zweiten Dentition. Dtsch Zahnärztl Z 52, 795 (1997).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Pelka, M.: Zur Kompositbaftung von Glaskeramikinserts. Dtsch Zahnärztl Z 53, 139-142 (1998).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Petschelt, A.: Die Dentinhaftung von Keramikinlays in simulierten Kavitäten. Dtsch Zahnärztl Z 53, 507-512 (1998).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Oberschachtsiek, H., Petschelt, A.: Die Langzeitstabilität des Komposit-Dentinverbunds nach Total Etching. Dtsch Zahnärztl Z 53, (1998), im Druck.

Graf, A., Sindel, J., Frankenberger, R., Krämer, N., Grellner, F., Greil, P., Petschelt, A.: Fracture strengths and fatigue limits of CAD/CAM machined dental ceramics. Dent Mater (1998), im Druck.

Krämer, N., Frankenberger, R., Pelka, M., Petschelt, A.: IPS Empress inlays and onlays after four years - a clinical study. J Dent (1998), im Druck.

Sindel, J., Frankenberger, R., Krämer, N., Petschelt, A.: Crack-formation of all-ceramic crowns dependent on different core build up and luting materials. J Dent (1998), im Druck.

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Petschelt, A.: Dentin Bond Strength and Marginal Adaptation: Direct Composite Resins versus Ceramic Inlays. Oper Dent (1998), im Druck.

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N.: Viscous glass ionomer cements: A new alternative to amalgam in the primary dentition? Quintessence Int 28, 667-676 (1997).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N.: Ciments d'obturation au verre ionomere: un substitut de l'amalgame en denture temporaire? Clinic 18, 605-614 (1997).

Frankenberger, R., Krämer, N.: Updated therapy in (Updated therapy in filling milk teeth). Arab Dent J 10/2, 37-45 (1998).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N.: Extrusion shear bond strength of composites and compomers to dentin. J Dent Res 76, 667 (1996).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Pelka, M.: Dentin bond strength of different adhesives to primary teeth. Trans Acad Dent Mater 9, 280 (1996).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Pelka, M., Petschelt, A.: A new testing design to determine bond strength to dentin. J Dent Res 76, 416, Abstr. Nr. 3220 (1997).

Oberschachtsiek, H., Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N.: Extrusion shear bond strength to dentin after different etching times. J Dent Res 76, 416, Abstr. Nr. 3221 (1997).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Petschelt, A.: Crack formation of all-ceramic crowns using different built-up materials. Trans Acad Dent Mater 10, 279, Abstr. Nr. P149 (1997).

Frankenberger, R., Krämer, N., Ebert, J., Pelka, M., Petschelt, A.: Total bonding of direct posterior composite restorations - one year results. J Dent Res 77, 1227, Abstr. Nr. 163 (1998).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Petschelt, A.: Dentin bond strength of direct and indirect tooth-colored restorations. J Dent (1998), im Druck

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Petschelt, A.: Fatigue behaviour of one modern dentine adhesive - a pilot study. J Dent (1998), im Druck

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Petschelt, A.: Push-Out Dentin Bond Strength of Ceramic Inlays Using Different Luting Modes. J Dent Res 77, 815, Abstr. Nr. 1469 (1998).

Kny, K., Frankenberger, R., Krämer, N., Sindel, J., Gadsch, W., Petschelt, A.: Marginal behaviour of totally bonded posterior composite restorations in vivo. J Dent Res 77, 954, Abstr. Nr. 2577 (1998).

Frankenberger, R., Oberschachtsiek, H., Sindel, J., Krämer, N., Petschelt, A.: Push-Out Dentin Bond Strength of Modern Adhesives after NaOCl-Pretreatment. J Dent Res 77, 683, Abstr. Nr. 415 (1998).

## Forschungsbereich In vitro Testung zahnärztlicher Materialien

Verantwortlich: OA (Priv. Doz.) Dr. M. Pelka, OA Priv. Doz. Dr. N. Krämer

Ziel verschiedener In-vitro-Simulationen ist die Testung materialtypischer Parameter wie Abrasion, Biegefestigkeit, Härte und Ermüdung an Materialien, die für den Seitenzahnbereich als Ersatzmaterialien für Amalgam angeboten werden. Vordringliches Ziel ist die Aufklärung von Mechanismen, die wesentlich das langfristige Materialverhalten bestimmen. Neben der stetigen Abrasion, der alle in der Mundhöhle befindlichen Materialien unterworfen sind, steht das Ermüdungsverhalten wie auch die Freisetzung von biologisch wirksamen Substanzen aus den Füllungsmaterialien im Sinne von "slow release drugs" im Vordergrund. Ziel der Untersuchungen ist die Werkstoffoptimierung im Hinblick auf das Langzeitverhalten der Materialien in der Mundhöhle.

**Finanzierung / Funding**

Sachbeihilfe durch die deutsche Forschungsgemeinschaft zur Anschaffung einer HPLC zur Untersuchung eluiebarer Substanzen aus zahnärztlichen Werkstoffen. DFG: PE 697/1-1

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Pelka, M., Krämer, N., Kunzelmann, K.-H.: Oberflächenveränderungen verschiedener Modellmaterialien durch mechanische Profilometrie. Dtsch Zahnärztl Z 48, 488 - 491 (1993).

Kunzelmann, K.-H., Mehl, A., Pelka, M.: Automatische Rekonstruktion von Kauflächen computergenerierter Restaurationen. Zahnärztl Welt 102, 695 - 703 (1993).

Pelka, M., Krämer, N., Kunzelmann, K.-H.: Meßfehler bei der 3D-Erfassung von Oberflächen durch mechanische Profilometrie. Dtsch Zahnärztl Z 50, 725 - 728 (1995).

Pelka, M., Ebert, J., Schneider, H., Krämer, N., Petschelt, A.: Comparison of two- and three-body wear of glass-ionomers and composites. J Eur Oral Sci 104, 132 – 137 (1996).

Krämer, N., M. Pelka, P. Kautetzky, J. Sindel, A. Petschelt: Abrasionsbeständigkeit von Kompomeren und stopfbaren Glasionomerzementen. Dtsch Zahnärztl Z 52, 186 - 189 (1997).

Ebert, J., Kunzelmann, K.-H., Krämer, N., Pelka, M.: Schadensanalyse bei Adhäsivinlays am Beispiel Visio-Gem$^{R}$. Dtsch Zahnärztl Z 49, 932 - 936 (1994).Sindel, J., Pelka, M., Petschelt, A.: Ätzbarkeit von VMK-Keramik. Dtsch Zahnärztl Z 49, 942 - 945 (1994).

Pelka, M., Reinelt, C., Krämer, N., Faßbender, U., Petschelt, A.: In-vivo-Abrasion von IPS Empress$^{R}$ Inlays. Eine Modellanalyse nach 24 Monaten. Dtsch Zahnärztl Z 50, 917 - 919 (1995).

Meller, S., Wolf, M., Paulus, D., Pelka, M., Niemann, H.: Zahnrestauration mittels Bilddeformation. In Paulus, E, Wahl, F.M.: Mustererkennung 1997. Springer, Berlin/Heidelberg (1997), ausgezeichnet mit dem ADeutschen StudienpreisA der Körber-Stiftung (4. Platz).

Meller, S., Wolf, M., Paulus, D., Pelka, M., Niemann, H.: Automatic tooth restauration via image warping. In: Proc. CAR´97 (1997).

Pelka, M., Frankenberger, R., Sindlinger, R., Petschelt, A.: Verschleißsimulation natürlicher Zahnhartsubstanzen im abrasiven Kontakt. Dtsch Zahnärztl Z 53, 61 - 64 (1998).

Frankenberger, R., Sindel, J., Krämer, N., Pelka, M.: Zur Komposithaftung von Glaskeramikinserts. Dtsch Zahnärztl Z 53, 139 - 142 (1998).

Pelka, M., Frankenberger, R., Petschelt, A.: Verschleißsimulation von Materialien für die Rekonstruktion okklusaler Kontaktbereiche. Zahnärztl Welt 107 (1998) zur Veröffentlichung angenommen.

## Forschungsbereich Endodontie

Die Schwerpunkte im Forschungsbereich Endodontie konzentrieren sich auf Materialforschung, Bakteriologie und klinische Studien.

Eine Materialgruppe, die in allen drei Schwerpunktbereichen untersucht wurde, sind Guttaperchaspitzen. Bei handelsüblichen Spitzen ist die antimikrobielle Wirkung rein vom Zinkoxidanteil abhängig [1]. Dies wurde von der Firma Roeko (Langenau, Deutschland) genutzt, auch andere Stoffe zuzumischen und so die Spitzen als Medikamententräger zu nutzen. Spitzen mit $Ca(OH)_2$-Beimischung wurden bei uns umfangreichen in-vitro-Tests unterzogen [z. B. 2, 5]. Anschließend wurde im Rahmen einer klinische Studie die Eignung der Spitzen als medikamentöse Einlage bestätigt [3]. Entsprechende Untersuchungen mit Chlorhexidinspitzen laufen gerade (in-vitro) bzw. sind projektiert (in-vivo).

Zahlreiche Studien im Bereich Materialforschung bezogen sich auf das Abdichtungsvermögen von Wurzelkanalfüllungen. Untersucht wurden die Parameter Sealer, medikamentöse Einlage, Schmierschichtentfernung, Wurzelkanalfüllmethode und einige speziellere Aspekte. Einige der Untersuchungen wurden in Kooperation mit der Universitätszahnklinik Lodz, Polen, durchgeführt [4, 6, 7]. Zur Zeit laufen Projekte, bei denen die Wurzelkanalaufbereitungs- und Füllmethode ProFile/Thermafil getestet wird, auch in Hinsicht auf überpreßtes Material (hierzu liegen Vergleichsdaten anderer Aufbereitungsmethoden aus früheren Untersuchungen vor). Ein anderes Projekt bezieht sich auf die Eignung eines neuen Wurzelkanalsealers auf Silikonbasis, der einige sehr vielversprechende Eigenschaften besitzt (Unlöslichkeit, gutes Abdichtungsvermögen, gute Verarbeitbarkeit).

Im bakteriologischen Bereich wurden die antimikrobiellen Eigenschaften von Wurzelfüllstiften mit verschiedenen Metho-

den untersucht. Zum einen die Hemmhofbildung, zum anderen die quantitative Verringerung der Bakterienanzahl in simulierten Wurzelkanälen. Diese Methodik soll nun auf einen endodontischen Problemkeim, Enterococcus faecalis, ausgedehnt werden.

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Bohnwagner, K.: Über die antibakterielle Wirkung von Guttaperchaspitzen. Med. Diss. Erlangen 1997.

Distler, W., Petschelt, A.: Über die Freisetzung von $Ca(OH)_2$ aus Guttaperchaspitzen. Dtsch Zahnärztl Z 52, 199 (1997).

Ebert, J., Oberschachtsiek, H. And Petschelt, A.: A clinical study on $Ca(OH)_2$-releasing gutta percha points. J Dent Res 77, 696 (special issue, Abstract No. 514) (1998).

Ebert, J., Pawlicka, H. Und Petschelt, A.: Dichtigkeit von Wurzelkanalfüllungen mit AH26 im zentrifugationsbeschleunigten Penetrationstest. TeilII: Zusammenhang mit der röntgenologisachen Bewertung. Endodontie 4, 41 (1997).

Ebert, J., Spiller, S. und Petschelt, A.: Einfluß von kalziumhydroxidhaltigen Guttaperchaspitzen auf die Dichtigkeit von Wurzelkanalfüllungen in schmierschichtfreien Wurzelkanälen. Dtsch Zahnärztl Z 52, 126 (1997).

Pawlicka, H. and Ebert, J.: Evaluation of the seal of root canal fillings using a dye penetration test. Czas Stomat 49, 71(1997).(in polnischer Sprache).

Pawlicka, H., Ebert, J. und Petschelt, A.: Dichtigkeit von Wurzelkanalfüllungen mit AH26 im zentrifugationsbeschleunigten Penetrationstest. TeilI: Einfluß von Zahnauswahlkriterien. Endodontie 3, 305 (1996).

# Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
# Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Zahnärztliche Prothetik

## Policlinic for Prosthetic Dentristry
## Chair for Prosthetic Dentistry

**Glückstr. 11, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-4225**
**Fax: ++499131/85-6781**
**http://www.dent.uni-erlangen.de/proth.html**
**E-Mail: rudolf.w.ott@rzmail.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr. med. dent. Thomas Morneburg**
**Tel.: ++499131/85-3636**
**E-Mail: thomas.morneburg@rzmail.uni-erlangen.de**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Ott, Rudolf<br>*Komm. Leiter der Institution / Chairman of the Department* | Prof. Dr. med. dent. | | |
| Brauner, Holger | apl. Prof. Dr. med. dent. | | |
| Müller, Norbert | apl. Prof. Dr. med. dent. | | |
| Pröschel, Peter | Priv.-Doz. Dr. rer. nat. | | |

## Forschungsschwerpunkte

- Entwicklung und begleitende Untersuchungen zur Markteinführung von Implantatsystemen
- Forschung zur Physiologie und Biomechanik des Kauorgans
- Klinische Reaktionen und histomorphologische Veränderungen des periodontalen- bzw. periimplantären Gewebes um Zahn und Implantat bei prothetischer Versorgung
- Neue Verfahren in der dentalen Technologie

## Entwicklung und begleitende Untersuchung zur Markteinführung von Implantatsystemen bzw. Behandlungsmethoden

Für parodontal geschwächte Zähne wurde von *Prof. Hofmann* ein kostengünstiges und rationell anzuwendendes Stiftimplantatsystem entwickelt, um Zähne zu erhalten die andernfalls hätten extrahiert werden müssen. In verschiedenen Laborstudien, die die kritischen Bereiche dieser Implantatsysteme untersuchten, belegte *Dr. Morneburg* die qualitativ hochwertige Konzeption des Systems. Eine umfangreiche klinisch-prospektive Studie bestätigte die guten Ergebnisse der ER-TDF®-Stiftimplantate im Vergleich zu konkurrierenden Systemen. Die einfache und sichere Handhabung des Systems ermöglicht eine erfolgreichere, zeitsparendere und folglich preiswertere Therapie als vergleichbare auf dem Markt befindliche Systeme.
Für zahnlose Patienten wurde von *Prof. Hofmann* ein Durchmesser-reduziertes Implantat entwickelt und auf den Markt gebracht, das speziell für Patienten mit stark atrophischem Kiefer gestaltet wurde. Das Implantatdesign gewährleistet gerade bei ungünstigen anatomischen Voraussetzungen noch einen stabilen Halt der Prothese. Durch die geringe Belastung bei dem operativen Eingriff eignet es sich besonders für ältere und ängstliche Personen und ist gerade für diese mit einem sehr geringen chirurgischen Aufwand verbunden. Auf Grund seiner speziellen Konstruktion zeichnet sich auch dieses System durch seine deutlich geringeren Kosten und seine einfache Anwendung gegenüber herkömmlichen Implantaten aus.
Ältere Menschen weisen oft Probleme bei der Compliance und dem Handling von Zahnersatz auf. Auch die gewebliche Reaktion auf prothetischen Ersatz ist in dieser Altersgruppe im Vergleich zu jüngeren Patienten ungünstiger ausgeprägt. *Prof. Dr. Müller* entwickelte deshalb ein Therapiekonzept zur prothetischen Behandlung betagter Patienten, das klinisch seine erfolgreiche Eignung bestätigt hat.

## Development and clinical testing of implant systems and treatment methods

For periodontally compromised teeth, Prof. Hofmann developed a cost-effective and easy to handle pin implant system to conserve teeth which otherwise would have been extracted. *Dr. Morneburg* documented the high quality of this system in various studies which examined its clinical limits. A comprehensive prospective clinical study confirmed the good results of the pin implant in comparison to other systems on the market. The simple and secure handling characteristics of the system allow pin-implant therapy to be carried out at a reasonable cost and with little chairside time.
*Prof. Hofmann* has since developed and released a reduced-diameter implant for edentulous patients with heavily atrophied mandibles. The design of this implant provides a stable base for the prosthesis even in difficult anatomical conditions. The limited extent of the necessary surgery makes the technique especially suitable for older or more nervous patients. The unique design of this implant is also remarkable for its low cost and simplicity in use as compared to other systems.
Older patients can sometimes offer problems with regard to their compliance to treatment and their motor difficulties with the insertion and removal of the prosthesis. The attitude of older patients towards prostheses is also often more negative than that of younger people. With these thoughts in mind, *Prof. Müller* has developed a course of treatment especially for the prosthetic treatment of senior patients which has proved itself clinically.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Hailan Feng, University of Bejing, China.

Priv.-Doz. Dr. Shoji Ohkawa, Japan.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator Prof. Dr. Hofmann:*
Förderungen durch die Firma Brasseler bisher mit ca. 38.000 DM, wird noch fortgeführt. Sachbeihilfen der Firma ProTisa, der Firma Cerasiv, der Firma Friatec, der Firma Straumann, der Firma Espe, der Firma Vivadent, der Firma Richter & Hofmann und der Firma DeTrey, Reisebeihilfen der DGZMK

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Schulz A., Morneburg T.: In-vitro-Untersuchung zur Zementierung von Stiftimplantaten bei geschlossener transdentaler Fixation. Dtsch Zahnärztl Z 51, 524-527 (1996).

Morneburg T., Hofmann M.: Ist die transdentale Fixation ein erfolgreiches Behandlungsmittel zur Stabilisierung parodontal geschwächter Zähne? Eine Nachuntersuchung von 75 Patienten. Z Zahnärztl Implantol, submitted for publication 1997, accepted 1998.

Hofmann M.: Die totalprothetische Versorgung des alten Menschen. Einsatz von Micro-Plant-Implantaten bei stark atrophiertem Unterkiefer. ZWR 106, 614-624 (1997).

Hofmann M.: Kopplungsabhängige Implantatbelastung bei Hybridprothesen. Z Zahnärztl Implantol 13, 210-217 (1997).

Müller N.: Kaufunktionelle Rehabilitation und Nachsorge in der Geriatrie. Fortschr Med 114 Jg, 270 (1996).

Müller N., Hofmann M.: Die prothetische Rehabilitation atrophisch veränderter zahnloser Kiefer im Alter. In: Platt D.: Altersmedizin, Lehrbuch für Klinik und Praxis F.K. Schattauer, Stuttgart - New York, 732-741, 1997.

## Forschung zur Physiologie und Biomechanik des Kauorgans

Von *PD Dr. Pröschel* wurde unter Beteiligung von *Dr. Morneburg* eine Methode entwickelt, die die Kinematik des Kondylus anhand der Aufzeichnung der Spuren von multiplen kondylären Punkten bei verschiedenen klinisch relevanten Unterkieferbewegungen darstellt. Die Analyse solcher Aufzeichnungen legt nahe, dass der Kondylus bei der Mundöffnung eher durch das laterale Ligament anstatt durch passive Muskelspannungen geführt wird. Daraus ergeben sich in der funktionstherapeutischen Behandlung Hinweise für die richtige Auswahl des kondylären Referenzpunktes und für die Interpretation von Kondylenbahnregistraten.

Seit vielen Jahren wird versucht, die interokklusale Kraft beim Kauen aus dem Elektromyogramm der Elevatoren abzuleiten, da eine direkte Kaukraftmessung am Zahn bzw. Zahnersatz praktisch kaum durchführbar ist. Durch *PD Dr. Pröschel* wurden unter Beteiligung von *ZA J. Raum, ZA T. Jamal* Strategien für die Innervation unterschiedlicher Kaumuskeln bei einseitigen isometrischen Kontraktionen (Eichung der Muskelaktivität) und bei der Kaufunktion untersucht. Bei den isometrischen Kontraktionen fanden sich grundsätzlich andere Aktivitätsverhältnisse zwischen den einzelnen Kaumuskeln als beim Kauen. Die ipsilaterale Muskelaktivität beim Kauen enthält einen Anteil an Aktivität, die nicht zur intermaxillären Kraft beiträgt, der aber bei einer Kraftabschätzung aus dem Elektromyogramm übermäßig hohe Kaukräfte vortäuscht. Die Aussagen vieler klinisch-elektromyographischer Studien sollte aufgrund dieser Ergebnisse neu beurteilt werden.
*PD Dr. Pröschel* untersuchte unter Beteiligung von *Dr. Morneburg* die Häufigkeit okklusaler Fehler, die bei Mittelwerteinstellung des Artikulators am Zahnersatz einer repräsentativen Personengruppe entstehen. Diese Mittelwerteinstellungen entsprechen dabei einem gängigen Verfahren in der Prothetik. Im Hinblick auf Qualitätssicherung der prothetischen Behandlung geben die Resultate Aufschluß über notwendige und hinreichende Maßnahmen zur Erstellung eines funktionell korrekten Zahnersatzes in der Praxis.
Von *Dr. Dr. Heckmann*, *PD Dr. Pröschel* und *Dr. Feng* wurde die Reaktion des Kausystems auf fehlende Zähne bzw. insuffizienten Zahnersatz und dessen anschließende funktionelle Wiederherstellung untersucht. Es zeigte sich, dass das neuromuskuläre System mit einer Erhöhung der Muskelaktivität bzw. anormalen Werten bei der Kaufunktion reagierte. Erst die prothetische Versorgung führte zu einer signifikanten Annäherung der neuromuskulären Parameter an die Werte von Vollbezahnten.
*Dr. Dr. Heckmann* und *Dr. Winter* analysierten die Belastungsübertragung vom Implantat in den Knochen bei axialer sowie bei Hebelbelastung unter Verwendung von Modellen aus technischen und biologischen Materialien. Die Ergebnisse dienten als Basis für FE-Berechnungen, anhand derer die experimentellen Werte bestätigt wurden. Fest im Knochen verankerte Implantate zeigten bei der Hebelbelastung eine Kraftübertragungsart, die in Abhängigkeit vom Grad der Osseointegration nicht auf horizontal wirksame Kräfte, sondern auf vertikal wirksame Kräfte schließen läßt.

## Physiology and Biomechanics of the Stomatognathic System

*PD Dr. Pröschel*, assisted by *Dr. Morneburg*, has developed a method to demonstrate the spatial motion of different parts of the temporomandibular condyle by simultaneously tracking multiple condylar points during various mandibular movements. Analysis of the obtained recordings indicated that the condyle is rather guided by the lateral ligament instead of passive muscle tensions during mouth opening. This result provides valuable hints for selecting appropriate condylar reference points and for interpreting condylar pathway recordings in gnathologic diagnose and theraphy.
For some years, researchers have attempted to estimate masticatory force from elevator muscle EMG because direct measurement of interocclusal force at teeth or prostheses is hardly feasible. *PD Dr. Pröschel*, *ZA J. Raum* and *ZA T. Jamal* have investigated the strategies for innervation of main masticatory muscles during unilateral isometric contraction (calibration of muscle activity) and during unilateral chewing. The ratios between activities of the considered muscles observed in unilateral contractions were fundamentally different from those seen during mastication. Results strongly indicate that a part of the ipsilateral muscle activity during chewing does not really contribute to intermaxillary force and thus will lead to exceptionally high values when masticatory force is estimated from elevator EMG. With respect to this finding, the statements of numerous clinical-electromyographical studies should be reassessed.
*PD Dr. Pröschel*, assisted by *Dr. Morneburg* , investigated the frequency of occlusal errors that would occur with mean-value setting of articulators which is common use in restorative dentistry. With respect to quality management for dental restorations, the results give advise what measures are necessary and sufficient to obtain proper and well functioning prosthetic restorations in practice.
*Dr. Dr. Heckmann*, *PD Dr. Pröschel* and *Dr. Feng* investigated the functional adaptation of the stomatognathic system to the loss of supporting teeth or insufficient dentures, and the reaction to subsequent functional restorations. It turned out that the neuromuscular system compensated for the loss of a supporting area by simultaneously increasing the muscle activity and by showing deviant chewing function. However the prosthetic therapy was associated with a change in the myodynamic behaviour in the sense of an approach to the conditions observed in dentate control groups.
*Dr. Dr. Heckmann* and *Dr. Winter* analyzed the load transfer from implant into the bone in axial loading and off-set loading using models made from technical and biological material. The results obtained from the load transfer experiments served as a basis for FE-calculations which supported the experimentally obtained results. Implants firmly anchored in the bone showed in off set loading a

method of load transfer which depending on the degree of osseointegration does not occur through horizontal forces but through vertical forces.

**Kooperationen / Collaborations**

Klinik für Kaufunktionsstörungen und Totalprothetik, Universität Zürich, Schweiz

Dept. of Prosthetic Dentistry, London Hospital Medical College, England

Laboratory of Oral Pathophysiology, University of Utrecht, Niederlande

Academic Center of Dentistry, Amsterdam, Niederlande

Dept. of Oral Biology, University of Alberta, Edmonton, Kanada

Dept. of Prosthodontics, Beijing Medical University, Peking, VR China

Dept. of Prosthodontics, School of Dental Medicine, Hebrew University, Israel

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Morneburg T., Pröschel P.: Problems in the Interpretation of Condylar Traces in Jaw Opening Movements. J Dent Res, Special Issue, Vol 75, 242 (1996)

Pröschel P., Morneburg T.: Is Condylar Movement in Jaw Opening Governed by Neuromuscular Control or by Ligamentous Constraints? J Dent Res, Special Issue, Vol 75, 243 (1996)

Heckmann S., Pröschel P., Feng H.: Myodynamic Reactions of the Masticatory System to Implant-supported Free-end Restoration. J Dent Res, Special Issue, Vol 75, 242 (1996)

Morneburg T., Pröschel P.: Differences between Traces of Adjacent Condylar Points and their Impact on Clinical Evaluation of Condyle Motion. Int J Prosthodont, Vol 11, 317 (1998).

Pröschel P., Morneburg T.: Investigation of a Possible Relationship between the Kinematic Axis and the Condylar Attachment of the Lateral Ligament. J Oral Rehabil, submitted for publication 1997, accepted 23.7.1998

## Reaktion des periodontalen- bzw. periimplantären Gewebes bei prothetischer Versorgung

Die dentale Implantologie hat sich erfolgreich bei der zahnärztlichen Versorgung der Patienten etabliert. Die Lebensdauer der Implantate ist in manchen Fällen jedoch nach wie vor unbefriedigend. Bei der Suche nach geeigneten Behandlungsmethoden für diese frühzeitigen Verluste konnte *Prof. Dr. Müller* mit histomorphologischen Untersuchungen zunächst zeigen, dass mit zunehmender Liegedauer sich das periimplantäre Gewebe als Eintrittspforte von Infektionen mehr und mehr dem marginalen Gewebe des Zahnes angleicht. Seine klinisch-pathohistologischen Untersuchungen zur Erforschung der Ursachen des Implantatverlustes ergaben, dass Oberflächendesign, Werkstoff und Nikotinabusus großen Einfluß auf die Versagenswahrscheinlichkeit von Implantaten mit größerer Liegedauer aufwiesen.
Aus Untersuchungen über die Passung von Kronen und Brücken in Abhängigkeit von der klinischen und pathohistologischen Reaktion der jeweiligen Zähne entwickelten *Prof. Dr. Müller* zusammen mit *Dr. Morneburg* Methoden zur Präzisionsverbesserung dieser Ersatzformen bei rationeller und kostengünstiger Herstellung.

## Reaction of the periodontal and peri-implant tissue in prosthetic restorations

Dental implantology has become a well established part of dentistry. The longevity of the implants is however still unsatisfactory in some cases. As part of a search for treatment modalities which might alleviate this problem, *Prof. Müller* and *Dr. Dr. Heckmann* were able to use histomorphological methods to show that, over the years, peri-implant tissue becomes more and more similar to normal periodontal tissue with respect to infection. Their clinical-pathological investigations showed that surface design, material and nicotine abuse all play a role in the failure rate of implants after a longer time in situ.
*Prof. Müller* and *Dr. Morneburg* investigated the fit of crowns and bridges with reference to the clinical and pathological reactions of the relevant tooth. Building on this research, they have developed techniques for increased precision and more efficient and cost-effective fabrication of these prostheses.

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter /Principal Investigator Prof. Dr. Müller*

Firma Degussa 100.000 DM für klinische und histomorphologische Studien zum Ankylos-Implantat (1997).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Müller N., Morneburg T.: Kronenrandpassung am Patienten - Möglichkeiten der Präzisionserhöhung. Phillip Journal 13. Jahrg, 321 (1996)

Müller N.: Parodontium und periimplantäres Gewebe - ein Vergleich und seine klinische Relevanz. ZWR 106, 22 (1997)

weitere, 1997 eingereichte Arbeiten:

Müller N., Heckmann S., Brandtner Ch., Diepgen T.L.: Marginales Parodontium und periimplantäres Gewebe.Teil I : Ein klinischer Vergleich. Z Zahnärztl Implantol 14, 30 (1998).

Müller N., Heckmann S., Brandtner Ch., Diepgen T.L.: Marginales Parodontium und periimplantäres Gewebe. Teil II : Ein histologisch morphologischer und morphometrischer Vergleich. Z Zahnärztl Implantol 14, 74 (1998).

Kraft J., Stender E., Müller N.: Evaluating explants with the scanner electron mikroscope. Int J Oral Maxillofac Impl, submitted for publication 1997.

## Neue Verfahren in der dentalen Technologie

Die Kosten für Zahnersatz haben durch einen weit über der Teuerungsrate liegenden Anstieg ein für die breite Bevölkerung schwer bezahlbares Niveau erreicht. CAD-CAM-Verfahren können die personalintensive Handwerksarbeit teilweise ersetzen und zu Preisvorteilen führen. Mit industrieller Unterstützung wird von *Dr. Dr. Grund* und *Dr. Reich* das CEREC-Verfahren auf seine Qualität und Praxistauglichkeit hin untersucht.
Als neue Verfahrenstechnik wurde die Laserschweißung in die dentale Technologie eingeführt. Vorteile bestehen in der zeitsparenden Arbeitsweise und dem Verzicht auf die Verwendung von korrosionsanfälligen Loten. Von *ZTM Hofmann* wurden praktische Methoden zum erfolgreichen und rationellen Laserverbund von Werkstoffen entwickelt.

## New proceedures in dental technology

The costs of dental prostheses have increased enormously and are now out of the reach of a large segment of the population. CAD/CAM procedures are able to replace the time-consuming manual work to a great extent and thus reduce prices. *Dr. Dr. Grund* and *Dr. Reich*, with support from industry, have investigated the quality and practical suitability of the CEREC method. Laser welding has been introduced as a new dental technology. Its advantages are its timesaving qualities and the avoidance of corrodible solder. *ZTM Hofmann* has developed practical methods for the successful and efficient laser-bonding of materials.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Mörmann, Klinik für Konservierende Zahnheilkunde, Universität Zürich, Schweiz

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter /Principal Investigator Dr. Reich:*
Firma Sirona Dental 20.000 DM für Studien zum Einsatz neuer Software und der Bewährung von CEREC-Kronen (1997).

*Projektleiter /Principal Investigator ZTM Hofmann:*
Firma Degussa 20.000 DM für Studien zur Tauglichkeit neuer Dentallaser (1997).

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Habilitationen**

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Peter Pröschel: Untersuchungen zur Kinematik benachbarter kondylärer Punkte und ihre Konsequenzen für die diagnostische und therapeutische Anwendung von Kondylenbewegungen. Antrittsvorlesung: 23.1.1997

**Dissertationen / Doctorate theses**

Dr. med. dent. Markus Striegel: Untersuchungen zur myofunktionellen Reaktion des Kauorgans auf die chirurgische Korrektur von mandibulären Progenien und Retrognathien. 8.2.1996

Dr. med. dent. Sven Reich: Die Paßgenauigkeit von Reintitankronen in Abhängigkeit der Präparationsform und der verwendeten Einbettmasse in vitro. 10.6.1997

Dr. med. dent. Dorit Große-Jüttermann: Randpassung von subgingival endenden Verblend- und Vollgußkronen: Reaktionen des marginalen Parodontiums. 16.4.1997

Dr. med. dent. Ulrich Bauer: Die Stabilität der LeFort I-Osteotomie zur Korrektur des skelettal offenen Bisses. 14.04.1999

Dr. med. dent. Roland Horn: Untersuchungen im Zusammenhang zwischen einer Störung im Galaktosestoffwechsel und primärer Ovarialinsuffizienz sowie dem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom. 12.1999.

Dr. med. dent. Thorsten Maul: Beeinflussung des Glukosestoffwechsels von Streptokokkus Oralis, Viscosus und Aktinomyces Naeslundii durch Dinatriumhydrogencitrat. 12.1999.

Im Berichtszeitraum begonnen:

Dr. med. dent. Gerhard Gallenz: Zur Funktionsdiagnostik von Dysgnathiepatienten. Eine interdisziplinäre Untersuchung. 20.7.1998

Dr. med. dent. Rüdiger Hackenberg: Zur Reproduzierbarkeit von zentrischen Registraten in Abhängigkeit der eingesetzten Werkstoffe. 1998

Cand. med. dent. Uwe Döhring: Zum Bewegungsverhalten intraossär eingeheilter Implantate im Unterkiefer. Eine experimentelle Untersuchung.

Cand. med. dent. Friedrich Düthorn: Eine experimentelle Untersuchung zur maximalen Kieferschließkraft auf Implantaten.

Cand. med. dent. Christian Bauer: Zur Abstützung von Totalprothesen auf zwei oder vier Implantaten im Unterkiefer.

Cand. med. dent. Nagengast: Zur Nozizeption intraossär eingeheilter Implantate. Eine experimentelle Untersuchung zur Bestimmung der Schmerzschwelle von Zahn und Implantat.

Cand. med. dent. Michael Popp: Laser Flow Doppler Sonographie der Zungen- und Mundschleimhaut bei Patienten mit Glossodynie

Cand. med. dent. Pompl: Untersuchungen zur Spannungsausbreitung im seitlichen Unterkiefer in Abhängigkeit von der Implantatkonstruktion

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

S. Heckmann:
Verleihung des Förderpreis der Bayerischen Landeszahnärztekammer (24.4.1998)
Verleihung des André Schroeder Forschungspreises (29.8.1998)

D. Große-Jüttermann:
Promotionspreis der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen (1998)

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Die transdentale Fixation parodontal geschwächter Zähne, 1996.

Die zweckmäßige Versorgung tiefzerstörter Zähne mit Wurzelstiften und geteilten Stiftaufbauten, 1996.

Die Versorgung mit Branemark-Implantaten 1996/1997/1998 in Zusammenarbeit mit der Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Die Versorgung mit Straumann-Implantaten 1996/1997/1998 in Zusammenarbeit mit der Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Handhabung des Laserschweißens bei der Fügung von metallischen Werkstoffen 1996/1997/1998.

# Poliklinik für Kieferorthopädie
# Lehrstuhl für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, insbesondere Kieferorthopädie

## Policlinic for Orthodontics
## Chair for Orthodontics

**Glückstrasse 11, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33643**
**Fax: ++499131/85-32055**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Dr.med.dent. Klaus Hertrich**
**Tel.: ++499131/85-36779**
**Fax: ++499131/85-32055**
**E-Mail: klaus.hertrich@kfo.med.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Fleischer-Peters, Annette | Prof. Dr. med. dent. | bis 30.09.97 (Leiterin des Lehrstuhles) | |
| Hirschfelder, Ursula<br>*Direktorin der Poliklinik / Chairman of the polyclincial Department* | Prof. Dr. med. dent. | ab 01. 10.97 (Leiterin des Lehrstuhles) | 33643 |
| Muessig, Dieter | Priv.-Doz. Dr. med. dent. | bis 30.03.97 | |
| Hertrich, Klaus | Dr. med. dent.. | Akademischer Oberrat | 36779 |

### Forschungsschwerpunkte

- Erforschung der Pathomorphologie kraniofazialer Fehlentwicklungen
- Entwicklung computertomographischer Auswertungskriterien für kieferorthopädische Fragestellungen
- Einsatzmöglichkeit und technische Voraussetzung der Dental-CTs
- Untersuchung zur Langzeitstabilität kieferorthopädischer Behandlungsergebnisse
- Interdisziplinäre Untersuchungen zur Pathomorphologie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten
- Interdisziplinäre Untersuchungen zur Klärung des Zusammenhanges zwischen Wirbelsäulenhaltung und Gesichtsschädelaufbau
- Untersuchung muskulärer Funktionsabläufe im orofazialen Bereich in Relation zum Gesichtsschädelaufbau
- Therapie und Prognose bei Kiefergelenkserkrankungen
- Psychologie und Psychosomatik in der Zahnheilkunde

### Research Focus

- Researching the pathomorphology of craniofacial defective development
- Evolution of computer tomographic analysis aspects for orthodontic questions
- Possible use and technical requirement of dental CTs
- Investigation on long term stability of orthodontic treatment results
- Interdisciplinary investigation to the pathomorphology of lip-jaw-cleftpalates
- Interdisciplinary investigation to spezify the correlation between vertebra position and the construction of the facial cranii
- Investigation on the muscular functioning in the orofacial field in relation to the construction of the facial cranii
- Therapy and prognosis on tempomandibular diseases
- Psychology and psychosomatics in the odontology

Gemeinsam mit OÄ Dr. Susanne Schultze-Mosgau und Dr. Karin Strobel-Schwarthoff befasst sich der Lehrstuhl für Kieferorthopädie mit dem speziellen Funktionsbereich der Versorgung von Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Behandlungen von Patienten mit Syndromen und von kraniofazialen Fehlbildungen einschliesslich der erforderlichen Frühstversorgung im Säuglingsalter. Das Team wird von Dr. Ulrike Reidegeld und Dr. Anne Heymer unterstützt bei der diagnostischen und therapeutischen Betreuung der Patienten mit kraniofazialen Anomalien und Asymmetrien und bei der Versorgung von Patienten mit komplexen neuromotorischen Störungen oder Allgemeinerkrankungen.
Seit 1. Oktober 1997 befasst sich der Lehrstuhl verstärkt mit der methodischen Forschung bei der Entwicklung von computertomographischen Auswertungskritierien für kieferorthopädische Fragestellungen (morphometrische Auswertungen im Transaxialschnittbild, in der zweidimensionalen Sekundärrekonstruktion sowie der dreidimensionalen Oberflächendarstellung des Schädels im CT). An diesen Untersuchungen zu Einsatzmöglichkeiten und technischen Voraussetzungen der Dental-CTs im Vergleich zu konventionell-röntgenologischen Untersuchungsverfahren einschließlich der metrischen Erfassung von Lageanomalien der Zähne und der Strukturanomalien des Kiefers ist ZA Steffen Sellerer beteiligt.
Seit Frühjahr 1998 untersuchen wir funktionelle Abläufe mit Hilfe des bildgebenden Verfahrens VRT Virtuell Rendering System der Firma Siemens zur Darstellung von Muskelvolumina.

In common with Susanne Schultze-Mosgau and Karin Strobel-Schwarthoff the department works in the special area of treatment of patients with lip-jaw-cleftpalates. As well with patients with syndromes and craniofacial diseases including the most important early treatment in baby age. The team get support by Ulrike Reidegeld and Anne Heymer for the diagnostic and therapeutic care of patients with craniofacial abnormalities and asymmetries as well for the treatment of patients with complexy neuromotorical disorders or general diseases.
Since Oktober 1997 the focus of attention is on research of methods of computer tomographic analysis criteria for orthodontic questions (morphometrical evaluation in a transaxial section, in a two-dimensional secondary reconstruction and a three-dimensional surface graph of the skull by use of the Computer Tomography). Involved in this field of investigation is Steffen Sellerer. He tries to find out the operation possibilities and the technical preconditions of dental CTs in comparison to the conventional x-ray methods including the metric notice of positional abnormalities of teeth and the abnormalities in structure of the jaw.
Since spring 1998 we have been started to investigate functions, supported by using the 3D-Virtuoso of Siemens Company to show the muscular system.

**Finanzierung / Funding**
Industriemittel in Form von kostenloser Bereitstellung neuester CT-Geräte durch Fa.Siemens, Medizinische Technik, Unternehmensbereich Computertomographie
Free use of the latest CT-units by Siemens Company, Medical Technique, Department CT

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Nkenke, E., Hirschfelder, U., Martus, P., Eberhard, H., (1998). Evaluation of the bond strength of different bracket-bonding systems to bovine enamal. Europ J Orthod.

Böhm, B., Hirschfelder, U., (1998). Evaluation of the facial profile of class III-patients in middly Germany. J Orofac Orthop - Fortschr Kieferorth 3, 163-170.

Hirschfelder, U., Hirschfelder, H., (1996). Pathology of craniofacial deformities based on two- and three-dimensional computertomography. Europ J Orthod 18, 413-414.

Eberhard, H., Hirschfelder, U., Sindel, J., (in print). Compomers - a new bracket bonding generation in orthodontics? J Orofac Orthop - Fortschr Kieferorthop.

**Kooperationen / Collaborations**

In Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Physik (Prof. Willi Kalender) werden CT-Untersuchungsverfahren entwickelt, die unter reduzierter Strahlenexposition eine optimale Bildgebung ermöglichen. Für dieses wissenschaftliche Projekt ist eine enge Kooperation zwischen der Poliklinik für Kieferorthopädie, der Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (Prof. Dr.Dr. W. Neukam), des Institutes für Medizinische Physik und des Instituts für diagnostische Radiologie (Prof. Dr.Bautz) erforderlich.

In Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie und der Abteilung Phoniatrie und Pädaudiologie (Prof. Dr. Eysholdt) findet unsere Interdisziplinäre Sprechstunde für Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten statt zur Untersuchung von kraniofazialen Fehlbildungen und Syndromen statt.

Kooperation mit der Orthopädie des Waldkrankenhauses, St.Marien. (Prof.Dr.H.Hirschfelder) zur Klärung des Zusammenhanges zwischen Wirbelsäulenhaltung und Gesichtsschädelaufbau

Zusammenarbeit mit dem Institut für Humangenetik (Prof. Pfeifer) zur genetischen Abklärung des Syndroms der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten

Weitere Zusammenarbeiten bestanden oder bestehen mit folgenden Einrichtungen:

Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie

(PD Dr. rer.nat. P. Martus)

Institut für Experimentalphysik (Optik)

(Prof. Dr. Häusler)

Fa. Siemens, Siemensstrasse 1, Forchheim
Unternehmensbereich Medizinische Technik

In cooperation with the Institute of Medical Physics (Prof. Willi Kalender) CT investigation methods will be developed, which facilitate an optimal picture by a reduced radiation. For this project a closed cooperation with the polyclinic of orthodontics, the polyclincic of Oral and Cranio-Maxillofacial Surgery (Prof. Dr.Dr. W. Neukam), the Institute of Medical Physics and the Institute of Diagnostic Radiology (Prof. Dr. Bautz) is required.

Our interdisciplinary investigations take place by support of the Department Oral and Cranio Maxillofacial Surgery and the Department of Phonetics and Paedaudiology (Prof. Dr. Eysholdt) for patients suffering of lip-jaw-cleftpalate to investigate the craniofacial diseases and syndromes.

Cooperation with the Orthopedic Department at the Waldkrankenhaus St. Marien (Prof. Dr.H.Hirschfelder) to clarify the context between vertebra position and facial skull structure.

Cooperation with the Institute of Human genetics for the genetical determination of the syndrome lip-jaw-cleftpalate.

Further Cooperations exist with the following Institutions;

Institute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology

(PD Dr. rer. net. P.Martus)

Institute of Experimental Physics (Optic)

(Prof. Dr. Häusler)

Siemens Company, Siemensstrasse 1, Forchheim

Medical Technique, Computer Tomography

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Berufungen / Appointments**

Prof. Dr. Dieter Müssig:
Berufung auf die C4-Professur für Kieferorthopädie an der Universität Regensburg (1.4.97)

**Dissertationen / Doctorate theses**

Joakim, Marianthi, cand.med.dent.: Bildqualität von 3D- und Dental-CT-Bildrekonstruktionen des Schädels unter Berücksichtigung der Dosis

Lifka, Iris, cand.med.dent.: Häufigkeit von Halswirbelanomalien bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalten im Fernröntgenseitenbild

Setzer, Frank, cand. med.dent.: Untersuchungen zur maximalen Kieferschließkraft bei Kindern und Jugendlichen in Abhängigkeit vom Wachstumstyp und von der skelettalen Reife

Winter, Susanne, cand.med.dent.: In vitro Untersuchung der Fluorabgabe kieferorthopädischer Bracketkleber

Abgeschlossene Facharztausbildung:

Boulouchou, Ourania, 30.04.96

Dr. Cascorbi, Isa, 31.03.96

Dr. Epple, Martin, 31.03.97

Dr. Fligge, Friedericke, 28.07.97

Dr. Groten, Sabine, 28.07.97

Dr. Mengers, Almuth, 31.03.98

Dr. Rügheimer, Antje, 28.07.97

Steding, Sabine, 30.09.97

Dr. Stiemke, Lorenz, 30.09.96

Dr. Schulze-Mosgau, Susanne, 28.07.97

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Steffen Sellerer: 2. Platz Dentsply Förderpreis anläßlich der 122. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Bremen 15.-18.10.1998

**Regionale Fortbildungsveranstaltungen / Local training courses**

Kieferorthopädischer Fortbildungkurs mit Prof. Hasund in Kooperation mit Fa. Ortho-dent Bavaria 5.-7.11.1998

Kieferorthopädischer Fortbildungskurs mit Dr. Isaacson in Kooperation mit Fa.A-Company/Ormco 20.-22.11.1998

**Forschungsrelevante Großgeräte / Research Equipment**

Somatom Plus - Gerät steht bei Fa.Siemens in Forchheim, Leihbenutzung

Somatom Plus - Appliance of Siemens Company, casual use

# Institut für Experimentelle Medizin
# Lehrstuhl für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung)

## Institute for Experimental Medicine
## Chair for Experimental Medicine (Connective Tissue Research)

**Schwabachanlage 10**
**91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-29100**
**Fax: ++499131/85-26341**
**E-Mail: kvdmark@expmed.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. K. von der Mark**
**Tel.: ++499131/85-29100**
**Fax: ++499131/85-26341,**
**E-Mail: kvdmark@expmed.uni-erlangen.de**

## Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Klaus von der Mark | Prof. Dr. rer. nat. | kvdmark | 29100 |
| Wolfgang Bielke | Dr. rer. nat. | wbielke | 29102 |
| Rupert Hallmann | Dr. rer. nat. Dr. med. habil. | rhallman | 29101 |
| Helga von der Mark | Dr. rer. nat. | hvdmark | 29101 |
| Ernst Pöschl | Dr. rer. nat. Dr. med. habil. | epoeschl | 29102 |
| Silvia Riemer | Dr. rer. nat. | | 29103 |
| Lydia Sorokin | Dr. PhD | lsorokin | 29101 |

## Forschungsschwerpunkte

- Regulation der Knorpeldifferenzierung in der Skelettentwicklung.
- Struktur und Funktion von Makromolekülen der extrazellulären Matrix und des Bindegewebes, insbesondere Typ IV Kollagen, Typ X Kollagen und Laminin- isoformen.
- Pathogenese und Therapie der Arthrose.
- Zell-Matrix-Interaktionen und die Rolle der Integrine.
- Leukozyten-Endothelzellinteraktionen bei Entzündungen.

## Research Focus

- Regulation of cartilage differentiation in skeletal development.
- Structure and function of macromolecules of extracellular matrix and connective tissue; in particular types IV and X collagen and laminin isoforms.
- Pathogenesis and therapy of osteoarthritis.
- Cell-cell- and cell-matrix-interactions and the role of integrins.
- Leucocyte interactions with endothelium.

## I) Struktur, Funktion und Regulation von Knorpelkollagenen in der Entwicklung und Degeneration des Gelenkknorpels (K.von der Mark)

**1. Regulation der Knorpeldifferenzierung in der Skelettentwicklung**

Während des Umbaus der knorpeligen Anlagen der Röhrenknochen, der Rippen und Wirbel zu Knochen durchlaufen Chondrocyten einen mehrstufigen Differenzierungsprozeß, der mit der Apoptose der hypertrophen Chondrocyten und Ersatz durch endochondralen Knochen endet. Die Arbeitsgruppe Dr. J. Weisser und S. Vornehm und N. Hennig untersucht den Einfluß von Thyroxin, Parathormon und Parathormon-related Protein (PTHrP und Ihh) auf die Differenzierung von hypertrophen Chondrocyten, vor allem auf die Expression von Typ X Kollagen, einem Netzwerk-bindenden Kollagen, das eine zentrale Rolle im Prozeß der endochondralen Ossifizierung spielt. Im Promoter des Human Typ X Kollagens wurden verschiedene cis-aktive regulatorische Elemente identifiziert, die für die Gewebe-spezifische Regulation de Typ X Kollagen Expression verantwortlich sind. Insbesondere sollen ein starker Enhancer und ein Silencer im distalen Promoter des Human Typ X Kollagen Gens genauer charakterisiert werden und die dazugehörigen Transkriptionsfaktoren identifiziert werden. Durch Percollgradienten-zentrifugation konnten aus dem Knorpel der foetalen Wahstumszone verschiedene Chondrocytenpopulationen distinkter Differenzierungsstufen isoliert werden (J.Weisser).
Differenzierungs-spezifische, regulatorische und Strukturgene sollen aus diesen Fraktionen mit Hilfe von subtraktiver PCR-Klonierung isoliert werden.

**2. Struktur und Funktion von Makromolekülen der extrazellulären Matrix und des Bindegewebes**

Makromoleküle der extrazellulären Matrix (ECM) und des Bindegewebes sind durch die Eigenschaft definiert, durch Selbstaggregation oder Interaktionen mit anderen Makromolekülen komplexe, hochvernetzte und meist unlösliche interstitielle Strukturnetzwerke zu bilden. Die meisten Makromoleküle der ECM sind modular aufgebaut, die selbst als isolierte oder rekombinant hergestellte Domänen ihre strukturellen und funktionellen Eigenschaften behalten. Die Arbeitsgruppe K.Wagner, J. Baik und K. von der Mark untersucht die Netzwerkbildung des Typ X Kollagens im hypertrophen Knorpel der Wachstumszone von Röhrenknochen, insbesondere die Rolle der amino- und carboxyterminalen globulären Domänen. Die C-terminale NC-1-Domäne, die Strukturhomologien zum C1q und TNF aufweist, ist durch auffällig starke hydrophobe inter- und intramolekulare Reaktionen gekennzeichnet, die sowohl für die Faltung zum tripelhelikalen Molekül als auch zur Bildung eines hexagonalen Netzwerkes notwendig sind. Die für die molekulare Assemblierung notwendigen Aminosäurereste der NC-1-Domänen sind zum Teil durch die Analyse der Mutationen des Typ X Kollagens aus Patienten mit metaphysärer Dysplasie vom Typ Schmid bekannt. Verschiedene dieser Mutanten werden rekombinant in eukaryontischen Expressionssystemen hergestellt, um den Einfluß auf die Netzwerkbildung in vitro durch Kegelbedampfung und Elektronenmikroskopie zu untersuchen (Zusammenarbeit mit Dr. C. Kielty, Manchester und Frau Dr. U. Schlötzer-Schrehardt, Augenklinik der FAU Erlangen).

**3. Pathogenese der Osteoarthrose**

Die Destruktion des Gelenkknorpels bei Arthrosen ist durch einen Verlust von Proteoglykanen, eine Zerstörung des Kollagennetzwerkes und chondrocytäre Dedifferenzierung und Hypertrophie gekennzeichnet. Die Arbeitsgruppe von der Mark konnte in Zusammenarbeit mit T. Aigner (Institut für Pathologie, FAU) zeigen, dass in den Frühphasen von Arthrosen Veränderungen im Expressionsmuster und der Verteilung von Typ I, II, III und X Kollagen im Gelenkknorpel auftreten. Die Expression von Typ X Kollagen in tiefen Zonen des Gelenkknorpels zeigt vorzeitige Hypertrophie der Chondrocyten an, während das Auftreten von Typ III Kollagen in den Oberflächenzonen eine Modulation der Chondrocyten zu Fibroblasten-ähnlichen Zellen markiert. Die Regulation und Störungen dieser Differenzierungs- und Modulationsprozesse sind Gegenstand weiterer Untersuchungen.

## I) Structure, function and regulation of cartilage collagens in development and degeneration of articular cartilage (K. von der Mark)

**1. Regulation of cartilage differentiation in skeletogenesis**

Remodelling of cartilaginous anlagen of long bones, ribs and vertebrae to bone involves a multistep differentiation process of chondrocytes which ends with apoptosis of hypertrophic chondrocytes and replacement by endochondral bone. Thyroxin, parathyroid hormone (PTH) and PTH-related peptide PTHrP, Indian hedgehog (Ihh) and other growth factors such as BMP-2,-4 and -6 have been shown to regulate chondrocyte differentiation including the expression of type X collagen, a marker of hypertrophic chondrocytes. The group of J. Weisser, S. Vornehm-Riemer and N. Hennig investigated the role of PTHrP and thyroxin on the expression type X collagen, a network-forming collagen involved in endochondral ossification. Several cis-acting regulatory elements were found in the distal promotor region of the human type X collagen gene that are responsible for tissue-specific expression. The work focuses on a strong enhancer element and a silencer, and the identification of transcription factors binding to these elements.
Future efforts are directed towards identification of further structural and regulatory gene expression during chondrocyte differentiation by subtraction PCR cloning. These studies are based on the development of a new

technique, separating chondrocytes by a continunous percoll gradient (J. Weisser, in prep.).

### 2. Structure and function of macromolecules of the extracellular matrix and connective tissues

Macromolecules of the extracellular matrix and the connective tissue are defined by their ability to self-assembly and to interaction with other extracellular macromolecules to form complex, cross-linked and insoluble interstitial networks. Most macromolecules of the ECM are composed of several distinct modules which retain their structural and functional features also as isolated entities or when produced as recombinant molecules. The group of K. Wagner, J. Baik and K. von der Mark investigates the network formation of type X collagen, in particular the role of the amino- and carboxyterminal globules. The C-terminal NC-1 domain which is homologous to C1q and TNF is characterized by unusually strong hydrophobic interactions that are responsible both for alignment of the triplehelix as well as for assembly of the hexagonal meshwork. Analysis of type X collagen mutations in patients affected with Schmid type Metaphyseal Displasia, a disease associated with cartilage growth abnormalities and joint deformities, located all mutations in the NC-1 domain, leading to disturbed type X collagen assembly. Several type X collagen molecules with SMCD mutants were prepared using eukaryontic expression systems, and their assembly to triplehelical molecules and networks will be investigated using biochemical and electron microcopical tools (collaboration with Dr. C. Kielty, Manchester, and U. Schlötzer-Schrehardt, Eye-Clinic, FAU).

### 3. Pathogenesis of osteoarthritis

The distruction of articular cartilage in osteoarthritis is characterized by the loss of proteoglycans, degradation of the collagen network and chondrocytic dedifferentiation and hypertrophy. Using immunohistochemistry and in situ hybridization, K. von der Mark and T. Aigner (now Institute of Pathology, FAU, Erlangen) demonstrated characteristic changes in the distribution and expression of collagen types I, II, III and X in articular cartilage in early phases of osteoarthritis. The expression of type X collagen in the deep zones of osteoarthritic cartilage and in osteophytes marked premature chondrocyte hypertrophy, the expression of type III collagen in the upper layer of OA marked chondrocyte modulation and dedifferentiation to fibroblast like cells. Thus, both events indicated loss of the hyaline phenotype as an indicator of irreversible cartilage changes in OA. Future efforts are directed towards elucidation of the mechanisms regulating such chondrocyte modulations.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. Javier Turney, Universidad Complutense, Madrid, Spanien
Strukturanalyse von Typ X Kollagen Mutanten

Prof. Guo Xiong, Medical University of Xi'an, P.R. China
Kollagenveränderungen des Gelenkknorpels in Kashin-Beck-Patienten

Dr. Cay Kielty, Manchester, U.K.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen von rekombinantem Typ X Kollagen Aggregaten

Dr. Phyllis LuValle, Calgary, Kanada
Transkriptionale Regulation der Typ X Kollagenexpression.

**Finanzierung / Funding**

1) DFG-Schwerpunkt: "Molekulare Grundlagen von Zell-Matrix-Interaktionen in Biologie und Medizin". Thema: Netzwerkbildung und molekulare Interaktionen des Typ X Kollagens mit Calcium, Annexin V und Integrinen. Ma 534/10-1 (11/94 - 10/96) und Ma 534/10-2 (10/96 - 9/98).

2) DFG: Transkriptionelle Regulation der Genexpression von Typ X Kollagen durch Parathormon und Thyroxin. Ma 534/11-1 (1/95-12/96).

3) BMFT-Rheumazentrum: Induktion der Knorpelregeneration und der Chondrogenese von mesenchymalen Stammzellen. Förderkennzeichen: 01VM9304/0 (5/94 - 4/97)

4) CEC Biotechnologie: Transgenic animal models for human osteoarthritis. BIO2-CT94-2002 (5/94-12/96).

5) SFB 473: Schaltvorgänge der Transkription. TP A2 (von der Mark & Pöschl): Typ X Kollagen Regulation (7/97-6/2000).

6) Ma 534/12-1 : "Regulationsmechanismen der Knorpelzelldifferenzierung und enchondralen Ossifizierung" (von der Mark und Pöschl) (10/98 - 10/2001)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Dürr, J., Lammi, P., Goodman, S., Aigner,T., and von der Mark, K. (1996) Identification and immunolocalization of laminin in cartilage. *Exp. Cell Res.* **222**, 225 - 233.

Echtermeyer, F., Schöber,S., Pöschl, E., von der Mark, H. and von der Mark, K. (1996) Specific induction of cell motility on laminin by alpha 7 integrin *J.Biol.Chem.* **271**, 2071 - 2075.

Girkontaite, I., Frischholz, S., Lammi, P., Wagner, K., Swoboda, B., Aigner, T., and K. von der Mark (1996) Immunolocalization of type X collagen in normal and fetal adult osteoarthritic cartilage with monoclonal antibodies. *Matrix Biol.* **15**, 231-238

Vornehm, S.I.J.Dudhia, K.von der Mark and T. Aigner (1996) Expression of collagen types IX and XI and other major cartilage matrix components by human fetal fetal chondrocytes in vitro. *Matrix Biology,* **15**, 91 -98

Erdmann, S., Müller, W., Mayer, H., von der Mark. K. and Burkhardt. H. (1996) Differential effects of parathyroid hormone fragments on collagen gene expression *J.Cell Biol.***135**; 1179 - 1191

Beier, F., I. Eerola, E. Vuorio, P. LuValle, W. E. Reichenberger, W. Bertling, K. von der Mark and M.Lammi (1996) Variability in the upstream promoter and Intron Sequences of the human, mouse, and chick type X collagen genes. *Matrix Biol.* **15,** 415 - 422

Beier, F., Vornehm, S., Pöschl, E., von der Mark, K., and Lammi, M. (1997) Localization of silencer and enhancer elements in the human type X collagen gene. *J.Cell. Biochem.* **66**: 210 -218

Aigner, T., S. Frischholz,, S. Dertinger, F. Beier, K. von der Mark, I. Girkontaite (1997) Type X collagen expression and hypertrophic differentiation in chondrogenic neoplasias. *Histochem.Cell Biol.* **107**, 435 - 440

Mayer, U., G. Saher, R. Fässler, A. Bornemann, F. Echtermeyer, H. von der Mark, N. Miosge, E. Pöschl., and K. von der Mark (1997). Analysis of integrin 7 causes a novel form of muscular dystrophy. *Nature Genet.* **17**, *318 - 323*

Schlötzer- Schrehardt, U., K. von der Mark,, L. Sakai, G. O. Naumann (1997) Increased extracellular deposition of fibrillin-containing fibrils in pseudoexfoliation syndrome. *Invest. Ophtalmol.Vis.Sci.* **38**, 970 -984

Rudolph, U. R. Rzepka, S. Batsford, S. H. Kaufmannn. K. von der Mark, H. H. Peter and I. Melchers.(1997) The B-cell repertoire of patients with rheumatoid arthritis. *Arthrit.Rheumatism.* **40**, 1409 - 1419

Aigner, T., S. Dertinger, S. I. Vornehm, J. Dudhia, K. von der Mark and T. Kirchner (1997) Phenotypic diversity of neoplastic chondrocytes and extracellular matrix gene expression in cartilaginous neoplasms. *Am. J. Pathol.* **150,** 2133 - 2141

von der Mark, K. and J. Mollenhauer (1997) Annexin V interactions with collagen. *Cell. Mol Life Sci.* **53**, 539 - 545

Frischholz, S., F. Beier, I. Girkontaite, K. Wagner, E. Pöschl, J. Turnay, U. Mayer and K. von der Mark (1998) Characterization of Human Type X procollagen and its NC-1 domain expressed as recombinant proteins in HEK 293 cells. *J.Biol.Chem.* **273**, 4547 -4555

Schulte, S., C. Hofmann, J. A. Mo, O. Wendler, E. Bauer, S. Frischholz, K. von der Mark, J. Kalden, R. Holmdahl and H. Burkhardt (1998) Arthritis related B-cell epitopes in collagen II are conformation-dependent and sterically privileged in accessible sites of cartilage collagen fibrils *J.Biol.Chem.* **273**, 1551 -1561

Rahfoth B., Weisser, J., Sternkopf, F, Aigner, T., von der Mark, K. and Bräuer, R. (1998) Transplantation of allograft chondrocytes embedded in agarose gel into cartilage defects of rabbits. *Osteoarthritis and Cartilage* **6**, 50 - 65

Eerola, I., Salminen, H., Lammi, P., Lami, L., von der Mark, K., Vuorio, E., and Säämänan, A.-M.. (1998) Type X collagen, a natural component of mouse articular cartilage. *Arthritis & Rheumatism* **41**, 1287 - 1295

Erdmann, S., Burkhardt, H., von der Mark, K., and Müller, W. (1998) Mapping of a carboxyterminal active site of parathyroid hormone by calcium imaging. *Cell Calcium* **23**, 413-421

Aigner, T., Greskötter, K.-R., Fairbank, J.C.T., von der Mark, K. and Urban, J.P.G (1998) Variation with age in the pattern of of type X collagen expression in normal and scoliotic human intervertebral discs. *Calcif.Tissue Int.* **63**: 263 - 268

Lammi, P., Inkinen, R.I, von der Mark, K., Puustjärvi, K., Arokoski, J., Hyttinen, M.M., Lammi, M. (1998) Localization of type X collagen in the intervertebral disc of mature beagle dogs. *Matrix Biol.* **17**: 449 -453

## Forschungsbereich II: Struktur, Funktion und Genregulation von Basalmembrankollagenen (E. Pöschl)

### (1) Regulation der Expression der humanen Kollagen IV Gene

Kollagen IV stellt das wesentliche strukturgebende Element aller Basalmembranen dar. Die Kollagen IV Gene COL4A1/COL4A2 liegen gekoppelt im Genom vor und werden koordiniert exprimiert, wobei als zentrales Element ein gemeinsamer, bidirektionaler Promotor von essentieller Bedeutung ist. Im menschlichen Gen konnten zusätzlich genspezifisch aktivierende Regionen und ein generelles negatives Element identifiziert werden. Innerhalb dieser Bereiche binden eine Reihe von Transkriptionsfaktoren, von denen einige in ihrer Funktion näher definiert wurden. Besonderes Augenmerk wurde auf einen Faktor (SilBF) gelegt, der die Wirkung des negativen Elements vermittelt. Die derzeitigen Arbeiten konzentrieren sich deshalb auf die Isolierung und molekulare Charakterisierung der beteiligten Faktoren. Die bisherigen Arbeiten zeigten dabei, dass die Koordination der Expression durch die genomische Anordnung definiert wird, die Kontrolle der Regulation jedoch durch die Balance positive und negativer Elemente kontrolliert wird.
Die traditionellen Methoden der Analyse regulatorischer Elemente basieren auf der Kombination von einzelnen Elementen mit Reportergenen und der Bestimmung ihrer transkriptionalen Aktivität nach transienter Transfektion in verschiedenen Zelle. Diese in vitro Methodik spiegelt jedoch nicht notwendigerweise die Wirkung in vivo wider. Deshalb wurde begonnen, die einzelnen Elemente im Kontext des gesamten Gens durch homologe Rekombination in ES-Zellen und der Verwendung des Cre-LoxP Systems zu modifizieren. In einem ersten Schritt wurde deshalb das negative Element im Gen entfernt; die derzeitigen Versuche zielen auf die Modifikation von Elementen im Bereich des Promotors. Damit wird es erstmals möglich werden, die Funktion der Elemente in vivo zu bestimmen.

### (2) Analyse der Struktur und Synthese von Kollagen IV

Die Bildung des trimeren Kollagen IV Moleküls, 1(IV)2(IV), basiert auf der spezifischen Selektion der einzelnen Untereinheiten und der nachfolgenden Ausbildung einer Tripelhelix. Zur Analyse der funktionell relevanten Domänen wurde ein rekombinantes Expressionssystem in eukaryontischen Zellen entwickelt, das die Modifikation einzelner Bereiche und die Analyse der Konsequenzen ermöglicht. Dabei zeigte sich, dass die C-terminale NC1 Domäne das entscheidende Element der Trimerbildung repräsentiert. Durch gezielte Mutagenese dieses Bereichs wird die funktionelle Bedeutung dieser Region nun eingehender charakterisiert. Um die Selektivität der NC1 Domänen zu verstehen, werden die NC1 Domänen der beiden Untereinheiten rekombinant hergestellt und sollen in ihrer Struktur aufgeklärt werden. Damit wird es möglich werden, sowohl die Bildung des trimeren Moleküls, als auch die folgende Aggregation zu Dimeren durch Bildung von hexameren NC1 Domänen molekular zu beschreiben. Dies könnte die Grundlage liefern für ein Verständnis der molekularen Ursachen des Alport Syndroms, bei dem Mutationen innerhalb des COL4A5 Gens zusätzlich zu einem Verlust der COL4A3, COL4A4 und COL4A6 Genprodukte führen. Man kann annehmen, dass die Ursache dafür auf post-transkripionaler Ebene zu suchen ist; die Mechanismen der Selektion der COL4 Untereinheiten, die dafür verantwortlich sind, sind bisher noch nicht verstanden.

## II. Structure, function and gene regulation of basement membrane collagens (E. Pöschl)

Collagen IV represents the major structure-defining element of all basement membranes. Six different isoforms (1(IV)-6(IV)) have been identified, which are able to form structurally and functionally distinct heterotrimers. In order to understand the mechanisms for the specific patterns of collagen IV in different basement membranes, we focused on the analysis of the control of tissue-specific expression of subunit chains and the mechanisms involved in post-transcriptional processing.

### Regulation of expression of the COL4A1/COL4A2 gene cluster

The genes COL4A1/COL4A2, coding for the major collagen IV molecule $1(IV)_2 2(IV)$, are found to be linked in the genome in an unusual, bidirectional transcriptional unit. The coordinated expression is controlled by positive as well as negative elements, which define general as well as gene-specific regulatory effects. The cis-active elements were characterized, trans-active factors identified and their interactions defined in detail. Based on this data a model for the coordinated control of expression could be developed. This model may also be fundamental for the regulation of the other collagen IV isoforms, due to their organization in similar bidirectional transcription units.

**Analysis of the structure and synthesis of collagen IV**
The specific association of individual collagen IV subunits (1(IV)-6(IV) during the formation of different trimeric molecules is essential for the structural and functional diversification of all basement membranes. Therefore, we developed a recombinant system for the expression of individual subunits in eukaryotic cells which enables the modification of domains and the analysis of its consequences. Using this method, essential regions for the selectivity and efficiency of trimerformation could be defined (NC1-domain). By this technique it is now possible to analyze the molecular events resulting in diseases caused by mutations of individual collagen IV isoforms (eg. Alport syndrome) where it was assumed that post-transcriptional mechanisms are involved in the etiology of these diseases.

**Kooperationen / Collaborations**

Dr. U. Mayer Abt. für Proteinchemie

Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried

Dr. C. Hofmann Inst. für Säugetiergenetik

GSF Forschungsinstitut für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg

**Finanzierung / Funding**

DFG Schwerpunkt : Molekulare Grundlagen von Zell-Matrix Interaktionen in Biologie und Medizin
Projekt : Transkriptionale Regulation der menschlichen Kollagen Typ IV Gene
1/1993- 8/1998

DFG Forschergruppe : Transkriptionssignale und Regulatorproteine
Thema: Funktionelle Charakterisierung eines transkriptionalen Silencers im menschlichen Col4A2 Gen
1/1994-12/1996

Sonderforschungsbereich 263 : Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität
Teilprojekt B17 / von der Mark, K. & Pöschl, E. : Regulation der Zellmigration auf Laminin durch 7ß1 Integrin -vermittelte Signalkaskaden
(1997-1999)

Sonderforschungsbereich 1569 : Schaltvorgänge der Transkription
Teilprojekt A2 / von der Mark. K. & Pöschl E. : Typ X Kollagen Regulation
1997-1999)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Echtermayer, F., Schöber, S., Pöschl, E., von der Mark, H., von der Mark, K. Specific induction of cell motility on laminin by alpha7 integrin. J. Biol. Chem. 271 (1996) 2071-2075

Baumgartner, R., Czich, M., Mayer, U., Pöschl, E., Huber, R., Timpl, R., Holak, T.A. Structure of the nidrogen binding LE module of laminin gamma1 chain in solution. J. Mol. Biol. 257 (1996) 658-668

Schulze, B., Mann, K., Pöschl, E., Yamada, Y., Timpl, R. Structural and functional analysis of the globular domain IVa of laminin alpha1 chain and its impact on an adjacent RGD site. Biochem. J. 314 (1996) 847-851

Reinhardt, D.P, Keene, D.R., Corson, G.M., Pöschl, E., Bächinger, H.P., Gambee, J.E., Sakai, L.Y. Fibrillin-1 : organization in microfibrils and structural properties. J. Mol. Biol. 258 (1996) 104-116

Pöschl, E., Mayer, U., Stetefeld, J., Holak, T.A., Huber, R., Timpl, R. site directed mutagenesis and structural interpretation of the nidogen binding site of the laminin 1 chain. EMBO J. 15 (1996) 5154-5159

Pollner, R., Schmidt, C., Fischer, G., Kühn, K., Pöschl, E. Cooperative and competitive interactions of regulatory elements are involved in the control of divergent transcription of human COL4A1 and COL4A2 genes. FEBS Letters 405 (1997) 31-36

Mayer, U., Saher, G., Bornemann, A., Fässler, R., Echtermeyer, F., Pöschl, E., von der Mark, H., von der Mark, K. Lack of integrin alpha7 causes a novel form of muscular dystrophy. Nature Genetics 17 (1997) 318-323

Frischholz, S., Beier, F., Girkontaite, I., Wagner, K., Pöschl, E., Turnay, J., Mayer, U., von der Mark, K. Characterization of human type X procollagen and its NC-1 domain expressed as recombinant proteins in HEK293 cells. J. Biol. Chem. 273 (1998) 4547-4555

## Forschungsbereich III: Zell-Matrix-Interaktionen und die Rolle der Integrine (H. von der Mark, E. Pöschl, K. von der Mark)

Die extrazelluläre Matrix ist nicht nur Träger biomechanischer und struktureller Eigenschaften, sondern kontrolliert über spezifische zelluläre Matrixrezeptoren, die Integrine, wichtige Zellfunktionen wie Proliferation, Differenzierung, Zellform, Cytoskelettstruktur, Migration und Genexpression. Die Arbeitsgruppe F. Echtermeyer, H. von der Mark, D. Mielenz, E. Pöschl, S. Schöber und J. Williams befaßt sich mit der Rolle des Basalmembranproteins Laminin in der Regulation der Zellmigration in der Entwicklung und Regeneration des Skelettmuskels. Aus Skelettmyoblasten oder Rugli-Glioblastenzellen konnte das 71, ein Laminin-Rezeptor, isoliert werden, der vermutlich für die Interaktion von Skelettmuskelzellen mit Basalmembranen, z.B. während des Muskelregeneration, verantwortlich ist. Das murine 7-Integrin Gen wurde kloniert und in nicht-motilen Tumorzellen exprimiert; die so transfizierten Zellen zeigten im zweidimensionalen Zellmigrations-experiment eine 8-10fach höhere Beweglichkeit auf Lamininsubstraten gegenüber der Ausgangszelle. Untersuchungen über den Mechanismus der 71-vermittelten Signaltransduktion zeigen, dass verschiedene niedermolekulare cytoplasmatische Proteine nach Adhäsion auf Laminin phosphoryliert werden; die Identifizierung dieser 7-assoziierten Proteine und die Aufklärung der Mechanismen der Laminin-induzierten Zellmigration sind Gegenstand zukünftiger Untersuchungen.
In Zusammenarbeit mit Dr. U. Mayer, MPI für Biochemie, Martinsried, wurde das 7-Gen durch homologe Rekombination deletiert. Die $7^{-/-}$ Mäuse zeigten eine normale Entwicklung der Skelettmuskulatur, aber ab der 6.-8. Woche eine zunehmende Muskeldystrophie, vor allem in den langsamen Muskelfasern. Erste Ergebnisse einer japanischen Arbeitsgruppe bestätigten das Auftreten einer Myopathie in einem Patienten mit einem Defekt in 7-Integrin-Gen. Die Aufklärung der Rolle des 7-Integrins in der Skelettmuskelregeneration und die Mechanismen der 7-vermittelten Signaltransduktion bei der Lainin-induzierten Zellmigration sind Inhalt weiterer Untersuchungen.

## III. Cell-cell- and cell-matrix-interactions and the role of integrins

The extracellular matrix (ECM) is not only responsible for the biomechanical and structural properties of tissues, it also controls important cellular functions such as proliferation, differentiation, cell shape, cytoskeleton, cell migration and gene expression via specific cellular matrix receptors, predominantly the integrins. A project group including F. Echtermeyer, Helga von der Mark, D. Mielenz, E. Pöschl, S. Schöber and I. Williams investigates the role of laminin, a large glycoprotein of basement membranes, in

regulation cell migration during development and regeneration of skeletal muscle. From skeletal myoblasts and Rugli glioblastoma cells 71 integrin, a laminin receptor, was isolated which is presumably responsible for the stimulation of myoblast migration on laminin substates. The 7-gene was cloned and expressed in non-motile tumor cells; the transfected cells showed an 8-10fold enhanced motility on laminin in a two-dimensional cell migration assays compared to untransfected or mock-transfected cells. Studies on the signal transduction mechanism indicate the involvement of several cytoplasmic, 7-associated proteins which become phosphorylated as a result of cell adhesion on laminin.
In collaboration with Dr. Ulrike Mayer, Max-Planck-Institute for Biochemistry, Martinsried, the 7-gene was deleted in ES-cells by homologous recombination. The resulting 7 $^{-/-}$ mice developed normally in the first weeks after birth, but displayed signs of severe muscular dystrophy following 2-3 months postnatally, in particular in slow muslce fibers. Subsequently, a Japanese laboratory published a human myopathy caused by a mutation in the 7-integrin gene. Future investigations are directed towards analysis of the mechanism of 71-integrin mediated muscle regeneration and on the mechanism of 7-integrin mediated signalling in laminin- induced cell migration.

**Finanzierung / Funding**

1) Wilhelm-Sander-Stiftung: Die Funktion des 71-Integrins bei Adhäsion und Migration von Tumorzellen auf Laminin. # 92.057.2 (1/96-12/97).(von der Mark)

2) Marohn-Stiftung: Expression des Human 7-Integrins in Tumorzellen. (1/96-12/96) (von der Mark)

3) SFB 263: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität, TP B17 (von der Mark & Pöschl): Regulation der Zellmigration auf Laminin durch 71-Integrin vermittelte Signalkaskaden (1/1997-12/1999).

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Echtermeyer, F., Schöber, S., Pöschl, E., von der Mark, H., von der Mark, K. Specific induction of cell motility on laminin by alpha7 integrin. J. Biol. Chem. 271 (1996) 2071-2075

Mayer, U., Saher, G., Bornemann, A., Fässler, R., Echtermeyer, F., Pöschl, E., von der Mark, H., von der Mark, K. Lack of integrin alpha7 causes a novel form of muscular dystrophy. Nature Genetics 17 (1997) 318-323

Schöber, S., Echtermeyer, F., Pöschl. E, Hapke, S., Mielenz, D., von der Mark, H. and von der Mark, K. Alpha7 beta1 integrin splice variants but not alpha6 beta1 splice variants stimulate cell migratin on laminin-2. Exp.Cell Res. subm.(1998)

von der Mark, H., Moch, H., Echtermeyer, F., Pöschl, E., Mayer, U. and von der Mark, K.(1998) Immunolocalization of alpha7 integrin in skeletal muscle with monoclonal antibodies prepared in alpha7-deficient mice. J.Histochem.Cytochem. (submitted)

## Forschungsbereich IV. Die Rolle des Blutgefäßendothels in der Entzündung (PD Dr. Rupert Hallmann)

Die Gruppe R.Hallmann beschäftigt sich mit Proteinen des Endothels von Blugefäßen, die im Rahmen der Embryonalentwicklung oder von Entzündungsprozeßen differentiell reguliert werden. Es wurden eine Reihe von monoklonalen Antikörper und cDNA Proben gegen neue Proteine etabliert, die spezifisch in Endothelzellen synthetisiert werden, z.B.gegen das Maus E-Selectin , ein Adhäsionsmolekül, das für die Anhaftung von Blut Leukocyten an die Gefäßwand im Entzündungsprozess mitverantwortlich ist. Einer dieser Antikörper, UZ4, erkennt darüberhinaus ein konserviertes Epitop auf humanem E-Selectin. Alle Antikörper blockieren die Adhäsion von Granulocyten und von T LYmphocyten an aktivierte, kultivierte Endothelzellen der Maus. In einer Reihe von Studien Entzündungsmodellen der Maus wie die rheumatoide Arthritis und die DTH Reaktion der Haut blockierte dieser Antikörper dramatisch die Extravasation der Leukocyten in den Entzündungsherd. Dagegen hatte er keinen Einfluß auf den Verlauf einer experimentellen Autoimmunenzephalomyelitis oder in einem Cornea Entzündungsmodell. Die Antikörper unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, die Adhäsion von Granulocyten oder von Lymphocyten zu blockieren. Mit Hilfe von E-Selectin Chimären konnte aber gezeigt werden, dass zwar alle vier Antikörper eine ähnliche Affinität für E-Selectin aufweisen, jedoch verschiedene Regionen des E-Selectin Moleküls erkennen. Gegenwärtig wird versucht, die genaue Epitopkartierung für diese Antikörper vorzunehmen und rekombinante E-Selectinmoleküle, denen bestimmte Domänen deletiert wurden, in Endothelzellen zu produzieren. Das Ziel des Projektes ist es, die unterschiedliche Bindung von Granulocyten und von Lymphocyten an dasEndothel zu verstehen, um neue Möglichkeiten zu entwickeln, in überschießende Entzündungsreaktionen selektiv eingreifen zu können.

## IV. The Role of the Blood Vessel Endothelium in inflammation

The group of R.Hallmann focuses on proteins of the murine blood vessel endothelium which are differentially expressed during mouse embryogenesis and during inflammatory processes. The laboratory has established a panel of monoclonal antibodies and cDNA probes that are specific for endothelial cells, for example against mouse E-selectin. This is an endothelial adhesion molecule which is partially responsible for the adhesion of leukocytes to the blood vessel wall in an inflammatory reaction. One of the antibodies, UZ4, detects his conserved epitope also on human E-Selectin. Several antibodies block the adhesion of both granulocytes and T-lymphocytes to cultivated endothelial cells in vitro. In a series of collaborative studies utilizing inflammation models in vivo, like rheumatoid

arthritis and DTH reaction in the skin, UZ4 blocked the infiltration of lymphocytes into the site of inflammation. The anti-E-selectin antibodies differ in their abilities to block the adhesion of granulocytes and of lymphocytes. Utilizing E-selectin chimeras we have shown that all four antibodies have similar affinities for the E-selectin molecule, but do recognize different sites on the molecule. Our current work includes precise mapping of epitopes recognized by the four antibodies to understand their differential blocking effects: PhD student Markus Hammel also tries to identify binding domains for granulocytes and for lymphocytes on the E-selectin molecule by establishing stable E-selectin transfectants with defined deletions within the molecule. This work is a collaboration with Prof. D. Vestweber, Münster.

**Kooperationen / Collaborations**

1) Prof. E.C. Butcher, Stanford University, USA über das Endothelzellprotein MECA-32. Ein gemeinsames Patent entstand aus dieser Zusammenarbeit.

2) Dr. K. Kishimoto, Boehringer Ingelheim, USA über die medizinische Nutzung von anti-adhäsionsmolekülen in der Entzündungstherapie

**Finanzierung / Funding**

1) SFB423/A3: "Regulation der Expression der Endothelzellantigene MECA32 und Endoglin im normalen und entzündeten Glomerulus" (Hallmann und Schöcklmann, 1/1999-12/2001

2) IZKF, Projekt B5: "Einfluß niedrig dosierter Strahlung auf Entzündungsprozesse "(Keilholz,R.Hallmann;1997-1999)

3) CHEPHASAAR GmbH: "Erforschung und Patentierung von Oxaceprol als Inhibitor der Granulocyteninfiltration" (Hallmann,1996 -1997)

4) Boehringer Ingelheim: "Erforschung anti-adhäsiver Substanzen in Entzündungsprozessen" (R.Hallmann, 1997 - 1998)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Frieser M, Hallmann R, Vestweber D, Johansson S, Goodman S, Sorokin LM Polymorphonuclear leukocyte binding to extracellular matrix molecules involves b1 integrins. *Eur. J. Immunol.* 26 (1996) 3127-3136

Austrup F, Vestweber D, Borges E, Löhning M, Bräuer R, Herz U, Renz H, Hallmann R, Scheffold A, Radbruch A, Hamann A. P- and E- Selectin mediate recruitment of T helper1 but not T helper 2 cells into inflamed tissues. *Nature* 385 (1997) 81-83

Weissmann M, Guse A, Sorokin LM, Frieser M, Hallmann R, Mayr GW. Integrin-mediated Ca-signalling in Jurkat T lymphocytes. *J. Immunol.* 158 (1997) 1618-1627

Borges E, Tietz W, Steegmaier M, Moll T, Hallmann R, Hamann A, Vestweber D. PSGL-1 on T helper 1 but not on T helper 2 cells binds to P-Selectin and supports migration into inflamed skin.*J. Exp. Med.* 185 (1997) 573-578

Engelhardt B, Vestweber D, Hallmann R, Schulz M.E-and P-Selectin are not involved in the recruitment of inflammatory cells across the blood-brain-barrier in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Blood* 90 (1997) 4459-4472

Tietz W, Allemande Y, Borges E, von Laer D, Hallmann R Vestweber D, Hamann A CD4+ T cells only migrate into inflamed skin if they express ligands for E- and P-selectin. *J. Immunology* 161 (1998) 963-970

Alferink J, Tafuri A, Vestweber D, Hallmann R, Hammerling GJ, Arnold B Control of neonatal tolerance to tissue antigens by peripheral T cell trafficking. *Science* (1998) 282(5392):1338-41

Hallmann RS, Schneeweiss LG, Correa E, Zamora J. Fine needle aspiration biopsy of thymic carcinoid tumor: a case with immunocytochemical correlation. *Acta Cytol* (1998) 42(4):1042-3

Ringelmann B, Roder C, Hallmann R, Maley M, Davies M, Grounds M, Sorokin L Expression of laminin alpha1, alpha2, alpha4, and alpha5 chains, fibronectin, and tenascin-C in skeletal muscle of dystrophic 129ReJ dy/dy mice. Exp Cell Res *1999* 246(1):165-82

## Forschungsbereich V: The Role of the Basement Membrane Family of Proteins, Laminins, in Embryonic Development and in Disease (L. M. Sorokin)

The research interests of laboratory of Dr.L.Sorokoin are in cell and developmental biology, with emphasis on the role of extracellular matrix proteins and their receptors on differentiation processes. Work in this laboratory concentrates on the laminin family of proteins and their cellular receptors. Laminins are heterotrimers composed of an , and chains; they are the main constituents of basement membranes, specialized protein sheets which underlie epithelial and endothelial cells, and surround muscle fibres, fat cells and peripheral nerves. To date ten genetically distinct laminin chains have been identified which may combine to form up to eleven different laminin isoforms. Only laminin-1, the first of the laminin isoforms to be identified, has been extensively used in structural and functional and has been shown to be important for the adhesion, proliferation, migration and differentiation of various cell types. Dr.Sorokin has contributed significantly to demonstrating that laminin-1 has a restricted distribution in vivo and to the identification of two novel laminin isoforms containing the laminin 4 and 5 chains in endothelial cells. These laminin chains are differentially expressed by different types of endothelial cells, and also by endothelial cells in different activation or growth states, suggesting that they are functionally distinct. The distribution of laminin 4 and 5 mRNA and polypeptides has been investigated during mouse embryogenesis using in situ hybridization and immunofluorescence, showing a widespread expression in cells other than endothelium in vivo. In particular laminin 4 and 5 are both expressed by developing skeletal and cardiac muscle, but disappear with maturation of the muscle fibres and remain only at the neuromuscular junction, suggesting a role in myogenesis and/or synaptogenesis. The in vivo expression studies have provided hints to the functions of the laminin 4 and 5 chains, it now remains to establish in vitro tests to investigate these possible functions. To this end portions of the laminin 4 and 5 are being produced recombinantly using an eucaryotic cell system. These laminin fragments are employed to produce site specific antibodies and in in vitro cell attachment, migration and differentiation assays aimed at assessing the functions of laminin 4 and 5.
In order to understand the functional significance of these endothelial cell laminins, studies are in progress to utilize various in vitro and in vivo models for investigation of the role of extracellular matrix molecules and their cellular receptors in inflammation, kidney and skeletal muscle development and function.

**Kooperationen / Collaborations**

1) Prof. P. Ekblom, Uppsala University, Sweden, : The role of the laminins during nephron development.

2) Dr. P. Simon-Assman, Strasbourg, France: The role of laminins in epithelial cell development and branching morphogenesis, using a chimeric mouse/rat intestinal organ culture model.

3) Dr. J. Schittny, Bern, Switzerland : mouse lung organ culture model

4) Dr. Y. Kadoya, Tokyo, Japan: mouse salivary gland organ culture model.

5) Dr. C.Sewry of the Neuromuscular Unit , Dept of Paediatrics and Neonatal Medicine, Hammersmith Hospital, London : Human congenital muscular dystrophies (CMD)

6) Prof. M.Grounds of the Anatomy Dept., University of Western Australia: *dy/dy* mouse CMD model and muscle regeneration.

7) Dr. Peter Noakes, University of Queensland, Australia: Investigations of glomerulus ultrastructure and laminin isoform expression in the laminin 2 chain knockout mice .

8) Prof. K. Trygvasson, Karolinska Institute, Sweden: Functional significance of laminin 4 containing isoforms

**Finanzierung / Funding**

1) Deutsche Forschungsgemeinschaft Schwerpunkt "Molecular Basis of Cell-Matrix Interactions in Biology and Medicine" So285/1-3 (1996 -1997)

2) Deutsche Forschungsgemeinschaft Grant "Myogenese im Maus-Embryo und in Muskel-Dystrophie-Modellen der Maus" So285/3-2 (1997-1999)

3) Grant in Deutsche Forschungsgemeinschaft Graduiertenkolleg "Immunological Mechanisms of Infection, Inflammtion and Autoimmunity" (1997 -1999)

4) SFB 423 /A1 (L. Sorokin &T. Aigner): Expression und Funktion von Laminin-isoformen während der normalen Nierenentwicklung und bei glomerulären Erkrankungen"(1/99 - 12/2001)

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

Sewry, C., Philpot, J., Sorokin, L.M., Wilson, L.A., Naom, I., Goodwin, F., D'Alessandro, M., Dubowitz, V. and Muntoni, F. (1996). Diagnosis of merosin (laminin-2)-deficient congential muscular dystrophy by skin biopsy. Lancet **347**, 582-584.

Hiscott, P., Sorokin, L., Zoltan, Z., Nagy, Z.Z., Schlötzer-Schrehardt, U., and Naumann, G.O. (1996). Keratinocytes make thrombospondin 1: evidence for cell phenotype-associated synthesis. Exp. Cell Res. **226**, 140-146.

Hiscott, P., Sorokin, L., Schlötzer-Schrehardt, U., Blüthner, K., Endress, K. and Mayer, U. (1996). Expression of thrombospondin-1 by adult lens epithelium. Exp. Eye Res. **62**, 709-712.

Velling, T., Collo, G., Sorokin, L., Durbeej, M., Yan Zhang, H. and Gullberg, D. (1996). Distinct 7A1 and 7B1 integrin expression patterns during mouse development. Develop. Dynamics **207**, 355-371.

Frieser, M., Hallmann, R., Vestweber, D., Johansson, S., Goodman, S. and Sorokin, L. (1996). Polymorphonuclear leukocyte binding to extracellular matrix molecules involves 1 integrins. Eur. J. Immunol. **26,** 3127-3136.

Durbeej, M., Fecker, L., Hjalt, T., Zhang, H-Y., Salmivirta, K., Klein, G., Timpl, R., Sorokin, L., Ebendal, T., Ekblom, P. and Ekblom, M. (1997). Expression of laminin 1, 5 and 2 chains during embryogenesis of the kidney and vasculature. Matrix Biol. **15**, 397-413.

Allamand, V., Sunada, Y., Salih, M. A. M., Straub, V., Colognato, H., Ozo, C. O., Al-Turaiki, M. H. S., Akbar, M., Kolo, T., Zhang, X., Sorokin, L. M., Yurchenco, P. D., Tryggvason, K. and Campbell, K. P. (1997). Expression of truncated laminin 2-chains in patients with a mild congential muscular dystrophy phenotype. Hum. Mol. Gen. **6**, 747-752.

Weissmann, M., Guse, A., Sorokin, L., Frieser, M., Hallmann, R. and Mayr, G. W. (1997). Integrin-mediated Ca-signalling in Jurkat T lymphocytes. J. Immunol. **158**, 1618-1627.

Frieser, M., Nöckel, H., Pausch, F., Röder, C., Hahn, A., Deutzmann, R. and Sorokin, L.M. (1997). Cloning of the mouse laminin 4 gene: Expression in a subset of endothelium. Eur. J. Biochem. **246**, 727-735.

Sewry, C. A., Naom, I., D'Alessandro, M., Sorokin, L., Bruno, S., Wilson, L. A., Dubowitz, V. and Muntoni, F. (1997). Variable clinical phenotype in merosin-deficient congential muscular dystrophy associated with differential immunolabelling of two fragments of the laminin 2 chain. Neuromuscular Disorders **7**, 169-175.

Sorokin, L. M., Frieser, M., Pausch, F., Kröger, S., Ohage, E. and Deutzmann, R. (1997). Developmental regulation of laminin 5 implicates a role in epithelial and endothelial cell maturation. Develop. Biol. **189**, 285-300.

Sorokin, L. M., Pausch, F., Durbeej, M. and Ekblom, P. (1997). Differential expression of five laminin (1-5) chains in developing and adult mouse kidney. Develop. Dynamics **210**, 446-462.

Salmivirta, K., Sorokin, L. and Ekblom, P. (1997). Differential expression of laminin alpha chains during murine tooth development. Develop. Dynamics **210**, 206-215.

Schuger, L., Skubitz, A. P. N., Zhang, J., Sorokin, L. and He, L. (1997). Laminin 1 chain synthesis in the mouse developing lung: requirement for epithelial-mesenchymal contact and possible role in bronchial smooth muscle development. J. Cell Biol. **139**, 553-562.

Sewry, C. A., D'Alessandro, M., Wilson, L. A., Sorokin, L. M., Naom, I., Bruno, S., Ferlini, A., Dubowitz, V., Muntoni, F. (1997). Expression of laminin chains in skin in merosin-deficient congential muscular dystrophy. Neuropediatrics **28**, 217-222.

Sewry, C. A., Uziyel, Y., Torelli, S., Buchanan, S., Sorokin, L., Cohen, J. and Watt, D. J (1997). Differential labelling of laminin 2 in muscle and neural tissue of *dy/dy* mice: are there isoforms of the laminin 2 chain? Neuropathol. Neurobiol. **24**, 66-72.

Grounds, M. D., McGeachie, J. K., Davies, M. J., Sorokin, L. M. and Maley, M. A. L. (1998). The expression of extracellular matrix during adult skeletal muscle regeneration: How the basement membrane, interstitium and myogenic cells collaborate. Basic Applied Myology **8**, 129-142.

Kadoya, Y., Nomizu, M., Sorokin, L. M., Shohei, Y. and Yamada, Y. (1998). Laminin 1 chain G domain peptide, RKRLQVQLSIRT, inhibits epithelial branching morphogenesis of cultured embryonic mouse submandibular gland. Develop. Dynamics **212**, 394-402.

Cohn, R. D., Herrmann, R., Sorokin, L., Wewer, U.M. and Voit, T. (1998). Laminin 2 chain-deficient congenital muscular dystrophy: Variable epitope expression in severe and mild cases. Neurology **51**, 94-100.

Ringelmann, B., Röder, C., Hallmann, R., Maley, M., Davies, M. and Grounds, M. and Sorokin, L. M. (1998). Expression of laminin 1, 2, 4, and 5 chains, fibronectin and tenascin-C in skeletal muscle of dystrophic 129ReJ *dy/dy* mice Exp. Cell Res. 246(1):165-82

Gu, Y., Sorokin, L., Durbeej, M., Hjalt, T., Jönsson, J-I. and Ekblom, M. (1998). Characterization of bone marrow laminins and identification of 5-containing laminins as adhesive proteins for multipotent hematopoietic FDCP-mix cells. Blood (in press).

Cohn, R. D., Mayer, U., Herrmann, R., Sonnenberg, A., Sorokin, L., Campbell, K. and Voit, T. Secondary reduction of 7B integrin in laminin 2 deficient congential dystrophy implies an additional transmembrane link between the extracellular matrix and the cytoskeleton in skeletal muscle. Neurol. 51(1):94-100

Morandi, L., Di Blasi, C., Farina, L., Sorokin, L., Uziel, G., Azan, G., Pini, A., Toscano, A., Lanfossi, M., Galbiati, S., Cornelio, F and Mora, M. (1999). Clinical correlations in 16 patients with total or partial laminin 2 deficiency using antibodies against two fragments of the protein. Arch. Neurol. 56(2):209-15

# Abteilung für Molekulare Immunologie an der Medizinischen Klinik III

## Division of Molecular Immunology
## Department of Internal Medicine III

**Glückstraße 6, 91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-35913**
**Fax: ++499131/85-26341**
**http://www.immunologie.uni-erlangen.de**
**E-Mail: user@molmed.uni-erlangen.de**

**Ansprechpartner / Contact:**
**Prof. Dr. rer. nat. Hans-Martin Jäck**
**Tel.: ++499131/85-35912**
**E-Mail: hjaeck@molmed.uni-erlangen.de**

### Hochschullehrer / Professors and Junior Faculty

| | | E-Mail-user | Telefon |
|---|---|---|---|
| Jäck, Hans-Martin<br>*Leiter der Abteilung / Head of Division* | Prof. Dr. rer. nat. | hjaeck | off 35912, lab 39337 |
| Winkler, Thomas | PD Dr. rer. nat. | twinkler | off 39343, lab 39105 |
| Jehn, Birgit | Dr. rer. nat. | bjehn | off 39338, lab 39103 |

### Forschungsschwerpunkte

- Molekulare Aspekte der B-Zellreifung, Aktivierung und Deviation
- Molekulare Kontrolle der frühen B-Zellreifung (Struktur, Funktion und signaltrans-duzierende Eigenschaften des Immunglobulin-ähnlichen Prä-B-Zellrezeptors)
- Nonsense Codon-vermittelter Abbau nicht-funktioneller mRNA (mRNA Surveillance)
- Molekulare Mechanismen der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen
- Bedeutung von NOTCH-1 und NUR-77 für die Kontrolle der Apoptose während der Reifung und Aktivierung B-lymphoider Zellen

### Research Focus

- Molecular Aspects of B Cell Maturation, Activation and Deviation
- Molecular Control of B Cell Maturation (Structure, function and signal-transducing capabilities of the immunoglobulin-like pre-B cell receptor)
- Nonsense Codon mediated degradation of non-functional mRNA (mRNA Surveillance)
- Pathogenesis of autoimmune diseases
- Role of NOTCH-1 in the control of apoptosis during B cell maturation and activation

## Molekulare Aspekte der B-Lymphozytenreifung, -differenzierung und -deviation

Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung, die im Jahre 1997 an der Medizinischen Klinik III eingerichtet wurde, konzentriert sich auf die Aufklärung grundlegender molekularer Mechanismen, die an der Entstehung und Aktivierung einer Art von weißen Blutkörperchen, den sogenannten B-Lymphozyten, beteiligt sind. B-Lymphozyten tragen auf ihrer Oberfläche spezifische Membranproteinkomplexe, sogenannte Antikörper- oder Immunglobulin(Ig)-Rezeptoren. Antikörperrezeptoren, die aus zwei kovalent verknüpften identischen schweren (H) und zwei identischen leichten (L) Immunglobulin-Ketten bestehen, unterscheiden sich in ihrer Fähigkeit, verschiedene körperfremde Stoffe, sogenannte Antigene, zu binden. Im Falle einer Infektion werden beispielsweise nur solche B-Lymphozyten aktiviert, die durch ihre Antikörperrezeptoren Antigene auf dem pathogenen Organismus erkennen. Die durch das Pathogen aktivierten B-Lymphozyten entwickeln sich schließlich in Plasmazellen, die große Mengen an löslichen Antikörpern produzieren und diese in das Blut oder andere Körperflüssigkeiten abgeben. Dort binden und zerstören die Antikörper das entsprechende Pathogen.

Reife B-Lymphozyten entstehen im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen. Während des Reifungsprozesses durchlaufen B-lymphoide Vorläuferzellen mehrere Entwicklungsstadien, die durch Umlagerungen von Immunglobulin-V-, (-D-) und -J-Gensegmenten sowie die Synthese verschiedener Immunglobulin (Ig)-Rezeptorkomplexe charakterisiert sind (siehe Abbildung). Die Umlagerung von Ig-Gensegmenten beginnt in frühen Pro-B-Zellen am Schwerketten-Genlokus. Dabei entsteht entweder ein produktives oder ein nicht-produktives Schwerketten-Gen (IgH-Gen). Ein nicht-produktives IgH-Gen codiert für eine mRNA, die aufgrund eines frühzeitigen Translationsstopcodons (*nonsense codon*) nicht in eine vollständige schwere Ig-Kette übersetzt werden kann. Wie wir zeigen konnten, wird Ig-mRNA mit einem *nonsense codon* (*nonsense* mRNA) durch das sogenannte *mRNA surveillance*-System erkannt und abgebaut. Dadurch wird die Anhäufung kürzerer, potentiell toxischer Ig-Ketten verhindert. Weiterhin gelang uns die Klonierung eines menschlichen Gens, das wahrscheinlich für einen Faktor codiert, der für den Abbau von *nonsense* mRNA erforderlich ist. Die Analyse einer Maus mit einer homozygoten Deletion dieses Gens wird zeigen, ob das *mRNA surveillance*-System für die Reifung funktioneller B-Lymphozyten wichtig ist.

Im Gegensatz zu einem nicht-produktiven IgH-Gen codiert ein produktives IgH-Gen für eine Ig-mRNA, die in eine vollständige H-Kette übersetzt werden kann. Die H-Kette bildet zusammen mit einer IgL-ähnlichen Kette, der sogenannten surrogaten leichten (SL) Kette, und den Signalmolekülen Ig$\alpha$ und Ig$\beta$ einen Rezeptorkomplex, der nur in fühen B-lymphoiden Vorläuferzellen, den sogenannten Prä-B-Zellen, nachgewiesen werden kann. Untersuchungen an genetisch-veränderten Mäusen und immungeschwächten Patienten ergaben, dass nur solche Prä-B-Zellen, die in der Lage sind, einen Prä-B-Zellrezeptorkomplex (Prä-BZR) zu synthetisieren, in reife B-Lymphozyten differenzieren. Neben dieser wichtigen Rolle für die Differenzierung früher Prä-B-Zellen werden dem Prä-BZR bzw. seinen Komponenten weitere Funktionen zugeschrieben, wie z.B. (a) die "Umleitung" der V-(D)-J-Rekombinasen RAG-1 und RAG-2 vom IgH zum IgL-Lokus, (b) die Induktion anti-apoptotischer Faktoren und, wie von uns erstmals postuliert, (c) das Überprüfen einer H-Kette auf ihre Paarungsfähigkeit mit einer L-Kette. Wie und wo in der Zelle der Prä-BZR jedoch die Fähigkeit erhält, zelluläre Signale auszulösen, ist weitgehend unbekannt. Zudem ist die molekulare Feinstruktur dieses für die B-Zellreifung in der Maus und dem Menschen so wichtigen Rezeptors wenig erforscht. In einem von uns entwickelten Mausmodell, in dem die Synthese von H-Ketten in normalen Pro-B-Zellen durch das Antibiotikum Tetrazyklin kontrolliert werden kann, sollen nun die Struktur, die Funktionen und die Signal-transduzierenden Eigenschaften des Prä-BZRs mit molekularen und biochemischen Methoden aufgeklärt werden.

Während der B-Zellreifung entstehen auch B-Lymphozyten, die Antikörperrezeptoren gegen eigene Moleküle (sogenannte Autoantikörper) produzieren. Differenzieren solche autoreaktiven B-Lymphozyten in Plasmazellen, erscheinen lösliche Autoantikörper im Blut. Diese binden an körpereigene Strukturen, was zur Zerstörung von Zellen, ganzer Organe und schließlich zum Tod des Organimsus führen kann. In nicht-autoimmunen Menschen oder Mäusen werden autoreaktiven B-Lymphozyten normalerweise eliminiert oder inaktiviert. Im Gegensatz dazu überleben autoreaktive B-Lymphozyten in einem autoimmunen Organismus und können durch körpereigene Proteine zur Sezernierung von schädlichen Autoantikörpern angeregt werden. In Mausmodellen soll nun untersucht werden, wie autoreaktive B-Lymphozyten in normalen nicht-autoimmunnen Mäusen eliminiert werden und wieso diese Zellen in einem autoimmunen Organismus überleben. Weiterhin untersuchen wir in Mausmodellen die Bedeutung menschlicher Autoantikörpern für die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, wie z.B. des Systemischen Lupus Erythrematodes.

Schließlich interessiert uns die Funktion von Notch-1 und Nur-77 bei der Apoptoseinduktion in B-lymphoiden Zellen. Wir konnten zeigen, dass Notch-1 deutlich die Nur77-spezifische Apoptose in einer T-Zelllinie inhibiert. Basierend auf dieser Beobachtung sollen die molekularen Mechanismen sowie die zellulären Signaltransduktionswege, die dieser neuen biologischen Funktion von Notch-1 zugrunde liegen, in Zellkultur- und transgenen Mausmodellen näher untersucht werden. Besonders der Aspekt, ob ein anti-apoptotischer Effekt von Notch-1 restriktiv nur in T-Zellen zu beobachten oder aber auch in B Zellen nachweisbar ist, soll bei diesem Projekt im Vordergrund stehen.

**Kooperationen / Collaborations**

Prof. Dr. Bonnie **Blomberg,** University of Miami. Miami, FL, U.S.A.

Dr. D. **Eilat**, Division of Medicine, Hadassah University Hospital, Hebrew University, Jerusalem, Israel

Prof. Dr. Norman **Klinman**, Scripps Research Institute, San Diego, CA, U.S.A.

Prof. Dr. Katherine **Knight**, Loyola University Chicago, Maywood, IL, U.S.A.

Prof. Dr. Barbara A. **Osborne**, University of Massachusetts at Amherst, Amherst, MA, USA.

Prof. Dr. Warren S. **Pear**, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

Dr. A. G. **Rolink** and Prof. Dr. F. **Melchers,** Basel Institute for Immunology, Basel, Schweiz

Prof. Dr. M. **Wabl**, University of California, San Francisco, CA, U.S.A.

Prof. Dr. G. **Wu** and Prof. Dr. C. **Paige**, University of Toronto, Toronto, Canada

**Finanzierung / Funding**

*Projektleiter/Principal Investigator: Prof. Dr. H.-M. Jäck:*
NIH R29 Research Grant, National Cancer Institute (NCI), National Institute of Health (NIH) U.S.A. (1/94-12/98)
Junior Faculty Research Award (JFRA), American Cancer Society of America (7/94-6/97)
American Cancer Society, Illinois Division Research Grant (7/95-6/97)
Loyola University Chicago, Dean's Molecular Biology Fellowship Award (7/95-6/97)
American Cancer Society of America, Research Grant, Co-Investigator mit Prof. Thomas Ellis (7/95-6/97)
Abbott Laboratories Chicago, Educational Grant (1/95- 12/96)
Tobacco Research Council of America, Research Grant (7/95-12/98)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Graduiertenkolleg "Kontrolle der RNA Synthese: Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten, DFG, GRK40/3-98, Teilprojekt 15 (1/98 - 12/00)
ELAN der Universität Erlangen/Nürnberg (11/98-6/99). Co-Projektleiter zusammen mit Dr. Jehn

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. Birgit Jehn:*
Stipendium des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg (DKFZ) im Rahmen der AIDS-Forschung; 7/97-6/00)
ELAN der Universität Erlangen/Nürnberg (11/98-6/99). Co-Projektleiter zusammen mit Prof. Jäck

*Projektleiter/Principal Investigator: Dr. Thomas Winkler:*
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 263, Teilprojekt C9 (1/97 - 12/99)
Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 423, Teilprojekt B2 (1/99 - 12/01), Co-Projektleiter: Prof. J. Kalden

**Ausgewählte Publikationen / Selected References**

**Jehn, B. M.**, Bielke, W., Pear, W. S. and Osborne, B. A. (1999). Protective effects of Notch-1 on TCR-induced apoptosis. *J. Immunol.* (Cutting Edge) 162: 635-638.

Hartwell, L., Kline, G.H., Beck-Engeser, G.B., Keyna, U., Zaharevitz, S., Klinman, N.R., and **Jäck, H.-M** (1998). Pre-B Cell Receptor-Mediated Selection of Pre-B Cells Synthesizing Functional µ Chains. *J. Immunol.* 161: 1608-1618.

Wu, H., H. He, C. L., **Jehn, B.** M., Black, S. J. and Fissore, R. A. (1998) Partial Characterization of the calcium-releasing activity of porcine sperm cytosolic extracts. Dev. Biol. 15: 369-381.

Swanson, B.J., **Jäck, H.-M.**, and Lyons, G.E. (1998). Characterization of myocyte enhancer factors 2 (MEF2) expression in B and T cells: MEF2C is a B cell restricted transcription factor in lymphocytes. *Mol. Immunol.* 35: 445-58.

Hartwell, L., Kline, G.H., Beck-Engeser, G.B., Keyna, U., Zaharevitz, S., Klinman, N.R., and **Jäck, H.-M.**. (1998). Pre-B Cell Receptor-Mediated Selection of Pre-B Cells Synthesizing Functional µ Chains. *J. Immunol.* 161: 1608-1618.

Powell, I.F., Li, T., **Jäck, H.-M.**, Ellis, T.M. (1998). Construction and expression of a soluble form of human CD30 ligand with functional activity. *Leukoc. Biol.* 63: 52-757.

Siemasko, K, Chong, A, **Jäck, H.-M.,** Gong, H., Williams, J.W., and Finnegan, A. (1998). Inhibition of JAK3 and STAT6 Tyrosine Phosphorylation by the Immunosuppressive Drug Lefunomide Leads to a Block in IgG1 Production. *J. Immunol.* 160: 1581-1588.

Weiss, A., Waiser, J., Serfling, E., Nebl, G., Samstag, Y, **Jäck, H.-M.,** Gessner, A., Röllinghof, M., and Lohoff, M. (1998). A dominant mechanism coordinately suppresses the expression of Th2 lymphokines. *Int. Immunology* 9: 1347-1353.

Rowley, A.H., Eckerly, C.A., Knight, K., **Jäck, H.-M.,** Shulman, S.T., and Baker, S.-C. (1997). Prominent IgA B-cell response within vascular tissue in patients with fatal Kawasaki syndrome. *J. Immunol.* 159: 5946-5955.

Applequist, S.E., Selg, M, Raman, C, and **Jäck, H.-M.** (1997). Cloning and characterization of HUPF1, a human homologue of the *S. cerevisiae* nonsense mRNA-reducing UPF1 protein. *Nucleic Acids Res.* 25: 814-821.

Mårtensson, I.-L., F. Melchers, and **T. H. Winkler**. (1997). A transgenic marker for mouse B lymphoid precursors. *J. Exp. Med.* 185: 653-662.

Napolitano, E.W., Villar, H.O, Kauvar, L.M., Higgins, D.L., Roberts, D., Mandac, J., Lee, S.K., Engqvist-Goldstein, A., Bukar, R., Calio, B.L., **Jäck, H.-M.**, and Trainer, J.A. (1996). Glubodies: randomized libraries of glutathione transferase enzymes. *Chemistry & Biology* 3, 359-367.

Tsuzaka, K., A. K. Leu, M. B. Frank, B. F. Movafagh, M. Koscec, **T. H. Winkler**, J. R. Kalden, and M. Reichlin. (1996). Lupus antibodies to dsDNA cross-react with ribosomal protein S1. *J. Immunol.* 156: 1668-1675.

Reininger, L., **T. H. Winkler**, C. P. Kalberer, M. Jourdan, F. Melchers, and A. G. Rolink. (1996). Intrinsic B cell defects in NZB and NZW mice contribute to systemic lupus erythematosus in (NZBxNZW)F1 mice. *J. Exp. Med.* 184: 853-861.

Dul, J. L., Y. Argon, **T. H. Winkler**, E. ten Boekel, F. Melchers, and I. L. Martensson. (1996). The murine VpreB1 and VpreB2 genes both encode a VpreB protein of the surrogate light chain and are co-expressed during B cell development. *Eur. J. Immunol.* 26:906-13.

Tsuzaka, K., **T. H. Winkler**, J. R. Kalden, and M. Reichlin. (1996). Autoantibodies to double-stranded (ds)DNA immunprecipitate 18S ribosomal RNA by virtue of their interaction with ribosomal prtein S1 and suppress *in vitro* protein synthesis. *Clin. Exp. Immunol* 106:504-8.

**Winkler, T. H.** and F. Melchers. (1998). Structure and Function of the Antigen Receptor on Pro- and Pre-B Cells. *in* Molecular Biology of B-Cell and T-Cell development. J. G. Monroe and E. V. Rothenberg, eds. Humana Press Inc., Totowa, NJ. *im Druck*

Ghia, P., U. Grawunder, **T. H. Winkler** and A. Rolink. (1997). FACS Analysis of B lymphopoiesis in mouse and human bone marrow. *in* Immunology Methods Manual: The comprehensive Sourcebook of Techniques. I. Lefkovits, eds. Academic Press, San Diego. 945-953.

**Jehn, B. M.** and Osborne, B. A. (1996) Gene Regulation associated with Apoptosis. Crit. Rev. Eukaryot. *Gene Expression* 7: 179-193.

Grawunder, U., **T. H. Winkler** and F. Melchers. 1996. Regulation of recombination activating gene expression during lymphocyte development. *Curr. Top. Microbio.l Immunol.* 217: 31-43.

**Anhang / Appendix**

**Personalia**

**Dissertationen / Doctorate theses**

Applequist, Steven, *Ph.D. student* (Loyola University of Chicago): Identifizierung von Proteinen, die an der Reduzierung von nonsense mRNA in Säugerzellen beteiligt sind.

Laura Hartwell, *Ph.D. Student* (Loyola University of Chicago): Einfluß nicht-paarender schwerer Ig-Ketten auf die B-Zellreifung und den Allelausschluß schwerer Ig-Ketten.

Jeff Brown, *Ph.D. Student* (Loyola University of Chicago): Kontrolle der Telomeraseaktivität während der B-Zellreifung und der Antigen-abhängiger B-Zellaktivierung.

**Preise und Auszeichnungen / Honors and awards**

Prof. H.-M. Jäck:
Minisymposia Chair: B Cell Development, FASEB Meeting of the American Association of Immunologists, San Francisco, April 1998.
Workshop Chair: H chain V gene rearrangement and selection, Keystone Meeting on B Lymphocytes in Health and Disease, Jan 1997.
Adhoc Member – National Institute of Health, U.S.A., Immunology Study Section (1996).
Member of the Medical Advisory Council of the Leukemia Research Foundation (seit/since 1996).

**Kongresse und überregionale Fortbildungsveranstaltungen / Meetings and national/international training courses**

Herbsttagung der Gesellschaft Tübinger Biochemiker, 1998 Mitglied des Organisationskomitee

Autumn Meeting 1998 of the Society of "Tübinger" Biochemists, Member of the Organization Committee

**Mitgliedschaften und Mitarbeit in Berufsverbänden und wissenschaftlichen Kommissionen / Memberships and activities in professional societies and scientific committees**

Prof. Hans-Martin Jäck:
Adhoc Member – National Institute of Health, U.S.A., Immunology Study Section (1996)
Member of the Medical Advisory Council of the Leukemia Research Foundation (seit 1996)
Vize-Präsident/Vice President, Gesellschaft Tübinger Biochemiker (MoBBEL)/Society of Tübinger Biochemists
Mitglied/Member, primary reviewer, Journal of Immunology
Mitglied/Member, Gesellschaft für Biochemie und Molekluarbiologie (GBM), Deutschland/German Society of Biochemistry and Molecular Biology
Mitglied/Member, Gesellschaft für Immunologie (GfI), Deutschland/German Society of Immunology
Mitglied/Member, American Association for the Advancement of Science (AAAS), U.S.A.
Mitglied/Member, Illinois Society of Medical Research, U.S.A.
Mitglied/Member American Association of Immunologists (AAI), U.S.A.
Mitglied/Member, Chicago Association of Immunologists (CAI), U.S.A.

Dr. Birgit Jehn:
Mitglied/Member, Gesellschaft für Immunologie (GfI), Deutschland/German Society of Immunology

Dr. Thomas Winkler:
Mitglied/Member, Gesellschaft für Immunologie (GfI), Deutschland/German Society of Immunology

# Sonderforschungsbereich 263: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität

## DFG Project Center Grant 263: Immunological Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. Martin Röllinghoff**
**Institut für klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene**
**Wasserturmstraße 3/5, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22551**
**Fax: ++499131/85-22573**

**SFB-Sekretariat / Secretary:**
**Christine Kubik**
**Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene**
**Wasserturmstraße 3/5, D-91054 Erlangen**

Beginn der Förderung: 1991
Anzahl der Teilprojekte: 14
Beteiligte Einrichtungen:
Medizinische Klinik III mit Poliklinik und Institut für Klinische Immunologie, Institut für Experimentelle Medizin I, Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Institut für Klinische und Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Klinik IV.

Ziel ist es, immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität zu studieren; dies durch die klonale Analyse zellulärer wie humoraler Immunmechanismen, durch das Studium von Mediatorsubstanzen bei normalen wie aberranten Entzündungsreaktionen sowie durch die Identifizierung von Antigenen und Autoantigenen als Induktoren und Zielstrukturen autoimmunologischer Reaktionen. Der Sonderforschungsbereich gliedert sich in drei Teilbereiche. Im Teilbereich A wird am Modell der experimentellen murinen Leishmanien-Infektion untersucht, warum unterschiedliche Antigene ein und desselben Erregers eine für den Wirt entweder schützende oder schädigende Immunreaktion induzieren. Im Teilbereich B werden Pathomechanismen studiert, die zu einer Vermehrung ortsständiger Zellen und der extrazellulären Matrix sowie zur Einwanderung hämatogener Zellen bei chronischen Entzündungsreaktionen führen. Dabei konzentrieren sich die Untersuchungen auf chronisch-entzündliche Nieren- und Gelenkerkrankungen. Der Teilbereich C beinhaltet Experimente zur Ätiopathogenese von Autoimmunopathien, beispielsweise der chronischen Polyarthritis, des systemischen Lupus erythematodes und des Goodpasture Syndroms.

Start of promotion: 1991
Number of projects: 14
Participating institutions:
Medizinische Klinik III mit Poliklinik und Institut für Klinische Immunologie, Institut für Experimentelle Medizin I, Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Institut für Klinische und Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie, Medizinische Klinik IV.

The aim is to study immunologic mechanisms of infection, inflammation, and autoimmunity. This will be done by clonal analysis of cellular and humoral immune mechanisms, by studying of mediator substances in normal and aberrant inflammation reactions as well as by the identification of antigens and autoantigens as Inductors and targets of autoimmunologic reactions. The research center is arranged in three parts. Using the model of experimental Leishmania infections, in part A it will be investigated, why different antigens of the same agent induce either a protecting or detrimental immune reaction in the host. Pathomechanisms are studied in part B which lead to a propagation of localized cells and of extracellular matrix as well as to immigration of hematogenic cells in case of chronic inflammation reactions. The investigations focus on chronic-inflammatory kidney and arthritic diseases. Part C involves experiments of ethiopathogenesis of autoimmunopathies, i. e. chronic Polyarthritis, systemic Lupus erythematodes, and Goodpasture syndrom.

# Sonderforschungsbereich 353: Pathobiologie der Schmerzentstehung und Schmerzverarbeitung

## DFG Project Center Grant 353: Pathobiology and Pain Development and Processing

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. Hermann Otto Handwerker**
**Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie**
**Universitätsstraße 17, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22400**
**Fax: ++499131/85-22497**

**SFB-Sekretariat / Secretary:**
**Christiane Maier**
**Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie**
**Universitätsstraße 17, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-29304**
**Fax: ++499131/85-22497**

Beginn der Förderung: 1992
Anzahl der Teilprojekte: 17
Beteiligte Einrichtungen:
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Dermatologische Klinik, Institut für Biochemie, Anatomisches Institut, Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie, Neurologische Klinik, Medizinische Klinik III, Medizinische Klinik IV, Physiologisches Institut der Universität Würzburg.

Ziel ist es, die pathophysiologischen Mechanismen klinisch relevanter Schmerzzustände auf verschiedenen Ebenen zu untersuchen. Die Forschungsgegenstände reichen von zell- und molekularbiologischen Untersuchungen über die plastischen Veränderungen an peripheren und zentralen nozizeptiven Neuronen bis zu klinisch-physiologischen Untersuchungen an Patienten mit Schmerz- und Juckzuständen. Der Sonderforschungsbereich gliedert sich in zwei Teilbereiche. Im Teilbereich A werden die Mediatoren, welche das Schmerzgeschehen auf verschiedenen Ebenen vermitteln und modulieren, untersucht und die Wirkung von Analgetika auf diese Mechanismen erforscht. Im Teil B sollen die unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen bei verschiedenen Formen von Schmerz, Jucken und Hyperalgesie analysiert werden. Im Projektbereich C sind die Forschungsvorhaben zusammengefasst, die sich mit Schmerzforschung an Probanden und Patienten befassen.

Start of promotion: 1992
Number of projects: 17
Participating institutions:
Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Dermatologische Klinik, Institut für Biochemie, Anatomisches Institut, Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie, Neurologische Klinik, Medizinische Klinik III, Medizinische Klinik IV, Physiologisches Institut der Universität Würzburg.

The aim is to investigate pathophysiological mechanisms of clinically relevant pain conditions at various levels. Research topics span cell and molecular biological investigations as well as plastic changes on peripheral and central nociceptive neurons and clinical physiological investigations on patients with pain and itch conditions. The research center is arranged in two parts. In part A mediators are analyzed which mediate and modulate pain. The effect of analgetics on these mechanisms is investigated as well. In part B, the different pathophysiological mechanisms of various forms of pain, itching, and hyperalgesia are to be analyzed. Part C comprises of research projects wich focus on pain research on healthy volunteers and patients.

# Sonderforschungsbereich 466: Lymphoproliferation und virale Immundefizienz

## DFG Project Center Grant 466: Lymphoproliferation and Viral Immunodeficiency

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. Bernhard Fleckenstein**
**Institut für Klinische und Molekulare Virologie**
**Schlossgarten 4, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-23563**
**Fax: ++499131/85-22101**

**SFB-Sekretariat / Secretary:**
**Dr. Monika Gröne, Andrea Höger**
**Institut für Klinische und Molekulare Virologie**
**Schlossgarten 4, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-25975**
**Fax: ++499131/22101**

Beginn der Förderung: 1996
Anzahl der Teilprojekte: 15 erste Förderperiode
Beteiligte Einrichtungen: 20 zweite Förderperiode
Pathologisch-Anatomisches Institut, Dermatologische Klinik, Abteilung für Klinische Immunologie und Rheumatologie der Medizinischen Klinik III, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Lehrstuhl für Genetik, Pathologisches Institut der Universität Würzburg, Lehrstuhl für Biopolymere der Universität Bayreuth.

Der Sonderforschungsbereich befaßt sich – unter Beteiligung von zwei Projekten der Universität Bayreuth – mit der Wachstumskontrolle von Lymphozyten bei AIDS und Tumoren des blutbildenden Systems. Aktivierung, Proliferation und Eliminierung von lymphatischen Zellen sind in einem fein abgestimmten Gleichgewicht. Der Sonderforschungsbereich zielt darauf, grundlegende Mechanismen der erworbenen Immundefizienz, der normalen Aktivierung von T-Zellen und der malignen Transformation von Lymphozyten zu untersuchen; er beschränkt sich darauf, pathogenetisch relevante Grundlagen zu erarbeiten und ist auf Fragen fokussiert, bei denen sich lymphozytäre Wachstumsstimulation und die retrovirusbedingte Immundefizienz berühren. Lymphozytenaktivierungen und Zelldestruktion folgen weitgehend gleichen Signalketten; entsprechend gilt ein Schwerpunkt der Analyse intrazellulärer Signalübertragung in T-Zellen und dem Einfluß von viralen Proteinen auf diese Prozese.

Start of promotion: 1996
Number of projects: 15 first funding period
Participating institutions: 20 second funding period
Pathologisch-Anatomisches Institut, Dermatologische Klinik, Abteilung für Klinische Immunologie und Rheumatologie der Medizinischen Klinik III, Klinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Lehrstuhl für Genetik, Pathologisches Institut der Universität Würzburg, Lehrstuhl für Biopolymere der Universität Bayreuth.

The research center concerns on growth control of lymphocytes in AIDS or tumors of the hematopoietic system - including two projects from the university of Bayreuth. Activation, proliferation, and elimination of lymphatic cells are in a fine adjusted equilibrium. The research center aims to investigate basic mechanisms of acquired immune deficiency, of normal activation of T-cells and of malign transformation of lymphocytes. Ir restricts itself in a way to elaborate solely pathogenetically relevant basics and focusses on questions, where lymphocytic stimulation of proliferation meets retrovirally caused immune deficiency. Lymphozyte activation and cell destruction follow extensively the same signal transduction pathways. Thus, one focus is on the analysis of intracellular signal transduction in T-cellsn and the influence of viral proteins on these processes.

# Sonderforschungsbereich 473: Schaltvorgänge der Transkription

## DFG Project Center Grant 473: Switch Processes of Transcription

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. Wolfgang Hillen**
**Naturwissenschaftliche Fakultät II, Lehrstuhl für Mikrobiologie**
**Staudtstraße 5, D-91058 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-8081**
**Fax: ++499131/85-8082**

**SFB-Sekretariat / Secretary:**
**Frau Prell**
**Naturwissenschaftliche Fakultät, Lehrstuhl für Mikrobiologie**
**Staudtstraße 8, D-91058 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-8588**
**Fax: ++499131/85-8082**

Beginn der Förderung: 1997
Anzahl der Teilprojekte: 13
Beteiligte Fachrichtungen:
Naturwissenschaftliche Fakultät II: Institut für Mikrobiologie, Biochemie und Genetik, Lehrstuhl Botanik II, Lehrstuhl für Physikalische Chemie I; Medizinische Fakultät: Institut für Klinische und Molekulare Virologie; Institut für Experimentelle Medizin.

Thema des Sonderforschungsbereiches sind Regelmechanismen, die den genetischen Informationsspeicher der Zelle nutzen und eine angemessene Reaktion auf Reize aus der Umwelt einleiten. Die Forschungen konzentrieren sich auf die Trankription, den ersten Schritt der Genexpression und innerhalb dieses Bereiches auf die molekularen Grundlagen unterschiedlichster Regulationsvorgänge. Derartige Schaltvorgänge sollen für eine breite Vielfalt von Organismen in ihren Ähnlichkeiten analysiert und verstanden werden. Ziel ist es, aktive Regulatorproteine für die Transkription wichtiger biologischer Funktionen zu identifizieren, ihre Schalterfunktion im biologischen System zu beschreiben und diese strukturell und dynamisch zu verstehen. Einer der drei Projektbereiche befaßt sich mit dem molekularen Aufbau von Regulatorsubstanzen, ihren Funktionen im Gesamtsystem und den Prozessen, die sie durchlaufen; der zweite Bereich untersucht Wechselwirkungen zwischen Regulatormolekülen, DNA und anderen Proteinen; im dritten Projektbereich geht es vorwiegend um weiterreichende Signalketten, die den Transkriptionsfaktoren Reize von inner- und außerhalb der Zelle vermitteln.

Start of promotion: 1997
Number of projects: 13
Participating institutions:
Naturwissenschaftliche Fakultät II: Institut für Mikrobiologie, Biochemie und Genetik, Lehrstuhl Botanik II, Lehrstuhl für Physikalische Chemie I; Medizinische Fakultät: Institut für Klinische und Molekulare Virologie; Institut für Experimentelle Medizin.

Topic of the research center are the regulatory mechanisms which use the genetic information capacity and induce an appropriate reaction towards environmental stimuli. The resrach activities concentrate on transcription as the first step of gene expression and within this field on the molecular basics of different regulation events. Such switch operations are to be analyzed and understood for a broad variety of organisms in terms of theri similarities. The aim is to identify active regulator proteins of transcription of important biological funktions, to describe their switching functions in the biological system, and to understand them in their structural and dynamic fashion. One of he three project areas concerns about the molecular architecture of regulator compounds, their functions in the entire system, and corresponding processes. The second area investigates the reciprocal relations between regulator molecules, DNA, and other proteins. The third project part concerns predominately about more far reaching signal chains which mediate intra- and extracellular stimuli to transcription factors.

# Sonderforschungsbereich 539: Glaukome einschließlich Pseudoexfoliations-Syndrom

## DFG Project Center Grant 539: Glaucomas Including Pseudoexfolation Syndrome

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. Gottfried O. H. Naumann**
**Augenklinik mit Poliklinik der Universität**
**Schwabachanlage 6, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-34477**
**Fax: ++499131/85-36435**

**SFB-Sekretariat / Secretary:**
**Prof. Dr. M. Korth**
**Augenklinik mit Poliklinik der Universität**
**Schwabachanlage 6, 91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-34595**
**Fax: ++499131/85-36401**

Beginn der Förderung: 1997
Anzahl der Teilprojekte: 9
Beteiligte Einrichtungen:
Augenklinik mit Poliklinik, Anatomisches Institut, Institut für Biochemie, Institut für Experimentelle Medizin (Bindegewebsforschung), Institut für Medizininformatik. Biometrie und Epidemiologie; Universitäts-Augenklinik Jena.

Der Schwerpunkt des Sonderforschungsbereiches liegt auf der Erforschung der Pathogene chronischer Glaukome. Hier kommt es aufgrund der zeitlichen Diskreptanz zwischen okulärer Hypertension, morphologisch nachweisbarer Schädigung sowie dem Auftreten erster Funktionsausfälle heute noch zu Unsicherheiten in der Diagnostik und daher häufig zu inadäquaten therapeutischen Maßnahmen. Abhilfe soll ein besseres Verständnis der Entstehung und des Verlaufs von Glaukomen schaffen, das in der Zusammenarbeit grundlagenwissenschaftlicher Fachrichtungen der Medizin mit augenheilkundlichen Forschungsansätzen und Biometrie erarbeitet werden soll. Folgende Forschungsprogramme sind vorgesehen: Entwicklung von Methoden zur Messung von Sehnervenschäden und funktionellen Ausfällen; Analyse von Rezeptormechanismen, die bei einer Degeneration retinaler Ganglienzellen eine Rolle spielen; Untersuchung der morphologischen Grundlagen der intraokularen Druckregulation und der mikrozirkulatorischen Vorgänge in normalen und glaukomatösen Augen sowie der systemischen Einflüsse auf die Entstehung und den Verlauf bestimmter Glaukomerkrankungen. Das Pseudoexfoliations-Syndrom wurde erstmals 1992 in der Erlanger Augenklinik als generalisierter Prozeß des Zwischengewebes beschrieben, obwohl seine Veränderungen im Auge seit langem bekannt sind.

Start of promotion: 1997
Number of projects: 9
Participating institutions:
Augenklinik mit Poliklinik, Anatomisches Institut, Institut für Biochemie, Institut für Experimentelle Medizin (Bindegewebsforschung), Institut für Medizininformatik. Biometrie und Epidemiologie; Universitäts-Augenklinik Jena.

The focus of the research center is research of pathogenesis of chronic glaucomas. Up to now diagnostic uncertanties and thereby inappropriate therapeutic step are caused by temporal discrepancies between ocular hypertension, morphological damage, and occurrence of initial loss of functions. Corrective measures should provide a better understanding of the origin and course of glaucomas should provide corrective measures. These are to be obtained in cooperation of basic science oriented branches of medicine with ophthalmologic research plans. The following research programs are considered: Development of methods for the measurements of optic nerve damages and functional drop outs; analysis of receptor mechanisms which play a role in the degeneration of retinal ganglion cells; investigation of moprphological basics of the intraocular pressure regulation and the microcircular events in normal and glaucomatous eyes as well as of the systemic influences on the origin and course of certain glaucoma diseases. The pseudoexfoliation syndrome was first to be described in the eye hospital of Erlangen in 1992 as a generalized process of the intermediate tissue, though its changes in the eye are long known.

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

## DFG Project Center Grant 603: Model-Based Analysis and Visualization of Complex Sceneries and Sensory Data

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr.-Ing. Heinrich Niemann**
**Technische Fakultät, Lehrstuhl für Mustererkennung**
**Martensstraße 3, D-91058 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-27775**
**Fax: ++499131/30 3811**

**SFB-Sekretariat / Secretary:**
**Frau C. Kardag**
**Technische Fakultät, Lehrstuhl für Mustererkennung**
**Martensstraße 3, D-91058 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-27270**
**Fax: ++499131/303811**

Anzahl der Teilprojekte: 12
Beginn der Förderung: 1998
Beteiligte Einrichtungen und Lehrstühle:
Technische Fakultät: Lehrstuhl für Mustererkennung, Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung, Lehrstuhl für Nachrichtentechnik I, Lehrstuhl für Fertigungstechnologie, Lehrstuhl für Strömungsmechanik; Naturwissenschaftliche Fakultät I: Lehrstuhl für Optik; Medizinische Fakultät: Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenkranke.

Der Sonderforschungsbereich strebt eine einheitliche und praktisch erprobte Methodik für Analyse und Entwurf von informationsverarbeitenden Systemen an, die Bilder, Sensordaten und Szenenbeschreibungen von realistischer Komplexität interpretieren und visualisieren. Dazu werden Anwendungsbeispiele aus Medizin und Technik exemplarisch aufgegriffen. An Systeme, die reale Objekte und Beziehungen zwischen Objekten in allen wichtigen Details selbständig erkennen, analysieren, auf ein dreidimensionales Modell abbilden, in der Bewegung verfolgen oder als Maßstab für eine Simulation verwenden sollen, sind hohe Anforderungen zu stellen. Innovative Lösungen der damit verbundenen Probleme sollen für Bildverarbeitung und Computergraphik gleichermaßen anwendbar sein. Kernthemen des langfristigen Forschungsprogramms sind modellbasierte Ansätze, Optimierungsverfahren, Auflösungshierarchien und Fusion von Sensordaten. In den drei Projektbereichen werden Modelle für zeitinvariante 3D-Oberflächen, für zeitveränderliche 3D-Oberflächen und für Volumina und höherdimensionale Strukturen untersucht.

Start of promotion: 1998
Number of projects: 11
Participating institutions:
Technische Fakultät: Lehrstuhl für Mustererkennung, Lehrstuhl für Graphische Datenverarbeitung, Lehrstuhl für Nachrichtentechnik I, Lehrstuhl für Fertigungstechnologie, Lehrstuhl für Strömungsmechanik; Naturwissenschaftliche Fakultät I: Lehrstuhl für Optik; Medizinische Fakultät: Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie, Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenkranke.

This research center aims to reach an uniform an practically approved methodology for analysis and design of informartion processing systems which interprets and visualizes pictures, sensor data, and scene description of realistic complexity. Application examples will be taken from medicine and technique. Requirements are high to systems which autonomously recognize, analyze, and three dimensionally depict, follow in motion or use as a simulation measure real objects and relations between objects in all relevant details. Innovative solutions of corresponding problems should be applicable for image analysis and computer graphics. Major topics of long lasting research programs are model based projects, optimization procedures, resolution hierachies and fusion of sensor data.Models for time invariant 3D-surfaces, for time variable 3D-surfaces, and for volumes and structurs of higher dimension will be investigated in alle three project fields.

# Klinische Forschergruppe der DFG: Molekulare Regulationsmechanismen in glomerulären Zellen der Niere

## DFG Clinical Research Group: Molecular Regulatory Mechanisms in Glomerular Cells of the Kidney

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. R. Bernd Sterzel**
**Medizinische Klinik IV**
**Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-39002**
**Fax: ++499131/85-39209**

**SFB-Sekretariat / Secretary:**
**Andrea Scotti**
**Medizinische Klinik IV**
**Loschgestraße 8, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-39200, ++499131/85-39202**

Beginn der Förderung: 1993
Anzahl der Teilprojekte: 6

In den Teilprojekten der klinischen Forschergruppe stehen Fragen zur Pathogenese von akuten und chronischen Nierenerkrankungen im Mittelpunkt. Die zell- und molekularbiologische Forschung dient der Aufklärung von Mechanismen, die das Gleichgewicht zwischen Wachstum und Verlust von glomerulären Zellen aufrechterhalten bzw. im Rahmen von Entzündungsreaktionen transient oder andauernd verändern. Das Ziel der Arbeiten ist es, rationale pharmakologisch oder molekularbiologisch orientierte Ansätze für die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen bei Patienten mit entzündlichen Nierenerkrankungen zu erarbeiten. In den sechs Teilprojekten der klinischen Forschergruppe werden molekulare Mechanismen der Zellproliferation, Wachstumshemmung und Apoptose bzw. Nekrose der glomerulären Zellen untersucht. Derzeit wird ein Folge-SFB zum Thema Nierenschäden: Pathogenese und regenerative Mechanismen bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft beantragt.

Start of promotion: 1993
Number of projects: 6

In the center of the projects are questions concerning pathogenesis of acute and chronic kidney diseases. The cell and molecular biological research serves to clarify mechanisms which maintain the balance between proliferation and loss of glomerular cells and change transiently or permanently in inflammation reactions. The aim is to work out rational pharmacological or molecular biological approaches for the development of diagnostic and therapeutic procedures for patients with inflammatory kidney diseases. The six projects of the clinical research group investigate molecular mechanisms of cell proliferation, growth inhibition, apoptosis and necrosis of glomerular cells, respectively. A research center grant application entitled: "Kidney damage: pathogenesis and regenerative mechanisms" is currently under preparation for the the Deutsche Forschungsgemeinschaft.

# Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)

## Interdisciplinary Center for Clinical Research

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. med. Dr. h. c. Joachim R. Kalden**
**Medizinische Klinik III mit Poliklinik,**
**Institut für Klinische Immunologie**
**Krankenhausstraße 12, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-33418, Fax: ++499131/85-34770**
**Stellvertretender Sprecher:**
**Prof. Dr. med. Martin Röllinghoff**
**Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene**
**Wasserturmstraße 3/5, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22551, Fax: ++499131/85-22573**

**IZKF-Sekretariat / Secretary:**
**Dr. Gert Landauer**
**Katholischer Kirchenplatz 9, 91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-35902**
**Fax: ++499131/85-35903**

Fördervolumen: 13.122.479 DM
Erste Förderperiode: 01.10.1996 bis 30.09.1999
Anzahl der Teilprojekte: 32
Anzahl der beteiligten Wissenschaftler: etwa 100

Das Leitthema des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung *Genese, Diagnostik und Therapie von Entzündungsprozessen* hat sich aus Vorleistungen der Medizinischen Fakultät entwickelt. Die gewählten Forschungsschwerpunkte (A) Mikrobielle Erreger und entzündliche Erkrankungen, (B) Akute und chronische Entzündungsprozesse des Gefäßsystems und (C) Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen repräsentieren dabei nicht nur bestehende Strukturen von klinischen Instituten und Abteilungen, sondern sie orientieren sich an den bereits vorhandenen transparent etablierten drittmittelfinanzierten Forschungseinrichungen. In dem fachübergreifenden Gesamtthema komplettieren die gewählten Schwerpunkte bereits bestehende Forschungsaktivitäten. Mit der Etablierung des Interdisziplinären Zentrums für Klinische Forschung soll ein verstärkter interdisziplinärer Beitrag zum Gesamtkonzept einer intensivierten klinischen Forschung zum Leitthema "Entzündung" geleistet werden. Am Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung beteiligen sich derzeit zehn Kliniken (Medizinische Kliniken I, II, III und IV, Chirurgische Klinik, Klinik für Anästhesiologie, Klinik für Kinder und Jugendliche, Klinik für Strahlentherapie, Augenklinik, Neurologische Klinik) sowie sieben Institute (Institut für Anatomie II, Institut für Klinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, Pathologisch-Anatomisches Institut, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Institut für Klinische und Molekulare Virologie, Institut für Experimentelle Medizin I (Bindegewebsforschung), Abteilung für Orthopädische Rheumatologie an der Orthopädischen Universitätsklinik).
Schwerpunkt A *Mikrobielle Erreger und entzündliche Erkrankungen* konzentriert sich auf eine Analyse von Mechanismen, die zu einer Borrelien-Arthritis führen beziehungsweise eine Neuroborreliose induzieren. Studiert werden T-Zell-Subpopulationen, besonders die Involvierung von TH1- und TH2-CD4+-Zellen, wobei fortführend durch eine HLA-Genotypisierung überprüft wird, inwieweit die Manifestation der Lyme-Arthritis immungenetisch determiniert ist. Ausgehend von neu erarbeiteten pathogenetischen Erkenntnissen sollen neue diagnostische und therapeutische Ansätze entwickelt werden. Schwerpunkt B *Akute und chronische Entzündungsprozesse des Gefäßsystems* konzentriert sich auf akute und chronische Entzündungsprozesse des Gefäßsystems, wobei zum einen hinterfragt wird, inwieweit die Infektion von Endothel- und glatten Muskelzellen mit Cytomegalovirus von pathogenetischer Relevanz für die Entwicklung entzündlich-proliferativer Gefäßerkrankungen ist. Basierend auf Forschungsergebnissen aus den Schwerpunkten A und B steht im wissenschaftlichen Interesse des Schwerpunktes C *Therapieforschung bei entzündlichen Erkrankungen* die Entwicklung neuer Therapieprinzipien bei chronisch-entzündlichen Krankheitsentitäten und Autoimmunopathien. Dabei liegt der derzeitige Schwerpunkt der geplanten Forschungsaktivitäten in der Entwicklung neuer Therapieansätze bei der rheumatoiden Arthritis unter Einsatz gentechnologischer Verfahren. Das derzeitige wissenschaftliche Programm ist nicht für die Laufzeit des Zentrums festgeschrieben; vielmehr soll das Zentrum mit einer eigenen Dynamik jederzeit aktuelle thematikrelevante Forschungsansätze aufnehmen können. Im Jahr 1998 werden zwei Nachwuchsgruppen mit den Forschungsschwerpunkten *Zelluläre Inter aktionen mit Basalmembranen bei Entzündungsprozessen* sowie *Chemokine und Chemokinrezeptoren bei Infektionserkrankungen* ihre Arbeit aufnehmen.
Anfang 1998 wurden vier Vorhaben aus dem Rheumaforschungs-Verbund in das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische

Forschung eingegliedert. Alle vier Teilprojekte haben die Erforschung der molekularen und zellulären Prozesse der Knorpeldegeneration und -regeneration des Knorpels bei degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrose) zum Inhalt. Damit wird das Ziel verfolgt, die Grundlagen für neue Diagnose- und Therapieverfahren zu entwickeln. Anstelle eines ausgeschiedenene Teilprojekts wurde ein Projekt über die Charakterisierung Arthrose-assoziierter Chondrozytengene mit Hilfe der *Differential Display* Methode aufgenommen (RH 4, Pathologisches Institut). Des weiteren wird im Teilprojekt RH 2 (Medizinische Klinik III) der Einfluß von Druck- und Dehnungskräften auf den Metabolismus von Knorpelzellen, insbesondere die Expression von Matrixmetallproteasen und die Rolle von Integrinen als Mechanorezeptoren *in vitro* analysiert. Parallel dazu wird im Teilvorhaben RH 1 (Lehrstuhl für Orthopädie) der Einfluß von mechanischer Druckbelastung auf die Synthese von Knorpelkollagenen und Proteoglykanen in Stanzzylindern von gesundem und arthrotisch degeneriertem Gelenkknorpel untersucht. Mit dem Teilvorhaben RH 3 (Institut für Experimentelle Medizin I [Bindegewebsforschung]) wird versucht, in einem Arthrosetiermodell die Regeneration des Gelenkknorpels durch gentherapeutische Applikation von chondrogenen Faktoren wie BMP-2 und Typ-II-Kollagen-stimulierenden Faktoren wie SOX-9 zu induzieren.

Grant volume: 13.122.479 DM
First phase of granting: 01.10.1996 to 30.09.1999
Number of projects: 32
Number of scientists involved: approx. 100

The major topic of the Interdisciplinary Center for Clinical research *Genesis, Diagnostics and Therapy of Immflammation Processes* has been evolved from prior works of the Medical Faculty. The chosen research foci (A) microbial agents and inflammatory diseases, (B) acute and chronic inflammation proceses of the vascular system, and (C) therapy research on inflammatory diseases represent existing structurs of clinical institutes and departments. They orientate on already existing extramural funded research institutions as well. In the interdisciplinary entire theme these chosen foci complete already existing research activities. The establishment of the Interdisciplinary Center for Clinical Research aims to contribute to an entire concept of a intensified clinical research on the topic "inflammation"in an forced and interdisciplinary manner. ten clinics (Internal Medical Clinics I, II, III, and IV, Department for Surgery, Department for Anaesthesiology, Department for Children and Adolescents, Department for Radiation Therapy, Eye Clinic, Clinic for Neurology) and seven institutes (Institute for Anatomy II, Institute for Clinical Microbiology, Immunology, and Hygienics, Institute for Pathology and Anatomy, Institute for Pharmakology and Toxikology, Institute for Clinical and Molecular Virology, Institute for Experimental Medicine I (Connective Tissue Research), Department for Orthopaedic Rheumatology at the Orthopaedic Clinic) currently participate on the Interdisciplinary Center for Clinical Research.
Focus A *Microbial Agents and inflammatory diseases* concentrates on the analysis of mechanisms which induce *Borrelia* arthritis and neuroborreliosis, respectively . Under study are T-cell subpopulations, especially the involvement of TH1- and TH2-CD4+ cells. Inasmuch the manifestation of Lyme arthritis is genetically determined, will be confirmed by HLA-genotyping. Starting from innovative pathogenetic knowledge novel diagnostic and therapeutic strategies are to be developed.
Focus B *Acute and Chronic Inflammation Processes of the Vascular System* conzentrates on acute and chronic inflammation processes of the vascular system. It will be asked, whether the cytomegalovirus infection of endothelial and smooth muscle cells is of pathogenetic relevance for the development of inflammatory proliferative vascular diseases.
Based on research results from foci A and B in the center of the scientific interest of focus C *Therapy Research on Inflammatory Diseases* is the development of novel therapy principles for chronic inflammatory disease entities and autoimmunopathies. The current focus of the planned research activities is on the development of novel therapy strategies for rheumatoid arthritis by means of gene technological techniques. The current scientific program is not limited to the duration of the center. Rather, the center with its inborn dynamics should be in a position to accept innovative relevant research strategies. In 1998 two young investigator groups with the research foci *Cellular Interactions with Basal Membrans in Inflammation Processes* and *Chemokines and Chemokine Receptors in Infectious Diseases* will start their work.
Four projects from the Research League on Rheumatics were incorporated into the Interdisciplinary Center for Clinical Research at the beginning of 1998. Topics of these four projects include the research of molecular and cellular processes of degeneration and regeneration of cartilage in degenerative joint diseases(arthrosis). The aim is to develop the basics for novel diagnostic and therapeutic methods. A project on the characterization of arthrosis-associated chondrocyt genes by means of the differential display methodology (RH 4, Institute for Pathology and Anatomy) has been included instead another project which left the center. Project RH2 (Internal Medical Department III) analyses the influence of pressure- and strechting forces on the metabolism of cartilage cells with special emphasis on the expression of matrix metalloproteases and the role of integrins as mechanoreceptors *in vitro*. In parallel, project RH 1 (Orthopaedic Clinic) investigates the influence of mechanical pressure load on the synthesis of cartilage collagenases and proteoglykans in stamp cyclinders of healthy and arthrotic degenerated cartilage. Project RH 3 (Institute for Experimental Medicine I [Connective Tissue Research]) tries to induce the regeneration of cartilage by gene therapeutical application of chondrogenic factors like BMP-2 and type-II-collagene-stimulating factors like SOX-2 using an arthrosis animal model.

# Graduiertenkolleg: Immunologische Mechanismen bei Infektion, Entzündung und Autoimmunität

## Graduate Course: Immunlogical Mechanisms in Infection, Inflammation, and Autoimmunity

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. Klaus von der Mark**
**Institut für Experimentelle Medizin (Bindegewebsforschung)**
**Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-29100**
**Fax: ++499131/85-26341**

Beginn der Förderung: 1990

Das Kolleg ist für Mediziner und Naturwissenschaftler geschaffen worden. Es arbeitet eng mit dem gleichnamigen Sonderforschungsbereich zusammen und ist an Instituten und Kliniken der Medizinischen Fakultät angesiedelt. Die Thematik spannt sich von der Analyse zellulärer und humoraler immunologischer Interaktionen bei mikrobiell ausgelösten Krankheiten über die Analyse von Faktoren, die im Rahmen der Entzündungsreaktion bei den Interaktionen von inflammatorischen Zellen mit ortsständigen Zellen eine Rolle spielen, bis hin zu Studien, die zum Ziel haben, autoaggressiv gewebsdestruierende Mechanismen auf zellulär-klonaler Ebene zu untersuchen und potentielle Autoantigene zu identifizieren und zu klonieren.

Start of promotion: 1990

The Graduate Course has been created for physicians and scientists. It cooperates closely with the homonymous research center and is established in institutes and clinics of the medical faculty. Topics span from analysis of cellular and humoral immunological interactions in microbial caused diseases to the analysis of factors which play a role in inflammation reaction in interactions of inflammatory cells with localized cells to studies which aims analyze autoaggressive tissue destructive mechanisms on the cellular clonal level and to identify and clone potential autoantigens.

# Graduiertenkolleg: Pathobiologie der Schmerzentstehung, Schmerzverarbeitung und Schmerzbekämpfung

## Graduate Course: Pathology of Pain (Its Inception, Coping Strategies, and Combatting Pain)

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. Kay Brune**
**Institut für Experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie**
**Universitätsstraße 22, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22292, Fax: ++499131/2026119**
**Prof. Dr. Hermann Otto Handwerker**
**Institut für Physiologie und Experimentelle Pathophysiologie**
**Universitätsstraße 17, D-91054 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-22400, Fax: ++499131/85-22497**

Beginn der Förderung: 1992

Das Graduiertenkolleg ist für Mediziner und Naturwissenschaftler gedacht. Die Thematik spannt sich von der molekularen Analyse neuronaler Membranprozesse an Nozizeptoren, die Verarbeitung nozizeptiver Informationen im Zentralnervensystem, die Visualisierung schmerzkorrelierter Nervenzellaktivitäten im Gehirn mit Hilfe moderner bildgebender Verfahren bis hin zur Analyse der Ursachen neuropathischer Schmerzen und zur pharmakokinetisch begleiteten Schmerztherapie beim Krebskranken.

Start of promotion: 1992

The Graduate Course is thought for physicians and scientists. The topics span from molecular analysis of neuronal membrane processes on nociceptors processing of of nociceptor information in the central nerve system by means of modern imaging techniques to the analysis of causes of neuropathic pain and pharmacokinetic concomitant pain therapy in cancer patients.

# Graduiertenkolleg: Kontrolle der Transkription – Vielfalt der Strategien bei Bakterien und Eukaryonten

## Graduate Course; Transcription Control – Various Strategies for Dealing with Bacterium and Eucaryote

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. Georg Fey**
**Institut für Mikrobiologie, Biochemie und Genetikl der Universität**
**Staudtastraße 5, D-91058 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-8493**
**Fax: ++499131/85-8526**

Beginn der Förderung: 1992

Der Themenkreis dieses Kollegs, welches für Diplombiologen mit Studienabschluß im Fächerschwerpunkt Molekularbiologie eingerichtet wurde, beinhaltet einen Kernbereich der aktuellen Mikrobiologie und Zellbiologie. Es wird darin untersucht, in welcher Weise die RNA-Synthese durch Transkriptionsfaktoren und deren Wechselwirkungen mit der kodierenden DNA gesteuert wird; weiterhin steht die Prozessierung der primären Transkripte durch *Splicing*, Polyadenylierung und intrazellulären Transport im Interesse der Projekte. Dabei ist es das Ziel, die Promovierenden über die Grenzen der eigenen Vorhaben hinaus mit der Vielfalt der biologischen Systeme vertraut zu machen. So erstreckt sich das Programm auf bakterielle Transkriptionsmodelle, Genexpression bei Pflanzen-Bakterien-Symbiose, *Enhancer*-Analyse bei Herpesviren und onkogenen Papillomaviren, RNA-Prozessierung bei Immundefizienzviren und beim menschlichen Zytomegalievirus, Kontrolle der Gene für die Membranbiogenese in Hefe und für die Synthese von Zytokinen sowie Kontrolle der Genexpression in leukämischen Blasten des Menschen durch Translokation-aktivierte Onkogene.

Start of promotion: 1992

This Graduate Course was founded for biologists with a diploma degree in microbiology. It focusses on a central topic of microbiology and cell biology. It will be analyzed how RNA synthesis is driven by transcription factors and their interactions with coding DNA. The processing of primary transcripts by splicing, polyadenylation, and intracellular transport is of interest as well. It it a goal that doctoral students meet the multiplicity of biological systems beyond their own projects. Thus, programs include bacterial transcription models, gene expression in plant expression symbiosis, enhancer analysis in herpes viruses and oncogenic papilloma viruses, RNA processing in immunodeficiency viruses and human cytomegaloviruses, gene control for membrane biogenesis in yeast, and gene control for synthesis of cytokines, as well as control of gene expression in leukemic blasts of human beings by translocation-activated oncogenes.

# Graduiertenkolleg: Dreidimensionale Bildanalyse und -synthese

## Graduate Course: Three Dimensional Image Analysis and Synthesis

Sprecher / Speaker:
**Prof. Dr. Bernd Girod**
**Institut für Elektrotechnik, Lehrstuhl für Nachrichtentechnik I**
**Cauerstraße 7, D-91058 Erlangen**
**Tel.: ++499131/85-7101**
**Fax: ++499131/85-8849**

Beginn der Förderung: 1996

Das Graduiertenkolleg umfaßt ein interdisziplinäres Forschungs- und Studienprogramm, dessen Schwerpunkte die Probleme der 3D-Bildgebung, der Bildanalyse und -synthese sowie ausgewählter Anwendungen in Medizin und Technik bilden. An ihm beteiligen sich Fachvertreter aus fünf Studieneinrichtungen von drei Fakultäten. Bedingt durch Themen und Arbeitsgebiete ergeben sich vielfältige Querbezüge, die sich bereits jetzt in fruchtbaren Kooperationen niederschlagen und die im Graduiertenkolleg verstärkt werden sollen.

Start of promotion: 1996

The Graduate Course comprises an interdisciplinary research and study program whose foci are problems of 3D-imaging, image analysis and synthesis as well as selected applications in medicine and technique. Participants come from five institutions and three faculties. Due to topics and research areas there are manifold interrelationships which resulted in fertile collaborations and which should be strengthened in the Graduate Course.

Stand der PDF-Version: 22.04.2008

Herausgeber/Publisher: Medizinische Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Redaktion/Editor: Dr. Esther Schnetz
Geschäftsführerin der Medizinischen Fakultät
Östliche Stadtmauerstraße 30a, 91054 Erlangen
Tel.: 09131-8529381, Fax: 09131-8522224
E-Mail: esther.schnetz@zuv.uni-erlangen.de

Satz/Setting: Sebastian Beck
cybeck publishing
Tel.: 09131-89 89 39, Fax: 09131-89 89 38
E-Mail: info@cybeck.de