

# FORSCHUNGSATLAS

MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER  
RUHR-UNIVERSITÄT BOCHUM

**Institut für Anatomie**

- 1. Abt. für Anatomie und Molekulare Embryologie 8
- 2. Abt. für Cytologie 9
- 3. Abt. f. Neuroanatomie und Molekulare Hirnforschung 11

**Institut für Physiologie**

- 4. Abt. für Neurophysiologie 13
- 5. Abt. für Systemische Neurowissenschaften 15
- 6. Abt. für Systemphysiologie (ehemals: Kardiovaskuläre Physiologie) 16
- 7. Abt. für Zelluläre Physiologie 18

**Institut für Biochemie und Pathobiochemie**

- 8. Abt. für Biochemie der Mikroorganismen 19
- 9. Abt. für Biochemie Neurodegenerativer Erkrankungen 20
- 10. Abt. für Molekulare Zellbiologie 21
- 11. Abt. für Systembiochemie 22
- 12. Abt. für Zellbiochemie 23

**Institut für Hygiene und Mikrobiologie**

- 13. Abt. für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin 24
- 14. Abt. für Medizinische Mikrobiologie 25
- 15. Abt. für Molekulare und Medizinische Virologie 26

**Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie & Medizinische Ethik und Geschichte der Medizin**

- 16. Abt. für Medizinische Ethik und Geschichte der Medizin 28
- 17. Abt. für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie 30

**Institut für Biomedizinische Methoden**

- 18. Abt. für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie 31

**Institut für Pharmakologie und Toxikologie**

- 19. Abt. für Klinische Pharmakologie 32
- 20. Abt. für Pharmakologie und Toxikologie 33

**Abteilungen ohne Zuordnung zu einem Institut**

21. Abt. für Allgemeinmedizin	34
22. Abt. für Experimentelle Pneumologie	35
23. Abt. für Humangenetik	36
24. Medizinisches Proteom-Center	38
25. Abt. für Molekulare Gastroenterologische Onkologie	40
26. Zentrum für Medizinische Lehre (ZML)	42

**KLINISCH-THEORETISCHE ABTEILUNGEN AN DEN KLINIKEN**

<b>27. Institut für Pathologie</b>	44
27a Allgemeine, insbesondere Experimentelle Pathologie	45
<b>28. Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV (IPA)</b>	46

**BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum**

1. Klinik für Anästhesiologie, Intensiv- und Palliativmedizin	49
2. Abt. für Schmerzmedizin	51
3. Chirurgische Klinik und Poliklinik	53
4. Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie	54
5. Medizinische Klinik I, Gastroenterologie und Hepatologie	56
6. Medizinische Klinik I, Allgemeine Innere Medizin	58
7. Medizinische Klinik II, Kardiologie und Angiologie	60
8. Medizinische Klinik III, Pneumologie, Allergologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin	61
9. Neurologische Klinik und Poliklinik	63
10. Klinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte	65
11. Institut für Radiologische Diagnostik, Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin	67

**Herz- und Diabeteszentrum NRW Bad Oeynhausen**

12. Institut für Anästhesiologie und Schmerzmedizin	68
13. Kinderherzzentrum und Zentrum für angeborene Herzfehler	70
14. Diabeteszentrum	71
15. Klinik für Kardiologie	72
16. Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin	73
17. Institut für Radiologie, Nuklearmedizin und Molekulare Bildgebung	74
18. Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie	76

**St. Josef-Hospital Bochum**

19. Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin	78
20. Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie	80
21. Klinik für Dermatologie, Venerologie u. Allergologie	82
22. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	84
23. Medizinische Klinik I, Allgemeine Innere Medizin	86
24. Medizinische Klinik II, Kardiologie	88

	Seite
25. Klinik für Neurologie	90
26. Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie	92
27. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin	94
<b>Knappschafts Krankenhaus Bochum</b>	
28. Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie	96
29. Klinik für Augenheilkunde	98
30. Chirurgische Klinik	100
31. Medizinische Klinik	102
32. Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie	104
33. Neurochirurgische Klinik	105
34. Neurologische Klinik	107
35. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin	109
<b>LWL-Kliniken Bochum und Hamm</b>	
36. Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin	111
37. Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie	113
38. Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik	115
<b>Marien Hospital Herne</b>	
39. Klinik für Altersmedizin und Frührehabilitation	116
40. Klinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin, Schmerz- und Palliativmedizin	118
41. Chirurgische Klinik	120
42. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	122
43. Klinik für Kinderchirurgie	124
44. Medizinische Klinik I, Innere Medizin	125
45. Medizinische Klinik II, Kardiologie und Angiologie	127
46. Medizinische Klinik III, Hämatologie/Onkologie	128

	Seite
47. Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin	130
48. Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie	132
49. Klinik für Urologie	134
<b>St. Elisabeth-Hospital Bochum</b>	
50. Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie	135
<b>Johannes-Wesling-Klinikum Minden</b>	
51. Institut für Anästhesiologie, Intensiv- und Notfallmedizin	137
52. Augenklinik	138
53. Klinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie	139
54. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	141
55. Klinik für Geriatrie	143
56. Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	144
57. Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin	145
58. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	147
59. Klinik für Neurologie	149
60. Institut für Diagnostische Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin	150
<b>Krankenhaus Lübbecke-Rahden</b>	
61. Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie	151
<b>Auguste-Viktoria-Klinik Bad Oeynhausen</b>	
62. Klinik für Allgemeine Orthopädie, Rheuma-Orthopädie und Endoprothetik	153
<b>Klinikum Herford</b>	
63. Klinik für Anästhesiologie, op. Intensivmedizin, Rettungsmedizin, Schmerztherapie	155
64. Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Thoraxchirurgie, Proktologie	156
65. Klinik für Urologie	158

INSTITUTE UND ABTEILUNGEN DER

# **CAMPUS-MEDIZIN**

## ABTEILUNG FÜR ANATOMIE UND MOLEKULARE EMBRYOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. Beate Brand-Saberi

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Entwicklungsbiologie, Zellbiologie, Molekularbiologie
- Mausmodelle, Zebrafische, Mikrochirurgie und in ovo – Elektroporation, Zellkultur, Embryonale Stammzellen, induzierte pluripotente Stammzellen, Embryoid Bodies, Organoide, LSM, TEM, virtuelles Mikroskop, CRISPR/CAS9 Genom Editing, 3D-Printing

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Funktionelle Analyse des bHLH Transkriptionsfaktors Math6
- Funktionelle Analyse des Zinkfinger-Transkriptionsfaktors GGNBP2
- Modellierung menschlicher Myopathien (DMD und LGMD) durch Patienten-iPS-Zellen
- Signalkontrolle der Zellmigration während der Myogenese; CXCR4/SDF1 und HGF/cMet
- Zelluläre Prozesse bei EMT- und MET-Transitionen während der Embryonalentwicklung
- Aktinbindende Moleküle und deren Funktion bei Neurogenese und Myogenese (insbesondere Thymosin  $\beta$ 4, Thymosin beta 15; Gelsolin, Cofilin)
- DNase1, DNase1-like3

### ZUSAMMENFASSUNG:

Derivate des Mesoderms entstehen aus multipotenten Progenitorzellen unter dem Einfluss von Signalmolekülen und Transkriptionsfaktoren. Dabei stellt die Entwicklung der Skelettmuskulatur einen besonderen Fokus dar. Die Abteilung geht Fragen der Zellspezifizierung und Differenzierung auf systemischer und zellulärer Ebene nach. Insbesondere im Embryo umfasst dies auch den Prozess der Zellmigration. Die Muskelregeneration aus Satellitenzellen nutzt teilweise die identischen Abläufe der embryonalen Myogenese und wird von uns zurzeit hauptsächlich an Mausmutanten studiert. Weitere Untersuchungen adressieren die obigen Aspekte spezieübergreifend an Patientenzellen und im Tiermodell. Disease-Modelling für humane Myopathien (LGMD und Duchenne) an induzierten pluripotenten Stammzellen ausgehend von Patientenmaterial.

Die Abteilung ist seit 2011 für den interdisziplinären und forschungsorientierten Masterstudiengang Molecular and Developmental Stem Cell Biology und seit 2015 für den Double Degree mit der Jinan University in Guangzhou federführend zuständig.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Kompetenznetzwerk für Stammzellforschung NRW
- Digital Embryology Consortium
- [https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Digital\\_Embryology\\_Consortium\\_-\\_Information](https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/Digital_Embryology_Consortium_-_Information)
- MERCUR-Projekt Knorpelentwicklung mit Universität Duisburg-Essen (2012-2015)
- Forschungskollaborationen mit der Tongji-Universität und der Fudan-Universität in Shanghai



## ABTEILUNG FÜR CYTOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Carsten Theiss

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Imaging-Techniken: Confocal Laser-Scanning-Microscopy, Confocal Spinning-Disc-Life-Cell-Imaging, Elektronenmikroskopie, Mikroinjektion
- Molekularbiologische Methoden: Isolation und Aufreinigung von genomischer DNA, Plasmid-DNA und RNA, Agarose-Gelelektrophorese, diverse PCR-Techniken, Mutagenese mittels PCR, Klonierungstechniken
- Proteinbiochemische Methoden: Expression von Fusionsproteinen in primären Zellkulturen, Proteinisolation von zytosolischen und membranständigen Proteinen aus unterschiedlichen Zellsystemen und Gewebeproben, Proteinkonzentrationsbestimmung, SDS-PAGE, WesternBlot
- Immunologische Methoden: Immunzytochemie, Immunhistochemie, Immundetektion
- Zellkultur: primäre/sekundäre neuronale und gliale Zellkulturen, organotypische Scheibchenkulturen
- Tiermodelle: Wobbler-Maus, Wistar-Ratten
- Mikrobiologische Methoden: Anzucht von Bakterienkulturen (S1), Transformation von DNA in E.coli

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Wirkungsmechanismen des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und des Steroidhormons Progesteron im zentralen (ZNS) und peripheren (PNS) Nervensystems ist von großer Bedeutung für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Schädigungen des ZNS und PNS. In den vergangenen Jahren konnte unsere Abteilung zeigen, dass die Expression des VEGF- Rezeptors 2 (VEGFR2) und die der Progesteronrezeptoren (PR-A/B und PGRMC1) einer altersabhängigen Regulation unterliegt. Wir vermuten, dass posttranskriptionelle RNA-Interferenzen für diesen Effekt verantwortlich sind. Mit Hilfe eines entsprechenden Profilings konnten wir miRNAs identifizieren, die eine enge Verbindung zu den Rezeptoren aufweisen. Aktuell führen wir funktionelle Studien zu den Wirkungsmechanismen der miRNAs in Purkinje Zellen durch, um die Sensitivität ausgereifter Purkinje Zellen für VEGF und Progesteron positiv zu modulieren. Zusätzlich interessieren wir uns dafür, ob das regenerative Potential beider Stimulantien sich auch die synaptische Plastizität auswirkt, um die Reorganisation des neuronalen Gewebes nachhaltig zu unterstützen.

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine progressive, idiopathische, neurodegenerative Erkrankung, die vor allem Motoneurone betrifft. Die ALS lässt sich in drei Typen gliedern: die sehr seltene und langsam verlaufende juvenile Form der ALS, die mit 5 bis 10% auftretende familiäre Form der ALS (fALS) und die mit zirka 90% häufigste Form, die sogenannte sporadisch auftretende ALS (sALS). Für die Forschung zur sALS verwenden wir das Tiermodell der Wobbler Maus. Charakteristisch für homozygote Wobbler Mäuse ist die Degeneration der Motoneuronen im Rückenmark und im Motorcortex, die mit einer symmetrischen Atrophie der Muskeln des Kopfes, Halses, der Schultern und der Vorderextremitäten einhergeht. Die Vorteile des etablierten Tiermodells der Wobbler Maus für experimentelle Grundlagenstudien zur ALS ermöglichen zelluläre und molekularbiologische Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Mit Hilfe des Tiermodells können somit weitere Erkenntnisse über die Erkrankung gewonnen werden, welche helfen können, die Pathogenese der sporadischen Form der humanen ALS besser zu verstehen.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Einfluss des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) und Progesteron auf die synaptische Plastizität im zentralen (ZNS) und peripheren (PNS) Nervensystem

- Regulation des VEGF- und Progesteronrezeptoren durch miRNAs während der Neurogenese
- Morphologische Modifikation durch VEGF- und Progesteronstimulation im ZNS und PNS
- Relevanz von Metaboliten des Antioxidantien-Systems bei der Entwicklung des Phänotyps der Amyotrophen Lateralsklerose bei der Wobbler-Maus
- Einfluss der differentiellen Expression von relevanten Proteinen auf den Untergang der Motoneurone im Tiermodell der ALS
- Differenzielle Expression von miRNAs im Tiermodell der ALS
- Charakterisierung von Mitochondrien der Wobbler-Maus als potentielle Zielstruktur der sALS
- Neuroprotektive Wirkung von Pharmaka im in-vitro Ischämie-Modell (Kooperation Prof. Weber)

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Prof. Dr. Irenäus Adamietz, Dr. Helmut Bühler – Marien Hospital Herne, Klinik für Strahlentherapie und Radio-Onkologie

Glioblastoma multiforme: Proliferation, Migration und Zellkopplung unter Radio-Therapie  
medizinische Doktorarbeit: Reinhardt Krcek

Prof. Dr. Dr. h.c. Beate Brand-Saberi, Abteilung für Anatomie und Molekulare Embryologie, Medizinische Fakultät, RUB

CXCR4 and SDF1 in the developing peripheral nervous system  
naturwissenschaftliche Doktorarbeit: Daniel Terheyden-Keighley (IGSN, RUB)

Prof. Dr. Martin Brüne, LWL Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Bochum  
Analysen der von Economo Neurone an post mortem Gewebe von Patienten mit Schizophrenien  
medizinische Doktorarbeiten: Martin Krause

Prof. Dr. Dr. h.c. Onur Güntürkün, Fakultät für Psychologie, Abteilung Biopsychologie  
Ontogeny of visual asymmetry in pigeons

naturwissenschaftliche Doktorarbeit: Stephanie Lor (Zweitbetreuung)

Prof. Dr. Stephan Hahn, Abteilung für Molekulare Gastroenterologische Onkologie  
microRNAs und Progesteron- / VEGF-Rezeptoren

medizinische Doktorarbeiten: Frederique Wach, Julian Gehmeyr

PD Dr. Stephanie Joachim, Experimental Eye Research Institute, Universitäts-Augenklinik  
Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer

Identifizierung von RNA Targets in einem Autoimmunen Glaukom Modell

Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan, Abteilung für Neurophysiologie, Medizinische Fakultät, RUB  
Neuronal function and synaptic plasticity

naturwissenschaftliche Doktorarbeit: Pauline Latzer (IGSN, RUB)

Prof. Dr. Katrin Marcus, Dr. Caroline May, Medizinisches Proteomcenter, RUB  
Proteomanalysen neuronaler Systeme

medizinische Doktorarbeiten: Mareike Zwilling, Felix John

Prof. Dr. Uwe Schlegel, Knappschafts-Krankenhaus Bochum-Langendreer, Neurologische Universitätsklinik  
Neurotoxische Effekte der systemischen Gliomtherapie

naturwissenschaftliche Doktorarbeit: Pauline Latzer (IGSN, RUB)

Prof. Dr. Guiscard Seeböhm, Abteilung für Myozelluläre Elektrophysiologie, Universitätsklinikum Münster  
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Herzmuskel

Prof. Dr. Thomas Weber, Dr. Philipp Gude, Dr. Heike Vogelsang, Katholisches Klinikum Bochum, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Neuroprotektion nach Sauerstoff-Glukose Entzug  
medizinische Doktorarbeiten: Anna Wolters, Judith Reuther

## ABTEILUNG FÜR NEUROANATOMIE UND MOLEKULARE HIRNFORSCHUNG

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Eckart Förster

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Methoden: Fluoreszenzmikroskopie, konfokale Spinning Disc-Mikroskopie, Live-Imaging, Elektronenmikroskopie, ballistische Transfektion von Zellen in Gewebekulturen, Transfektion von dissoziierten primären neuronalen Kulturen mit Fluoreszenz-markierten Proteinen, axonales Tracing, Calcium-Imaging, zelluläre Farbstoffkopplung, molekularbiologische Methoden, Western blot, Immunocytochemie und -histochemie, Patch-clamp.
- Zellkultur: Organotypische Slice-Kulturen (statische Kulturen nach Stoppini und Roller-tube Kulturen), konditioneller knock-out in Slice-Kulturen in vitro, Neuronale und gliale primäre Zellkulturen, Zellmigrations-Assays, Tumorzellkulturen
- Maus-Modelle: Konditionale Reelin-defiziente knock-out-Maus

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Die Rolle des Proteins Reelin für die Cortexentwicklung und für die Funktion neuronaler Netzwerke

### ZUSAMMENFASSUNG:

Der cerebrale Cortex entwickelt sich durch Neubildung, Migration und morphologische Differenzierung von Neuronen. Im Anschluß an die Migration bilden Neurone untereinander synaptische Verbindungen aus, die Voraussetzung sind für die korrekte Kommunikation neuronaler Zellverbände der Hirnrinde. Das Protein Reelin, ein 400 kDa Glycoprotein, das während der frühen Cortexentwicklung von transient existierenden Cajal-Retzius-Zellen und später von GABAergen Interneuronen exprimiert wird, spielt eine Schlüsselrolle für die frühe Cortexentwicklung und moduliert zudem später die Reifung und Funktion neuronaler Netzwerke im Cortex. Fehlt Reelin während der Entwicklung, so führt dies bei Nagern und beim Menschen zu charakteristischen morphologischen Fehlbildungen der Hirnrinde. Reduzierte Aktivität des Reelin-Signalwegs in der entwickelten Hirnrinde wird auch beim Menschen mit verschiedenen neurologischen Erkrankungen, darunter Epilepsie, Schizophrenie und Alzheimer, in Verbindung gebracht. Aktuell interessiert uns vor allem die Frage, wie ein Verlust der Reelin-Expression die Entwicklung und Funktion neuronaler Netzwerke der Hirnrinde beeinflusst.

Um die Frage nach den Auswirkungen von Reelin-Verlust zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Entwicklung oder im ausgereiften Gehirn experimentell zu adressieren, haben wir als Modell eine konditional Reelin-defiziente knock-out Maus etabliert. Dieses Modell ermöglicht es uns, in vivo und in vitro zu verschiedenen Zeitpunkten neuronaler Differenzierung den Verlust der Reelinexpression zu induzieren. Um die Frage nach den funktionellen Auswirkungen dieser induzierten Reelindefizienz auf Neurone und die Funktionen der Hirnrinde zu adressieren, setzen wir das ganze Spektrum der uns zur Verfügung stehende Methoden ein.

Neben der physiologischen Rolle von Reelin in der Hirnrinde untersuchen wir mögliche Effekte dieses Proteins auf die Migration und das Wachstum von Tumorzellen in vitro.

Prof. Dr. med. Pedro M. Faustmann:

### **AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE**

Der Einfluss verschiedener zentral wirksamer Medikamente auf die Aktivierung der Mikroglia und die astrogliale Zellkommunikation

### **ARBEITSFELD UND METHODEN:**

Zellkultur -gliales Kokultur-Modell (Astroglia und Mikroglia) -gliale Tumorzelllinien

Methoden: Immunfluoreszenzmikroskopie, Western-Blot, Patch-clamp (whole cell mode), zelluläre Farbstoffkopplung

### **ZUSAMMENFASSUNG:**

Der Einfluss verschiedener zentral wirksamer Medikamente auf die Aktivierung der Mikroglia und die astrogliale Zellkommunikation (Connexin43, Expression, Farbstoffkopplung, Membranruhepotenzial, Aquaporinexpression) mit und ohne Tumorzelllinie zeigt ein sehr differenziertes Bild glialer Reaktionen mit möglichem Einfluss auf Funktionen und Wachstum glialer Zellverbände bei Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

### **EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

zzt. keine

## ABTEILUNG FÜR NEUROPHYSIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Denise Manahan-Vaughan

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung/Untersuchung der hippokampalen und kortikalen synaptischen bzw. neuronalen Plastizität/Verhaltensuntersuchungen.

Arbeitsgruppe Prof. Manahan-Vaughan:

Am Menschen:

- EEG- und EKP-Untersuchungen, Psychophysik

Am Nager:

- (funktionelle)Magnetresonanz-Tomografie
- in situ Hybridisierung (catFISH), Immunohistochemie, Western Blotting, rtPCR
- in vitro Elektrophysiologie (Patch Clamp, Feldpotentiale, ‚multielectrode Array‘)
- in vivo Elektrophysiologie in sich frei bewegenden Ratten und Mäusen (‚single Units‘, Feldpotentiale, EEG, EKP); in vivo Elektrophysiologie mit ‚Voltage-sensitive dye imaging‘ (Prof.Eysel)
- Optogenetik, transgene Tiermodelle, verhaltensbiologische Untersuchungen

Arbeitsgruppe Prof. Klaus Funke:

Wirkung der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) auf den Verhaltensphänotyp und die neuronale Aktivität in Rattenmodellen neuropsychiatrischer Erkrankungen (Schizophrenie) außerdem: (in-vivo und in-vitro Elektrophysiologie, Immunohistochemie, Verhalten)

An Ratten:

- repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)
- verschiedenen Verhaltens- und Lerntests
- Immunohistochemie (neuronale Aktivitäts- und Plastizitätsmarker)
- in vitro Elektrophysiologie an akuten Hirnschnitten (Patch Clamp, Feldpotentiale, Calciumsensitive dye imaging)
- in vivo Elektrophysiologie in narkotisierten Ratten (Single- / multi-unit Ableitungen)

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Untersuchung der molekularen und zellulären Mechanismen der Gedächtnisbildung im Hippokampus und in den sensorischen Cortices
- Untersuchung der Modulation der Gedächtnisbildung (auf zellulären und verhaltensbiologischen Ebenen) durch den Locus Coeruleus bzw. durch die Area tegmentalis ventralis.
- Untersuchung der molekularen und zellulären Mechanismen der Psychose/Schizophrenie in verschiedenen Tiermodellen (MK801-Modell, maternales Immunstimulationsmodell, MIS).
- Untersuchung der molekularen und zellulären Mechanismen der klinischen Depression
- Untersuchung der molekularen und zellulären Mechanismen der Alzheimer- Erkrankung in verschiedenen Tiermodellen (A $\beta$ -Modell, APP-Modell)
- Untersuchung der Interaktionen zwischen Cerebellum und dem Hippokampus bzw. den sensorischen Cortices und dem Hippokampus bei der Gedächtnisbildung
- Untersuchung der molekularen und zellulären Mechanismen des Extinktionslernens

### ZUSAMMENFASSUNG:

Arbeitsgruppe Manahan-Vaughan:

Die Forschungsarbeit konzentriert sich auf die Charakterisierung der synaptischen Plastizität als zellulärer Mechanismus für das deklarative Lernen im gesunden und kranken Gehirn. Insbesondere werden die hippocampale Langzeit-Potenzierung und Langzeit-Depression untersucht, begleitet von Studien zu Ortszellen und Kopfrichtungszellen. Kortikale Repräsentation sensorischer Information wird auch untersucht. Mit Hilfe eines multidisziplinären Ansatzes soll verstanden werden, wie das Gehirn sensorische und andere auf Erfahrung basierende Informationen erwirbt und integriert, um bleibende Erinnerungen zu schaffen. Die Untersuchung dieses Prozesses erstreckt sich von den biochemischen und zellulären Ebenen bis hin zu systemischen und kognitiven Prozessen.

Arbeitsgruppe Funke:

Untersuchung der allgemeinen zellulären neuronalen Wirkung der rTMS in Rattenmodellen mit Fokus auf die Modulation kortikaler inhibitorischer Systeme, derzeit speziell in Rattenmodellen zur Schizophrenie (maternales Immunstimulationsmodell, MIS).

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- SFB 874 (Sprecherin und Teilprojektleiterin: Prof. Manahan-Vaughan) ([www.rub.de/sfb874](http://www.rub.de/sfb874))
- SFB 874 (Teilprojekt A2: Prof. Eysel)
- SFB 1280 (Teilprojekt A04: Prof. Manahan-Vaughan) ([www.rub.de/for1581/index.html](http://www.rub.de/for1581/index.html))
- BMBF Projekt 01EE1403: Verbund GCBS im Forschungsnetz psychische Erkrankungen (Teilprojektleiter: Prof. Funke) (<https://www.gcbs.network/gcbs>)
- International Graduate School of Neuroscience ([www.rub.de/igsn](http://www.rub.de/igsn)), Prof. Eysel (Sprecher), Prof. Funke (Mitglied), Prof. Manahan-Vaughan (Studiendekanin/Direktorin)

## ABTEILUNG FÜR SYSTEMISCHE NEUROWISSENSCHAFTEN

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Patrik Krieger

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- single-/multi-unit elektrophysiologische Messungen in vivo
- intrinsische optische Abbildung
- patch-clamp recording (in vitro)
- Optogenetik
- Immunohistochemie
- 3D-neuroanatomische Rekonstruktionen
- Verhaltensversuche

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Multisensorische Integration – Wie arbeiten unsere unterschiedlichen Sinne zusammen, um eine kohärente Wahrnehmung eines Objektes zu erzielen?
- Neokortikale Kontrolle subkortikaler Gehirnregionen
- Objekt- und Oberflächenunterscheidung – Unter Nutzung von Verhaltensversuchen untersuchen wir die neuronalen Mechanismen, denen Objektlokalisierung und Oberflächenunterscheidung unterliegen
- Quantitative Neuroanatomie – Entwicklung und Nutzung mathematischer Werkzeuge zur Enträtselung der komplexen Strukturorganisation des Gehirns

### ZUSAMMENFASSUNG:

Verhalten, welches von sensorischen Reizen gesteuert wird, hängt ab von dem Zusammenspiel zwischen Bewegungen des Wahrnehmungsorgans (z. B. Nagetierschnurrhaare), kortikaler Verarbeitung und schließlich der motorischen Reaktion, die eine Neuausrichtung der Körperposition und Bewegungen der sensorischen Organe verursachen kann. Diese sensorisch-motorisch-sensorische Schleife wird dynamisch reguliert durch die kortikale Kontrolle subkortikaler Strukturen. Mit dem somatosensorischen Kortex von Nagern als Modellsystem wollen wir die Bedeutung kortikaler Projektionen zu Hirnarealen untersuchen, die an sensorisch-gesteuertem Verhalten beteiligt sind. Diese Untersuchungen erfolgen insbesondere für kortikale Projektionen, die die thalamischen Antworten modulieren, um die Detektierbarkeit sensorischer Reize zu optimieren. Ein Ziel unserer Arbeit ist es, die genauen Schicht-6-Mechanismen zu analysieren, die an der Kontrolle von kortikalen und subkortikalen Strukturen beteiligt sind und so die thalamische Aktivität in Abhängigkeit von verhaltensbedingtem Kontext regulieren können. Hier identifizieren wir die spezifischen Zelltypen in Schicht 6, die die kortikale Feinmotorik beeinflussen. Wir konnten bereits die Aktivitäten zweier verschiedener Untertypen kortikaler Pyramidenzellen mittels unterschiedlicher thalamischer Targets identifizieren und anschließend kontrollieren. Um die unterschiedlichen Kontrollmechanismen zu enträtseln, führen wir in vivo Experimente in Kombination mit optogenetischen Methoden durch, um die Unterschiede des kortikalen Schicht-6-Inputs zum POM-Thalamus von denen zum VPM-Thalamus aufzuklären.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Prof. Karen Moxon (UC Davis, USA)
- Prof. Dr. Markus Missler (Westfälische Wilhelms-Universität Münster)
- Prof. Dr. Dirk Hermann (Universitätsklinikum Essen)
- Dr. Martin Schwarz (Universität Bonn)

## ABTEILUNG FÜR SYSTEMPHYSIOLOGIE

**LEITUNG:** komm. Prof. Dr. Denise Manahan-Vaughan

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Arbeitsfelder: Molekulare Physiologie und Pathophysiologie des Myokards und des Skelettmuskels. Pathomechanismen/Pathogenizität bei Herzinsuffizienz und Kardiomyopathien, Fokus Sarkomerproteine; Funktion des Zytoskeletts von Kardiomyozyten; Mechanotransduktion und Mechanosensing im Herz- und Skelettmuskelzellen; Titinbiologie; Proteinqualitätskontrolle in Muskelzellen; Rasterkraftmikroskopie (AFM-Kraftspektroskopie), v. a. Proteinmechanik an einzelnen Molekülen (Titin)

Methoden: Herzzellkultivierung (Muskelzelllinien, Primärkulturen, Transfektion, Überexpression, siRNA, Genomeditierung), quantitative Proteomik (SILAC-Massenspektrometrie und ICAT- Massenspektrometrie in Kollaboration mit (Prof. Marcus Kruger (Köln) und Prof. Lars Leichert), Protein-Protein-Interaktionstests (Hefe-2-Hybrid/GST-Pulldown/Ko-Immünprä- zipitation), Klonierung/Mutageneserekombinanter Proteine; Immunfluoreszenz-/konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie, (Immun)elektronenmikroskopie; Kontraktilitäts- und Elastizitätsmessungen an Muskelpräparaten in einhäutigen und intakt Kardiomyozyten, Genetische und experimentelle experimentelle Tiermodelle von diastolische Herzinsuffizienz (HFpEF!), Echokardiographie am Kleintier und Druckvolumenschleifen, Humanes Herz- & Muskelgewebe

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Diastolische Herzinsuffizienz (DHF/HFpEF). Wir untersuchen die Pathomechanismen bei HFpEF, z. B., welche Stress-Signale (Lastveränderungen; mikrovaskuläre Inflammation; oxidativer Stress; Hormonveränderungen; veränderte Proteinkinase-/Phosphatase-Aktivitäten) führen zum HFpEF-Phänotyp, v.a. zur Herzwandversteifung? Wir setzen experimentelle Tiermodelle sowie Herzgewebe von HFpEF-Patienten ein und testen auch potentielle therapeutische Ansätze im Tiermodell.
- Mechanosensitivität von Muskelzellen. Titin bildet mit anderen Proteinen Mechanosensorkomplexe aus, deren Funktion bei Myopathien außer Kraft gesetzt sein kann. Wir suchen nach den Ursachen, v. a. nach veränderten posttranslationalen Modifikationen der Proteine (Phosphorylierung, Oxidierung, Ubiquitinierung) bei Herzinsuffizienz.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Im Zentrum stehen die molekulare (Patho)physiologie des Myokards mit den Schwerpunkten mechanische (Dys)funktion von Herzmuskelzellen; Signalprozessierung; Regulation mechanosensitiver Eigenschaften im gesunden und erkrankten Herzen. Von Interesse ist v. a. die Rolle der Sarkomere bei der Herzinsuffizienz, speziell der diastolischen Herzinsuffizienz, sowie deren Beeinflussung durch vielfältige Faktoren wie Inflammation, oxidativer Stress und mechanische Überlast. Erforscht wird die funktionale Bedeutung von Mutationen in Sarkomerproteinen (v.a. Titin) im Kontext von Pathomechanismen ererbter Herz- und Muskelerkrankungen (DCM, Myofibrilläre Myopathien). Im Besonderen zählt unsere Arbeitsgruppe zu den weltweit führenden beim Thema diastolische Herzinsuffizienz, Titinbiologie, extrazelluläre Matrix und Endothelzellen. Gezeigt wurde u. a., welche Komponente für die Elastizität der Ventrikel verantwortlich sind, wie Veränderungen der extrazellulären Matrix, Endothelzellen und Kardiomyozyt (Titin-Isoformenveränderungen und posttranslationale Veränderungen des Titins) dazu beitragen, die Myokardsteifigkeit modulieren und welche Bedeutung diese Modifikationen für die mechanische Herzaktion z. B. in der Entwicklung und bei der Herzinsuffizienz haben.



Ein aktueller Fokus der Arbeiten liegt auf der Protektion des Sarkomers durch Hitzeschockproteine und andere Proteinqualitätskontrollmechanismen mit Namen Hitzeschockproteine (heat shock proteins in HFpEF).

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Dutch Programme, (Boosting Endogenous Heat Shock Protein expression to improve the myocardial stretch response in hfpef); Nazha Hamdani PI: 01/2015 - 12/2019
- Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK); Shared Expertise (mit partner site Regensburg): „Improving diastolic function in human heart failure “. Laufzeit ab 10/2017 für 2 Jahre

## ABTEILUNG FÜR ZELLULÄRE PHYSIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Lutz Pott

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Zellbiologische und biophysikalische Methoden zur Analyse von GPCR-vermittelten Signalwegen an lebenden Einzelzellen (primäre Kardiomyozyten, Zelllinien): Isolation und Kultivierung primärer Kardiomyozyten, adenoviraler Gentransfer in Primärkulturzellen, elektrophysiologische Analyse der Funktion von Ionenkanälen (Patch Clamp Methode) in Kombination mit Fluoreszenzmikroskopie, Molekularbiologische Erstellung und funktionelle Charakterisierung von FRET (Förster Resonanz Energie Transfer)- Biosensoren für Signalproteine, Herstellung von genetisch kodierten Werkzeugen zur Manipulation oder Quantifizierung von Membranlipiden, Ligandenstruktur/Funktionsbeziehungen für GPCR, Dynamische Messungen der Funktion von G-Proteinen mit hoher zeitlicher Auflösung, Dynamische Messungen von zellulären  $Ca^{2+}$ -Signalen mit hoher zeitlicher Auflösung ( $Ca^{2+}$ -sensitive Farbstoffe, genetisch kodierte  $Ca^{2+}$ -Sensoren), Analyse von  $Ca^{2+}$ -vermittelten Transkriptionsprozessen, insbesondere Untersuchungen der Funktion von Calcineurin und NFAT (Nuclear Factor of Activated T cells)-Transkriptionsfaktoren.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Physiologie und Pharmakologie G-Protein-gesteuerter  $K^+$  (GIRK) Kanäle in adulten Herzmuskelzellen
- Molekulare Regulationsmechanismen von  $K^+$ -Kanälen und Signalmolekülen durch Membranlipide
- Regulation von  $K^+$ -Kanälen durch G-Protein-vermittelte Signalwege
- Untersuchungen zur Regulation von GPCR durch das Membranpotenzial
- Untersuchungen zur Aktivierung des  $Ca^{2+}$ -sensitiven Transkriptionsfaktors NFAT im kardiovaskulären System und dessen Beteiligung an Hypertrophie und Herzinsuffizienz
- Analyse von allosterisch wirksamen Substanzen an muscarinergen Rezeptoren.

### ZUSAMMENFASSUNG:

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) vermitteln wichtige intrazelluläre Signalwege und regulieren eine Vielzahl von physiologischen Prozessen. Aufgrund ihrer ubiquitären Expression in allen Zelltypen repräsentieren sie darüber hinaus die größte Gruppe von Zielstrukturen für Pharmaka. Ziel der Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe ist es, zu verstehen wie bestimmte GPCRs spezifische zelluläre Signale vermitteln und wie die Struktur von Liganden (und somit auch von Pharmaka) die Funktion der Rezeptoren auf molekularer Ebene beeinflusst. In weiteren Arbeiten wird untersucht, welche Rolle Signale über muscarinerge Acetylcholinrezeptoren bei der Entstehung von Erkrankungen spielen. Im Vordergrund stehen dabei vor allem Fehlfunktionen von kardialen Ionenkanälen (GIRK, KCNQ1) sowie potenziell hypertrophie-relevante Signalwege. Um Rezeptorvermittelte Signale zu analysieren, entwickeln wir genetisch kodierte FRET-Biosensoren, welche die Funktion von Rezeptoren, von G-Proteinen oder von deren Effektoren durch Fluoreszenzsignale sichtbar machen.

Diese Methode erlaubt es uns, zelluläre Signalwege in lebenden Einzelzellen in Echtzeit quantitativ aufzulösen. Die Untersuchungen finden an Zelllinien und primären Kardiomyozyten statt und werden bei Bedarf mit elektrophysiologischen Methoden kombiniert.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine

## ABTEILUNG FÜR BIOCHEMIE DER MIKROORGANISMEN

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Lars Leichert

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Thiol-Redox Proteomics
- Genetisch codierte roGFP-Redox Sonden
- Protein Biochemie: Aufreinigung, Charakterisierung (UV-VIS und fluoreszenz-spektroskopisch, MS- basiert, aktivitätsbasiert)
- Chaperon-Aktivitätsassays
- Bakteriengenetik

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

DFG Projekt „Thiol-based redox regulation in host-pathogen interactions“

Untersuchung von redox-regulatorischen Vorgängen in Bakterienzellen, die mit Zellen des Immunsystems in Kontakt kommen.

DFG Projekt „Discovery of lipid-degrading enzymes through functional metaproteomics“

Untersuchung von bakteriellen Biokatalysatoren im (Umwelt-) Mikrobiom

### ZUSAMMENFASSUNG:

Wir untersuchen die vielfältige Biochemie der Mikroorganismen. Mikroorganismen sind für uns aus verschiedenen Gründen von Interesse: So verursachen z. B. verschiedene Bakterien eine Reihe von Infektionskrankheiten. Andererseits sind Mikroorganismen hervorragende Modellorganismen, an Hand derer man grundlegende Konzepte der Biologie untersuchen kann.

Wir untersuchen in Bakterien das sogenannte Redox-Signaling. Dabei konzentrieren wir uns auf die Rolle von reversiblen Protein-Modifikationen in diesen Vorgängen. Diese beinhalten unter anderem Thiol-Oxidationen (z. B. zu Disulfidbrücken) oder N-Chloraminierungen. Mit Hilfe der Massenspektrometrie können wir global den Oxidationszustand aller zellulären Proteinthiole in der Bakterienzelle messen. Dieses thiolbasierte Redox-Sensing ist in Bakterien ein essentieller Vorgang, der beim Überleben des oxidativen Stresses hilft, wie er zum Beispiel durch den „Oxidative Burst“ unserer Immunzellen ausgelöst wird.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Mitglied DFG SPP 1710 „Dynamics of Thiol-based Redox Switches in Cellular Physiology“
- Mitglied DFG GRK 2341/1 „Microbial Substrate ConversionMiCon“
- Aktive Kooperationen mit Publikationen innerhalb der Fakultät mit dem Medizinischen Proteom-Center
- Aktive Kooperationen mit Publikationen innerhalb der Fakultät mit Arbeitsgemeinschaft Prof. Winklhofer
- Aktive Kooperationen mit Publikationen innerhalb der Universität mit AG Prof. Narberhaus (LS Biologie der Mikroorganismen), AG Prof. Bandow (AG Angewandte Mikrobiologie), AG Prof. Krämer (AG Pflanzenphysiologie)

## ABTEILUNG FÜR BIOCHEMIE NEURODEGENERATIVER ERKRANKUNGEN

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Jörg Tatzelt

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung im Bereich Neurodegenerativer Erkrankungen, wie der Alzheimer-Krankheit und Prion-Erkrankungen. Etablierte in vitro-, neuronale Zellkultur- und Tiermodelle zur Analyse von neurotoxischen und protektiven Signalwegen, Chaperon-mediierter Proteinfaltung, Proteinsekretion, mitochondrialer Zielsteuerung und intrazellulärer Transportwege.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Neurotoxische Aktivität von Prionen und Amyloid-beta-Peptiden
- Physiologische Funktion des zellulären Prion-Proteins
- Regulation des ER-Imports
- Duales Targeting von sekretorischen Proteinen zu Mitochondrien
- Nukleärer Transport pathogener Proteinkonformere

### ZUSAMMENFASSUNG:

Unterschiedliche neurodegenerative Erkrankungen sind gekennzeichnet durch das Auftreten von intra- und/oder extrazellulären Proteinaggregaten. Wir analysieren die Generierung und pathophysiologischen Konsequenzen pathogener Proteinkonformere in neuronalen Zellen. Im Fokus stehen dabei zelluläre Prozesse und Signalwege, die für die Proteinfaltung, -prozessierung, -degradierung und den intrazellulären Transport von Bedeutung sind. Neben der Aufklärung der zugrunde liegenden Mechanismen beschäftigen wir uns mit der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine

## ABTEILUNG FÜR MOLEKULARE ZELLBIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Konstanze F. Winklhofer

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung im Bereich Zellbiologie, Biochemie und Neurobiologie, zelluläre Modelle (z. B. primäre Neuronen und Gliazellen, Patienten-iPS-Zellen) und Mausmodelle für neurodegenerative Erkrankungen, wie z. B. die Parkinson- und Huntington-Erkrankung, Analyse der verschiedenen Formen und Funktionen der Ubiquitinierung, Signaltransduktionswege, die zelluläre Viabilität, Stressantworten oder immunologische Prozesse regulieren, Analyse der mitochondrialen Morphologie, Dynamik und Funktion, Konfokale und Superresolution-Mikroskopie (<https://www.rub.de/biochem/zellbio/imaging.html.de>).

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Ubiquitin-abhängige Signalwege
- Mitochondrien und interorganelle Kommunikation
- Qualitätskontrollmechanismen zur Aufrechterhaltung der Proteostase
- Schnittstellen zwischen Neurodegeneration und Neuroinflammation

### ZUSAMMENFASSUNG:

Hauptthemen der Abteilung sind die Mechanismen der zellulären Stressantwort, Qualitätskontrolle und interorganellen Kommunikation bei neurodegenerativen Erkrankungen. Verschiedene zelluläre Qualitätskontroll- und Stressantwortssysteme, wie z. B. das Ubiquitin-Proteasom-System und Autophagie, tragen zur Aufrechterhaltung der neuronalen Homöostase und Integrität bei. Eine beeinträchtigte Effizienz dieser Systeme ist mit Alterungsprozessen assoziiert und spielt eine bedeutende Rolle bei neurodegenerativen Erkrankungen, wie z. B. der Parkinson-, Alzheimer- oder Huntington-Erkrankung. Unsere Daten weisen darauf hin, dass Signalwege, die zum Überleben von Neuronen beitragen, durch Ubiquitinierung als post-translationale Modifikation reguliert werden und auch bei immunologischen Prozessen eine Rolle spielen. Wir untersuchen derzeit, welche Funktionen unterschiedliche Formen der Ubiquitinierung haben und wie diese therapeutisch moduliert werden können. Ein weiterer Schwerpunkt sind Mitochondrien als zentrale Organellen zur Regulation der zellulären Bioenergetik und Viabilität, die bei neurodegenerativen Erkrankungen sowohl direkt als auch indirekt beeinträchtigt sind.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Parkin Consortium der Michael J. Fox Foundation

## ABTEILUNG FÜR SYSTEMBIOCHEMIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Ralf Erdmann

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung in der molekularen Zellbiologie und Biochemie.

Zellbiologische und biochemische Forschung mit Kompetenz in Proteinbiochemie. Alle üblichen molekularbiologischen und proteinchemischen Arbeitsmethoden. Isolierung und Charakterisierung von Zellorganellen, Analyse von Protein-Protein-Interaktionen, FPLC, Immunfluoreszenz-Mikroskopie, Elektronenmikroskopie, Enzymologie.

Modellsysteme: Hefe, Trypanosoma, humane Zelllinien

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Biogenese und Funktion von Peroxisomen in Hefe und Mensch
- Molekulare Analyse des peroxisomalen Proteintransports
- Biochemie der Qualitätskontrolle von Proteinen
- Molekulare Analyse der regulierten Degradation von Zellorganellen (Autophagyzytose)
- Rolle von Peroxisomen bei der Krebsentstehung
- Neue Therapien für ‚Chagas Disease‘ und Schlafkrankheit

### ZUSAMMENFASSUNG:

Peroxisomen sind von einer einfachen Membran umgebene Zellorganellen. Die peroxisomale Matrix enthält mehr als 50 Enzyme für anabolische und katabolische Stoffwechselwege. Die Bedeutung dieses Zellorganells für den Menschen wird durch die meist letal verlaufenden peroxisomalen Erkrankungen deutlich. Der Proteinimport in die Peroxisomen unterscheidet sich wesentlich von dem Proteinimport in andere Organellen: 1) Auf bislang unbekannte Weise importieren Peroxisomen gefaltete, sogar oligomerisierte Proteine, 2) die peroxisomalen Importrezeptoren alternieren zwischen einer freien Form im Cytosol und einer Cargo-beladenen Form an der peroxisomalen Membran. Peroxisomale Matrixproteine werden anhand definierter Signalsequenzen (PTS1 oder PTS2) im Cytosol von Importrezeptoren erkannt, gebunden und an die peroxisomale Membran dirigiert. Dort inserieren die Rezeptor/Cargokomplexe in die peroxisomale Membran und bilden mit Hilfe weiterer Membranproteine das Translokon, welches als eine transiente Pore die Translokation der gefalteten Cargoproteine ermöglicht. Von den bislang bekannten 34 Proteinen, die eine Rolle bei der Biogenese von Peroxisomen spielen, hat die Abteilung für Systembiochemie zwanzig identifiziert und/oder in ihrer Funktion charakterisiert. In jüngster Zeit hat die Abteilung das Wissen um die Biogenese von Peroxisomen/ Glykosomen genutzt, um eine neue Medikamentenlinie gegen tropische Erkrankungen, wie afrikanische Schlafkrankheit, Chagas-Disease und Leishmaniose zu generieren.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- DFG-Forschergruppe PerTrans (Structure and Function of the Peroxisomal Translocon)
- UARuhr Konsortium "IntracellulärTransport"
- UARuhr Konsortium "AAA-Proteins"

## ABTEILUNG FÜR ZELLBIOCHEMIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Joachim Rassow

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Arbeitsfeld: Molekulare Zellbiologie, Intrazellulärer Proteintransport, Biogenese mitochondrialer Proteine, Molekulare Infektionsbiologie

Methoden: Konstruktion und Mutagenese von Plasmiden, Synthese von Proteinen in *Escherichia coli*, *Saccharomyces cerevisiae* und in Zellkultur, Isolierung von Proteinen, Synthese radioaktiv markierter Proteine in Retikulozytenlysat, Isolierung von Mitochondrien, Import radioaktiv markierter Proteine in isolierte Mitochondrien, Untersuchungen zum mitochondrialen Proteintransport in Zellkultur und in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Molekularbiologische Untersuchungen zum VacA-Toxin von *Helicobacter pylori*, Untersuchungen zur Funktion des ApoL1 in der Abwehr parasitischer Infektionen, Untersuchungen zur Funktion des Mimivirus-kodierten Proteins VMC1, sowie zum Syncytin-1, einem Protein, das im humanen Genom von einem endogenen retroviralen Element kodiert wird.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Arbeitsgruppe interessiert sich für Proteine, die im Rahmen von Infektionskrankheiten von Mitochondrien aufgenommen werden. Das Thema sei anhand von zwei Beispielen erläutert:

Bakterien der Art *Helicobacter pylori* sind die Ursache der meisten Magengeschwüre. Die Bakterien geben ein bestimmtes Protein ab, das VacA-Toxin, welches von den Geweben der infizierten Gewebe aufgenommen wird und letztlich in den Mitochondrien der Zellen akkumuliert. Zu den möglichen Konsequenzen gehört die Auslösung eines programmierten Zelltods. Vermutlich schwächt das VacA-Toxin in der Umgebung der Bakterien das Immunsystem, indem es einen programmierten Zelltod der Leukozyten auslöst.

Analog kann aber auch das Immunsystem ein Absterben von Pathogenen auslösen: Das Blutserum der Menschen enthält das Protein ApoL1, welches von bestimmten Parasiten aus der Gruppe der Trypanosomen aufgenommen wird. Das ApoL1 akkumuliert dann im großen Mitochondrium der Parasiten und führt zu deren Absterben.

Ziel der Projekte ist die Aufklärung der molekularen Mechanismen, die an diesen Prozessen beteiligt sind.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine

## ABTEILUNG FÜR HYGIENE, SOZIAL- UND UMWELTMEDIZIN

**LEITUNG:** komm. PD Dr. med. Jürgen Hölzer

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Hygiene, Umweltmedizin: Humanepidemiologische Untersuchungen zur Wirkung von Spurenstoffen auf den Menschen, z. B. auf das Geburtsgewicht oder auf die Immunantwort nach Impfungen; Einzelzell-Mikro-gel-elektrophorese zur Untersuchung von DNA-Strangbrüchen in humanen Zellen, Zellkulturlabor, Durch-führung und Bewertung von Humanbiomonitoringuntersuchungen, Planung, Durchführung, statistische Auswertung und Bewertung umweltepidemiologischer Studien
- Umweltmikrobiologie (Wassermikrobiologie, -virologie): Identifizierung und Risikoanalyse von humanpa-thogenen Viren aus Gewässern (QMRA), „capsid/membrane integrity“ (ci/mi), Real Time PCR, integrated cell culture (ICC) PCR, TCID50 Bestimmung (Zellkultur), Untersuchung von Trink-, Oberflächen- und Ab-wasser auf z. B. Legionellen, Pseudomonas aeruginosa, Fäkalindikatoren oder Koloniezahl

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- PFAS (Poly- und perfluorierte Alkylverbindungen)-Toxizität - Räumliche Analysen geburtshilflicher Daten: Kooperationsprojekt (TU Dortmund, Ärztekammer)
- Kohortenstudie 2017/18 zur inneren PFAS-Belastung in Regionen mit erhöhter alimentärer Belastung in NRW (in Zusammenarbeit mit der Uni Erlangen und dem RKI)
- Ableitung eines toxikologisch begründeten HBM-Wertes für PFOA und PFOS  
Projekt im Auftrag des Umweltbundesamtes
- Fortschrittskolleg „Future Water“ gefördert durch das Ministerium für Innovation, Wissenschaft und Forschung, NRW: Entwicklung neuer Methoden zum Nachweis infektiöser Viren im Wasser.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Forschungsziele sind die Untersuchung belebter und unbelebter Umweltfaktoren auf die menschliche Gesundheit.

- unbelebte Umweltfaktoren: In umweltepidemiologischen Studien wird die äußere (Ambient Monitoring) und innere (Biomonitoring) Exposition von Bevölkerungsgruppen, insbesondere Kindern, gegenüber Spurenstoffen zusammen mit möglichen Effekten (Effektmonitoring, klinische Untersuchungen) erfasst und statistisch auf mögliche Assoziationen hin untersucht. Aktuell stehen die persistenten per- und polyfluorierten Alkylverbindungen (PFAS) im Fokus unserer Untersuchungen (Halbwertszeiten, hormonelle Wirkungen, Auswirkungen auf perinatale Messgrößen und auf die Immunantwort nach Influenza-Impfung).
- belebte Umweltfaktoren: Messung und Bewertung des Vorkommens von humanpathogenen Viren im Oberflächenwasser mittels QMRA mit dem Ziel eines präventiven Risikomanagements für die Nutzung als Badegewässer und auch in der Trinkwasserversorgung. Die zu Grunde liegenden Daten werden durch molekularbiologische und kulturelle Methoden gewonnen. Entscheidend ist die Differenzierung zwischen infektiösen Viren und gemessener Nukleinsäurekonzentration.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine



## ABTEILUNG FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Sören G. Gatermann

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Mikrobielle Grundlagenforschung, Charakterisierung von Resistenzmechanismen bei Gram-negativen Bakterienspezies, Charakterisierung von Virulenzfaktoren und deren Regulation bei Koagulase-negativen Staphylokokken, Ganzgenomsequenzierungen von Gram-negativen Bakterienstämmen, Mikrobiomanalysen von klinischen Proben

Methoden: Mikrobiologische Methoden, Genetische Manipulation und phänotypische Charakterisierung von Staphylokokken und Gram-negativen Bakterienstämmen im S2-Labor, Quantitative Real-time-PCR, Genotypische und phänotypische Resistenzbestimmung von Bakterienstämmen, Proteinexpression und -aufreinigung (FPLC), biochemische Enzymcharakterisierung, molekulare Typisierung von Bakterienstämmen mittels Pulsfeldgelelektrophorese (PFGE), Ganzgenomsequenzierung und Mikrobiomanalysen mittels Next Generation Sequencing (NGS)-Technologien, Analyse von NGS-Daten mittels frei zugänglichen oder selbstentwickelten bioinformatischen Computerprogrammen, Weiterentwicklung von diagnostischen Methoden

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Genetische und molekulare Charakterisierung von Carbapenemasen
- Genetische und molekulare Charakterisierung weiterer Antibiotikaresistenzmechanismen
- Molekulare Epidemiologie Gram-negativer Erreger von nosokomialen Infektionen
- Identifizierung und Charakterisierung von Virulenzfaktoren in *Staphylococcus saprophyticus* und *Staphylococcus lugdunensis*
- Mikrobiomanalysen im Kontext von neurodegenerativen Erkrankungen und Atemwegserkrankungen
- Weiterentwicklung und Validierung von diagnostischen Methoden

### ZUSAMMENFASSUNG:

Bakterielle Infektionen stellen sowohl aus medizinischer, als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ein immenses Problem der weltweiten Gesundheitssysteme dar. Die Abteilung für Medizinische Mikrobiologie beschäftigt sich mit den hierfür relevanten Faktoren: Der Untersuchung von Virulenzmechanismen und Resistenzmechanismen. Die Abteilung konnte in diesen Bereichen diverse Virulenzfaktoren (z. B. Adhäsine, Stoffwechsellenzyme und Transportproteine) von koagulase-negativen Staphylokokken identifizieren und charakterisieren. Im Bereich der Gram-negativen Forschung konnten wir im Rahmen unserer Tätigkeit als Nationales Referenzzentrum für Gram-negative Krankenhauserreger diverse bislang unbekannte Carbapenem-hydrolysierende Enzyme, sog. Carbapenemasen, identifizieren und funktionell charakterisieren (z. B. IMP-31, KHM-2, OXA-233, LMB-1). Ein neuer Forschungsbereich ist die Analyse von Ganzgenomsequenzierungen Gram-negativer Bakterienstämme zwecks Resistomanalyse und molekularer Typisierung. Des Weiteren beschäftigt sich die Abteilung mit der Analyse von Mikrobiomsequenzierungen von klinischen Proben, vor allem im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine

## ABTEILUNG FÜR MOLEKULARE UND MEDIZINISCHE VIROLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Eike Steinmann

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit RNA-Virusinfektionen haben erhebliche wirtschaftliche Auswirkungen und stellen eine globale Bedrohung für die öffentliche Gesundheit dar. Im Hinblick auf den Menschen ist eine Reihe von RNA-Virus-Erregern für wichtige akute und chronische Infektionen verantwortlich. Zum Beispiel hat das Hepatitis-C-Virus (HCV), ein Plus-Strang-RNA-Virus der Familie Flaviviridae, 71 Millionen Menschen chronisch infiziert und ein Impfstoff steht nicht zur Verfügung. Bei diesen Patienten besteht das Risiko schwerwiegender gesundheitlicher Folgen wie Hepatitis, Fibrose, Leberzirrhose, Leberversagen und hepatozellulärem Karzinom. Ein anderes RNA-Virus ist das Hepatitis-E-Virus (HEV), das für Epidemien und Endemie von akuter Hepatitis verantwortlich ist. Beim Menschen verursacht HEV eine akute ikterische Erkrankung, die sich in den Symptomen von subklinischer bis fulminanter Hepatitis unterscheidet. Das Ziel unserer Forschung ist es die Mechanismen der molekularen Replikation und klinischen Übertragungswege von HCV und HEV, die bei Menschen schwere Infektionen hervorrufen, zu verstehen und Präventions- und Therapiestrategien zu entwickeln. Ein Problem in der klinischen Anwendung von Medikamenten stellen Virusvarianten dar, die mit einer Resistenz gegenüber verschiedenen Therapien assoziiert sind. Daher wollen wir Resistenzentstehung bei diesen RNA-Viren verstehen und mit neuen molekularvirologischen Verfahren wie zum Beispiel der Tiefensequenzierung vorhersagen. Für HEV-Infektionen ist geplant Wirtszellfaktoren zu identifizieren, die für die Replikation essentiell sind und diese Erkenntnisse nutzen, um neue antivirale Ansätze zu entwickeln. Neben der sekundären Prävention von RNA Infektionen wie zum Beispiel durch neue Therapieansätze, steht auch die primäre Prävention im Fokus unserer Arbeiten. Mit Untersuchungen zur Stabilität von Viren gegenüber Desinfektionsmitteln und unterschiedlichen Umwelteinflüssen sollen Übertragungsrisiken von Virusinfektionen evaluiert werden, sowie verlässliche Präventionsmaßnahmen definiert werden.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Mechanismen der Hepatitis-E-Virus-Replikation, Resistenz und chronischer Persistenz

Das Hepatitis-E-Virus (HEV) kann chronische Infektionen bei immungeschwächten Menschen auslösen, die zu einer Leberzirrhose und Leberversagen führen können. Ribavirin ist derzeit die einzige Behandlungsmöglichkeit für viele Patientinnen und Patienten, aber es kann ein Therapieversagen auftreten, dass mit einer Mutation in der HEV-Polymerase assoziiert wurde. Ein Ziel ist es, genetische Determinanten der HEV-Polymerase vor und während der Ribavirin-Therapie bei Betroffenen mit chronischer Hepatitis zu untersuchen, um die Wirkungsweise des Medikaments in vivo zu verstehen. Weiterhin, konnten wir zum ersten Mal in Gewebekultur zeigen, dass die HEV-Replikation nicht auf die Leber beschränkt ist und den vollständigen Replikationszyklus in neuronal Geweben durchführen kann. Als weiteres Ziel planen wir natürliche Inhibitoren gegen die HEV-Replikation zu identifizieren, um neuartige Verbindungen zur Behandlung von HEV-Infektionen zuentdecken.

Transmission und Prävention von Hepatitis C Virus Infektionen

Ein wichtiger Aspekt im Spannungsfeld HCV ist die Prävention, denn der Übertragungsweg von Blut zu Blut sollte mit geeigneten Maßnahmen beherrschbar sein. Wir konnten in unseren Studien in den letzten Jahren aufzeigen, dass HCV über mehrere Wochen auf Oberflächen infektiös ist und haben zum ersten Mal die Wirkung von Desinfektionsmitteln gegen das Virus untersucht. Weiterhin haben wir Methoden etabliert, HCV auf unbelebten Flächen anzutrocknen und die Stabilität sowie Hygienemaßnahmen zu testen. Mit unseren Untersuchungen zur Stabilität dieser Viren gegenüber Desinfektionsmitteln und unterschiedlichen

Umwelteinflüsse (Medikamente, Muttermilch, Drogenbesteck etc.) haben wir einen wesentlichen Beitrag geleistet, Übertragungsrisiken von Virusinfektionen einzuschätzen sowie verlässliche Präventionsmaßnahmen zu definieren. Aktuell werden die von uns entwickelten Methoden auch auf andere „blood-borne viruses“ wie zum Beispiel das Hepatitis-B-Virus (HBV) angewandt und zukünftige Studien sollen sich mit der Etablierung praxisnaher Testsysteme beschäftigen, um den Einsatz von Desinfektionsmitteltüchern zu untersuchen.

#### **ZUSAMMENFASSUNG:**

Das Hepatitis-C-Virus (HCV) hat aktuell ca. 71 Millionen Menschen chronisch infiziert und ein Impfstoff steht im Moment nicht zur Verfügung. Ein weiteres RNA-Virus ist das Hepatitis-E-Virus (HEV), das hauptsächlich durch wasserbasierte, lebensmittel- und zoonotische Übertragungswege verantwortlich ist. Die Abteilung für molekulare und medizinische Virologie hat das Ziel neue Präventionsstrategien und Therapien für diese beiden RNA-Viren zu entwickeln. Risiken der Virusübertragung in der Umwelt, insbesondere im Krankenhaus, sollen identifiziert werden, sowie wirksame Methoden zur Virusinaktivierung entwickelt und validiert werden.

#### **EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- BMBF: German-Indonesian Anti-Infective Cooperation (GINAICO)
- Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, TTUHepatitis

## ABTEILUNG FÜR MEDIZINISCHE ETHIK UND GESCHICHTE DER MEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Dr. phil. Jochen Vollmann

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Themen: Ethische Probleme in der Psychiatrie, Ethik und Geschichte der Aufklärung und Einwilligung (Informed Consent), Konzeption und Empirie der Einwilligungsfähigkeit, Ethische Entscheidungen am Lebensende, Patientenverfügungen, Empirische Medizinethik, Personalisierte Medizin, Ärztliches Ethos (Medical Professionalism), Klinische Ethikkomitees und Klinische Ethikberatung, Medizinisch (historische) Museologie und Universitätssammlungen, Geschichte der medizinischen Technik.

Methoden: Methoden der qualitativen und quantitativen Sozialforschung in der Medizinethik, interdisziplinäre empirisch-ethische Analysen, normative Analysen, historische Netzwerkanalysen

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- ENSURE: Förderung und Beurteilung der Selbstbestimmungsfähigkeit von Menschen mit Demenz
- Reduktion von Zwang – Eine qualitative Interviewstudie mit Polizeibeamten
- Offene Türen: Auswirkungen des Konzepts der Offenen Türen auf die Anwendung und das Erleben von Zwang in der Akutpsychiatrie – klinische und ethische Aspekte
- Wissenschaftliche Evidenz und klinische Erfahrung bei ärztlichen Entscheidungen am Lebensende in der Onkologie
- EX-IN: LWL-Inklusionsprojekt: Einsatz von ausgebildeten GenesungsbegleiterInnen
- Systematische Übersichtsarbeit zur Effektivität ethischer Einzelfallberatung bei Erwachsenen Patienten in der letzten Lebensphase
- Vorausverfügungen
- Ethische Entscheidungen am Lebensende und ärztlich assistierte Selbsttötung

Details siehe: <http://www.ruhr-uni-bochum.de/malakow/forschung/projekte/index.html.de>

### ZUSAMMENFASSUNG:

Ethische Fragen in der Psychiatrie bilden einen Profilschwerpunkt des Instituts. Inhaltliche Arbeitsschwerpunkte sind Konzepte von Aufklärung und Einwilligung (informed consent) sowie die Beurteilung von Selbstbestimmungsfähigkeit (mental capacity). Einen weiteren Fokus der wissenschaftlichen Arbeit am Institut bildet die ethische Bewertung von Maßnahmen gegen den Willen von Patienten in der psychiatrischen Behandlung (Zwangsmaßnahmen und –behandlungen). Daneben sind auch die klinische Ethikberatung und Vorausverfügungen (advance care planning, joint crisis plans) Gegenstand von Forschungsarbeiten.

Die Arbeiten werden in enger Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin (Prof. Dr. med. Georg Juckel) durchgeführt. Darüber hinaus bestehen internationale Kooperationen, unter anderem mit dem VU University Medical Center, Amsterdam (Guy Widdershoven) und dem King's College London (David Owen).

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Bundesministerium für Bildung und Forschung.  
NEURON. European Research Projects on Ethical, Legal, and Social Aspects (ELSA) of Neuroscience. Ensure. Enhancing the Informed Consent Process: Supported decision-making and capacity assessment in clinical dementia research (Antragsteller der Ruhr-Universität: Prof. Dr. Dr. J. Vollmann, Dr. J. Gather) 2016-2019, Az.: 01GP1623B
- Bundesministerium für Bildung und Forschung.  
Forschergruppe: The ethics of coercion: Striking a balance between autonomy, well-being and security in psychiatric practice (SALUS) (Leiter: Dr. med. J. Gather; M.A.) 2018-2023, Az.: ELSA\_FOGR2016-040

### KOOPERATIONSPARTNER:

- PD Dr. J. Haberstroh, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt Forum for Interdisciplinary Ageing Research (FFIA)
- Prof. Dr. J. Seoane, Department of Philosophy of Law, School of Law, Universidade da Coruña (Spanien)
- Prof. Dr. A. Carvalho, Institute for Bioethics, Universidade Católica Portuguesa (Portugal)

## ABTEILUNG FÜR MEDIZINISCHE PSYCHOLOGIE UND MEDIZINISCHE SOZIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. Monika I. Hasenbring

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Psychobiologie der Schmerzchronifizierung

- Klinische Studien (prospektive Beobachtungs- und Interventionsstudien)
- Humanexperimentelle Studien (Bewegungsinduzierte Hypoalgesie, Effekte von Emotionsregulation)
  - Fragebogenverfahren
  - Neurokognitive Verfahren (u. a. n-Back, Stop-Signal)
  - Quantitativ-sensorische Testung der Schmerzsensitivität
  - HPA-Achse (Cortisol), SNS-Achse (Alpha-Amylase)
  - Molekulargenetik (Serotonin-1 A und -2A Rezeptor Polymorphismen)
  - Bildgebung (strukturell, funktionell)
- Studien zum Transfer in die klinische Praxis (Entwicklung, Erprobung und Implementierung eines psychobiologischen Screenings) in die ärztliche und physiotherapeutische Praxis.

Psychoonkologie

- Klinische Studien an Patienten mit Hirntumoren (Beobachtungsstudie)

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Formen der endogenen Schmerzhemmung (induziert durch körperlich Aktivität, Schmerzstimulation, kognitiv) und ihre Interaktion
- Effekte verschiedener Strategien der Emotionsregulation auf die bewegungsinduzierte Schmerzhemmung
- Schmerzchronifizierung bei jungen Athleten

### ZUSAMMENFASSUNG:

In zahlreichen klinischen Studien konnte die Bedeutung von biopsychosozialen Prädiktoren für die Chronifizierung muskuloskeletaler Schmerzen nachgewiesen werden. Diese Studien haben zur Entwicklung eines psychobiologischen Screenings zur Früherkennung chronischer Verläufe bei Rückenschmerz geführt. In der Onkologie zeigten sich Prädiktoren für erhöhte Fatigue. Humanexperimentelle Studiengaben Aufschluss über neurokognitive, humorale, neurobiologische und verhaltensbezogene Mechanismen der Schmerzchronifizierung.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Research Network for Medicine in Spine Exercise (MiSpEx)- Konsortium „Ran Rücken“. Ein Verbund von 13 Forschungspartnern in Deutschland (Leitung: Prof. Mayer, Universität Potsdam) zur „Entwicklung, Evaluation und Transfer einer funktionsbezogenen Diagnostik, Prävention,
- Therapie bei Rückenschmerz für den Spitzensport und die Gesamtgesellschaft“. Gefördert vom Bundesinstitut für Sportwissenschaft (BISp)/ Bundesinnenministerium. (<https://www.ranruecken.de>)

## ABTEILUNG FÜR MEDIZINISCHE INFORMATIK, BIOMETRIE UND EPIDEMIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Hans J Trampisch

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Methodologie und Durchführung klinischer Studien

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Projekte im Rahmen der Versorgungsforschung, z. B. klinische Studien zur Verbesserung der Behandlung und Therapiesicherheit bei älteren Patienten.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Prerequisites for a new health care model for elderly people with multimorbidity (PRISCUS-Verbund)
- Anwendung digital unterstütztes Arzneimitteltherapie-Management (AdAM)
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)
- Acupuncture Trialists

## ABTEILUNG FÜR KLINISCHE PHARMAKOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Peter Reusch

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit Jahren mit der Bedeutung der Adenylat-Zyklasen in verschiedenen zellulären Kontexten (Differenzierung glatter Gefäßmuskelzellen, Prostata-Karzinomen, Apoptose). In der letzten Zeit wurde der Fokus auf die Bedeutung der unterschiedlichen Subformen gelegt. (membranassoziierte versus lösliche Adenylatzyklase). Aufgrund nationaler und internationaler Kooperationen wurden zahlreiche Projekte erfolgreich abgeschlossen.

- Inhibition of Intracellular Type 10 Adenylyl Cyclase Protects Cortical Neurons Against Reperfusion-Induced Mitochondrial Injury and Apoptosis. Chagtoo M, George N, Pathak N, Tiwari S, Godbole MM, Ladilov Y. Mol Neurobiol. 2018 Mar;55(3):2471-2482
- miRNA signature of unfolded protein response in H9c2 rat cardiomyoblasts. Read DE, Gupta A, Ladilov Y, Samali A, Gupta S. Cell Biosci. 2014 Sep 19;4(1):56.
- Inhibition of soluble adenylyl cyclase increases the radiosensitivity of prostate cancer cells. Appukuttan A, Flacke JP, Flacke H, Posadowsky A, Reusch HP, Ladilov Y. Biochim Biophys Acta. 2014 Dec;1842(12 Pt B):2656-63.
- Role of soluble adenylyl cyclase in cell death and growth. Ladilov Y, Appukuttan A. Biochim Biophys Acta. 2014 Dec;1842(12 Pt B):2646-55.
- Suppression of soluble adenylyl cyclase protects smooth muscle cells against oxidative stress-induced apoptosis. Kumar S, Appukuttan A, Maghnouj A, Hahn S, Peter Reusch H, Ladilov Y. Apoptosis. 2014 Jul;19(7):1069-79.
- Oxysterol-induced apoptosis of smooth muscle cells is under the control of a soluble adenylyl cyclase. Appukuttan A, Kasseckert SA, Kumar S, Reusch HP, Ladilov Y. Cardiovasc Res. 2013 Sep 1;99(4):734-42.

In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe „Molekulare Kardiologie“ Prof. Mügge/Jacquet wurde die Bedeutung der löslichen Adenylatzyklase in einem Modell der pharmakologischen oder druckinduzierten Hypertrophie untersucht und ebenfalls erfolgreich abgeschlossen.

Soluble adenylyl cyclase: A novel player in cardiac hypertrophy induced by isoprenaline or pressure overload.

Schirmer I, Bualeong T, Budde H, Cimiotti D, Appukuttan A, Klein N, Steinwascher P, Reusch P, Mügge A, Meyer R, Ladilov Y, Jaquet K.

PLoS One. 2018 Feb 21;13(2):e0192322. doi: 10.1371/journal.pone.0192322. eCollection 2018



## ABTEILUNG FÜR PHARMAKOLOGIE UND TOXIKOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Doris Koesling

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Das intrazelluläre Signalmolekül cGMP wird durch die Guanylyl-Cyclase (GC) gebildet, führt über verschiedene cGMP-Effektoren zur Änderung physiologischer Funktionen und wird durch Phosphodiesterasen (PDE) abgebaut. Therapeutisch eingesetzt werden NO-Pharmaka, die die NO-sensitive GC stimulieren, bei der koronaren Herzerkrankung und PDE-Inhibitoren bei der Therapie der erektilen Dysfunktion und der pulmonalen Hypertonie.

Neben der etablierten Funktion der NO/cGMP-Kaskade bei der Relaxation der Gefäßmuskulatur und im Rahmen der synaptischen Plastizität gibt es Hinweise auf eine Beteiligung bei der zentralen Blutdruck-Regulation sowie bei weiteren physiologischen Funktionen.

Um neue cGMP-vermittelte Funktionen identifizieren zu können, haben wir Knock-out Mäuse hergestellt, in denen die NO-sensitive GC ausgeschaltet ist und sogenannte Indikator-Mäuse generiert, in deren Zellen cGMP-Anstiege mittels eines FRET-Sensors gemessen werden können.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- NO/cGMP-vermittelte Prozesse im kardiovaskulären System und deren vegetative Regulation
- cGMPGC/PDE-Isoformen in der zellulären Signalverarbeitung in kardialen Zellen (Kardiomyozyten, kardiale Fibroblasten, Reizleitung)
- cGMP-Signale in der synaptischen Übertragung (primäre Neurone, Gehirnschnitte)
- cGMP-abhängige Schmerzverarbeitung
- NO/cGMP-abhängige Modulation der Immunantwort (Th2/Th1 Antwort)
- NO/cGMP-vermittelte Effekte in der Lunge (Durchblutung, Atemwegs-Widerstand, Entzündung, Fibrosierung)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Aufgeklärt werden soll eine Beteiligung NO/cGMP-vermittelter Effekte im Rahmen physiologischer/ pathophysiologischer Regulationsprozesse (Renin/Angiotensin-System, Proliferation/Fibrosierung, Fettgewebsdifferenzierung, Lungenfunktion, Schmerzantwort, Immunantwort). Daneben sollen die Signalverarbeitung innerhalb der Kaskade und ihre Interaktion mit der cAMP-Kaskade, d. h. der sogenannte Cross-talk durch Echtzeitmessungen NO/cGMP-induzierter Signale in Zellen und Geweben analysiert werden.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Kooperationen (außerhalb der RUB) mit: Kardiologie (Düsseldorf), Nephrologie (Düsseldorf), Pharmakologie (Frankfurt), Physiologie (Würzburg), Physiologie (Münster), HNO (Tübingen), Biochemie (Tübingen), Humangenetik (Lübeck), Physiologie (Mainz), Pharmakologie (Graz), Physiology (London),

## ABTEILUNG FÜR ALLGEMEINMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Horst Christian Vollmar, MPH

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

In der Abteilung für Allgemeinmedizin existiert eine längere Tradition der Lehr- und Lernforschung. Zusätzlich werden aktuelle Herausforderung der ambulanten Gesundheitsversorgung adressiert wie die gemeindenaher Versorgung älterer Menschen ohne und mit Erkrankungen (z. B. kognitiven Einschränkung, Palliativversorgung) oder iatrogenen Beeinträchtigungen (z. B. Polypharmazie). Weiterhin sollen Fragen der Digitalisierung im Gesundheitswesen im Rahmen von Versorgungsforschungsprojekten bearbeitet werden. Hierfür verwendet die Abteilung für Allgemeinmedizin quantitative und qualitative sowie Mixed-Methods Designs. Dies impliziert auch, dass die Forschung in der Allgemeinmedizin interdisziplinär ausgelegt ist.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Linksherzkatheter bei Brustschmerzen und KHK - die KARDIO-Studie, gefördert durch den Innovationsfonds beim G-BA
- Konzeption und Evaluation innovativer Lehrmethoden in der allgemeinmedizinischen Aus- und Weiterbildung

### ZUSAMMENFASSUNG:

Eine Kernfrage wird sein, wie evidenzbasiertes und handlungsrelevantes Wissen (z. B. zu demenziellen Erkrankungen) an unterschiedliche Zielgruppen (Betroffene, Ärztinnen und Ärzte, Angehörige anderer Gesundheitsprofessionen) vermittelt und nachhaltig in der Versorgung implementiert werden kann. Ein Leitsatz bei Projekten lautet hierbei:

Von Hausärzten/innen für Hausärzte/innen. Gleichzeitig wird je nach Fragestellung mit unterschiedlichen Disziplinen kooperiert (Psychologie, Soziologie, Gesundheitsökonomie, Zukunftsforschung, Pflegewissenschaft und Public Health).

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Konsortium im Rahmen des KARDIO-Projektes; Konsortialführer: Institut für Allgemeinmedizin der Universität Marburg/Gießen
- Kompetenzverbund Allgemeinmedizin Nordrhein-Westfalen

## ABTEILUNG FÜR EXPERIMENTELLE PNEUMOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Albrecht Bufe

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagen- und klinische Forschung in der Immunologie, Allergologie und Pneumologie. Immunologische und Zellbiologische Forschung mit Kompetenz in Zellsortierungs- und -isolierungsmethoden, molekularen Analysen von inter- und intrazellulärer Kommunikation, Signaltransduktion und Zytokinbestimmungen. Protein- und Zuckerbiochemie zur Analyse von Antigenen, Infektions- und Inflammationsmodelle  
Tiermodelle: Allergien, Asthma bronchiale, COPD, Pneumonie (z. B. RSV, Bakterien), Knock-out-Modelle für Toll like Rezeptoren, Zytokine, spezifische Zelloberflächenrezeptoren.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Bedeutung der dendritischen Zellen und ihrer intrazellulären Signaltransduktionskaskaden für die immunologische Toleranz und Toleranz-Induktion bei Allergien und entzündlichen Atemwegserkrankungen.
- Molekulare und immunologische Mechanismen der Chronifizierung entzündlicher Atemwegserkrankungen wie Asthma bronchiale und COPD.
- Immunologische Mechanismen sekundärer Immundefizienz und Autoimmunität bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen der Atemwege und deren Konsequenzen für den Krankheitsverlauf

### ZUSAMMENFASSUNG:

Hauptthemen:

- Die Mechanismen der Immuntoleranz bei Allergien und deren Induktion
- Mechanismen der damit verbundenen Immuntherapien
- Mechanismen von Chronifizierung entzündlicher Atemwegserkrankungen und das Remodelling des Gewebes
- Mechanismen von Immundefizienz und Autoimmunität bei chronisch-entzündlichen Atemwegserkrankungen

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine

## ABTEILUNG FÜR HUMANGENETIK

**LEITUNG:** komm. Dr. med. Huu Phuc Nguyen

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt unserer Abteilung sind seltene, monogene Erkrankungen. Neben der Aufdeckung der molekularen Ursachen dieser Erkrankungen arbeiten wir über die Entwicklung von präzisen Tiermodellen auch an kausalen Therapieansätzen. Im Rahmen unserer Forschungsprojekte kommt in Abhängigkeit von der spezifischen Pathogenese praktisch die gesamte Palette des modernen molekulargenetischen (u. a. Next-Generation Sequencing, SNP-Arrays) und molekularbiologischen Methodenspektrums (u. a. transgene Tiermodelle, siRNA, ASOs, CRISPR/Cas) zum Einsatz.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Exomanalysen (ggf. auch in bei Triofällen) mit ungeklärten seltenen Erkrankungen und in ausgewählten tierischen Modellsystemen
- Im „SWITCH-HD“ Projekt ([www.switchhd.eu](http://www.switchhd.eu)) sollen die Auswirkungen der temporären und spatialen Inaktivierung von mutiertem Huntingtin in unserem transgenen BACHD Rattenmodell für den Morbus Huntington untersucht werden
- Im ModelPolyQ Projekt wird die Etablierung und Charakterisierung induzierter pluripotenter Stammzellen für verschiedene Polyglutaminerkrankungen als auch die Generierung und Charakterisierung eines knock-in Rattenmodells für die SCA3 gefördert
- Im „TreatPolyQ“-Projekt sollen Allel-spezifische Antisense-Oligonucleotides(ASO)-, RNAi- und sgRNA-basierte Therapien für Huntington, SCA3 und SCA7 entwickelt werden

### ZUSAMMENFASSUNG:

Europaweit werden Krankheitsentitäten, die bei weniger als bei einem von 2000 Einwohnern vorkommen, als selten eingestuft. Die meisten der derzeit bekannten 7.000 – 8.000 seltenen Erkrankungen sind geerbt. Oftmals sind diese Leiden lebensbedrohend oder zumindest lebenslang chronisch verlaufend. Obwohl die Zahl der jeweils von einer Krankheit Betroffenen vordergründig gering erscheinen mag, sind doch insgesamt rund 6 – 8 % der Europäer betroffen, demnach insgesamt mehr als 30 Millionen Menschen. Während herkömmliche gezielte Untersuchungsverfahren wie z. B. Sanger-Sequenzierung bei vielen Patienten nicht aussichtsreich sind, können mit Hilfe neuerer DNA-Sequenzierverfahren (zusammengefasst unter dem Begriff des Next generation sequencing, NGS) potentiell bei einem deutlich höheren Anteil krankheitsverursachende Mutationen identifiziert werden. Wir möchten daher anhand von Exomsequenzanalytik und ggf. anschließenden funktionellen Untersuchungen versuchen, bei Patienten mit ungeklärten syndromalen Erkrankungen die Ursache für ihre Symptomatik zu identifizieren, um die bestmögliche Beratung und Betreuung der Familien zu ermöglichen.

Ein besonderer Schwerpunkt unserer Abteilung sind die Polyglutaminerkrankungen und insbesondere der Morbus Huntington. Eine Stärke unserer Arbeit ist die Generierung und ausführliche Charakterisierung von transgenen Rattenmodellen für diese neurodegenerativen Erkrankungen. Wir haben u. a. zwei weltweit einzigartige transgene Rattenmodelle für den Morbus Huntington entwickelt, welche einen progredienten neurologischen Phänotyp aufweisen, wie er bei Huntington Patienten beobachtet wird. Eine transgene SCA17 Ratte wurde im Rahmen des EU-Projektes RATstream hergestellt. Diese Rattenmodelle haben für Langzeitverlaufsmonitoring mit Verhaltenstests und PET-Scans, für Langzeitbehandlungen und viele andere therapeutische Ansätze wie z. B. Mikrochirurgie und Stammzelltransplantation eine herausragende Bedeutung. Diese Tiermodelle werden von uns mithilfe eines breiten Methodenspektrums dazu benutzt,

um therapierelevante pathophysiologische Mechanismen dieser Erkrankungen zu erforschen. Hier interessieren uns insbesondere Pathways, die diese seltenen Erkrankungen mit den häufigeren neurodegenerativen Erkrankungen teilen, u. a. Autophagie, Proteolyse durch Calpaine und Caspasen. Diese Tiermodelle werden verwendet, um zum einen potentielle Biomarker zu evaluieren und zum anderen neue Medikamente und Therapiestrategien zu testen.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Suche nach modifizierenden Genen und Faktoren der Huntington Erkrankung. So konnten wir bereits aus einem Kollektiv mit DNA-Proben von mehr als 1000 HD Patienten genetische Modifikatoren u. a. in den Genen HAP1, ATG7 und PGC-1a identifizieren. Weiterführende funktionelle Studien werden derzeit durchgeführt und könnten mögliche Angriffspunkte für neue Therapien ergeben.

Diese Beispiele veranschaulichen, dass unsere Forschungsschwerpunkte zudem im Bereich der translationalen Medizin anzusiedeln ist. Ausgehend von einer genetischen Ursache oder genetischen Veränderungen bei Patienten, über die Modellentwicklung und Erforschung der zugrunde liegenden Pathomechanismen versuchen wir Therapien für diese bisher unheilbaren, seltenen Erkrankungen zu entwickeln. Mit dem Huntington Zentrum in Bochum bestehen ausgezeichnete Voraussetzungen, die in den präklinischen Studien getesteten Targets, Biomarker und therapeutischen Ansätze zu validieren.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Arbeitsgemeinschaft der Zentren für seltene Erkrankungen (gemeinsamer Antrag Innovationsfonds)
- SWITCH-HD: Switching the disease off: Effects of spatial and temporal inactivation of mutant huntingtin in Huntingtondisease
- ModelPolyQ: Advanced models of polyglutamine disorders (HD, SCA3 and SCA7)
- TreatPolyQ: Allele-specific lowering of mutant polyQ proteins as treatment for Huntington disease, spinocerebellar ataxia type 3 and spinocerebellar ataxia type 7

## ABTEILUNG FÜR MEDIZINISCHES PROTEOM CENTER

**LEITUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Katrin Marcus

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Arbeitsfeld: Klinische, medizinische und funktionelle Proteomics: Biomarker-Discovery und Erforschung der Pathomechanismen verschiedener Erkrankungen Medizinische Bioinformatik und Biostatistik: Grundlagenforschung in den Bereichen Bioinformatik und Biostatistik der Proteomik (mathematische Modell- und Algorithmen-Entwicklung und -Evaluierung), Anwendungsorientierte bioinformatische und biostatistische Forschung und Methodenentwicklung in den Bereichen Proteininferenz (bottom up-Proteomik), Proteomik-Datenstandards, Multi-Omics-Analysen etc. Methoden: proteinbiochemische & molekularbiologische Methoden, Aminosäureanalyse, 2D-PAGE/-DIGE, Chromatographie, Laser Mikrodisektion, Massenspektrometrie (LC-ESI-MS, MALDI-MS, SRM/ PRM), Analyse post-translationaler Modifikationen, Proteinstrukturanalyse mittels crosslinking, SI-LAC, TMT-labeling, Protein- und Peptidmicroarrays, Immunhistochemie und -cytologie, Multiplex-Immunoassays (ELISA, LUMINEX), Zellkultur, CRISPR/Cas9- und mi/siRNA-knock-down, Bioinformatik (für Proteomics), Biostatistik

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- PURE - Protein Research Unit within Europe (MIWF, NRW)
- OsteoSys: Osteoporose – eine Volkserkrankung im Kontext von kardiovaskulärer Komplikationen und chronischer Inflammation: systemmedizinischer Ansatz zur personalisierten Therapie (MIWF, NRW)
- deNBI - Service center ‚Bioinformatics for Proteomics‘ (BioInfra.Prot) (BMBF)
- iDSem – Integrative Datensemantik in der Systemmedizin (BMBF)
- Isolierung von spezifischen Neuronenpopulationen und Gliazellen aus humaner Substantia nigra (BMBF)
- NISCI – Antibodies against Nogo-A to enhance regeneration and functional recovery after acute spinal cord injury a multicenter European clinical proof of concept trial (EU Horizon 2020)
- SFB Transregio 60 - Mutual interaction of chronic viruses with cells of the immune system: from fundamental research to immunotherapy and vaccination (DFG)
- Charakterisierung des Interaktoms verschiedener Spleißvarianten der  $\beta$ 2-Untereinheit von spannungsabhängigen L-Typ Kalziumkanälen in Kardiomyozyten (DFG)
- Einsatz proteinanalytischer Verfahren zur (Früh-)Diagnose Asbest-assoziiertes Lungen- und Pleuratumoren (DGUV)
- Optimierung der individualisierten Dickdarmkrebstherapie beim Vorliegen einer anti-EGFR-Therapie Sekundärresistenz mit Hilfe eines Avatar-Modells (Colon-Resist-Net) (Deutsche Krebshilfe)
- Projekt MaIK - Massenspektrometrie-basierte Identifizierung von Körperflüssigkeiten für forensische Zwecke (EU)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Expertise des Medizinischen Proteom Center (MPC) liegt im Bereich der Proteomanalyse mit speziellem Fokus auf neurodegenerative Erkrankungen, neuromuskuläre Erkrankungen, (Auto)immunerkrankungen, maligne Tumorerkrankungen. Wir suchen nach den zugrundeliegenden Pathomechanismen dieser Erkrankungen. Darüber hinaus suchen wir unter Einsatz der neuesten Methoden der Proteomik und durch stetige Weiterentwicklung der verfügbaren Technologien nach Proteinbiomarkern, die z. B. eine Früh-, Differential- oder Progressionsdiagnose dieser Erkrankungen erlauben. Für diese Anwendungen haben wir

eine umfassende, statistisch validierte Analysestrategie entwickelt, die eine ausgefeilte Probenpräparation für die verschiedenen Proben (Hirngewebe, CSF, Plasma, Blutzellen, Biopsien etc.), die Protein- bzw. Peptidtrennung, die Detektion von modifizierten Proteinspezies, die Proteinidentifizierung/-quantifizierung mittels Massenspektrometrie und Validierung der Kandidatenproteine umfasst. Identifizierte Zielproteine werden in ihrer diagnostischen Relevanz mit alternativen Methoden verifiziert. Ausgehend von früheren Forschungsprojekten konnten wir eine Vielzahl von bioinformatischen und biostatistischen Methoden für die medizinische Proteomik entwickeln und z. T. als eigene Software implementieren.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- siehe Projekte
- HUPO HBPP (HUPO Human Brain Proteome Project: [hbpp.org](http://hbpp.org))
- Partner des National Center for Excellence in Research on Parkinson's Disease, Luxemburg ([http://www.en.uni.lu/lcsb/news\\_events/a\\_national\\_centre\\_of\\_excellence\\_in\\_research\\_on\\_parkinson\\_s\\_disease](http://www.en.uni.lu/lcsb/news_events/a_national_centre_of_excellence_in_research_on_parkinson_s_disease))

## ABTEILUNG FÜR MOLEKULARE GASTROENTEROLOGISCHE ONKOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Stephan Hahn

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung und translationale Forschung zum Pankreas- und Kolonadenokarzinom. Methodische Schwerpunkte liegen in der Herstellung transgener Zellmodelle (etablierte Zelllinien, Primärzelllinien) mit lentiviralen Vektorsystemen (Überexpressions-, shRNA-, TALEN- und CRISPR/ Cas9-Systeme) für Genfunktions- und Signalwegsanalysen (u. a. via globaler Genexpressionsanalysen, Protein- und Phosphoproteinanalysen sowie Gensequenzierung). Herstellung von Primärzelllinien aus Pankreas- und Kolonkarzinomen mit Hilfe des „conditionally reprogrammings“. Tiermodelle: Patiententumor abgeleitetes Xenografttumorsystem (auch PDX genannt; Xenograftbank: Kolonkarzinom N>220, Pankreaskarzinom N>70) mit Schwerpunkt in der Testung zielgerichteter Therapien sowie in der Erforschung der molekularen Ursachen von Resistenzmechanismen (Primär- und Sekundärresistenz) gegenüber zielgerichteter Therapien. Herstellung von in vivo Sekundärresistenzmodellen.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Sekundärresistenzmechanismen gegenüber der anti-EGFR Therapie beim Kolonkarzinom 2
- Zielgerichtete Therapien KRAS mutierter Tumore in Präklinischen Modell des Kolon- und Pankreaskarzinoms.
- Primäre und sekundäre Resistenzmechanismen der unter 2. getesteten zielgerichteten Therapien
- Entwicklung von Biomarkerpanle zur Vorhersage des Therapieansprechen der unter 2. getesteten zielgerichteten Therapien
- Klonale Entwicklungsdynamik resistenter Zellen unter zielgerichteter Therapie.
- Kontextuale Vulnerabilität von Tumorzellen mit Sekundärresistenz gegenüber einer zielgerichteten Therapie.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Das kolorektale Karzinom (KRK) und duktales Pankreasadenokarzinom gehören nach wie vor weltweit zu den häufigsten Ursachen des krebssassoziierten Todes. Durch den Einsatz zielgerichteter Therapien, die im Tumor spezifisch veränderte Signalwegsmoleküle „angreifen“, wurden bereits Fortschritte im Gesamtüberleben von Tumorpatienten, wie z. B. durch den Einsatz eines monoklonalen Antikörpers gegen den Wachstumsfaktorrezeptor EGFR beim KRK erzielt. Fokus unserer Forschung ist die Identifikation neuer aktiver zielgerichteter Therapien in den beiden Tumorarten mit Hilfe der etablierten präklinischen PDX Modelle. Primär- und Sekundärresistenzmechanismen der untersuchten zielgerichteten Therapien werden molekular identifiziert und potentielle neue Wirkkombinationen zur Überwindung der Resistenzen in PDX Modellen getestet. Wesentliche Frage ist es zu klären, ob PDX-Tumore ein effektiverer Ansatz darstellen, einen individualisierten Therapieansatz für Patienten zu generieren bzw. eine Optimierung der individualisierten Therapie in der Resistenzsituation zu ermöglichen. Auch soll geklärt werden, ob der molekulare Datensatz, der in den PDX-Versuchen erhoben wird, dafür eingesetzt werden kann, ein bioinformatisches Modell zur Vorhersage der Resistenzursachen und der daraus resultierenden Therapiemöglichkeiten zu etablieren.



**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Cancer Resist Net (Konsortium Translationale Onkologie der Deutschen Krebshilfe; Ziel: Optimierung zielgerichteter Therapien des KRK in der Sekundärresistenz unter anti-EGFR Therapie; weitere Partner: DKFZ Heidelberg, LMU München; Koordinator: S.Hahn
- Mercator Verbund Dortmund-Essen-Bochum zur Charakterisierung kovalent-allosterischer Kinaseinhibitoren zur Adressierung RAS-abhängiger Tumore. Weitere Partner, TU Dortmund, D. Rauh, WTZ Essen, J. Siveke, Koordinator D.Rauh

## ZENTRUM FÜR MEDIZINISCHE LEHRE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Thorsten Schäfer; Prof. Dr. med. Herbert Rusche

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Medizinstudium und medizinische Ausbildung:
- Curriculumentwicklung und -Evaluation, Methodenforschung (Problemorientiertes Lernen, Gesprächssimulation, Skills-Training und klinisch-praktische Ausbildung, Peer-Teaching-Projekte, E-Learning), Interprofessionelle Ausbildung (Evaluation unterschiedlicher Ausbildungskonzepte), Kompetenzorientiertes Prüfen (neue Prüfungsmethoden) Quantitative und qualitative Methoden der Ausbildungsforschung

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Evaluation des Modellstudiengangs Medizin
- Empirische Validierung von Kommunikationsmodellen in der ärztlichen Interaktion Problemorientiertes Lernen: Gruppenfunktionieren, selbstgesteuertes Lernen, Studienerfolg Einsatz von Simulationspatienten in der medizinischen Ausbildung Gesundheit und gesundheitliche Versorgung von Menschen in präkären Lebenslagen als Gegenstand forschenden Lernens und fakultätenübergreifender Ausbildung (in Kooperation mit der Fakultät für Sozialwissenschaft) Interprofessionelles Handeln im Gesundheitswesen - Empirische Untersuchungen zur interprofessionellen Ausbildung von Studierenden der Medizin und der Gesundheitsberufe (in Kooperation mit der hsgBochum)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Mit der Reform des Regelstudiengangs (RSM) im Jahr 2002 und der Einführung eines parallel angebotenen Modellstudiengangs Medizin (MSM) mit themenzentriertem, problemorientiertem Curriculum im Jahr 2003 wurden wichtige Erkenntnisse hinsichtlich neuer Lehr- und Lernformen (Problemorientiertes Lernen, klinische Blockpraktika, Training ärztlicher Interaktion, Training ärztlicher Fertigkeiten) und Prüfungsformate (MEQ, OSCE, Triple Jump) gewonnen, die seit 2013 Eingang in den neuen integrierten Reformstudiengang Medizin (iRM) finden. Wir konnten zeigen, dass MSM- und RSM-Absolventen im schriftlichen Staatsexamen vergleichbar abschneiden. Die Rate der Abschlüsse in Mindeststudienzeit lag jedoch im MSM substantiell höher wie auch Problemlösungs- und Kommunikationsfähigkeiten in Selbst- und Fremdeinschätzung. Zurzeit arbeiten wir an interdisziplinären und interprofessionellen Ausbildungsformaten im Bereich der Ausbildung in ärztlich-praktischen und kommunikativen Fertigkeiten sowie des wissenschaftlichen Arbeitens und forschenden Lernens.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Hochschule für Gesundheit Bochum (hsg) (Robert Bosch Stiftung „Operation Team“ mit dem Projekt „IPHiGen - Interprofessionelles Handeln im Gesundheitswesen“)
- Fakultät für Sozialwissenschaft (Rektoratsprogramm „Forschendes Lernen“ mit dem Projekt „Gesundheit und gesundheitliche Versorgung von Menschen in präkären Lebenslagen - ein interprofessioneller Zugang zum Forschungsfeld für Studierende der Medizin und Sozialwissenschaft“)

# KLINISCH-THEORETISCHE ABTEILUNGEN

AN DEN KLINIKEN

## INSTITUT FÜR PATHOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Andrea Tannapfel

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Gewebs-basierte Expressionsanalysen auf DNA-, RNA- und Proteinebene
- Expressionprofiling -Hochdurchsatzverfahren (u. a. Next Generation Sequencing)
- Unterschiedliche PCR-Methoden
- In-situ Hybridisierung, Immunhistochemie, Mikrodissektion
- Elektronenmikroskopie
- Tumorpathologie gastrointestinaler Tumoren
- Lungen- und Pleuratumoren

Referenzpathologien nationaler und internationaler Studien (siehe unten)

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- siehe PURE-Konsortium
- Expressionsprofiling kolorektaler Karzinome und Pankreaskarzinome

Verantwortliche Durchführung nationaler Studien:

- Colopredict-Studie (AIO-KRK-0413: COLOPREDICT PLUS - Register - Retro- und prospektive Erfassung der Rolle von MSI und KRAS für die Prognose beim Kolonkarzinom im Stadium II + III)
- Resektatstudie ([www.resektatstudie.de](http://www.resektatstudie.de))
- Referenzpathologien (siehe unten)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Tumorforschung insbesondere Expressionsuntersuchungen gastrointestinaler Tumoren, Lungen- und Pleuratumoren Analyse fremdstoffassoziierter Zell- und Gewebeeränderungen (Deutsches Mesotheliomregister)

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- PURE
- Kooperationspartner von zahlreichen nationalen DFG- und DKH-geförderten Einzel- und Konsortialprojekten
- AIO-CAO-STO-0801 NEOPECX
- Flot 4 2010-018754-13
- HerFLOT 2011-001507-13
- AIO-PAK-0313 NEONAX
- CONKO-007 2009-014476-21

## ABTEILUNG FÜR ALLGEMEINE, INSBESONDERE EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Josune Guzman y Rotaache

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Klinische und zellbiologische Forschung in der Pneumologie, Immunologie, Allergologie. Untersuchungen an Zellen der bronchialalveolären Lavage (BAL) bei ILDs. Immunzytochemische Charakterisierung von Zellpopulationen, Zytokinfreisetzung von Alveolarmakrophagen in vitro, Messung von Mediatoren mittels ELISA in BAL und Serum, molekulargenetische Analysen.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Bedeutung von Genpolymorphismen und Biomarkern in der Diagnostik und Prognosebeurteilung von interstitiellen Lungenerkrankungen.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Schwerpunktmäßig werden folgende Themen bearbeitet:

- Unterschiede in phänotypischen und funktionellen Eigenschaften von Lymphozyten und Alveolarmakrophagen bei verschiedenen ILDs
- Modulation der Zytokinfreisetzung von Alveolarmakrophagen durch anti-inflammatorische und antifibrotische Substanzen
- Stellenwert verschiedener Biomarker insbesondere von KL-6 in der Diagnose, Prognose und Verlaufsbeurteilung von ILDs
- Beitrag von Genpolymorphismen zur Suszeptibilität und zum Krankheitsverlauf bestimmter ILDs

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine

## INSTITUT FÜR PRÄVENTION UND ARBEITSMEDIZIN (IPA) DER DEUTSCHEN GESETZLICHEN UNFALLVERSICHERUNG

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Thomas Brüning

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Das übergeordnete Forschungsziel des Institutes liegt in der Prävention von arbeitsplatzbezogenen Gesundheitsgefahren und Berufskrankheiten und dient über die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) der Sicherheit und dem Gesundheitsschutz von ca. 80 Millionen Versicherten am Arbeitsplatz. Aktuelle Arbeitsfelder sind v.a. die Früherkennung beruflich bedingter Krebserkrankungen, die Toxikologie von Gefahrstoffen mit entzündlichen, sensibilisierenden, krebserzeugenden und reproduktionstoxischen Wirkungen, allergische Erkrankungen, die Berufsdermatologie und gesundheitliche Effekte von Schichtarbeit. Die Studiendesigns umfassen klassische epidemiologische Kohorten- und Fall-/Kontrollstudien, moderne molekular-epidemiologische Studien unter Verwendung von Biomarkern der Exposition und des Effekts auf zellulärer, genetischer und protein-biochemischer Ebene. Zusätzlich werden humanbasierte Studien im institutseigenen Expositionslabor zur Erfassung von akuten, insbesondere entzündlichen Effekten durchgeführt. Im besonderen Fokus stehen nicht-invasive Verfahren der Diagnostik. Auch kommen psychometrische und neuropsychologische Verfahren zum Einsatz. Die zu Grunde liegenden Pathomechanismen berufsbedingter Erkrankungen werden in einem komplementären Ansatz auch mittels experimenteller Zellkulturstudien (in vitro) untersucht.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Krebsrisiko im Feuerwehrdienst – Humanbiomonitoring
- Molekulare Marker zur Krebsfrüherkennung von asbestinduzierten Tumoren (MoMar)
- Entwicklung von Biomarkern zur Früherkennung von Harnblasen- und Lungenkrebs (PURE)
- Gepoolte Analyse europäischer Fall-Kontroll-Studien zur Untersuchung der Synkanzerogenese von beruflichen
- Karzinogenen bei der Entwicklung von Lungenkrebs (SYNERGY)
- Nachsorge von niedrig-malignen Tumoren der Harnblase mittels nicht-invasiver Biomarker (UroFollow)
- Gesundheitliche Auswirkung von Schichtarbeit (Schicht)
- Toxikologische Untersuchung und Bewertung von Neu- und Ersatzstoffen
- Dermale Penetration und Resorption von Gefahrstoffen (DermaTox)
- Schweißen und dessen gesundheitliche Auswirkungen, insbesondere neurotoxische Wirkungen (WELDOX)
- Etablierung analytischer Methoden zum Biomonitoring der Exposition (Biomonitoring)
- Sensibilisierungen und Allergieentwicklung bei Berufsanfängern
- Belastung durch Tierallergene in der Veterinärmedizin
- Bioaerosol-bedingte adverse Gesundheitseffekte – zelluläre Wirkmechanismen und Optimierung der IgE- und IgG-basierten Allergiediagnostik (Bioaerosole)n
- Untersuchung des Wirksamkeitsnachweises für Hautschutzcremes (Okklusion)
- Wirkung und Bewertung von Gerüchen an Innenraumarbeitsplätzen (Gerüche)
- Untersuchung der Leistungsfähigkeit von Feuerwehrleuten unter Belastung
- Untersuchung der Wirkung nano- und mikroskaliger Partikel im Expositionslabor

### ZUSAMMENFASSUNG:

Das IPA ist ein Institut der Ruhr-Universität Bochum, das gemeinsam von der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV) und der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) betrieben wird. Es steht an der Schnittstelle zwischen arbeitsmedizinischer Forschung, der betrieblichen Praxis sowie der Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit und in Bildungseinrichtungen. Darüber hinaus bringt das Institut seine Expertise im Bereich Sicherheit und Gesundheit in verschiedene staatliche und wissenschaftliche Gremien ein. Durch den kontinuierlichen Dialog zwischen Wissenschaft und Praxis werden gesundheitsbezogene Herausforderungen in den Betrieben aber auch der Regulation schnell aufgegriffen, in bereits laufenden bzw. neuen Forschungsprojekten bearbeitet und die Ergebnisse direkt in die Praxis zurück überführt. Die enge Zusammenarbeit der Kompetenz-Zentren ermöglicht die Durchführung großer molekular-epidemiologischer Studien, die molekulare Marker für interne Belastungen sowie frühe oder substanzspezifische Effekte auf individueller Ebene einbeziehen. Damit werden wissenschaftliche Fragestellungen zu Wirkmechanismen, zu dem Zusammenwirken von Mischexpositionen und multikausale Zusammenhänge (Gen-Umwelt-Interaktionen) bei der Entstehung berufsbedingter Erkrankungen effizient und zielführend bearbeitet. Übergeordnetes Ziel ist es, aus den Ergebnissen geeignete Maßnahmen zur Primär- und Sekundärprävention berufsbedingter Erkrankungen abzuleiten.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- PURE: Protein Research Unit Ruhr within Europe(<http://www.pure.rub.de/>)
- SYNERGY: Pooled Analysis of Case-Control Studies on the Joint Effects of Occupational Carcinogens in the Development of Lung Cancer(<http://synergy.iarc.fr/>)
- UroFollow: Multizentrische Validierungsstudie von Biomarkern in der Nachsorge von Harnblasen- krebs in urologischen Kliniken Bochum, Nürnberg/Fürth, Tübingen und Rostock
- IBCN: International Bladder Cancer Network (<http://www.ibcnweb.net/>)
- GENICA: Gene-Environment Interaction and Breast Cancer in Germany (<http://www.bcaction.de/bcaction/genica/>)
- COPHES/DEMOCOPHES: Consortium to Perform Human Biomonitoring on a European Scale (<http://www.eu-hbm.info/cophes>)

# UNIVERSITÄTSKLINIKEN

DES UK-RUB



## KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE, INTENSIV-, PALLIATIV- UND SCHMERZMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Peter Zahn

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung in der Schmerz- und Depressionsforschung

Schwerpunktmäßig Forschung am Tiermodell (murin) für Depression (Learned helplessness) und Schmerzen (postoperativer, inflammatorischer und neuropathischer Schmerz) Elektrophysiologische Forschung auf extrazellulärer Ebene (in vivo, Einzelzelleableitung) im Gehirn, Verhaltensuntersuchungen, molekularbiologische Forschung.

Im Bereich der Intensivmedizin wird im Rahmen zweier Multizenterstudien untersucht, welche Biomarker ein akutes Nierenversagen bei kardiochirurgischen Patienten vorhersagen können und welche Maßnahmen zur Prävention und weiteren Therapie der postoperativen akuten Nierenverletzung sinnvoll sind. In einer weiteren kürzlich publizierten Multizenter Studie haben wir untersucht, ob eine ziel-gesteuerte Perfusion an der Herz-Lungen-Maschine ein besseres klinisches Ergebnis zeigt im Vergleich zur Standardtherapie. Aktuell wird die Rolle eines Zytokinadsorbers für Konzentration von Interleukinen nach Herz-Lungen Maschine und der Einfluss auf den intensivmedizinischen Verlauf der Patienten untersucht.

Eine weitere Arbeitsgruppe forscht zum Thema Ultraschall und Sonoanatomie – hier besteht eine intensive Kooperation mit dem Anatomischen Institut der Universität Graz. Durch diese Arbeitsgruppe wird der Einsatz von hochauflösendem Ultraschall für die Diagnostik und therapeutische Blockade chronischer neuropathischer Nervenverletzungen und Muskelerkrankungen in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Schmerzmedizin und der Klinik für Neurologie untersucht.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Neurophysiologische, histologisch-anatomische und molekular-biochemische Früh- und Spätveränderungen bei Patienten mit Critical-Illness-Polyneuromyopathie(CRIT-PATH)
- Einfluss transkutaner spinaler Gleichstromstimulation (tsDCS) auf die Neuroplastizität am humanen Modell für Langzeitpotenzierung
- Darstellung des Einflusses transkutan-spinaler Gleichstromstimulation (tsDCS) auf die funktionelle Konnektivität des somatosensorischen Systems mittels der funktionellen Magnetresonanztomographie
- Quantifizierung von experimentellen Schmerzen anhand zerebraler Sauerstoffsättigung und parasympathisch-gesteuerter Herzfrequenzvariabilität
- Untersuchung hormoneller Aspekte synaptischer Plastizität anhand eines humanen Surrogatmodells für zentrale Sensibilisierung
- Metaanalysen zur Modulation akut postoperativer Schmerzen
- Hochauflösender Ultraschall bei Muskeldystrophien und Neuropathien
- Untersuchungen zur Nierenanatomie und translationale Forschung zur Sonoanatomie

### ZUSAMMENFASSUNG:

Wir beschäftigen uns u. a. mit der Pathophysiologie geschlechtsspezifischer neuronaler Sensibilisierungsprozesse und hormoneller Einflüsse durch den weiblichen Menstruationszyklus auf die Schmerzsensibilität am humanen Surrogatmodell für Langzeitpotenzierung. Zudem liegt der Fokus auf der objektiven Quanti-

fizierung von Schmerzen mittels hämodynamischer Parameter wie der Herzfrequenzvariabilität oder zerebraler Gewebeoxygenierung mit Nahinfrarotspektroskopie. Im Weiteren wird u. a. mittels Parameter der Quantitativ Sensorischen Testung (QST) und funktioneller Konnektivität im fMRT der Einfluss von trans- kutan spinaler Gleichstromstimulation auf die kutane Schmerzsensibilität bei Probanden, als auch nach Induktion zentraler Sensibilisierung anhand eines humanen Surrogatmodells mittels Elektrostimulation untersucht. Ganz aktuell werden neurophysiologische, histologisch-anatomische und molekular-biochemische Früh- und Spätveränderungen bei Patienten mit Critical-Illness-Polyneuromyopathie (CINM) untersucht sowie Prävention und Diagnostik des akuten Nierenversagens bei kardiochirurgischen Patienten, die Rolle von Interleukinen für den Verlauf auf der Intensivstation, Hochauflösender Ultraschall zur Diagnostik von Neuropathien, Untersuchungen zur Sonoanatomie.

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Univ.-Prof. Dr. med. E. Pogatzki-Zahn, Klinik für Anästhesiologie, Operative Intensivmedizin und Schmerztherapie Universitätsklinikum Münster
- PD Dr. med. A. Schnabel, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Universitätsklinikum Würzburg
- Dr. Ulrike Kaiser Comprehensive Schmerzzentrum der Carl Gustav Carus Universität Dresden

## ABTEILUNG FÜR SCHMERZMEDIZIN

**LEITUNG:** komm. Dr. med. Dr. phil. Andreas Schwarzer

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Grundlagenforschung an Probanden und Patienten bei verschiedenen Krankheitsbildern:  
Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (CRPS, M. Sudeck), Nervenschmerzen (Neuropathische Schmerzen), Polyneuropathie/ Small Fiber Neuropathie, Nervenverletzung, Rückenmarkverletzungen, Phantom- schmerzen, Rückenschmerzen, Fibromyalgie
- Erforschung und Etablierung diagnostischer Verfahren in der Schmerzmedizin:  
Quantitativ sensorische Testung (QST), Körper-eigene Schmerz-hemmung - Conditioned Pain Modulation (CPM), Bewegungsanalyse beim Rückenschmerz (Epionics SPINE), Corneale Confokale Mikroskopie (CCM)
- Versorgungsforschung:  
Opiode (Therapiestrategien und -risiken, Entzüge), Schmerzen bei internistischen Erkrankungen (Prävalenz und Therapie), Komplexes Regionales Schmerzsyndrom (Therapiestrategien, Langzeitverläufe), Internetbasierte psychologische Intervention
- Psychologische Forschung:  
Evaluation psychotherapeutischer Interventionen, Wirksamkeitsforschung

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

- Evaluation neurophysiologischer und biochemischer Biomarker zur Früh- und Verlaufserfassung einer Small-Fiber-Nervenaffektion bei Patienten mit unterschiedlicher Erkrankung
- Ultraschall-gestützte Untersuchung einer unilateralen Osteopenie bei Patienten mit CRPS der unteren Extremität im Vergleich zu peripheren Nervenverletzungen und postoperativer/-traumatischer Immobilisation
- Langzeitergebnisse der Schmerztherapie bei Patienten mit CRPS
- Prävalenz und prognostische Bedeutung eines Diabetes mellitus Typ 2 im berufsgenossenschaftlichen Heilverfahren
- Nachbefragung einer repräsentativen Stichprobe von Patienten nach einer topischen Capsaicin 8 %, Lidocain 5 % oder Botulinumtoxin A Behandlung
- Intensität der Entzugserscheinungen bei Patienten mit chronischen nichtmalignen Schmerzen im Opioidzug
- Zusammenhänge zwischen einer koronaren Herzerkrankung und der Opioidaufnahme
- A Phase IIa, Multi-Centre-Study in Subjects with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy
- Wirksamkeit von EMDR bei Schmerzpatienten

### ZUSAMMENFASSUNG

Ein wesentlicher Bestandteil der wissenschaftlichen Aktivität stellt die Erforschung von neuropathischen Schmerzen dar. Schwerpunkte hierbei sind die Pathogenese, die Differenzierung der unterschiedlichen Phänotypen/Stratifikation und die Therapie, insbesondere die Evaluation innovativer Ansätze. Hierbei liegt ein besonderer Fokus auf der Erforschung des Komplexen Regionalen Schmerzsyndrom (CRPS), dessen Therapie und Langzeitverläufe. In enger Zusammenarbeit mit den Kliniken für Neurologie, Anästhesiologie und Innere Medizin des Bergmannsheils, aber auch mit externen Kooperationspartnern werden fachüber-

greifende Forschungsvorhaben umgesetzt. Ein weiterer Schwerpunkt ist in der Versorgungsforschung die Evaluation der Auswirkungen einer dauerhaften Opioidtherapie und der in der Schmerzlinik durchgeführten Opioidentzüge.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Zusammenarbeit mit dem St. Joseph-Hospital Bochum, dem Proteomcenter Bochum (Bionerve), Rheumazentrum Herne (Confirm), Hochschule Osnabrück, LWL-Klinik Bochum (Psychosomatik)
- Mitglied im Deutschen Forschungsverbund Neuropathischer Schmerz (DFNS) (primär bis 2010 gefördert vom BMBF, jetzt als e.V. tätig)

## KLINIK FÜR CHIRURGIE UND POLIKLINIK

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Thomas A. Schildhauer

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Anwendungsorientierte Grundlagenforschung und Klinische Forschung im Bereich der Regenerativen Medizin, Biomaterialien und Stammzelltherapien.
- Zellbiologische, immunologische und analytische Methoden wie ELISA, Durchflusszytometrie (FACS) Hochauflösende Flüssigkeitschromatographie (HPLC)
- Mikroskopische Verfahren: Konfokale Laser Scanning Mikroskopie (CLSM), Rasterelektronenmikroskopie (REM), Fluoreszenzmikroskopie
- Mikrobiologisches S2-Sicherheitslabor
- Biomechaniklabor mit zwei Prüfmaschinen
- Robotales Testlabor

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Entwicklung antimikrobiell-wirkender Implantatoberflächen durch Nanostrukturierung und Beschichtung mit bimetallic Nanopartikeln
- Isolierung und zellbiologische Charakterisierung von olfaktorischen Stammzellen zur Neuroregeneration
- Entwicklung zell-instruktiver Implantat-Topographien zur Verbesserung der An- und Einheilung
- Analyse der osteogenen Kapazität von induzierten Masquelet-Membranen zur Bestimmung des optimalen Zeitpunktes der Zweit-Operation
- Einsatz von aktivierten Leukozyten und Thrombozyten zur osteogenen Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen
- Einfluss eines neurorobotalen Trainings auf die neuromuskuläre Regeneration
- Brain-Machine-Interface in der Rehabilitation von Querschnittgelähmten Patienten

### ZUSAMMENFASSUNG:

Aufgrund zunehmender bakterieller Resistenzen gegen Antibiotika ist die Entwicklung adjuvanter antibakterieller Mechanismen und Materialien eine aktuelle Herausforderung in der Biomaterialforschung. Implantat-assoziierte Infektionen stellen weiterhin ernste klinische Probleme dar. Die Inhibition der initialen bakteriellen Kolonisierung kann die meisten Implantat-assoziierten Infektionen vermeiden und reduziert die Gefahr der mikrobiellen Biofilmbildung. Spezielle neue Topographien und /oder chemische Modifikationen sollen die Adhärenz von Keimen verhindern oder erschweren.

Die Rekonstruktion und Therapie von kritischen Knochendefekten zählt zu den anspruchsvollsten Verfahren in der Skelettchirurgie. Die neuen Möglichkeiten im Rahmen von zelltherapeutischen Verfahren auch autologe mesenchymale Stammzellen oder Stammzellfaktoren zu nutzen, eröffnet weitere therapeutische Perspektiven. Auch für die Neuroregeneration ist der Einsatz von autologen olfaktorischen Stammzellen oder Ensheathing-Zellen eine innovative Perspektive.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine

## KLINIK FÜR HERZ- UND THORAXCHIRURGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Justus T. Strauch

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Ein Hauptfokus der Klinik für Herz-Thoraxchirurgie liegt in der Etablierung neuer, minimalinvasiver Behandlungsmethoden. Die Notwendigkeit minimalinvasiver Techniken stellt sich für die moderne Herzchirurgie im Spannungsfeld zwischen komplexen Katheterinterventionen und konventioneller Herzchirurgie als überlebenswichtig dar.

Deswegen ist die Evaluation neuer Herzklappen zur Vereinfachung sowohl minimal-invasiver Operationen wie auch komplexer kardialer Eingriffe eines der wissenschaftlichen Kernthemen der Klinik für Herz-Thoraxchirurgie. Die Klinik gilt mit einem der größten Patientenkollektive weltweit als Referenzzentrum für diese Operationsmethode.

In Kooperation mit der Fachhochschule Dortmund entwickelt die Klinik für Herz-Thoraxchirurgie computergestützte Simulationsmodelle zur Evaluation von Transkatheter- und konventionellen biologischen Klappen. Ziel dieses Forschungsbereichs ist die Etablierung validierter Modelle zur patientenspezifischen Eingriffsplanung anhand einer fundierten computergestützten Risikostratifizierung

Einen weiteren Bereich stellen die Hybrid-Verfahren in der Behandlung komplexer Aortenpathologien dar, bei denen der offene Aortenbogensersatz mit der gleichzeitigen Endostent-Therapie der deszendierenden Aorta kombiniert wird. Ziel unserer Forschung ist hierbei die Optimierung der organprotektiven perioperativen Methoden.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Ergebnisse und Patientenzufriedenheit nach minimalinvasivem prothetischen Ersatz des Aorta ascendens via partieller oberer Sternotomie
- Langzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz mittels „Rapid Deployment“-Bio-Klappenprothesen vom Typ Edwards Intuity
- Computergestützte Simulation der Klappenfunktion von Transkatheter und konventionellen Klappenprothesen
- Intensivierte Statintherapie vor koronarer Bypassoperation
- Extrakorporale Zirkulation zur Behandlung von Herz-Lungen-Kreislaufversagen

### ZUSAMMENFASSUNG:

Folgende Themen sind Gegenstand unserer aktuellen Forschung:

- Ergebnisse und Patientenzufriedenheit nach minimalinvasivem prothetischen Ersatz des Aorta ascendens via partieller oberer Sternotomie. Untersucht wird das unmittelbar postoperative sowie das 1-Jahres Ergebnis bei Patienten die einem Ersatz der Aorta ascendens via einer minimalinvasiven partiellen oberen „J“-Sternotomie zugeführt wurden. Die klinischen Daten werden durch kardiologische Datensätze und direkte Patientenbefragungen komplettiert.

- Langzeitergebnisse nach Aortenklappenersatz mittels „Rapid Deployment“-Bio-Klappenprothesen vom Typ Edwards Intuity. Ziel der Studie ist es valide Daten zum langfristigen Outcome mit dem Edwards Intuity Valve System anhand eines der größten Patientenkollektive zu erheben. Primäre Endpunkte stellen die Mortalität, sowie typische Klappenassoziierte Komplikationen im Langzeitverlauf dar.
- Computergestützte Simulation der Funktionsweise von Transkatheter Herzklappen und konventionellen biologischen Herzklappen. Ziel der Untersuchung ist die genaue Simulation der Einwirkung diverser mechanischer Stressoren wie Wandspannung in den unterschiedlichen Phasen des Herzzyklus zur Optimierung der Klappen geometrie.
- Organprotektion in der Chirurgie des Aortenbogens. Ziel unserer experimentellen Studien ist es, ideale Perfusionsbedingungen für eine optimale zerebrale, spinale und mesenteriale Organprotektion während eines Aortenbogensersatzes in der Simulation am Großtiermodell zu finden. In einer weiteren prospektiven klinischen Datenanalyse werden die unterschiedlich angewandten organprotektiven Strategien bei chirurgischer Therapie der Typ-A-Aortendissektionen hinsichtlich der postoperativen Langzeitergebnisse evaluiert.
- Intensivierte Statintherapie vor koronarer Bypassoperation. Ziel dieser multizentrischen, doppelblinden, randomisierten Studie ist die Überprüfung der Fragestellung, ob eine intensivierete präoperative Statintherapie zu einer Reduktion der kardiozerebralen Mortalität und Morbidität bei Patienten nach koronarer Bypassoperation führt.

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Abteilung für Neuroanatomie und Molekulare Hirnforschung, AG Experimentelle Neurobiologie
- Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum
- Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Uniklinik Köln
- Institut für Pathologie Georgius-Agricola-Stiftung Ruhr am BGU Bergmannsheil der Ruhr-Universität Bochum
- Klinik für Anästhesie, Intensiv-, Palliativ- und Schmerzmedizin am BGU Bergmannsheil der Ruhr-Universität Bochum
- Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie der Uniklinik Köln
- Fachhochschule Dortmund, Fachbereich Maschinenbau, Schwerpunkt Medizintechnik

## Medizinische Klinik I

### GASTROENTEROLOGIE UND HEPATOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Wolff Schmiegel

#### ZUSAMMENFASSUNG:

#### Bakterielle Übersiedlung des Dünndarmes

Beteiligte Wissenschaftler: Dr. Th. Brechmann, Prof. Dr. W. Schmiegel, Frau N. Gevorgyan, cand. med. J. Doctor, cand. med. Orsino Michels

Die bakterielle Übersiedlung des Dünndarmes (small intestinal bacterial overgrowth = SIBO) ist durch eine Überwucherung des Dünndarms mit Bakterien charakterisiert. Diese kann Bauchschmerzen, Meteorismus, Distension, Diarrhoe und Malabsorption verursachen. Es handelt sich i.d.R. um (fakultativ) anaerobe, gram-negative Bakterien in einer gesteigerten Dichte von >10<sup>5</sup> koloniebildenden Einheiten/ml Jejunalaspirat. Bezüglich der Grenzwerte für die Diagnose der SIBO existieren jedoch Schwankungen zwischen 10<sup>4</sup> – 10<sup>7</sup> koloniebildende Einheiten/ml. Es wurden sogar Empfehlungen für einen Grenzwert von 10<sup>3</sup> koloniebildenden Einheiten/ml formuliert.

Die Pathogenese ist bis heute unvollständig verstanden, es wurden jedoch eine Reihe von Risikofaktoren, die zur Entwicklung der SIBO beitragen können, beschrieben. In einer eigenen retrospektiven Analyse konnten verschiedene Pathomechanismen summiert werden. Insbesondere konnten Faktoren, die zu einer Verminderung der intestinalen Clearance (Stenosen, Motilitätsstörungen, Blind-Loop-Syndrom etc.), Faktoren, die zu einer Reduktion der Magensäurebarriere (z.B. Gastrektomie, Achlorhydrie bei Gastritis Typ A, säuresuppressive Therapie etc.), oder Faktoren, die eine Immunsuppression (insbesondere Medikamente) herbeiführen, identifiziert werden. Darüber hinaus ergaben sich Hinweise, dass andere Auslöser wie Nikotinabusus oder Schilddrüsenfunktionsstörungen eine Rolle spielen können.

Als Goldstandard der diagnostischen Methoden bei der bakteriellen Überbesiedlung gilt die Aspiration von Jejunalsekret mit nachfolgender quantitativer Kultur. Dieses Verfahren ist jedoch mit einigen erheblichen Einschränkungen wie Invasivität, hohem prozeduralen Aufwand, unzureichender Validierung (siehe obige Ausführungen zu unterschiedlichen Grenzwertdefinitionen) und hohen Kosten verbunden. Nicht-invasive und weniger aufwändige Verfahren werden im klinischen Alltag daher zumeist vorgezogen. Hierzuzählen insbesondere H<sub>2</sub>-basierte Atemtests, welche die H<sub>2</sub>-Exhalation nach Gabe von Glucose oder Lactulose messen. Der Glucose-H<sub>2</sub>-Atemtest (Glucose Hydrogen Breath Test, GHBT) weist dabei eine höhere Sensitivität (83,9 % vs. 57,2 %) und Spezifität (99,3 % vs. 87,2 %) als der Lactulose-H<sub>2</sub>-Atemtest (Lactulose Hydrogen Breath Test, LHBT) auf. Andere Arbeiten mit abweichenden Referenzverfahren zeigen geringere Sensitivität und Spezifitäten, bestätigen aber die Überlegenheit des GHBT gegenüber dem LHBT. In einem Review von Khoshini et al., in dem 11 Studien analysiert wurden, wird eine große Spannweite hinsichtlich der Spezifität und Sensitivität der Atemtests attestiert; die Sensitivität des GHBT wird von 20 % bis 93 % und die Spezifität von 30 % bis 86 % angegeben, der LHBT weist eine Sensitivität von 31 % bis 68 % und eine Spezifität von 44 % bis 100 % auf.

Als weitere Option bietet sich neben der H<sub>2</sub>-Exhalation auch die Messung von Methan in der Expirationsluft an. Wie Wasserstoff kann auch Methan im humanen Metabolismus nicht generiert werden, so dass beide Stoffwechselendprodukte bakteriellen Ursprungs sind. Prinzipiell kann eine parallele Messung von Wasserstoff und Methan für die Diagnostik einer SIBO durchgeführt werden, zumal einige anaerobe Bakterien vorrangig Methan bilden. Im gastrointestinalen Bereich sind viele Vertreter von Methan-bildenden Bakterien (Archaeen) bekannt, von denen der Hauptvertreter „Methanobrevibacter smithii“ ist. Studien haben bereits gezeigt, dass die methanogene Kolonflora bei Obstipation, Reizdarmsyndrom und Adipositas eine Rolle spielt. Zudem konnte kürzlich gezeigt werden, dass der Schweregrad einer Obstipation mit dem gemessenen Methan-Level korreliert.



Teilweise wird das im Darm durch Bakterien hergestellte H<sub>2</sub> verwendet, um CO<sub>2</sub> zu reduzieren und CH<sub>4</sub> und H<sub>2</sub>O zu metabolisieren. Diese Tatsache verdeutlicht, dass der Methan-Messung eine bedeutende Rolle bei der Diagnosestellung der SIBO zukommen könnte. Methan wird im Körper nicht weiter metabolisiert und einerseits durch Flatus (80 %), andererseits durch Abatmung (20 %) ausgeschieden. Gemessen wird Methan auf ähnliche Art wie das Hydrogen. In der Literatur wird postuliert, dass durch die Messung des Methans die Sensitivität der Atem-Testungen erhöht wird, unterstützende Daten existieren bisher jedoch nicht. Selbst die potentiellen Grenzwerte sind aktuell spekulativer Natur. In dem Review „Breath Testing for Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Maximizing Test Accuracy“ wurde der Grenzwert für einen positiven Methan-Test an die Grenzwerte der Hydrogen-Tests angelehnt. Im Rahmen einer nordamerikanischen Konsensuskonferenz, deren Ergebnisse unter „Hydrogen and Methane-Based Breath Testing in Gastrointestinal Disorders: The North American Consensus“ im Jahre 2017 publiziert wurden, wird betont, dass die Interpretation des Methan-Tests weiterhin unklar sei. Dort wird es abgelehnt, sich an den Grenzwerten der Hydrogen-Tests zu orientieren, stattdessen wurde ein Cut-Off Wert von gleich oder größer 10 p.p.m. für den Methan-Test vorgeschlagen.

Die derzeit im Progress befindlichen Projekte befassen sich mit der Diagnostik einerseits und der Pathogenese andererseits. Es werden Grenzwerte für die Methanexhalation beim Laktulose- und Glukose-Atemtest erhoben. Des Weiteren werden morphologische Untersuchungen des Dünndarmes bei sowie der Einfluss verschiedener Risikofaktoren, insbesondere einer Schilddrüsenerkrankung auf das Vorliegen und die Abwesenheit einer SIBO untersucht

### **Heterotope gastrale Mukosa**

Beteiligte Wissenschaftler: Dr. Th. Brechmann, Dr. A. Wendt, Dr. B. Viebahn, Prof. Dr. W. Schmiegel, Frau A. Polaszyk, cand. med. C. Piwolinski, cand. med. M. Mühlenkamp,

Bei der heterotopen gastralen Mukosa (HGM) handelt es sich um inselartige Areale von Magenschleimhaut, die sich im oberen Ösophagus, meist direkt unterhalb des oberen Ösophagussphinkters befinden. Es wird weithin angenommen, dass die HGM angeboren ist, verursacht durch während der Embryonalentwicklung stattgefundenen inkompletten ösophagealen Epithelialisierung. Histologisch sind Zellen vom Fundus-Typ am häufigsten vorzufinden, gefolgt von Zellen vom antralen Typ, dann häufig in Kombination. Bedingt durch die spezielle Lage mit schwieriger Erreichbarkeit, das gemeinhin geringe Interesse und durch die oftmals für Patienten unangenehm wahrgenommene Untersuchung insbesondere des proximalen Ösophagus, wird die HGM bei Gastroskopien häufig übersehen.

Erst in den letzten Jahren wurde die klinische Relevanz der HGM in Betracht gezogen und das Interesse an ihrer Erforschung geweckt. Jedoch sind viele Fragen zum Krankheitswert der HGM noch ungeklärt. Schon über die Prävalenz herrscht in der vorliegenden Literatur Uneinigkeit, da die Detektion einer HGM stark vom Untersucher abhängt.

Mit der HGM assoziierte Symptome treten nur bei einem kleineren, jedoch nicht näher quantifizierten Anteil der HGM-Träger auf. Weitgehend anerkannte Symptome sind Globusgefühl und Dysphonie. Einzelne Studien haben zudem Hinweise gegeben, dass die HGM mit einer Dysphagie assoziiert sein kann. Auch Daten aus einer eigenen retrospektiven Arbeit legen eine Assoziation zwischen Dysphagie oder Dyspepsie und HGM nahe. Eine mögliche Ursache hierfür ist die Säure- und Sekretproduktion, die prinzipiell von der HGM ausgehen könnte.

Eine prospektiv-randomisierte, verblindete, Sham-kontrollierte Studie mit Cross-Over-Design konnte bei Patienten mit Globusgefühl zeigen, dass durch eine thermische Verödung der HGM mittels Argon-Plasma-Koagulation (APC) ein signifikanter Effekt erreicht werden kann: 90 % zeigten nach der APC-Therapie einen Rückgang der Symptomatik. Das Patientenkollektiv umfasste jedoch nur 21 Patienten, zudem wurden weitere Symptome wie z. B. die Dysphonie nicht berücksichtigt.

Die derzeit in Arbeit befindlichen Projekte bemühen sich um das Verständnis der klinischen Manifestation, der Pathogenese und dem Effekt der APC-Therapie der HGM.

## Medizinische Klinik I

**ALLGEMEINE INNERE MEDIZIN, ENDOKRINOLOGIE UND DIABETOLOGIE****LEITUNG:** Prof. Dr. med. Horst Harald Klein**ARBEITSFELD UND METHODEN:**

- Proteomanalyse (in Zusammenarbeit mit dem Medizinischen Proteom-Zentrum der Ruhr-Universität Bochum),
- Microarray-RNA-Analyse, PCR, Western Blots, Single-Chain-Antikörper, Tiermodelle (Arbeitsgruppe Prof. Klein).
- Mathematische und simulative Modellierung der Schilddrüsenhomöostase mit Differentialgleichungen, Compartment-Analysen und Monte-Carlo-Methoden. Validierung in bevölkerungsbezogenen klinischen Studien mit großem Stichprobenumfang (Arbeitsgruppe PD Dr. Dietrich)
- Prospektive Quer- und Längsschnittstudien zur Schilddrüsen-Allostase bei kritischen Allgemeinerkrankungen. Evaluation mittels eines neu entwickelten Berechnungsprotokolls auf systemtheoretischer Grundlage. Untersuchung nicht-klassischer Schilddrüsenhormone mit neu entwickelten Assays (Arbeitsgruppe PD Dr. Dietrich)
- Klinische Studien zur sensomotorischen und autonomen Neuropathie bei behandelter Hypothyreose (Arbeitsgruppe PD Dr. Dietrich)
- Retrospektive epidemiologische Untersuchung und prospektive Studie zum Einfluss eines Diabetes als Komorbidität auf die Prognose verunfallter Patientinnen und Patienten (Arbeitsgruppe PD Dr. Dietrich)

**AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:**

- Transkriptom des humanen Skelettmuskels bei Adipositas und Diabetes mellitus Typ2.
- $\beta$ -Zell-Targeting mit Single-Chain-Antikörpern bzw. GLP1-Analoga.
- Mathematische Modellierung der Schilddrüsenhomöostase mit fortgeschrittenen systemtheoretischen Methoden.
- Prospektive Studie zur Überprüfung, ob eine Set-Point-basierte Dosisfindung im Vergleich zur konventionellen Dosisfindung zu einer besseren Lebensqualität führt (EQUILEBRATE-Studie).
- Compartmentanalytische Untersuchungen der Dejodierungsleistung mit stabilen Schilddrüsenhormonisotopen zur genaueren Untersuchung des TSH-T3-Shunts *in vivo*.
- Mechanismen der Schilddrüsen-Allostase bei kritischen Allgemeinerkrankungen.
- Einfluss immunogener Faktoren und des peripheren Nervensystems auf die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit Autoimmunthyreopathie.

**ZUSAMMENFASSUNG:**

- Bei Typ 2-Diabetes mellitus und Adipositas finden sich Störungen der Wirksamkeit des Insulins und auch Störungen der Insulinsekretion. Mit den genannten Methoden werden die Insulinsignalkaskade sowie Veränderungen des Proteoms und Transkriptoms untersucht, um Hinweise auf die Pathogenese der Insulinresistenz zu bekommen.
- Eine zweite Thematik zum Diabetes befasst sich mit der Möglichkeit mit Single-Chain-Antikörpern, funktionelle Domänen spezifisch zu  $\beta$ -Zellen transportieren, um so ggf. einmal den Niedergang der insulinproduzierenden  $\beta$ - Zellen verhindern zu können oder – im Gegenteil –  $\beta$ -Zellen bei Insulinomen spezifisch schädigen zu können.
- Als „Syndrom T“ wird bezeichnet, wenn hypothyreote Patienten trotz substitutiver Therapie mit TSH-Normalisierung eine reduzierte Lebensqualität angeben. Es werden mathematische Modelle, Algorithmen und Software entwickelt, u. a. um einen individuellen Zielwert („set point“) für die FT4-

Konzentration im Serum ermitteln zu können. Eine Pilotstudie hat gezeigt, dass das technisch möglich ist. Potentielle Konsequenz ist eine bessere Steuerung der Therapie.

- Das Non-Thyroidal-Illness-Syndrom (NTIS), gekennzeichnet u. a. durch niedrige T3-Konzentrationen, kommt bei vielen kritisch Kranken vor und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Nach wie vor ist ungeklärt, ob bei dieser „allostatischen“ Reaktion eine Substitution mit L-T3 sinnvoll ist. In laufenden Studien sollen die Epidemiologie und Pathophysiologie des NTIS näher untersucht werden. In einer Pilotstudie mit herzchirurgischen Patienten wurde bereits gezeigt, dass eine Reduktion der Step-Up-Dejodierungsleistung und auch ein Anstieg der 3,5-T2-Konzentration das Risiko für Vorhofflimmern erhöhen.
- Es gibt phänotypische Überschneidungen der klinischen Symptome bei Syndrom T (s. o.) mit Erkrankungen, die mit einer Small-Fibre-Neuropathie einhergehen (z. B. dem Fibromyalgiesyndrom). In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Schmerzmedizin und der neurologischen Klinik werden die Funktion des peripheren sensomotorischen Nervensystems und des autonomen Nervensystems bei behandelten Patientinnen und Patienten mit Autoimmunthyreopathie untersucht. Eine Pilotstudie des Konsortiums hat hier in der quantitativ sensorischen Testung (QST) eine erhöhte Schmerzempfindlichkeit bei behandelter Hypothyreose gezeigt.
- Ein Diabetes mellitus Typ 2 ist eine häufige Komorbidität bei chirurgisch behandelten Patientinnen und Patienten. Bei älteren multimorbiden Personen, die viszeral- und herzchirurgisch behandelt werden, konnte eine signifikante Assoziation zwischen einem vorliegenden Diabetes und der Prognose gesehen werden. Unklar ist, ob das auch für jüngere Personen gilt, die im Rahmen von Arbeitsunfällen operativ behandelt werden. Hierzu werden in Zusammenarbeit mit der chirurgischen Klinik und der Klinik für plastische Chirurgie eine retrospektive Auswertung an anonymisierten Datensätzen und eine prospektive Studie mit eingehenderen Untersuchungen durchgeführt.

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

RUB-Intern:

- Medizinisches Proteom-Zentrum der Ruhr-Universität Bochum (Proteom bei Insulinresistenz)
- Medizinische Universitätsklinik II, Kardiologie und Angiologie (Studien zur Schilddrüsen-Allostase / NTIS)
- Universitätsklinik für Herz- und Thoraxchirurgie (Studien zur Schilddrüsen-Allostase / NTIS)
- Universitätsklinik für Anästhesiologie, Intensiv-, Palliativ- und Schmerzmedizin, Abteilung für Schmerzmedizin (peripheres Nervensystem bei Syndrom T)
- Neurologische Universitätsklinik und Poliklinik (peripheres Nervensystem bei Syndrom T)
- Chirurgische Universitätsklinik und Poliklinik (Diabetes und Arbeitsunfälle)
- Universitätsklinik für Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte (Diabetes und Arbeitsunfälle)

Extern:

- Life and Brain GmbH, Köln (Transkriptom bei Insulinresistenz)
- Singapore Institute for Clinical Sciences, Brenner Centre for Molecular Medicine, ASTAR, Singapore (EQUILEBRATE-Studie)
- Tan Tock Seng Hospital, Singapore (EQUILEBRATE-Studie)
- Duke-NUS Graduate Medical School Singapore, Singapore (EQUILEBRATE-Studie)
- Department of General Internal Medicine of Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands (EQUILEBRATE-Studie)
- Institut für Experimentelle Endokrinologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin (Studien zur Schilddrüsen-Allostase / NTIS)
- Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Lüdenscheid (Mathematische Modellierung der Schilddrüsen-Homöostase)
- Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik (IST) der Universität Stuttgart (Mathematische Modellierung der Schilddrüsen-Homöostase)
- Fachbereich Informationstechnik der Fachhochschule Dortmund (autonomes Nervensystem bei Syndrom T)

## MEDIZINISCHE KLINIK II

### KARDIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Andreas Mügge

**FORSCHUNG:** Prof. Dr. rer. nat. Kornelia Jaquet

#### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung: Herzmuskelerkrankungen; Kompetenz in Isolierung und Kultivierung von adulten Rattenkardiomyozyten und adenoviralem Gentransfer; Proteinbiochemie sarkomerischer Proteine: Isolierung, Reinigung und Charakterisierung von rekombinanten Proteinen und aus Gewebe. Proteinphosphorylierung und Phosphoproteinanalytik (isoelektische Fokussierung, Phostag, proQ-Diamondanalysen), Proteinmarkierungen, Funktionsanalysen von Kardiomyozyten und kontraktilen Proteinen: Enzymkinetik; Kontraktilitätsmessungen; Cytotoxizitätsanalysen, Mutagenese, Signaltransduktion, Protein-Proteininteraktionen (Pull down assays, Surface Plasmon Resonance); Mikrovesikelanalyse /FACS/HUVEC Zellkultur

#### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Interaktionen von Sarkomerproteinen bei frühkindlicher restriktiver Cardiomyopathie  
Lokalisation, Splicing Varianten Überexpression und Signalwege der löslichen Adenylylcyclase in hypertrophierten und normalen isolierten adulten Rattenkardiomyozyten  
Mikrovesikelpopulation, deren Beladung und Cytotoxizität im Blut von KHK, AF- und COPD-Patienten nach Induktion von HUVEC-Zellen und isolierten Rattenkardiomyozyten.

#### ZUSAMMENFASSUNG:

Die hypertrophe Cardiomyopathie (HCM) ist die häufigste familiäre Herzmuskelerkrankung mit hohem Risiko für den plötzlichen Herztod und > 600 in Patienten identifizierten Mutationen. Die molekularen Mechanismen sind weitgehend unbekannt. Wir konnten zeigen, dass bei HCM- Mutationen im Troponin I-Gen insbesondere die  $\beta$ -adrenerg-induzierte Regulation der Herzmuskelkontraktion gestört ist. Dies könnte unter Dauerbelastung erheblich zum plötzlichen Herztod beitragen. Für die Hypertrophieentwicklung unter Dauerstress oder infolge von Druckbelastung scheint die lösliche Adenylylcyclase (sAC), deren Funktion im Herzen bislang unbekannt ist, von herausragender Bedeutung zu sein, wie wir kürzlich zeigen konnten.

Die restriktive Cardiomyopathie die auf einem genetischen Defekt vor allem im Gen für cardiales Troponin I beruht, ist äußerst selten und tritt vorwiegend bei Kindern auf. In der Regel verläuft die Krankheit tödlich innerhalb von 2 Jahren. Die einzig verfügbare Therapie ist die Transplantation. Die Pathomechanismen sind kaum bekannt. Wir konnten zeigen, dass bei Mutationen im Troponin I- Gen die Wechselwirkungen und Dynamik dünner und dicker Filamentproteine beeinträchtigt sind.

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Zusammenarbeit mit dem St. Elisabeth-Hospital, dem Herzzentrum Bad Oeynhausen, der Universitätsklinik Stockholm

## MEDIZINISCHE KLINIK III

# PNEUMOLOGIE, ALLERGOLOGIE, SCHLAF- UND BEATMUNGSMEDIZIN

**LEITUNG:** komm. Prof. Dr. Horst Harald Klein

**FORSCHUNG:** PD Dr. Jürgen Knobloch

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Molekulare und Zelluläre Pneumologie; klinisch-grundlagenwissenschaftliche Forschung zur Entwicklung neuer Therapieansätze bei refraktären chronischen Lungenerkrankungen.

Experimentelle Modelle: Humane Primärzellkulturen: Alveolarmakrophagen aus der BAL; Bronchiale Epithelzellen; Glatte Bronchialmuskelzellen; Glatte Gefäßmuskelzellen aus der Pulmonalarterie; Mononukleäre Zellen aus dem peripheren Blut (PBMCs); Monozyten aus dem peripheren Blut; T-Lymphozyten (CD4+, CD8+) aus dem peripheren Blut.

Methoden: Molekularbiologische, Zellbiologische und Immunologische Methoden

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Immunabwehr gegen bakterielle und virale Atemwegsinfektionen bei COPD und Asthma: Molekulare Pathologien in der angeborenen und adaptiven Immunantwort als therapeutische Targets zur Reduktion von Exazerbationsraten und -dauer bei obstruktiven Lungenerkrankungen
- Die Veränderung der Immunabwehr gegen bakterielle Infektionen durch (berufsbedingte) Partikelexposition
- Die Bedeutung von Lungenstrukturzellen für die Verbindung zwischen Inflammation und Atemwegsremodeling. Identifizierung von zentralen molekularen Mechanismen als therapeutische Targets bei chronischen Lungenerkrankungen
- Die molekularen Mechanismen der Kortikosteroid-Resistenz bei COPD und die Untersuchung alternativer anti-inflammatorischer Wirkstoffe in klinisch-relevanten Zellkulturmodellen
- Thalidomid: Mechanistische Grundlagen der teratogenen Wirkung und Rolle in der modernen Medizin

Details & Publikationen zu den Themen:

<https://bergmannsheil.bg-kliniken.de/behandlungsspektrum/pneumologie-allergologie-schlaf-und-beatmungsmedizin/forschungslabor-fuer-molekulare-und-zellulaere-pneumologie/>

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die aktuellen Therapieoptionen für die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und für bestimmte Ausprägungen des schwergradigen Asthmas sind unzureichend, weil sie das Fortschreiten der Erkrankungen zwar verlangsamen aber nicht stoppen können. Als Folge werden trotz Therapie kontinuierlich immer mehr Lungenstrukturen z. T. irreversibel (nicht umkehrbar) zerstört, was im Laufe der Zeit zu einer Verschlechterung des Befindens der Patienten führt. Besonders kritisch sind akute Verschlimmerungen der Symptome, die häufig zum Krankenhausaufenthalt führen. Solche Exazerbationen werden häufig durch Atemwegsinfektionen mit Bakterien oder Viren verursacht.

Wir untersuchen molekulare Pathologien (Veränderungen auf Protein- und RNA-Ebene) in Immunzellen und in Lungenstrukturzellen von COPD- und Asthma-Patienten, um Ansatzpunkte für neue Therapien zu finden. Unsere Schwerpunkte liegen dabei auf den krankheitsbedingten Veränderungen in der Immunantwort gegen bakterielle und virale Atemwegsinfektionen und auf der molekularen Verbindung zwischen Atemwegsinfektion (Entzündung der Atemwege) und Atemwegsremodeling (krankheitsbedingter Umbau der Atemwege).

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

T. Bracht & B. Sitek, Department of Clinical Proteomics, Medical Proteome-Center, University of Bochum; T. Grunwald, Department of Immunology, Fraunhofer-Institute for Cell Therapy and Immunology, Leipzig; D. Jungck, Department for Internal Medicine II, Pulmonology, Allergology and Respiratory Medicine, Bethel Teaching Hospital, Berlin; A. Koch, Medizinische Klinik und Poliklinik V, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany; German Center for Lung Research (DZL); M. Peters, Department of Experimental Pneumology, University of Bochum; J. Rupp, Institute of Medical Microbiology and Hygiene, University of Lübeck; E. K. H. Schweda, Clinical Research Centre, Karolinska Institutet, Huddinge, Sweden; M. Tenbusch, Institute for Virology, University of Bochum; M. Lehnert, B. Pesch, M. Raulf & W Zschiesche, Institute for Prevention and Occupational Medicine (IPA), Ruhr-University Bochum; B. Kalbe & H. Hatt, Department of Cell Physiology, University of Bochum; E. Stoelben, Department of Thoracic Surgery, Lungenklinik Merheim, Kliniken der Stadt Köln GmbH, Cologne; C. Charron, Respivert Ltd., London, UK; K. Ito, S. Johnston & M. Edwards, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, UK

## KLINIK FÜR NEUROLOGISCHE KLINIK UND POLIKLINIK

**LEITUNG:** Prof. Dr. Martin Tegenthoff

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Neurotraumatologie; Neurorehabilitation; Neuroplastizität; Modulation von Lernprozessen Neuroimaging; klinische und experimentelle Neurophysiologie; Psychophysik
- Klinische und experimentelle Myologie; neuromuskuläre Erkrankungen (Muskellabor); translationale Muskelforschung
- Neurogene/neuropathische Schmerzen/Kopfschmerzen
- Multimodales Neuroimaging (s.u.); EEG/EVP-Mapping; Doppelreizparadigmen; TMS, tDCS; tsDCS; CCM; Hautbiopsie; Immunhistochemie; Western-blot; „live-cell“ - Imaging; Konfokale Mikroskopie;
- „laser-capture“-Mikroskopie; Zellkultur-Modell; "Maus-Modell" (knockout-Linien)

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Neurotraumatologie/ Neurorehabilitation; Neuroplastizität bei Lernprozessen, Rehabilitation und Schmerz

Neurowissenschaftliche Bildgebung (Multimodales Neuroimaging: MR-GABA Spektroskopie im ZNS; DTI/Traktographie; quantitatives MRT; Cornea-Mikroskopie)  
experimentelle Neurophysiologie zur corticalen Exzitabilität  
Neuromuskuläre Erkrankungen/Immunogene Myopathien (Heimer-Institut für Muskelforschung)  
Passive Transfermodelle bei immunogenen Myopathien; Proteomics bei erblichen Myopathien  
translationale Muskelforschung über „Mausmodelle“ (W2-Stiftungsprofessur)  
Multimodale MR-Tomographie zur Differenzialdiagnose von Myopathien  
Versorgungsforschung Motoneurondegeneration (z. B. ALS)  
Geplant: Einrichtung einer W1-Stiftungsprofessur (Neuroregeneration/Schmerz)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Untersuchung und Modulation von Lernprozessen beim Menschen im Bereich des sensomotorischen und visuellen Systems stellt seit langem einen Schwerpunkt der humanexperimentellen Forschung dar. Neben Untersuchungen zu den Mechanismen von Lernprozessen steht die Untersuchung der Effizienz von pharmakologischen und physikalischen Modulationsverfahren im Vordergrund der experimentellen Arbeiten. Die Effekte dieser Interventionsstudien werden mittels psychophysischer Parameter, sowie insbesondere mittels multimodaler cerebraler Bildgebung erfasst. Translational erfolgt ein Transfer der im Rahmen der Grundlagen orientierten Forschung gefundenen Mechanismen in den Bereich der Neurorehabilitation, wo die entsprechenden Modelle bei Patienten mit cerebralen Schädigungen in Folge von Schädel-Hirn-Traumen oder Schlaganfällen evaluiert werden. Diese langjährigen zielgerichteten Forschungsmaßnahmen führten bereits zur erfolgreichen Anmeldung eines Patents in Deutschland und den USA.



Die Arbeitsgruppe „Neuromuskuläre Erkrankungen“ befasst sich seit Jahren mit der Analyse von Pathomechanismen erblicher und erworbener Myopathien. Dazu zählen derzeit die erblichen Protein-aggregations-Myopathien, die Einschlusskörpermyositis und die Rippling- Muskelerkrankung. Seit kurzem werden BIG-D2-assoziierte Myopathien hinsichtlich ihrer Pathogenese erforscht. Nach Einrichtung einer W2-Forschungsprofessur werden translationale Therapieansätze über "Maus-Modelle" evaluiert.

In Zusammenarbeit mit der Schmerzlinik stellt die Erforschung der Pathogenese und innovativer Therapiemöglichkeiten, insbesondere neuropathischer Schmerzsyndrome, einen weiteren Schwerpunkt der Forschung dar. Hier steht neben einer differenzierten Charakterisierung des jeweiligen Schmerz-Phänotyps mit einer ausdifferenzierten innovativen Untersuchungsmethodik die Evaluation physikalischer, pharmakologischer und psychotherapeutischer Interventionen im Vordergrund der Forschungsbemühungen.

#### **EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

SFB 874, Integration und Repräsentation sensorischer Prozesse, Teilprojekte A1, A5; A10

SFB 1280, Extinktionslernen, TeilprojektA8

DFG Forschergruppe FOR1228 (Molecular Pathogenesis of MyofibrillarMyopathies)

European Registry of patients with McArdle Disease and very rare muscle glycogenolytic disorders with exercise intolerance as the major symptom; Contract No. 2012 12 14

BioNerve

CeSER - RUB

DFNS- Deutsches Netzwerk zur Erforschung neuropathischer Schmerzen (primär bis 2010 gefördert vom BMBF, jetzt als e.V.tätig)

MND-Net, Deutsches Netzwerk für ALS/Motoneuronenerkrankungen

BMBF NeuroTechGate „Industrie in KlinikPlattform“



## KLINIK FÜR PLASTISCHE CHIRURGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Marcus Lehnhardt

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Unsere Klinik betreut klinische Studien und betreibt translationale Grundlagenforschung. Hierfür verwenden wir verschiedene Modelle, um die zelluläre Kommunikation, das Zellverhalten in 2D aber auch 3D-Strukturen, wie Sphäroiden oder Organoiden und den Aufbau von artifiziellm Gewebersatz mittels Zelllinien und Primärzellkulturen untersuchen zu können. Des Weiteren erfolgen Untersuchungen zu Weichgewebssarkomen. Dabei kommen alle wesentlichen Techniken zur Zell- und Molekularbiologie, Protein- und Nukleinsäureanalytik, feingeweblichen und immunohistochemischen Analyse zur Anwendung.

Zudem führen wir grundlagenwissenschaftliche und präklinische Studien an unterschiedlichen Klein- und Großtiermodellen durch.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

- Einfluss der Hypoxie auf die Progressivität bei Weichgewebssarkomen
- Untersuchungen zur akuten und chronischen Abstoßungsreaktion bei der Vascularized Composite Allograft Transplantation (VCA)
- Möglichkeiten zur Prävaskularisierung beim artifiziellen Gewebersatz
- Verwendung epidermaler Stammzellen zur Flächendeckung bei Schwerebrandverletzten
- Molekulare Funktion der Wnt-Signaltransduktion bei der Knochenregeneration, Osteosynthese und Osteomyelitis
- Klinische Anwendbarkeit der adipogenen Stammzellbehandlung bei der Knochenregeneration
- Knochenregeneration beim Typ 2-Diabetes
- Intraindividuelle Charakterisierung des Proteoms adulter Stammzellen im Kontext der Knochenheilung
- Untersuchung einer innovativen Stahllegierung für die Anwendung in der Knochenchirurgie
- Entwicklung von innovativen chirurgischen Instrumenten mit blutabweisenden Eigenschaften
- In vivo Sarkommodell mit humanen Xenografts in der Nacktmaus.
- Einfluss der Tumormikroumgebung auf Wachstumsverhalten und Chemoresistenz.

### ZUSAMMENFASSUNG

Komplexe Traumata wie wir sie unter anderem bei Unfallopfern, Schwerebrandverletzten oder Tumorpatienten zu finden sind, stellen eine enorme Herausforderung an das klinische Behandlungsregime dar.

Begleiterkrankungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder Infektionen führen dabei häufig zu einer drastischen Verschlechterung der Wundheilung und Geweberegeneration mit einhergehender signifikanter Erhöhung der Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten.

Unsere Forschung befasst sich daher in den jeweiligen Arbeitsgruppen mit Fragestellungen zur Wirksamkeit von Host Defense Peptiden als Mediatoren des angeborenen Immunsystems bei der Abwehr von Mikroorganismen, der Wundheilungsförderung oder der Immunmodulation, zur klinischen Einsatzfähigkeit epidermaler Stammzellen, zur Darstellung zellulärer und materieller Einflüsse auf die Heilung und Regeneration von Knochen- oder Weichgewebe oder zur akuten und chronischen Abstoßung bei allogenen

Transplantaten. Einen weiteren Schwerpunkt bilden die Untersuchungen zu Weichgewebssarkomen, wo wir Beiträge zur Grundlagenforschung aber auch zu alternativen Therapieregimen leisten. Hierbei sollen prognosebestimmende Faktoren bezogen auf die einzelnen Sarkomarten identifiziert und Wirkmechanismen von bestimmten Chemotherapeutika untersucht werden.

Darüberhinaus verfolgen wir in enger Kooperation mit den Materialwissenschaften das Ziel die klinischen Eigenschaften von vorhandenen chirurgischen Instrumenten und Knochenosteosynthesematerial zu optimieren.-

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

zzt. keine

## INSTITUT FÜR RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIK, INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE UND NUKLEARMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Volkmar Nicolas

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Das Institut für Diagnostische Radiologie, Interventionelle Radiologie und Nuklearmedizin stellt ein breitgefächertes diagnostisches Spektrum für die Versorgung der Patienten aller Kliniken des Hauses und für externe Zuweiser zu speziellen Untersuchungen zur Verfügung. Dieses umfasst die konventionelle Röntgendiagnostik, sämtliche Untersuchungsmodalitäten der Schnittbilddiagnostik, Sonographie, CT und MRT mit modernen, teils 2018 neu aufgestellten Geräten (1.5 und 3T MRT, Gammakamera). Neben der Diagnostik bietet das Institut alle interventionellen minimalinvasiven Verfahren an. Hierzu zählen Biopsien, perkutane Schmerztherapien, die RFA und im Gefäßbereich der Schwerpunkt der Leberinterventionen (TIPS; TACE, SIRT, RFA) sowie endovaskulärer Verfahren (Gefäßdilatationen, Stents, Embolisationen) sowie die TEVAR in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Herz- und Thoraxchirurgie). Aus dem aufgeführten Spektrum ergeben sich zahlreiche fächerübergreifende Ansätze für die Forschung.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Experimentelle Studie zur Wertigkeit der iterativen Metallartefaktreduktion (IMAR)
- Perfusionsstudien und Spektroskopie zur Rezidivdiagnostik der Weichteilsarkome
- RFA der Facettnerve
- Langzeitverläufe nach TEVAR
- Aortale Flussmessungen in der MRT zur Optimierung von Aortenklappen

### ZUSAMMENFASSUNG:

Folgende Themen sind Gegenstand der aktuellen Forschung:

- Experimentelle Studie zur Wertigkeit der iterativen Metallartefaktreduktion (IMAR) mit verschiedenen Kernen und unterschiedlichen Dosisprotokollen bei komplexen Osteosynthesen. Experimentelle Studie mit IMAR bei komplexen Knochenrekonstruktionen mittels Iliarov-Fixateur. Die Studien erfolgen in Kooperation mit der Fa. Siemens Erlangen.
- Retrospektive Analyse maligner Weichteilsarkome (Aggressive Fibromatosen, Synovialsarkome) und experimentelle Untersuchungen zur Perfusion im Rahmen der Rezidivdiagnostik, sowie Spektroskopie der Weichteilsarkome.
- Evaluation der Effektivität der Radiofrequenzablation der Facettnerve bei Facettengelenksarthropathie, Langzeitergebnisse, Patientenzufriedenheit.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Klinik für Plastische und Handchirurgie, Bergmannsheil Bochum
- Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie Bergmannsheil Bochum
- Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum
- Institut für Pathologie Georgius-Agricola-Stiftung Ruhr am BGU Bergmannsheil der Ruhr-Universität Bochum
- Fachhochschule Dortmund, FB Maschinenbau

## KLINIK FÜR DIABETOLOGIE, ENDOKRINOLOGIE UND GASTROENTEROLOGIE (DIABETESZENTRUM)

**LEITUNG:** Univ. Prof. Dr. med. Dr. h. c. Diethelm Tschöpe

**FORSCHUNG:** PD Dr. rer. nat. Bernd Stratmann

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Zellkultur
- Knockdown (siRNA-vermittelt)
- Überexpression
- real time PCR (SybrGreen und TaqMan)
- Durchflusszytometrie
- Expressionsanalyse
- microRNA-Analytik

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Regulation des Glukoseeinstroms in Rattenkardiomyoblasten nach Glukosestress bzw. Methylglyoxalanreicherung und Folgen auf Struktur, Vitalität und Stoffwechselformparameter. Die Glyoxalase-1-Überexpression wird zur Anreicherung von Methylglyoxal in einem stabil GLUT-4 überexprimierenden Zellkulturmodell herangezogen. Der veränderte Phänotyp dieser Zellen wird in unterschiedlichen glykämischen Zuständen untersucht.
- Gezielte Untersuchungen zum pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Diabetes und Endorganschaden an Patientenmaterial aus der BioDatenbank (z.B. Leberstoffwechsel, Herzinsuffizienz, Fibrose, Thrombozytenaktivierung, Atherosklerose).
- Forschungsambulanz zur Durchführung klinischer Studien und Forschungsprojekte u.a. zum Thema Diabetes und Niereninsuffizienz, Diabetes und Herzinsuffizienz, Diabetes und Wundheilungsstörung

### ZUSAMMENFASSUNG:

Hohe Blutzuckerwerte bedingen die Entstehung reaktiver Glukosemetabolite, die höhere Glykierungsaktivität als Glukose selbst aufweisen. Diesen Glykierungsreaktionen wird hohes Schädigungspotential zugeschrieben, da sie Proteine irreversibel in Struktur, Funktion und Aktivität verändern.

Glykierung von Strukturproteinen hat eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit und somit eine Funktionseinbuße zur Folge. Veränderte Expressionsprofile von Strukturproteinen können zur Fibrose beitragen und damit Organschaden verursachen.

Metabolische Kardiopathie umfasst nicht nur die Stoffwechseladaptation oder Malnutrition, sondern auch die im weiteren Verlauf entstehenden Organschäden, insbesondere die Kardiomyopathie. Glukose selbst und in erster Linie die daraus entstehenden reaktiven Metabolite sind ursächlich für diabetesassoziierte Folgekomplikationen.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- zzt. keine

**ZUSAMMENFASSUNG:**

Der wissenschaftliche Schwerpunkt des Instituts liegt in der Versorgungsforschung.

Die Arbeitsgruppe HEARTBEAT befindet sich aktuell durch den Wechsel von Frau Prof. von Dossow von der LMU an das HDZ NRW der RUB im Aufbau und Strukturierung.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- zzt. keine

## KINDERHERZZENTRUM UND ZENTRUM FÜR ANGEBORENE HERZFEHLER

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Deniz Kececioglu, Dr. Eugen Sandica

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Klinische Forschung/Versorgungsforschung im Bereich der angeborenen Herzfehler
- Terminale Herzinsuffizienz im Kindes- und Jugendalter (Herzunterstützungssysteme und Herztransplantation)
- Diagnostik: kardiale Bildgebung, kardiale Hämodynamik, Echokardiographie (einschließlich Strain-Analysen und dreidimensionale Echokardiographie), 3-Tesla-MRT.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Beitrag der Kardiogenetik für die Diagnostik und Therapieentscheidung bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern
- Kardiogenetik bei Kardiomyopathien und Myokarditis im Kindes- und Jugendalter
- Katheterbasierte Behandlung von angeborenen Herzfehlern (Entwicklung und Implantation von kindgerechten Materialien)
- Katheteruntersuchungen und –behandlungen mit MRT und Vermeidung ionisierender Strahlung

### ZUSAMMENFASSUNG:

Neugeborene auch mit sehr komplexen angeborenen Herzfehlern können operativ und katheterbasiert so gut behandelt werden, dass etwa 90 % aller Kinder mit angeborenen Herzfehlern das Erwachsenenalter erreichen können. Allerdings müssen diese Kinder abhängig von der Komplexität des Herzfehlers lebenslang betreut werden. Im Verlauf müssen residuelle Defekte operativ und/oder katheterinterventionell behandelt werden. Im Fokus steht hierbei die Erhaltung oder Verbesserung der myokardialen Funktion. Wiederholte diagnostische oder therapeutische Herzkatheteruntersuchungen unter Einsatz von Röntgenstrahlen sind in der Versorgung bisher erforderlich. Ziel der Forschung ist hier, durch den Einsatz von nicht ionisierender Bildgebung (hier speziell der kardialen MRT) die Strahlenbelastung zu reduzieren.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- zzt. keine

## KLINIK FÜR DIABETOLOGIE, ENDOKRINOLOGIE UND GASTROENTEROLOGIE (DIABETESZENTRUM)

**LEITUNG:** Univ. Prof. Dr. med. Dr. h. c. Diethelm Tschöpe

**FORSCHUNG:** PD Dr. rer. nat. Bernd Stratmann

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Zellkultur
- Knockdown (siRNA-vermittelt)
- Überexpression
- real time PCR (SybrGreen und TaqMan)
- Durchflusszytometrie
- Expressionsanalyse
- microRNA-Analytik

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Regulation des Glukoseeinstroms in Rattenkardiomyoblasten nach Glukosestress bzw. Methylglyoxalanreicherung und Folgen auf Struktur, Vitalität und Stoffwechselformparameter. Die Glyoxalase-1-Überexpression wird zur Anreicherung von Methylglyoxal in einem stabil GLUT-4 überexprimierenden Zellkulturmodell herangezogen. Der veränderte Phänotyp dieser Zellen wird in unterschiedlichen glykämischen Zuständen untersucht.
- Gezielte Untersuchungen zum pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Diabetes und Endorganschaden an Patientenmaterial aus der BioDatenbank (z.B. Leberstoffwechsel, Herzinsuffizienz, Fibrose, Thrombozytenaktivierung, Atherosklerose).
- Forschungsambulanz zur Durchführung klinischer Studien und Forschungsprojekte u.a. zum Thema Diabetes und Niereninsuffizienz, Diabetes und Herzinsuffizienz, Diabetes und Wundheilungsstörung

### ZUSAMMENFASSUNG:

Hohe Blutzuckerwerte bedingen die Entstehung reaktiver Glukosemetabolite, die höhere Glykierungsaktivität als Glukose selbst aufweisen. Diesen Glykierungsreaktionen wird hohes Schädigungspotential zugeschrieben, da sie Proteine irreversibel in Struktur, Funktion und Aktivität verändern.

Glykierung von Strukturproteinen hat eine Zunahme der Gefäßsteifigkeit und somit eine Funktionseinbuße zur Folge. Veränderte Expressionsprofile von Strukturproteinen können zur Fibrose beitragen und damit Organschaden verursachen.

Metabolische Kardiopathie umfasst nicht nur die Stoffwechseladaptation oder Malnutrition, sondern auch die im weiteren Verlauf entstehenden Organschäden, insbesondere die Kardiomyopathie. Glukose selbst und in erster Linie die daraus entstehenden reaktiven Metabolite sind ursächlich für diabetesassoziierte Folgekomplikationen.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- zzt. keine

## KLINIK FÜR KARDIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Dieter Horstkotte

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Klinische Forschung/Versorgungsforschung im Bereich der diastolischen (HFpEF) und systolischen (HFrEF) myokardialen Insuffizienz
- Diagnostik: kardiale Bildgebung, kardiale Hämodynamik, Echokardiographie (einschließlich Struktur- und Strain-Analysen), Screening schlafbezogener Atmungsstörungen, Polysomnographie, intrakardiales EKG (Mapping), Kardiogenetik, myokardiale Ultrastruktur und Inflammation, 3-Tesla-MRT, Telemonitoring
- Therapie: nicht-invasive Beatmung, Phrenicusstimulation, Ablationsbehandlungen von Vorhofflimmern und ventrikulären Tachykardien, Resynchronisationsbehandlung, katheterbasierte Behandlung der relativen Mitralklappeninsuffizienz und Aortenstenose, adjuvante medikamentöse und apparative Therapie bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz, Interventionelle Angiologie

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Beitrag der Kardiogenetik für die Diagnostik und Therapieentscheidung bei herzinsuffizienten Patienten
- Beitrag der an Myokardbiopsien untersuchten kardialen Ultrastruktur zur ätiologischen Differenzierung der diastolischen und/oder systolischen Herzinsuffizienz (mit besonderem Schwerpunkt auf Inflammation, Speichererkrankung und Fibrosegehalt)
- Kardiale Dyssynchronie und Resynchronisationsstrategien
- Vorhofflimmern und Sinusrhythmusrestitution
- Therapie bzw. Prävention von ventrikulären Arrhythmien/des plötzlichen Herztodes
- Schlafbezogene Atmungsstörungen als Ursache oder Aggravator der Herzinsuffizienz und von Arrhythmien
- Relative Mitralklappeninsuffizienz (Therapieoptionen und Prognosebeeinflussung)
- Anämie und Niereninsuffizienz bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz
- Körperliches Training und periphere Myostimulation bei systolischer Herzinsuffizienz
- Bestimmung des optimalen Interventionszeitpunktes bei chronischen Herzklappenfehlern

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die systolische (HFrEF) und/oder diastolische (HFpEF) Herzinsuffizienz stellt in Deutschland die größte Krankheitsentität dar. Zahlreiche Faktoren sind bekannt, die eine diastolische und systolische Herzinsuffizienz verursachen oder aggravieren.

Obwohl die Evaluation derartiger Faktoren leitlinienbasiert ist, unterbleibt oft eine zielgerichtete Diagnostik und damit auch Therapie. Im Rahmen verschiedener klinischer Forschungsvorhaben wurden bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA II - IV) mit und ohne Zeichen einer akuten myokardialen Dekompensation aggravierende und ggf. prognosebeeinflussende Faktoren detektiert, quantifiziert und in verschiedenen longitudinalen Beobachtungsserien bzw. im Rahmen prospektiver (auch randomisierter) Therapiestudien bezüglich ihres Einflusses auf Symptomatik und Prognose untersucht.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- zzt. keine



## INSTITUT FÜR LABORATORIUMS- UND TRANSFUSIONSMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Cornelius Knabbe

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung und Klinische Forschung

- in der Zellbiologie (Kultur von Primär-, Stamm- und Tumorzellen, Proteinanalytik, Genexpressionsanalyse, CRISPR, Sequenzierung mit NGS, MPLA, HRM, Mausmodell),
- in der Infektionserregerdiagnostik (Pathogen- und Resistenzbestimmung, Lab-on-a-chip Systeme, Nachweis/Vitalität und Wachstum von Mikroorganismen in Blutprodukten, Virusnachweis, MLST, Mikrobiologie, MALDI-TOF),
- in der Hämostaseologie (Aggregometrie, Durchflusszytometrie, Signaltransduktion in Thrombozyten),
- Entwicklung chromatographischer und massenspektrometrischer Methoden (HPLC, UPLC, 2D- LC, MS/MS, ESI-MS).

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Entwicklung molekularbiologischer Methoden zum Pathogen- und Resistenznachweis
- Nachweis transfusionsmedizinisch relevanter, transplantationsassoziierter Infektionserreger
- Nachweis mikrobieller Kontaminationen in pharmazeutischen Blutprodukten
- Bakterielle Virulenzmechanismen von *Streptococcus gallolyticus* in der infektiösen Endokarditis
- Pathobiochemie von angeborenen und erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen
- Methodenentwicklung für die massenspektrometrische Entwicklung von Medikamenten und deren Metabolite in Blut, Plasma, Serum und Urin
- Molekulare Mechanismen der Fibrosierung/Charakterisierung der humanen Xylosyltransferase als Fibrose-Biomarker
- Diagnostik und Pathobiochemie der Gewebskalzifizierung (Modellerkrankung Pseudoxanthoma elasticum)
- Molekulare Mechanismen der Reprogrammierung/Proliferation adulter humaner Stammzellen
- Klinische Studien nach AMG und MPG sowie Prototypenentwicklung und Evaluierung

### ZUSAMMENFASSUNG:

Der Forschungsfokus des Instituts für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin (ILTM) liegt auf der Pathobiochemie, Laboratoriumsdiagnostik und Transfusionsmedizin in der Therapie von Herz- und Stoffwechselerkrankungen und gliedert sich in vier Schwerpunkte. Die Infektionserregerdiagnostik in der Transfusionsmedizin befasst sich mit der Entwicklung von Nachweisverfahren für

Viren, Bakterien, Pilze und Parasiten. Im klinischen Mittelpunkt stehen Patienten mit Herzunterstützungssystemen sowie unter Immunsuppression, des Weiteren die Pathobiochemie der infektiösen Endokarditis. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Diagnostik und Pathobiochemie von Thrombozytenfunktionsstörungen einschließlich bioinformatischer Ansätze (Platelet Web). Die Grundlagenforschung des ILTM ist darauf ausgerichtet, die molekularen Mechanismen fibrotischer Umbauprozesse und Gewebskalzifizierungen zu analysieren (Xylosyltransferase, Pseudoxanthoma elasticum) sowie die Basis für eine klinische Stammzelltherapie zu schaffen. Der vierte Forschungsschwerpunkt liegt in der massenspektrometrischen Analytik für die Quantifizierung von Medikamenten wie z.B. oralen Antikoagulantien und Immunsuppressiva.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- zzt. keine

## INSTITUT FÜR RADIOLOGIE, NUKLEARMEDIZIN UND MOLEKULARE BILDGEBUNG

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Wolfgang Burchert

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Radiopharmazie: In dieser Arbeitsgruppe wird eine Vielzahl unterschiedlichster Radiopharmaka für die nuklearmedizinische Diagnostik mittels PET/CT und SPECT/CT hergestellt. Neben dem zugelassenen Arzneimittel FDG-HDZ (F-18-Fluorodesoxyglucose, Marker des Glukosestoffwechsels) werden darüber hinaus für die klinische Anwendung die PET-Radiopharmaka (1) N-13-Ammoniak (Durchblutungsmarker), (2) C-11-Acetat (Marker des oxidativen Stoffwechsels) und (3) C-11-Hydroxyephedrin, C-11-mHED (Marker des sympathischen Nervensystems) produziert. Für wissenschaftliche /klinische Zwecke werden weiterhin auch Tracer für die Tumordiagnostik/-therapie sowie Entzündungsdiagnostik hergestellt (Ga-68-PSMA, F-18-PSMA, Ga-68 DOTATOC, Lu-177-PSMA, F-18-GP1, F-18-NaF).
- Multimodale Bildgebung: Die Kombination morphologischer und funktioneller Bildgebung sowie deren Integration zu klinischen Workflows ist ein zentrales Thema der wissenschaftlichen Bearbeitung. Hierzu gehören methodische Weiterentwicklungen der Modalitäten (MRT: Quantifizierung, Feature Tracking; Myokardszintigraphie (Halbleiterdetektoren, quantitative Perfusion mit SPECT-CT); PET/CT (Bewegungskorrektur Atmung, Quantifizierung und Parametrisierung von Herz- und Ganzkörperuntersuchungen); CT (Nichtinvasive Koronarangiographie, FFR). Ein aktuelles Beispiel ist der Nachweis von entzündlichen Veränderungen bei LVADs und anderen thorakalen Implantaten. Diese Verfahren sind mittlerweile fester Bestandteil der klinischen Diagnostik.
- Magnet-Resonanz-Tomographie: Durch die Einführung der Echtzeit Phasenkontrast MRT ist eine Bild-datenakquisition von unter 25 ms möglich. Dies behebt das Problem der Durchschnittsbildung von Flussinformationen und erlaubt hiermit die Untersuchung des Einflusses der Atmung auf die Hämodynamik. Die Untersuchung des respiratorischen Einflusses auf die Schlagvolumina ist von großer Bedeutung bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern mit z.B. Fontan-Zirkulation. Es ist zu erwarten, dass zukünftig frühzeitig Veränderungen in der Fontan-Zirkulation mit Hilfe der Echtzeit PC-MRT detektiert werden können.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Interventionelle Druckmessung, quantitative real-time Blutflussmessungen bei Patienten mit Fontan-Zirkulation (MRT), T1/T2-Relaxometrie (MRT)
- 18F-FDG PET/CT-Bildgebung von LVAD-Infektionen, neue Bewegungskorrekturen, Parametrisierung
- Veränderung von Gefäßflächen in Abhängigkeit des pulmonalarterieller Mitteldrucks – Abschätzung mittels CT versus Rechtsherzkatheter bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie (CT)
- Quantitative Perfusions-SPECT
- Etablierung von neuen Radiopharmaka (F-18-PSMA und F-18-GP1)

### ZUSAMMENFASSUNG:

- Radiopharmazie: Ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe stellt die Herstellung und Erprobung von innovativen Tracern für die Herzdiagnostik dar. Darüber hinaus werden auch Radiopharmaka für die Entzündungs- und die Tumordiagnostik sowie moderne Theranostika hergestellt. Die Herstellung für die humane Anwendung findet unter GMP in modernen Reinräumen statt. Für die Nuklidproduktion stehen zwei Zyklotrone zur Verfügung.
- Im Bereich der multimodalen Bildgebung werden wissenschaftlich verschiedene Bildgebungsverfahren methodisch weiterentwickelt und evaluiert und unter klinischen Aspekten integriert (SPECT, SPECT/CT, PET/CT, CT und MRT).

- Magnet-Resonanz-Tomographie: Forschungsschwerpunkte im Bereich der MRT sind die pädiatrische aber auch die adulte kardiale Bildgebung, MR-Angiographie und Softwareentwicklung für spezielle Auswertungsroutinen. Neben der Untersuchung des respiratorischen Einflusses auf die in Echtzeit gemessenen Schlagvolumina in den herznahen großen Gefäßen stellen die kardiale Funktionsdiagnostik nach Herztransplantation (HTX) zur Beurteilung einer akuten Abstoßungsreaktion und die Analyse der diastolischen Funktionsbeurteilung Forschungsschwerpunkte da

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Philips Healthcare, Hamburg
- Siemens Healthineers, Erlangen

## KLINIK FÜR THORAX- UND KARDIOVASKULARCHIRURGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Jan F. Gummert

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Klinische Forschung (Versorgungsforschung): Umfassende Dokumentation durch prospektiv geführtes Herzchirurgie-Erfassungsprogramm (Labor, prä-, peri- und postoperative Daten, Follow-up).
- Klinische Forschung (Versorgungsforschung): Chirurgie der terminalen Herzinsuffizienz (HTx, MKU).
- Transplantationsimmunologie: Spezielle PCR-Methoden zur Erfassung von Spender-DNA im Blut von Transplantierten, massenspektrometrische Verfahren zur Spiegelbestimmung von Immunsuppressiva.
- Molekulargenetische Forschung: Zellkulturen, Stammzellen, massenspektrometrische Verfahren, hochauflösende Lichtmikroskopie, neue Sequenzierungsverfahren und gene editing Technologien.
- Vitamin D-Status: Erfassung von Vitamin D-Metaboliten sowie von Hormonen des Calcium- und Phosphat-Stoffwechsels.
- Biohybride Medizinsysteme: Projekt zur Herstellung von humanen biohybriden Gefäßprothesen (StemGraft 2.0) zum Einsatz bei Bypassoperationen in Zusammenarbeit mit Helmholtz-Institut der RWTH Aachen (Prof. Stefan Jockenhövel).
- Visualisierung und Automatisierung: Simulation von minimalinvasiven und Hybrid-Techniken mit Hilfe von 3D oder 4D Bildgebungsdaten mit dem Ziel, Komplikationen zu vermeiden und das Operationsergebnis vorauszusagen. In der eigenen Entwicklung sind IT Applikationen, die automatische anatomische Analysen vornehmen, so dass auf der einen Seite die Planung für jeden Patienten zeitlich möglich wird und auf der anderen Seite der Analysealgorithmus mit jedem Patientendatensatz verbessert wird (Modellbildung in Neuronalen Netzverfahren). Eine hiermit direkt in Zusammenhang stehende Arbeit ist die intuitive Steuerung durch 3D Gestik, die sowohl zur Diagnostik und Analyse von Herzkrankheiten als auch zur Steuerung von medizinischen Geräten während eines Eingriffes genutzt werden kann. Diese Arbeiten werden gemeinsam mit dem Department of Computer Science, Computer Graphics and Visualization, Prof. Dr. G. Domik durchgeführt.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Dual source computed tomography based analysis of calcification shift during transcatheter aortic valve implantation.
- Transapical placement of balloon expandable transcatheter valves trial-Europe (PREVAIL trial).
- HeartMate III Left Ventricular Assist Device Register.
- Organotypic slice cultures of human failing myocardium for mechanistic assessment of diastolic dysfunction.
- Effect of vitamin D supplementation on all-cause mortality in patients with end-stage heart failure (EVITA trial).
- Biohybride Medizinsystemen: Das Projekt „StemGraft 2.0“ Kooperation AME (Institut für Angewandte Medizintechnik) am Helmholtz-Institut der RWTH Aachen (Prof. Stefan Jockenhövel).
- Visualisierung und Automatisierung: Minimal invasive und Hybrid-Techniken.
- Molekulare Mechanismen der Entstehung arrhythmogener rechtsventrikulärer Kardiomyopathie (ARVC) durch Mutationen im Desmin-Gen (DFG MI 1146/2-1).
- Entwicklung von Kompensations-Verfahren zur Therapie von ARVC-Patienten mit DSC2-Mutationen (Dt. Herzstiftung).
- Untersuchung des Vesikeltransports desmosomaler Cadherine in PKP2 (haplo)defizienten Kardiomyozyten mittels hochauflösender Mikroskopie (Forschungsfond OWL)

- Molekulargenetische Abklärung des plötzlichen oder überlebten Herztodes Notfall-medizinischer Fälle unter 50 Jahren in Ostwestfalen (MAP-OWL study).
- Establishing of a recombinant Zebrafish line carrying the New Foundland mutation TMEM43 p.S358L for drug screening and evaluation of the underlying pathomechanism (DZHK Projekt 81X2700210).
- Funktionelle Untersuchung von Kardiomyopathieassoziierten Mutationen im nuclear envelope Protein LUMA (TMEM43) (Forschungsfond OWL).
- Kartierung des TTN-Genotyps bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz mittels Next Generation Sequencing (FoRUM-Förderung der Ruhr-Universität Bochum)

#### ZUSAMMENFASSUNG:

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik liegen in der Klinischen Forschung (Versorgungsforschung) im Bereich der gesamten Herzchirurgie erworbener Herzkrankheiten (Mechanische Kreislaufunterstützung, extrakorporale Zirkulation, Koronar-, Transplantations- und Klappenchirurgie). Ziele: Verringerung der Komplikationsraten, Verbesserung der Qualitätsmessung, Untersuchung neuer Methoden wie minimalinvasiver Verfahren und kathetergestützter Klappenimplantation, Optimierung der Immunsuppression nach Herztransplantation zur Verbesserung der Langzeitüberlebensrate. Darüber hinaus wird an molekularen Mechanismen genetischer Kardiomyopathien und des plötzlichen Herztodes gearbeitet. Ein weiterer Schwerpunkt ist eine Studie zur Vitamin D-Versorgung von herzchirurgischen Patienten.

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Göttingen
- St. John's University Newfoundland, Canada
- Imperial College London, UK
- Abt. Endokrinologie und Stoffwechsel, Innere Medizin, Universität Graz, Österreich

## KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. Thomas P. Weber

### SCHWERPUNKTE:

Dr. Martin Bellgardt (Inhalative Sedierung, Weaning und automatisierte Beatmung in der Intensivmedizin) / Dr. Philipp Gude (Anästhesie und Analgesie in der Geburtshilfe und bei Kindern, Atemwegzugang) / Dr. Jennifer Herzog-Niescery (Personalexposition gegenüber Narkose- und Rauchgasen) / Dr. Sivakkanan Loganathan (Notfallmedizin) / Dr. Heike Vo-gelsang (Atemwegzugang und inhalative Einleitung mit Narkosegasen, Altersmedizin) Prof. Dr. Thomas Weber (Notfallmedizin)

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

#### Grundlagenforschung:

- Kinetik von Narkosegasen im Raum, Strömungsverhalten, Klimaanlagentechnik, photoakustisches Gasmonitoring, Bestimmung von Querempfindlichkeiten, Berechnung von Regressionsgeraden/ Abklingskurven.
- Darstellung neurodegenerativer und neuroprotektiver Prozesse unter hypoxischen Bedingungen an organotypischen Gewebeschnitten.
- Entwicklung eines Kleintiermodells zur Reanimationsforschung.

#### Klinische Forschung:

- Einsatz von Narkosegasen zur inhalativen Sedierung, Weaning unter inhalativer Sedierung, Entwicklung von automatisierter Beatmungstechnik.
- Kinderanästhesie: Evaluation des 10N-Konzeptes zur Sicherheit in der Kinderanästhesie mittels Messung der zerebralen Oxygenierung; Evaluation der stationären wie ambulanten Schmerztherapie nach HNO-ärztlichen Eingriffen mit Hilfe von etablierten und neueren Messmethoden zur schrittweisen Prozessverbesserung
- Sichere Geburt: Blutdruckverhalten beim Kaiserschnitt; Auswirkungen von Analgesieverfahren auf die Hämodynamik während der Geburt.
- Exposition des Krankenhauspersonals gegenüber Narkosegasen im OP, Aufwachraum und auf den Intensivstationen incl. ECMO-Therapie, Biomonitoring und Plazentagängigkeit von Narkosegasen
- Atemwegzugang: Entwicklung eines geführten Prozesses zur Verbesserung der Sicherheit für Patienten mit schwierigen Atemwegen
- Altersmedizin: in einem ersten Schritt werden die klinische Ausgangssituation hinsichtlich chronischer Schmerzen und neurokognitiver Defizite unserer geriatrischen orthopädisch- unfallchirurgischer Patienten sowie die Ergebnisqualität des gesamten operativen Prozesses ermittelt, um Einflussfaktoren auf perioperative Delirzustände und länger anhaltende neurokognitive Dysfunktionen zu bestimmen.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Automatisiertes Weaning unter inhalativer Sedierung
- Kinderanästhesie: Pilotprojekt zum 10N-Konzept zur Sicherheit in der Kindernästhesie
- Kinderanästhesie: Optimierung der perioperativen Schmerztherapie
- Geburtshilfe: Einflüsse von Anästhesie- und Analgesieverfahren auf die Hämodynamik
- Plazentagängigkeit von Sevofluran bei Kaiserschnitten in Vollnarkose
- Sevofluranexposition des Anästhesisten bei inhalativen Einleitungen
- Isofluranexposition des Pflegepersonals bei Verwendung der AnaConDa auf der Intensivstation
- Narkosegasexposition des Pflegepersonals bei Verwendung des MIRUS auf der Intensivstation

- Sevofluran-Biomonitoring des Operateurs bei großen visceralchirurgischen Eingriffen
- Schwieriger Atemwegzugang: Einsatz der inhalativen Sedierung
- Altersmedizin: Status quo in der klinischen Praxis (Evaluation Ausgangssituation)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die **Arbeitsgruppe inhalative Sedierung und Beatmung** konnte in einer retrospektiven Untersuchung an 369 Patienten einen Überlebensvorteil der mit Isofluran sedierten Patienten zeigen. Weiterhin konnten die Verbräuche der Narkosegase und das Sedierungsverhalten mit dem neuen automatisiertem Anästhesiegasreflektionssystem MIRUS dargestellt werden.

Die Schwerpunkte der **Arbeitsgruppe Kinder** umfassen 1. Neuroprotektion durch Optimierung der zerebralen Sauerstoffversorgung (Pilotprojekt in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Phoniatrie und Päudiologie, Leiterin: Prof. Dr. Katrin Neumann) und 2. Die perioperative Schmerztherapie bei Kindern (Zusammenarbeit mit Klinik für Hals-, Nasen und Ohrenheilkunde, Leiter: Prof. Dr. Stefan Dazert sowie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leiter: Prof. Dr. Thomas Lücke).

Die **Arbeitsgruppe Sichere Geburt** untersucht den Einfluss von routinemäßig eingesetzten Analgesie- und Anästhesieverfahren bei der Geburt auf das kindliche und mütterliche Outcome. Der Schwerpunkt dabei liegt auf der Hämodynamik (Zusammenarbeit mit der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Leiter: PD. Dr. Peter Kern).

Unsere **Arbeitsgruppe Personalexposition** konnte zeigen, dass sich Narkosegase bei ihrer Ausbreitung im Raum nicht wie Gase, sondern physikalisch wie Partikel verhalten. Aus den individuellen Belastungen von Anästhesisten, Operateuren und Pflegepersonal im klinischen Alltag wurde eine Formel entwickelt, mit der die inhalede Masse, die die Mitarbeiter theoretisch aus der kontaminierten Raumluft aufnehmen, ermittelt werden kann. Aktuell erfolgt die Validierung dieser Formel mittels Biomonitoring.

Bei der **Arbeitsgruppe Atemweg** handelt es sich um eine standortübergreifende Projektgruppe, die den erwarteten und unerwarteten schwierigen Atemweg während der Narkoseeinleitung im Fokus hat. Ziel ist es, den Einleitungsprozess so zu verbessern, dass es auch bei schwierigen Atemwegssituationen nicht zu einer Sauerstoffunterversorgung der Patienten kommt. Hierbei spielen Elemente des Crew-Resource-Management eine besondere Rolle.

Die **Arbeitsgruppe Altersmedizin** hat mit dem Anaesthesia Brain Safety Project das Ziel, perioperative Delirzustände und länger anhaltende neurokognitive Dysfunktionen bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren zu vermeiden. Das klinisch ausgerichtete Projekt erarbeitet dafür notwendige prozessuale Verbesserungen anhand von orthopädischen und unfallchirurgischen Patienten.

Die **Arbeitsgruppe Notfallmedizin** erforscht in Zusammenarbeit mit der Abteilung Cytologie der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum (Leitung: Prof. Dr. Carsten Theiss) und der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Heidelberg (Bereichsleitung Klinisch-experimentelle Herzchirurgie: Prof. Dr. Gabor Szabo) Grundlagen zur Neuroprotektion von Reanimationspatienten.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- zzt. keine



## KLINIK FÜR ALLGEMEIN UND VISZERALCHIRURGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Waldemar Uhl

**FORSCHUNG:** PD Dr. Chris Braumann, PD Dr. T. Herzog, PD Dr. Orlin Belyaev, PD Dr. Beat Künzli

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Grundlagenforschung, experimentelle und klinische Forschung in der Viszeralchirurgie, Gastroenterologie und in der Tumorbilogie mit Schwerpunktorgan Pankreas;
- S1-Labor: Tumorzellkulturen, Monolayer, Sphärozytenverband, Behandlung mit antineoplastischen, neuartigen Substanzen;
- Tiermodelle: Tumoxenografts bei nude mice, Pankreasgangligatur zur Induktion einer exokrinen Pankreasinsuffizienz (Göttinger Minipigs)
- Durchführung zahlreicher klinischer multizentrischer Prüfungen: NEONAX, RECOPANC, DISPACT, METANOMICS und META-PAC, sowie klinischer und klinisch experimenteller Arbeiten
- klinische Prüfungen zur Ursache und multimodalen Therapie bei Wundheilungsstörungen

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- BMBF-Verbundvorhaben (CILIP): Tierexperimentell werden in dem BMBF-Verbundvorhaben CILIP endogene Verdauungsenzyme und rekombinante Lipasen als Leitenzym aus den Ciliaten Tetrahymena thermophila untersucht. Diese Lipasen werden aktuell im abschließenden Tierversuch an Schweinen mit exokriner Pankreasinsuffizienz getestet. Die Induktion der exokrinen Pankreasinsuffizienz erfolgt über eine operative Pankreasgangligatur. Mit der verabreichten Enzymersatztherapie mit Ciliatenenzymen wird versucht die Fettverdaulichkeit der Tiere wieder deutlich zu verbessern. Kolon- und Pankreas-karzinomexperimente mit TRD, 2244, 2250, 2255, 2256, Gemzar, 5-FU,
- Irinotecan in vitro und in vivo; Die modifizierten Moleküle werden gezielt im antineoplastischen Zellexperiment im Labor und bei Nachweis einer relevanten Störung des Tumorzellwachstums nach Prüfung der Ethikkommission im Mausmodell eingesetzt. Es werden Nebenwirkungen analysiert und der Einfluss in steigenden Dosierungen bei unterschiedlichen Behandlungsstrategien beobachtet. Die Zelllinien wurden aus primären humanen Pankreaskarzinomen isoliert und aufwendig angezüchtet, um ein realitätsnahes Modell abzubilden.
- Sphäroid Analysen mittels Lichtmikroskopie, Evaluation von Stammzellmarkern im Zellkulturmodell (FoRUM Projekt RUB F854-2015). Für die spezifischere Analyse des Modells, im Hinblick auf putative Stammzellen wurden die (Tumor-) stammzellspezifischen Oberflächenmarker CD44, CD133, CD166, cMet und EpCAM mittels Antikörperfärbung und FACS Analyse auf ihre Anreicherung in der Sphäroid-Kultur getestet.
- klinische retrospektive und prospektive, multizentrische Prüfungen zur Vermeidung postoperativer Komplikationen nach Pankreaschirurgie (Gallefistel und resistente Mikroorganismen; Pankreassekretzusammensetzung und Aggression). Ein Schwerpunkt liegt in der retrospektiven und prospektiven Untersuchung präventiver Maßnahmen zur Vermeidung postoperativer Komplikationen nach pankreaschirurgischen Operationen. Aktuell untersuchen wir, ob bei postoperativen Gallefisteln dieselben Mikroorganismen vorliegen, die durch die präoperative biliäre Drainage zu einer Infektion der Galleflüssigkeit geführt haben, ob postoperative Gallefisteln gehäuft zu spätpostoperativen Blutungsereignissen führen und wir gehen der Frage nach, wie sich Gallenwegsinfektionen mit resistenten Mikroorganismen auf das Langzeitüberleben auswirken.
- Internationale, multizentrische, stratifiziert randomisierte, aktiv kontrollierte Studie zur Untersuchung der Überlegenheit in der klinischen Anwendung (Untersuchung der klinischen Anwendung von CE-zertifizierten medizinischen Produkten, Risiko Kategorie IIb)



- Charakterisierung der Substanz 2250 im Hinblick auf Primärresistenz verschiedener Tumorentitäten in vitro und in vivo;
- Analyse neuartiger multimodaler Therapieansätze bei der Behandlung des malignen abdominalen Mesothelioms / des Ovars – zytoreduktive Therapie und HIPEC. Zunächst werden handelsübliche Zellen antineoplastisch behandelt. Folgend wird die Temperatur den Bedingungen einer HIPEC angepasst und die Hemmung des Tumorzellwachstums analysiert.
- Experimentelle Untersuchungen und klinische Prüfung zur mechanischen Stabilität von chirurgischen Versiegelungsmaterialien bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten unter physiologischen Bedingungen. Unser Modell untersucht additive Versiegelungen mit handelsüblichen Vliessorten, um die enzymatisch-aktiven Pankreassäfte zu isolieren. Die von uns geleitete klinische Studie wendet ein besonderes Material im randomisierten Studiendesign an.

#### ZUSAMMENFASSUNG:

Die chirurgische Klinik ist Teil eines forschungsintensiven Unversitätszentrums der Maximalversorgung. Für Patienten aus dem Großraum NRW ist die Chirurgische Klinik am St. Josef-Hospital der erste Ansprechpartner für Pankreaserkrankungen. Sowohl Pankreatitiden als auch maligne Tumoren des Pankreas sind lebensverändernde Erkrankungen. Die Mechanismen einiger Pankreatitiden sind teils ungeklärt (IgG-4), wohingegen für einige chronifizierende Erkrankungen eindeutige Induktoren vorliegen (Alkohol, Rauchen, Hyperlipidämie). Unsere tierexperimentellen Arbeiten (Göttinger Minipigs) untersuchen den Einfluss definierter Diäten nach exokriner Pankreasinsuffizienz durch Ligatur des Pankreashauptganges.

Molekulare Analysen von Pankreaskarzinomzellen/Sphärozyten werden nach Dosisfindung von neu- en innovativen Substanzen durchgeführt. Im Xenograftmodell werden an der Nacktmaus Kombinationsvorteile antineoplastischer Medikamente geprüft. Multizentrische klinische Prüfungen untersuchen den Einfluss einer neoadjuvanten Therapie plus Operation auf die Überlebenszeit, die Art der Anastomose oder des Pankreasverschlusses auf Komplikationen (Fistelrate). Verschiedene chirurgische Versiegelungsmaterialien werden ebenfalls ex vivo auf ihre Stabilität in unterschiedlichsten Situationen analysiert (PIBS I und PIBS II).

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Biomedical Technology Center Münster, Deutschland
- Cilian AG, Deutschland
- Professor Dr. Stephan Hahn, Zentrum für klinische Forschung (ZKFI) der RUB
- Metanomics GmbH, BASF, Deutschland
- Dr. R. Pfirrmann, Dr. A. Geistlich/Dr. T. Müller, Fa. Geistlich Pharma, Wolhusen, Schweiz

## KLINIK FÜR DERMATOLOGIE, VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Klinische Forschung und Grundlagenforschung zu Prozessen der Tumorentstehung, z. B. des Malignen Melanoms, Merkelzellkarzinoms, Plattenepithelkarzinoms und Kaposi Sarkoms, zur Pathogenese von Autoimmunerkrankungen, zum Verständnis von Wundheilungsprozessen, Grundlagenforschung, wissenschaftliche und klinische Forschung der HIV-Infektion, sowie weiterer sexuell übertragbarer Infektionen (STI), z. B. zu HPV-assoziierten Erkrankungen, epidemiologische und Bioproben-basierte Untersuchungen zur HIV-Infektion und von Ko-Infektionen, Therapie anhand der Datenbank und Biobank der HIV-Kohorte des Kompetenznetzes HIV/AIDS. Untersuchungen zur Pathogenese weiterer Infektionserkrankungen der Haut, Pathogenese der systemischen Sklerodermie, Analysen der kutanen Mikrozirkulation, multizentrische Studien, molekularbiologische und immun-histochemische Studien, Analyse von Zellzyklus-Regulatoren und von Signaltransduktionsketten, von antimikrobiellen Peptiden und von Bestandteilen der extrazellulären Matrix bei Elastolysen und Kollagenosen, allergologische und berufsdermatologische Fragestellungen. Grundlagenforschung und klinische Forschung zur Pathogenese der Acne inversa/Hidradenitis suppurativa.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Biomarker bei malignen Hauttumoren (Melanom, Merkelzellkarzinom), Analyse von antimikrobiellen Peptiden

- Epidemiologische, klinische und Bioproben-basierte Untersuchungen zur HIV-Infektion und weiteren sexuell übertragbaren Infektionen (STI), Pathogenese von HPV-assoziierten Erkrankungen
- Untersuchungen zur Sauerstoffversorgung der obersten Hautschichten, Untersuchungen zu Durchblutungsstörungen der Haut und Fehlfunktionen des Lymphsystems
- Immunologie von sklerotischen Erkrankungen
- Studien zur Psoriasis-Pathogenese und -Behandlung
- Zirkuläre RNA Expression im Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom und Melanom
- Studien zur Verbesserung der Wundversorgung nach operativer Sanierung von Hidradenitis suppurativa/Acne inversa Hautläsionen, Evaluierung der Lebensqualität und Arbeitsproduktivität dieser Patienten, Etablierung von Biomarkern bei Acne inversa/Hidradenitis suppurativa
- Wertigkeit der Sentinel-Lymphknoten Biopsie beim Plattenepithelkarzinom der Haut
- Prosp./retrosp. Datenerhebung, Molekularbiologie zur Erarbeitung von klinischen/histologischen Subtypen
- Untersuchungen der Hauttumorgenese bei organtransplantierten Patienten

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Forschung in der Dermatologischen Klinik der Ruhr-Universität Bochum ist sehr vielseitig und durch die unterschiedlichen Abteilungen und Zentren der Klinik gekennzeichnet. Exemplarisch sind folgende Arbeiten zu nennen: Die Arbeitsgruppe „HPV-assoziierte Analerkrankungen“, die mit der Arbeitsgruppe um Joel Palefsky als weltweit führend anerkannt ist, die 30 Jahre laufende Longitudinalstudie zur Epidemiologie der Varikose im Kindes- und frühen Erwachsenenalter oder die wissenschaftliche Arbeit im Venenzentrum zur Kompressionstherapie. In gleicher Weise verstehen sich die anderen innerhalb der Klinik etablierten Kompetenzbereiche (Hauttumorzentrum Ruhr-Universität, Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin/Interdisziplinäre Immunologische Ambulanz, Venenzentrum, Laserzentrum sowie die Abteilungen für Kollagenosen und Autoimmunerkrankungen, Dermatochirurgie und nicht operative Derma-

tologie, Photodermatologie, Photopherese) als Ort aktiver Translationsforschung. Die Abteilung für Dermatochirurgie befasst sich, neben der operativen Therapie von krankhaften Hautveränderungen, mit der klinischen und molekularbiologischen Erforschung der Hidradenitis suppurativa/Acne inversa mit dem Ziel, die Versorgung der Patienten zu verbessern.

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Nationales Kompetenznetz HIV/AIDS (Leitung)
- Mitglied in COHERE (Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe), EuroCo-ord (European Network of HIV/AIDS Cohort Studies), PENTA (Paediatric European Network for Treatment of AIDS)
- Hauttumorzentrum Ruhr-Universität als integrativer Bestandteil des RUCC (Ruhr-Universität Comprehensive Cancer Center)
- Lasermedizin NRW
- Allergie-Centrum-Ruhr
- Interdisziplinäres Venenzentrum
- Zentrum für Hidradenitis suppurativa / Acne inversa

## KLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Thomas Lücke

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Klinische und grundlagennahe pädiatrische Forschung im Bereich der Seltenen Erkrankungen. Expertise in der Entwicklungsdiagnostik mittels standardisierter Entwicklungstests inkl. Theory of Mind Methodik, General Movement Assessment. Metabolische Diagnostik mittels gaschromatographische und massenspektrometrische Analyse von Stoffwechselfparametern in Körperflüssigkeiten mit besonderer Beachtung des L-Arginin-Stickstoff-Monoxyd-Stoffwechsels. Die Detektion von Stoffwechselmetaboliten (Aminosäuren, organischen Säuren, Guanidinoacetatverbindungen, Acylcarnitinprofile, Omega-3-Fettsäurebestimmungen, Enzymatik, Molekulargenetik (in Kooperation mit Metabolicum Ruhr).

Innovative Lungenfunktionstechniken inkl. Gas-Washout-Methoden, Belastungsuntersuchungen und thorakale Bildgebung inkl. funktionellem MRT. CFTR-Elektrophysiologie, Zilienfunktion, Immunologie. Mikrobiologische, immunologische und biochemische Untersuchungen von Sputum und Bronchialsekret.

Impedanz-pH-Metrie, Bioimpedanz-Analysen. Innovative Versorgung thermischer Verletzungen. Fortentwicklung präventiver und therapeutischer Konzepte für die Ernährung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen und anwendungsorientierte Projektforschung zu den Themen Kinderernährung und Kognition, Evaluation von Gesundheitsförderung, Kommunikation und Transfer.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Entwicklungs-Outcome von Frühgeborenen mit Hilfe standardisierter Entwicklungstests (inkl. Theory of Mind und General Movement Assessment (Videogestützte automatisierte Bewegungsanalyse).
- L-Arginin-Stoffwechsel im Kindes- und Jugendalter: Einfluss auf Wachstum und Entwicklung. Klinik und Pathophysiologie/Biochemie des Morbus Schimke.
- Entwicklung und Validierung von Methoden zur Erfassung und zum Monitoring früher struktureller und funktioneller pulmonaler Pathologie bei Primärer Ziliendyskinesie (PCD).
- Atemwegs-Mikrobiologie bei PCD und CF: Longitudinale Muster und Zusammenhang mit Mikrobiom der Atemwege.
- Diagnostik der Tuberkuloseerkrankung bei Kindern, insbesondere unter Immunsuppression und resistenter Tuberkulose in Europa.
- Implementierung eines kosteneffektiven Tuberkulose-Screening bei Migranten < 15 Jahren.
- Evaluierung neuer Biomarker zur Diagnostik der Tuberkulose im Kindesalter
- Charakterisierung respiratorischer Dysfunktion Epidemiologie bei funktionell belastungsabhängigen Dyspnoe-Syndrom bei Jugendlichen.
- Langzeitoutcome und Risikofaktoren bei Kindern mit Protrahierter Bakterieller Bronchitis (PBB)
- Optimierung der Diagnostik der gastroösophagealen Refluxerkrankung bei Kindern und Jugendlichen.
- Evaluation der Ernährungssituation von Kindern mit schweren neurologischen Behinderungen.
- Effekte einer Modulation des Glykämischen Index (GI) der Mittagsmahlzeit auf die kognitive Leistungsfähigkeit bei Schulkindern (CogniDo GI)
- Ernährung, Knochengesundheit und Kognition bei Kindern mit Phenylketonurie (CogniBONE)
- Nationale Erhebung zu Stillen und Säuglingsernährung im 1. Lebensjahr (SuSe II)
- Bereitstellung von Online-Tools zur Trink- und Bewegungsförderung in Kita und Schule für Pädagogen (flissu)
- Evaluierung einer Unterrichtsaktion bei Grundschulkindern (Milchentdecker)
- Beratungstelefon Kinderernährung für Eltern und Multiplikatoren

### ZUSAMMENFASSUNG:

Zentrale Themen sind Pathologie, Wachstum und Entwicklung sowie Ernährung und Metabolik bei seltenen Erkrankungen (angeborenen Stoffwechselerkrankungen, Muskelerkrankungen, seltenen genetischen Erkrankungen wie Morbus Schimke, pneumologischen Erkrankungen wie der Primären Ziliendyskinesie und der Mukoviszidose, gastroösophagealer Refluxerkrankung, thermischer Verletzungen und extreme Frühgeborene). Frühgeborene < 1.500 g werden klinisch, testpsychologisch (inkl. Theory of Mind), motoskopisch (General Movements) und metabolisch studiert. Ziel ist die Verbesserung der Prognose mit Hilfe markerloser Bewegungsanalyse. Forschungsschwerpunkt ist die Pathophysiologie und die Biochemie bei seltenen Erkrankungen mit Schwerpunkt L-Arginin-NO-Stoffwechsel im Kindes- und Jugendalter. Bewertung und Optimierung moderner Gasauswaschverfahren und thorakaler Bildgebung zur Erfassung früher Lungenpathologie bei PCD und CF, -Erfassung der Bedeutung des Mikrobioms, der neutrophilen Atemwegs-Inflammation und der metabolischen Regulation bei PCD und CF-. Biomarker zur Diagnostik der Tuberkuloseinfektion- und Erkrankung im Kindesalter. Europäische Datenbank zur Erfassung resistenter Tuberkuloseerkrankungen in Europa, Tuberkulosescreening bei minderjährigen Migranten. Evaluation der Ernährungssituation und Metabolik bei Kindern bei seltenen chronischen Erkrankungen mit Behinderungen, Pathophysiologie des Morbus Schimke. Förderung der Gesundheit von Kindern sowie integrative Forschung zur Prävention und Therapie ernährungsmitbedingter Krankheiten durch das Forschungsdepartment Kinderernährung (FKE).

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Prof. Zymj (TU Dortmund), Prof. Boerkoel (Vancouver); Prof Tsikas (MH-Hannover), Prof. Maier (BMH Bochum, Bionerve); Prof. Petermann (Bremen), Prof. Dr. Philipp Latzin (Bern), Prof. Oliver Bieri (Basel), Dr. M. Boon (Leuven, Belgien), Prof. Dr. Sören Gatermann (Bochum); PD Dr. Hermann Kalhoff (Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Dortmund); Prof. Dr. Michael Falkenstein (ALA- Institut, Bochum); Dr. Sven Meister (Fraunhofer ISST, Dortmund); Prof. Dr. Hans Trampisch (AMIB, Bochum).

## MEDIZINISCHE KLINIK I

### ALLGEMEINE INNERE MEDIZIN, GASTROENTEROLOGIE/HEPATOLOGIE, DIABETOLOGIE/STOFFWECHSEL, INFEKTOLOGIE

**DIREKTOR:** Prof. Dr. med. Wolfgang E. Schmidt

**ABTEILUNG FÜR DIABETOLOGIE UND STOFFWECHSEL:** Prof. Dr. Juris J. Meier

**LEITER KLINISCHE FORSCHUNG:** Prof. Dr. Michael A. Nauck

#### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Stoffwechseluntersuchungen (Mahlzeiten-Tests, orale Glukose-Belastungen, hyperinsulinämische Clamp-Tests) mit Messungen von endokrinen und gastroenterologischen Funktionen: Messung der Insulinsekretion einschl. Pulsatilitäts-Bestimmungen, Glukagon- und Inkretinhormon-Sekretion, Magenentleerung, Magensäuresekretion, exokrine Pankreasfunktion. Korrelation der funktionellen Ergebnisse mit morphologischen Befunden (Darmgewebe, endokrine Zellen; Pankreas; Langerhans-Inseln, endokrine Zellen).
- Investigator-Initiated Studies (mono- oder bizenitrisch) zur Physiologie, Pathophysiologie und Pharmakologie von Inkretinhormonen bzw. Inkretin-basierten Glukose-senkenden Medikamenten.
- Multizentrische klinische Studien (Phase 2 und 3) zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von neuen Medikamenten zur Therapie des Typ 2-Diabetes (einschl. kardiovaskulären Outcome-Studien), der Fettlebererkrankungen (NASH) und der CED.
- Metaanalysen zu Sicherheitsaspekten der Glukose-senkenden Therapie bei Typ 2-Diabetes

#### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Inkretin-basierten Glukose-senkenden Medikamenten (Übelkeit/Erbrechen; Pankreatitis; Pankreas-Karzinom und andere Neoplasien)
- Unterschiede in „gastrointestinalen“ Nebenwirkungen von kurz- und lang-wirksamen GLP-1 Rezeptor-Agonisten
- Einfluss von Gastritiden auf die Absorption von Medikamenten auf Peptidbasis, die über Absorptionsvermittler gastral resorbiert werden (Semaglutide oral)
- Unterschiede der L-Zell- (GLP-1) und K-Zell- (GIP) Dichte im Dünndarm und der GLP-1- und GIP-Rezeptor-Expression im endokrinen Pankreas bei Typ 2-Diabetes
- Funktionelle Charakterisierung von Patienten mit Prädiabetes/Diabetes, Korrelation mit morphologischen Befunden.

#### ZUSAMMENFASSUNG:

Der Schwerpunkt der klinischen Forschung liegt auf der Charakterisierung von Stoffwechselprozessen und ihrer Regulation durch Inkretinhormone, Insulin und Glukagon. Im Fokus stehen dabei Patienten mit Adipositas, Prädiabetes, Typ 2-Diabetes mit Insulinresistenz und metabolischem Syndrom. Dabei werden innovative medikamentöse und nicht-pharmakologische Therapieansätze untersucht.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, St. Josef-Hospital, RUB (Direktor: Prof. Dr. Waldemar Uhl)
- Institut für Pathologie, RUB (Direktorin: Prof. Dr. Andrea Tannapfel)
- Profil-Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss (Geschäftsführer: Dr. Tim Heise)
- Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, University of Copenhagen, Denmark (Director: Prof. Jens Juul Holst)
- Endocrine and Metabolic Unit, Royal Adelaide Hospital, University of Adelaide, Australia
- (Director and Chair: Prof. Michael Horowitz)

## MEDIZINISCHE KLINIK II

### KARDIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Andreas Mügge

#### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Die kardiologischen Abteilungen am St. Josef-Hospital (Medizinische Klinik II) und am Bergmannsheil (Medizinische Klinik II) unterhalten gemeinsam ein Labor für Molekulare Kardiologie mit dem Schwerpunktthema Mechanismen der Herzinsuffizienz bei angeborenen und erworbenen Herzmuskelerkrankungen. Das Forschungslabor wird geleitet durch Frau Prof. Dr. rer.nat. Kornelia Jaquet. Im Labor werden Masterstudenten (MSc in Biochemie der RUB) und Doktoranden im Studiengang Biochemie und Medizin betreut.

Grundlagenforschung: Kompetenz in Isolierung und Kultivierung von adulten Rattenkardiomyozyten und adenoviralem Gentransfer; Proteinbiochemie sarkometrischer Proteine: Isolierung, Charakterisierung von rekombinanten Proteinen. Proteinphosphorylierung und Phosphoproteinanalytik (isoelektrische Fokussierung, Phostag, proQ-Diamondanalysen), Proteinmarkierung, Funktionsanalysen von Kardiomyozyten und kontraktilen Proteinen; Enzymkinetik, Kontraktilitätsmessungen; Cytotoxizitätsanalysen, Mutagenese, Signaltransduktion, Protein-Proteininteraktionen (Pull down assays, Surface Plasmon Resonance); Mikrovesikelanalysen (Isolierung, Charakterisierung, FACS, Interaktionenassays mit HUVEC).

Klinische Forschung: Monitoring der cerebralen Versorgung mit Sauerstoff (NIRS Monitor)(Projekt der Abt. für Rhythmologie; Leiter: PD Dr. med. Alexander Wutzler).

#### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Interaktionen von Sarkomerproteinen bei frühkindlicher restriktiver Cardiomyopathie
- Lokalisation, Splicing Varianten Überexpression und Signalwege der löslichen Adenylatzyklase in hypertrophierten und normalen, isolierten adulten Rattenkardiomyozyten
- Mikrovesikelpopulation, deren Beladung und Cytotoxizität im Blut von Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen (akutes Koronarsyndrom, stabile KHK, Vorhofflimmern, COPD).
- Auswirkungen von Herzrhythmusstörungen auf kognitive Funktionen und cerebrale Durchblutung

#### ZUSAMMENFASSUNG:

Herzinsuffizienz und die damit assoziierten Komorbiditäten sind mittlerweile der häufigste Grund für eine stationäre Aufnahme in der westlichen Welt. Ein nicht unerheblicher Anteil der herzinsuffizienten Patienten leidet unter einer angeborenen oder erworbenen Kardiomyopathie. Bei vielen dieser Patienten treten im Verlauf Herzrhythmusstörungen auf. Damit verbunden sind eine signifikante Zunahme der Morbidität und Mortalität. Nicht zuletzt stellt der plötzliche Herztod infolge einer malignen Rhythmusstörung die wichtigste Lebensbegrenzung von Patienten mit Kardiomyopathien dar. Andererseits können Erregungsleitungsstörungen oder Herzrhythmusstörungen zu einem Progress der kardialen Grunderkrankung beitragen. Die „Schnittstellen“ zwischen myokardialen Adaptationsvorgängen im Verlauf einer Herzmuskelerkrankung und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen, und deren gegenseitige Wechselwirkungen mit der Herzmuskelerkrankung, sind weitgehend unklar. Fokus der Arbeitsgruppe ist die molekularbiologische Charakterisierung von Gendefekten, die bei Patienten zu maligne verlaufenden Kardiomyopathien führen. In einem klinischen Schwerpunkt werden die Auswirkungen von Herzrhythmusstörungen auf kognitive Funktionen bei Patienten untersucht.



**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

Kooperationen mit dem Erich und Hanna Klessmann Institut für kardiovaskuläre Forschung und Entwicklung (Herzzentrum NRW Bad Oeynhausen; Leiter: Prof. Dr. rer. nat. Hendrik Milting), und Frau Prof. Barbara Sitek, Proteom Zentrum der RUB. Für die klinischen Studien besteht eine Kooperation mit der Neurologie und LWL Klinik für Psychiatrie der RUB.

## KLINIK FÜR NEUROLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Ralf Gold

**ABTEILUNG NEUROIMMUNOLOGIE:** Prof. Dr. Aiden Haghikia

**ABTEILUNG NEURODEGENERATION:** Prof. Dr. Lars Tönges

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

A) Klinische und Experimentelle Neuroimmunologie

- Umweltfaktoren bei der Pathogenese der Multiplen Sklerose: Fokus Darm und Ernährung
- Translatationaler/therapeutischer Einsatz von kurzkettigen Fettsäuren in der Multiplen Sklerose
- Weiterer Ausbau der Biobank: Liquor, Stuhl, Serum, PBMC

B) Klinische und Experimentelle Neurodegenerationsforschung

- Kohortenaufbau für Parkinson-Erkrankungen und atypische Parkinson-Erkrankungen mit Biobank
- Analyse pathogenetischer Faktoren der Parkinson-Erkrankung
- Evaluation neuroregenerativer Therapien bei Parkinson-Erkrankungen

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

#### Neuroimmunologie:

Wir konnten mit unseren aktuellen Forschungsergebnissen, die in der renommierten Fachzeitschrift *Immunity* zur Publikation angenommen sind (Haghikia et al., 2015), zeigen, dass Ernährungskomponenten, genauer Fettsäuren, die Immunantwort und den Verlauf von Autoimmunerkrankungen beeinflussen können. Dabei konnten wir zeigen, dass langkettige Fettsäure zu einer verstärkten Autoimmunantwort und damit Verschlechterung der Erkrankung führen. Hingegen führen kurzkettige Fettsäuren zu einer Verstärkung der regulatorischen zellvermittelten Immunantwort im Darm und somit zu einer deutlicher Abmilderung der entzündlichen Aktivität im zentralen Nervensystem.

#### Neurodegeneration:

A. Kohortenstudie Parkinson mit Biomarker-Screening zur Verbesserung der Früherkennung, Markergewinnung für Krankheitsprogression, Differenzierung atypischer Parkinson-Erkrankungen

B. Experimentelle Modellierung der Parkinson-Erkrankung *in vitro* und *in vivo* mit Applikation putativer neuroprotektiver Substanzen

### ZUSAMMENFASSUNG:

#### Neuroimmunologie:

Trotz neuer Erkenntnisse im Bereich der Genetik und Epigenetik neuroimmunologischer Erkrankungen, wie der Multiplen Sklerose (MS) ist im Besonderen die Rolle der Umweltfaktoren als Auslöser und deren Einfluss auf den Verlauf der Krankheit noch weitestgehend unbekannt. Die Rolle von Umwelt-Risikofaktoren bei der Entstehung der MS ist insofern relevant, als die Berechnung des genetischen Gesamtrisikos etwa 30 % der Ätiologie erklärt, d. h. die Umweltfaktoren einen weitaus größeren Einfluss nehmen. Zudem erlaubt die Kenntnis solcher Risikofaktoren aus der Umwelt die Einflussnahme auf die Exposition im Sinne von Prävention und ggf. eine therapeutische Umsetzung.

#### Neurodegeneration:

Das vorrangige Ziel unserer wissenschaftlichen Forschung ist die Verbesserung der Frühdiagnostik, Verlaufsprognostik und translationale Entwicklung neuroprotektiver Therapien für neurodegenerative Erkrankungen mit Schwerpunkt Parkinson-Erkrankungen. Die Erforschung begleitender inflammatorischer Schädigungsmechanismen und deren Modulierbarkeit ist hierbei ein zentraler Fokus.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Kompetenznetz Multiple Sklerose
- SFB Multiple Sclerosis (CRC-TR 128)
- Kompetenznetz Parkinson e.V.
- Dt. ProPSP Kohorte
- PURE/ProDi-Konsortium

## KLINIK FÜR ORTHOPÄDIE UND UNFALLCHIRURGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Tobias Schulte

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Klinische und experimentelle Forschung im Bereich angeborener und degenerativer Erkrankungen der Wirbelsäule. Rasterstereographie. Ganganalyse. Entwicklung einer Datenbank bzgl. Rückenleiden. Multimodale Schmerztherapie. Radiale Stoßwellentherapie. Versorgungsforschung. Klinische Forschung zur Untersuchung von Gelenkersatzverfahren. Entwicklung von integrativen geriatrischen Konzepten in der Orthopädie und Unfallchirurgie. Biomechanik der Wirbelsäule und einiger Gelenke der unteren Extremität (Biomechanik, optische Vermessungen). Klinische und experimentelle Forschung bei Osteoporose im proximalen Femur. Tierexperimentelle Erprobung von Wachstumsfaktoren in der muskuloskelettalen Regeneration (Histologie, Immunhistochemie, PCR, 2-D-Elektrophorese, Western-Blot, Zellkultur, Trägerentwicklung, Chipanalysen).

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Klinische und experimentelle Forschung im Bereich degenerativer Erkrankungen der LWS: Extrakorporale Stoßwellentherapie: Therapeutischer Einsatz und klin. Nutzen
- Integriertes Geriatrisch-Orthopädisches Versorgungskonzept
- Klinischer Einsatz von LOEP® (Local Osteo-Enhancement Procedure) zur Augmentierung des osteoporotisch geschwächten Schenkelhalses mit einem triphasischen Biomaterial (OSSURE)
- Multizentrische klinische Beobachtungsstudie mit dem zementfreien POLARSTEM TM-Hüftschaft
- Randomisierte prospektive multizentrische Langzeitstudie zur Evaluation von Standzeit, Abriebverhalten und periprothetischen Osteolysen von hochvernetztem Polyethylen mit und ohne Zugabe von Vitamin E (UHMWPE-XE vs. UHMWPE-X)
- Untersuchung zum Rückenschmerz; Erstellung einer Datenbank, klinische und epidemiologische Forschung
- Biomechanische Untersuchungen zu unterschiedlichen Arthrodesetechniken des oberen und unteren Sprunggelenkes
- Rasterstereographie, sagittale Balance, Skoliosen

### ZUSAMMENFASSUNG:

Ein zentrales Thema in der Forschung ist die Wirbelsäule. Derzeit wird ein eigenes Register/Datenbank zur Dokumentation und klinischen Erforschung verschiedener Rückenleiden entwickelt. Klinische Fragestellungen umfassen sowohl die multimodale Schmerztherapie, die radiale Stoßwellentherapie als auch die Rasterstereographie zur Untersuchung von strukturellen Veränderungen an der Wirbelsäule. Experimentell werden spezifische Fragestellungen biomechanisch bearbeitet. Ein weiteres Forschungsthema ist die Entwicklung eines integrierten geriatrisch-orthopädischen Versorgungskonzeptes. Eine bislang unterrepräsentierte Fragestellung, die aber gerade im Vordergrund einer alternden Bevölkerungsstruktur immer weiter in den zentralen gesundheitlichen und sozio-ökonomischen Fokus rutscht. Eines der wesentlichen Probleme des alternden Menschen ist die osteoporotisch bedingte Schenkelhalsfraktur, die im 1-Jahres-Follow-up in bis zu 50% der Fälle zum Tod führt. Hier wird ein experimentelles Verfahren zur Augmentierung des Schenkelhalses mit einem triphasischen Material zur Verbesserung der Knochenstruktur als Frakturprophylaxe erprobt. Zudem werden die gewonnenen Proben in einem experimentellen Ansatz weiter untersucht. Biomechanisch werden im Rahmen eines anderen Projektes verschiedene Arthrodesetechniken des oberen und unteren Sprunggelenkes untersucht. Ein weiterer Bereich sind klinische Studien zur Untersuchung von Hüftprothesenschäften und hochvernetztem Polyethylen. Ein anderer experimenteller Schwerpunkt wird auf der muskuloskelettalen Regeneration und der Erprobung von Wachstumsfaktoren liegen.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

Klinik und Poliklinik für Allgemeine Orthopädie und Tumororthopädie, Universitätsklinikum Münster; Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinikum Würzburg; Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Bonn; Deutsche Wirbelsäulengesellschaft; Universitätsklinikum Bonn AöR: Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Institut für Hausarzt-Medizin, Studienzentrale SZB; Malteser Krankenhaus Bonn/Rhein-Sieg, Zentrum für Altersmedizin; Institut für Gesundheitsökonomie und Epidemiologie, Universität Köln (IGKE); Bundesarbeitsgemeinschaft der Senioren-Organisationen (BAGSO) e.V.; Institut für Pflegewissenschaft und -praxis, Paracelsus Medizinische Privatuniversität (PMU), Salzburg ; Kooperierender Kostenträger: AOK Rheinland-Hamburg Unterstützende Fachgesellschaften & Verbände: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orth. Chirurgie DGOOC , Berufsverband Orthopädie und Unfallchirurgie, BVOU; Deutsche Gesellschaft für Geriatrie, DGG; Bundesverband Geriatrie, BVG; Deutscher Berufsverband für Pflegeberufe DBfK

## INSTITUT FÜR DIAGNOSTISCHE U. INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE U. NUKLEARMEDIZIN

**LEITUNG:** komm. Prof. Dr. med. Carsten Lukas

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Das wissenschaftliche Arbeitsfeld des Instituts für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (IDIR) umfasst die vollständige Breite der medizinischen Bildgebung. Dabei kommen moderne bildgebende Verfahren für die Diagnostik aller Körperregionen, zur Steuerung minimal-invasiver Therapieverfahren und für wissenschaftliche Anwendungen zum Einsatz.

Forschungsschwerpunkte der AG NiRiMS (Neuroimaging Research in Multiple Sclerosis; Leitung Prof. Dr. Carsten Lukas) liegen in der quantitativen Bildanalyse neuroinflammatorischer und neurodegenerativer Prozesse. NiRiMS ist integraler Bestandteil des MS orientierten Forschungsschwerpunktes an der Ruhr-Universität Bochum. NiRiMS arbeitet ferner eng mit anderen, nationalen und international renommierten Institutionen auf dem Gebiet der MS-Forschung zusammen. Das Arbeitsfeld umfasst die Etablierung innovativer Bildgebungsverfahren und Techniken zur Identifikation prognostischer Bildgebungsparameter im Hinblick auf den Krankheitsverlauf und Therapiemonitoring. Thematische Schwerpunkte liegen im Bereich der Multiplen Sklerose und im Bereich neurodegenerativer extrapyramidal/zerebellärer Erkrankungen. Für wissenschaftliche Projekte steht der AG seit 2010 ein hochmoderner 3 Tesla Forschungs-Scanner in Kooperation mit den neurowissenschaftlichen Einrichtungen der RUB (Neuroimaging Centre) zur Verfügung. Ferner werden verschiedene Forschungsprojekte an den zwei klinikinternen MRT Geräten des St. Josef Hospital durchgeführt. Weitere Forschungsfelder bestehen auf dem Gebiet der Onkologie und interventionellen Radiologie

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Derzeit werden zentral aus Bochum im Rahmen eines BMBF geförderten Projektes alle multizentrisch erhobenen MRT Daten der nationalen MS-Kohortenstudie (Kompetenznetz Multiple Sklerose) im Hinblick auf Kleinhirn- und Rückenmarksatrophie ausgewertet. Ziel dieses Projektes ist die Rolle regionaler Atrophien im Rahmen des Krankheitsverlaufes der MS, aber auch unter therapeutischer Intervention genauer zu untersuchen. Ferner führen wir Assoziationsstudien mit weiteren MS-Biomarkern (z.B. genetisch oder immunologisch) durch, um mögliche Interaktionen zwischen paraklinischen Surrogatmarker zu identifizieren, welche zur Verbesserung der Früh- bzw. Verlaufsprognostik beitragen können. Weitere Forschungsprojekte umfassen die Etablierung neuer MRT-Marker im Rahmen der Huntington-Erkrankung (Prof. Dr. Carsten Saft) und bei M. Parkinson (Prof. Dr. Lars Tönges). Bei der Huntington-Erkrankung konnten wir erstmalig eine spinale Beteiligung, welche schon vor Krankheitsmanifestation zu beobachten ist, aufzeigen (Wilhelms et al. 2017).

### ZUSAMMENFASSUNG:

Prognosemarker spielen eine wichtige Rolle zur Abschätzung des Krankheitsverlaufes und in immer größerem Umfang auch zur Abschätzung eines Therapieerfolges. Moderne Technik wie die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) ermöglichen schon frühzeitig z.B. neurodegenerative Veränderungen des zentralen Nervensystems nachzuweisen. Forschungsschwerpunkte liegen in der Etablierung neuer Verfahren zur Quantifizierung neuroinflammatorischer und neurodegenerativer Prozesse im Rahmen verschiedener neurologischer Erkrankungen. Dies beinhaltet u.a. krankheitsbedingte atrophische Prozesse des Gehirns und des Rückenmarks durch Volumetrie und voxelbasierte Morphometrie, sowie spezifische Veränderungen des Gewebes durch Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) und MR-Spektroskopie. Unsere Vorarbeiten zeigen, dass die spinale Atrophie im Rahmen der Multiplen Sklerose einen hohen Stellenwert in Hinblick auf die Verlaufsprognose hat (Lukas et al. 2017). Weiterer Schwerpunkt bilden u.a. die Translation neuer Techniken in den klinischen Alltag u.a. durch Etablierung standardisierter MR Protokolle für Forschung und Klinik.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)
- Assoziiertes Mitglied im europäischen Magnims Verbund

## KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE, INTENSIVMEDIZIN UND SCHMERZTHERAPIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Michael Adamzik

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit dem Gebiet der Infektions- und Entzündungsimmunologie, wobei die Sepsis und ihre Begleiterkrankungen den inhaltlichen Schwerpunkt darstellen. Hierbei werden sepsis-assoziierte Schlüsselmechanismen des Multiorganversagens, des Akutes Lungenversagens, der Critical-Illness-Polyneuropathie oder des Delirs auf mechanistisch und molekularer Ebene wissenschaftlich untersucht. Hierbei reicht unser wissenschaftliches Spektrum von der Genetik / Epigenetik über das Transkriptom und Proteom bis zum Metabolom. Ziel unserer Forschungsbemühungen ist die Entwicklung, Translation und Validierung eines systemmedizinbasierten Modells zur personalisierten Therapie der Sepsis für den Einsatz im klinischen Alltag. Im Mittelpunkt steht ein translationaler Forschungsansatz, für den die klinische Forschung mit der Grundlagenforschung verbunden wird. Ein neu entstandenes Konsortium im Bereich der Infektionsimmunologie, welches eng mit den Proteinwissenschaften der RUB vernetzt ist, ist das SepsisDataNet.NRW (Gesamtfördervolumen 3,6 Mio. €).

Das Projekt „SepsisDataNet.NRW“ ist eines der förderwürdigen Projekte aus dem Leitmarktwettbewerb und wird vom 01.07.2017 bis 30.06.2020 vom Fond „Europäischer Fonds für regionale Entwicklung“ (EFRE) gefördert. Es umfasst ein Konsortium aus nordrhein-westfälischen Unternehmen (Kairos GmbH und AYOXXA Biosystems GmbH) und 8 Universitätskliniken/Maximalversorger und Hochschule. In diesem Projekt arbeiten Intensivmediziner, OMIC-Grundlagenforscher, Systembiologen, Bioinformatiker, Biophysiker und Industriepartner eng zusammen, um klinische und systembiologische Big-Data-Projekte zusammenzuführen, so dass mit der Hilfe von bioinformatisch-mathematische Analysen komplexe Muster erstellt werden können. Diese komplexen Muster sollen helfen, die klinischen Verläufe von Patienten mit einer Sepsis individualisiert vorherzusagen und Ansatzpunkte für eine gezielte und individualisierte Therapie zu fördern.

Um die Alltagstauglichkeit der individualisierten Sepsistherapie, mit Ihrer zugrundeliegenden komplexen Datenerhebung, zu realisieren, müssen mathematische Muster der systemmedizinischen Analysen durch neue biophysikalische Methoden und künstlicher Intelligenz in klinisch alltagstaugliche Testverfahren überführt werden. Hierdurch werden diese komplexen immunologischen Syndrome im klinischen Alltag charakterisierbar und eine individualisierte, an den Immunstatus angepasste Therapie, könnte in Zukunft möglich werden. Um diesen Forschungsansatz aktiv voranzutreiben bzw. dessen Nachhaltigkeit zu gewährleisten und weiterführende nationale und internationale Förderanträge zu stellen, wurde eine translationalen W2- Professur für Proteom- und Metabolomforschung in der Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum Knappschaftskrankenhaus Bochum eingerichtet. Damit die Translationalität dieser Professur gewährleistet ist, wurde diese Professur im Medizinischen Proteom-Center (MPC) verortet, so dass mit dieser translationalen Professur national eine völlig neuartige und effektive Struktur in der Infektions- und Entzündungsimmunologie an der RUB geschaffen wurde. Die Proteomforschung ist dabei eng mit der AG anästhesiologische molekularbiologische Forschung vernetzt, wo Fragestellungen zum Genom, Epigenom und Transkriptom adressiert werden. Die AG anästhesiologische molekularbiologische Forschung besteht personell zur Zeit aus einer promovierten Biologin, 2 MTAs und einen Informatiker. In der Arbeitsgruppe kommen genanalytische Methoden wie Pyrosequencing, Klonierung, PCR, mi-RNA-Analysen, epigenetische Analysen zur Quantifizierung der DNA-Methylierung und Histonmodifikation, sowie Transkriptionsanalysen mittels Real-Time PCR, Western Blot, ELISA und Microarrays zum Einsatz.



Die entstandene Infrastruktur aus interdisziplinärer und komplementärer Grundlagenforschung mit klinischer Expertise und einer leistungsfähigen Bioinformatik bietet mannigfaltige Anknüpfungspunkte zu weiteren intensivmedizinischen, anästhesiologischen und schmerztherapeutischen wissenschaftlichen Fragestellungen. Dabei sollen hier nur exemplarisch das Delir, die Critical-Illness-Polyneuropathie oder die mitochondriale Dysfunktion in der Sepsis genannt werden.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Digitalisierte Mustererkennung für die personalisierte Behandlung von Sepsis-Patienten
- Einfluss der genotypabhängigen Expression unterschiedlicher Zielgene und deren Regulation auf Schlüsselmechanismen der Sepsis
- Epigenetische Prozesse bei postoperativen kognitiven Störungen
- Einfluss der genotypabhängigen Expression von unterschiedlichen Kandidatengenomen auf den Krankheitsverlauf nach Nierentransplantation
- Intraoperative Suggestionen während Allgemeinanästhesie und die postoperative Auswirkung auf Schmerzen.
- Therapie und Prophylaxe von zerebralen Vasospasmen nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung
- Gewebekonzentrationen von Antiinfektiva im Verlauf einer Sepsis
- Biofeedback der Lungenfunktion mittels Elektrischer Impedanztomographie(EIT)
- Rolle der mitochondrialen DNA-Methylierung bei Schlüsselmechanismen der Sepsis
- Rolle des mitochondrialen Transkriptionsfaktors TFAM bei der Inflammationsreaktion der Sepsis
- Einfluss des NFBK1 Promotor-Polymorphismus (-94ins/del ATTG) auf die mitochondriale Dysfunktion durch die über die Untereinheit p65 vermittelte Hemmung von PGC-1 alpha.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Wir beschäftigen uns mit translationaler Forschung auf dem Gebiet der Infektions- und Entzündungsimmunologie, wobei die Sepsis und ihre Begleiterkrankungen den inhaltlichen Schwerpunkt darstellen. Hierbei werden sepsis-assoziierte Schlüsselmechanismen des Multiorganversagens, des Akutes Lungenversagens, der Critical-Illness-Polyneuropathie oder des Delirs auf mechanistisch und molekularer Ebene wissenschaftlich untersucht. Hierbei reicht unser wissenschaftliches Spektrum von der Genetik / Epigenetik über das Transkriptom und Proteom bis zum Metabolom.

Des Weiteren wird das Proteom und das Metabolom von kritisch kranken Patienten mit einem schweren Gefäßspasmus nach Subarachnoidalblutung (SAB) untersucht.

Darüberhinaus befassen wir uns mit der Elektroimpedanz-Tomographie, einem neuen nicht-invasiven Methode zur Darstellung der pulmonalen Ventilation, und beschäftigen uns hier als nationales Referenzzentrum mit zentralen wissenschaftliche Fragestellungen, die den Nutzen dieser Methode im klinischen Einsatz evaluieren.

Auch klinisch-schmerztherapeutische Fragestellungen aus den thematischen Bereichen der Akupunktur und perioperativen akustischen Suggestionen zur perioperativen

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

SepsisDataNet.NRW

## KLINIK FÜR AUGENHEILKUNDE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Burkhard Dick

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Das klinische Studienzentrum ist vom European Vision Institute of Clinical Trials mehrfach rezertifiziert und führt internationale, multizentrische sowie „investigator initiated“ Studien zu den Bereichen Hornhaut, refraktive Chirurgie, Katarakt mit Linsen und Lasertechnik, innovative Intraokularlinsentechnologien, Glaukom, Keratoplastik, trockenes Auge, AMD, Kurzsichtigkeit und Multiple Sklerose durch (nationale und internationale Richtlinien ICH-Good Clinical Practice). Diagnostische Geräte, u. a. Endothelzellmessung, Scheimpflugtechnik für Hornhauttomographie, OCT, mehrere Aberrometer (auch intraoperative), Purkinjemetern, Ultraschallbiomikroskopie, Fluoreszenzangiographie, Fundusfotographie, Pupillometrie, EDTRS Charts, Kontrastprüfungen, Perimetrie, Nervenfaserschichtanalysen. Therapeutisch werden Sicherheit und Effektivität von Medizinprodukten, wie Linsen, Mikrostents oder Drucksensoren bei Glaukom, Inlays in der Hornhaut, neue Formeln zur Berechnung von Intraokularlinsen entwickelt oder Geräte zur Therapie (Femtosekundenlaser bei Kataraktoperationen, LCS) geprüft.

Die möglichen Mechanismen von Augenerkrankungen werden experimentell in Tiermodellen (NM- DA-Modell, CTGF-Glaukom-Modell, experimentelles autoimmunes Glaukom-Modell, okuläre Hypertension-Modell, Ischämie-Reperfusion-Modell), in primären retinalen Organkulturen und Zellkulturen mittels Elektroretinogramm und OCT sowie post vivo mittels immunhisto- und immun-cytochemische Färbungen, proteinbiochemische Analysen (ELISA und Western Blot) und qRT-PCR- Analysen untersucht.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

Klinisch: (1) Multizentrische Bewertung des XEN Implantats von AqueSys in Probanden mit moderatem primärem Offenwinkelglaukom (2) Prospektive Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit der photorefraktiven, intrastromalen Vernetzung (PiXL) zur Behandlung von Kurzsichtigkeit und Astigmatismus (3) Prospektive, offene, multizentrische Studie zur Bewertung der Sicherheit und Leistung des ARGOs Systems an Patienten mit primärem Offenwinkelglaukom (4) Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit der primären posterioren Kapsulotomie während der femtosekunden- laser-assistierten Kataraktoperation (5) Evaluierung der Akzeptanz der Intraokularlinse IC8 (6) Pro- spektiver Vergleich der intraoperativen Aberrometrie mittels verschiedener Techniken (7), Prospektive Quantifikation von Entzündungsmediatoren im Rahmen der laser-assistierten Kataraktchirurgie (8) Prospektive Evaluation einer bioanalogen IOL für eine erhöhte Tiefenschärfe (9) Prospektive Erfassung von Sicherheit/ Komplikationen der LCS im Vergleich zum Standardverfahren (10) Prospektiver Vergleich der refraktiven Ergebnisse nach Einsatz eines Swept source OCTs versus Teilkohärenz-Tomographie.

Experimentell: (1) Zelltodmechanismen und gliale Veränderungen im Autoimmunen Glaukom- und Hypertensions-Modell (2) Analyse der toxisch-induzierten Zelldegeneration in einer organotypischen Kultur der Schweineretina (3) Einfluss der Femtosekundenlaser-assistierend Kataraktoperation auf Entzündungsfaktoren (3) Etablierung eines NMDA Tiermodells für retinale Degeneration (4) Analyse der Retina- und Sehnervendegeneration nach retinaler Ischämie sowie Analyse möglicher neuroprotektiver Substanzen (5) Charakterisierung degenerativer Veränderungen am Auge und Sehnerv bei Antikörper-vermittelter Demyelinisierung (OSE) (6) Charakterisierung der okulären Flüssigkeiten bei verschiedenen Augenerkrankungen sowie tumorassoziierten Geschehnissen und OP-Verfahren.

**ZUSAMMENFASSUNG:**

Die klinischen Forschungsschwerpunkte sind die Evaluierung der Sicherheit und Effektivität verschiedener Intraokularlinsen und der Femtosekundenlasertechnik, sowie minimalinvasive Glaukomoperationen mit verschiedenen Mikrostents sowie implantierte Mikrochips mit Drucksensoren zur Augeninnendruckmessung und refraktive Behandlung (Kurzsichtigkeit, Astigmatismus) durch Kollagenquervernetzung in der Hornhaut.

Experimentelle Schwerpunkte liegen auf der Analyse von neurodegenerativen Erkrankungen der Retina, wie Glaukom, Ischämie und AMD, neuroonkologischen Fragestellungen und okuläre Beteiligung bei Erkrankungen wie MultiplenSklerose.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- BIONERV

## CHIRURGISCHE KLINIK

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Richard Viebahn

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Organtransplantation:  
Das Transplantationsprogramm der Klinik fungiert als „Clinical facility“ (Planung und Durchführung von Multicenter-Studien, Alleinstellungemerkmale Pankreas- Transplantation). Siehe Entwicklungsbereich Transplantation
- Materialforschung:  
Evaluierung neuer Oberflächenmodifikationen von Stents und bioartifiziellen Konstrukten.
- Onkologie:  
Tumorchirurgie i. R. des RUCCC und des Darmkrebszentrums (Evaluation minimal invasiver Operationstechniken und der Qualität der onkologischen Resektion).  
Genetik und Therapieerfolg beim Kolonkarzinom siehe Schwerpunkt Onkologie

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

- Organtransplantation:  
Multicenter-Studien (Adhere, Expand, ESDP, Spartacus, Athena, Expand, ESDP) Lokale Studie zur Untersuchung des Einfluss von nicht- HLA A/B- Epitopen auf den Verlauf nach Pankreastransplantation. Vorbereitung eines Konsortiums zum Studium der Organkonservierung des Pankreas durch Maschinenperfusion.
- Onkologie:  
Tumorbank im Rahmen des RUCCC; Therapieoptimierung durch Lymphknotendissektion Gemeinsam mit AG „Molekulare Forschung“ (Klinik für Anästhesiologie UK Knappschaftskrankenhaus):  
Kolonkarzinom und Genetik des Aquaporin
- Materialforschung:  
HyMedPoly Re-BioStent

### ZUSAMMENFASSUNG:

- Organtransplantation:  
Demographie von Organspendern und –Empfängern Schwerpunkt Nieren- und Pankreastransplantation  
Einfluss spenderspezifischer Antikörper  
Verbesserung der Organkonservierung durch Pumpenperfusion
- Onkologie:  
Untersuchungen zur Qualität der onkologischen Resektion: Lymphknotenprojekt (FoRUM gefördert) und Überprüfung des Einflusses der minimal invasiven Tumorchirurgie (Einrichtung W2- Professur für „minimal invasive onkologische Chirurgie“)  
Molekulare Onkologie: Liquid Biopsy Projekt u. a. (AG Prof. Hahn)

Materialforschung:

Projekt „HyMedPoly“: Modifikation artefizieller Oberflächen von Implantaten

Projekt „ReBioStent“: Entwicklung biodegradabler Stents (Gefäßmedizin).

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

■ Organtransplantation:

EuroTansplant (ESDP-Studie), Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Essen (nicht-HLA/B-Antigen)

Konsortium aus Pankreas-Transplantationszentren im deutschsprachigen Raum (Expand- Studie)

ZIM- Netzwerk „Organ Lifetool“ (Organperfusion)

■ Onkologie:

RUCCC

■ Materialforschung:

EU/FP7, EU/Horizon 2020

## KLINIK FÜR MEDIZINISCHE KLINIK

**LEITUNG:** Prof Dr. med. Wolff Schmiegel

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Grundlagenforschung und translationale Forschung zum Pankreas- und Kolonkarzinom:
- Methodische Schwerpunkte liegen in der Herstellung transgener Zellmodelle (etablierte Zelllinien, Primärzelllinien) mit lentiviralen Vektorsystemen (Überexpressions-, shRNA-, TALEN- und CRISPR/Cas9-Systeme) für Genfunktions- und Signalweganalysen (u. a. via globaler Genexpressionsanalysen, Protein- und Phosphoproteinanalysen sowie Gensequenzierung).
- Herstellung von Primärzelllinien aus Pankreas- und Kolonkarzinomen mit Hilfe des „conditionally reprogrammings“.
- Tiermodelle: Patiententumor abgeleitetes Xenografttumorsystem (auch PDX genannt; Xenograftbank: Kolonkarzinom N>170, Pankreaskarzinom N>60) mit Schwerpunkt in der Testung zielgerichteter Therapien sowie in der Erforschung der molekularen Ursachen von Resistenzmechanismen (Primär- und Sekundärresistenz) gegenüber zielgerichteter Therapien. Herstellung von in vivo Sekundärresistenzmodellen.
- Neue diagnostische Methoden: Digitale PCR und BEAMing als Verfahren zur sensitiven Detektion molekularer Veränderungen in Tumorgewebe und Plasma (Liquid Biopsy). Quantifizierung der mikroRNAs als Diagnosemarker und prädikative Marker für unterschiedliche Krebserkrankungen mittels qRT-PCR-Verfahren.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

- Identifikation und Überwindung der Sekundärresistenzmechanismen gegenüber der anti-EGFR Therapie beim Kolonkarzinom
- Funktion und Einsatz der PDE6D-Inhibition in der Pankreaskarzinomtherapie
- Zielgerichtete Therapien KRAS mutierter Tumore in Präklinischen Modell des Kolon- und Pankreaskarzinoms.
- Klinische Studie zur zielgerichteten Therapie KRAS mutierter KRKs
- Klonale Entwicklungsdynamik resistenter Zellen unter zielgerichteter Therapie.
- Kontextuelle Vulnerabilität von Tumorzellen mit Sekundärresistenz gegenüber einer zielgerichteten Therapie
- Optimierung der Therapiesteuerung via Liquid Biopsy bei Pat. mit metastasiertem KRK unter Anti-EGFR-Therapie bzw. weiteren zielgerichteten Therapien
- Genetische Ursachen erblicher KRKs (Amsterdam positiv) ohne mismatch Repair Defekt
- Zelluläre und molekulare Liquordiagnostik bei primären und sekundären ZNS-Lymphomen
- MicroRNA-Analytik im Serum von Patienten mit einer akuten und chronischen GvHD

### ZUSAMMENFASSUNG:

Das kolorektale Karzinom (KRK) und duktales Pankreasadenokarzinom gehören weltweit zu den häufigsten Ursachen des krebsassoziierten Todes. Durch den Einsatz zielgerichteter Therapien, die die im Tumor spezifisch veränderten Signalwegsmoleküle „angreifen“, wurden bereits Fortschritte im Gesamtüberleben von Tumorpatienten erzielt.

Fokus unserer Forschung ist die Identifikation neuer aktiver zielgerichteter Therapien für beide o. g. Tumorarten mit Hilfe der bereits etablierten präklinischen PDX Modelle. Primär- und Sekundärresistenzmechanismen der untersuchten zielgerichteten Therapien werden identifiziert und potentielle neue Wirkkombinationen zur Überwindung der Resistenzen in PDX Modellen getestet. Ferner werden in der Arbeitsgruppe

von PD Dr. med. Baraniskin die Methoden der digitalen PCR und des BEAMINGs als nicht-invasive und sehr sensitive Diagnoseverfahren zum Therapiemonitoring zielgerichteter Therapien eingesetzt und an den routinemäßigen klinischen Einsatzherangeführt.

Einen weiteren Fokus stellen Leukämien und Lymphome dar, die trotz therapeutischer Fortschritte weiterhin zu den Erkrankungen mit einer ungünstigen Prognose zählen. Von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Schroers werden zelluläre und molekulare Analyseverfahren für die Diagnosestellung und Prognoseabschätzung dieser Erkrankungen entwickelt. Darüberhinaus wird für die „graft-versus-host“-Erkrankung (GvHD) im Rahmen der allogenen Blutstammzelltransplantation nach validen molekularen Biomarkern gesucht.

### **EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

Cancer Resist Net (Konsortium Translationale Onkologie der Deutschen Krebshilfe; Ziel: Optimierung zielgerichteter Therapien des KRK in der Sekundärresistenz unter anti-EGFR Therapie; weitere Partner: DKFZ Heidelberg, LMU München; Koordinator: S. Hahn)

## KLINIK FÜR MUND-, KIEFER- UND PLASTISCHE GESICHTSCHIRURGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Martin Kunkel

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Tumorbiologie und Prognose des Mundhöhlenkarzinoms
- Lichen der Mundschleimhaut und Kanzerogenese
- Skelettale Verankerung in der Kieferorthopädie

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

- Molekulargenetische Analyse von zirkulierender Tumor-DNA im peripheren Blut als Verlaufs- und Prognosemarker bei Kopf-Hals-Tumoren

Ziel dieses Projektes unter Federführung der medizinischen Universitätsklinik ist die Präzisierung bei der Entscheidungsfindung bezüglich einer adjuvanten Radiochemotherapie sowie die Prädiktion eines Tumorprogress unterhalb der klinisch/radiologischen Detektionsschwelle.

Hierbei soll untersucht werden, ob der Nachweis von frei zirkulierender Tumor-DNA (als Hinweis für persistierende Tumorzellen) prognostische Aussagen zum biologischen Verhalten des Tumor im weiteren Erkrankungsverlauf erlaubt.

Inzidenz des ösophagealen Lichen planus Befalls bei Patienten mit bekanntem oralem Lichen Befall. Diagnostischer Stellenwert von Weisslich-Endoskopie, NBI und Chromoendoskopie, sowie prognostischer Stellenwert immunhistochemischer Verfahren und MikroRNA's für das Auftreten prämaligener und maligner Läsionen

Ziel dieses Projektes ist die Überprüfung der Inzidenz eines ösophagealen Lichens bei Patienten mit bekanntem oralen Lichen. Eine Manifestation des Lichens im Ösophagus stellt eine bislang schwer einschätzbare Gesundheitsgefährdung dar, da die für orale Manifestationen (Prävalenz ca. 1,5% der Bevölkerung) empfohlenen Kontrollintervalle mit endoskopischen Methoden am Ösophagus nicht praktikabel umgesetzt werden können. Daher werden ergänzende Visualisierungsmethoden eingesetzt, um ggf. eine Subpopulation zu definieren, die von regelmäßigen endoskopischen Untersuchungen profitieren könnte. Darüber hinaus werden ösophageale Biopsien für immunhistologische- und mikro-RNA-Analysen gewonnen. Diese Biopsiestrategie wird verfolgt, da die Schleimhaut-Manifestationen des Lichen hoch variabel sind und eine temporär visuell unauffällig Schleimhautoberfläche keinen sicheren Ausschluss eines Lichen-Befalles erlaubt.

- Early loading of palatal implants (ortho-implant type II) a prospective observational clinical trial Ziel dieser prospektiv randomisierten Therapiestudie unter Federführung der Poliklinik für Kiefer-orthopädie am Universitätsklinikum Freiburg ist der Vergleich zweier Belastungsprotokolle für ein Gaumenimplantat der zweiten Generation. Konkret werden die Therapiearme: „early loading“, d.h. kieferorthopädische Krafteinleitung innerhalb von 7 Tagen randomisiert gegen „conventional loading“, d.h. die kieferorthopädische Krafteinleitung nach 3 Monaten Einheilphase geprüft. Primärer Zielparameter ist der Implantatverlust.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine



## KLINIK FÜR NEUROCHIRURGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Kirsten Schmieder

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Translationale Forschung auf den Feldern der Neuroonkologie, der Neurophysiologie und der Wirbelsäulenchirurgie
- Kompetenz in mikrochirurgischen Operationen an Klein- und Großtieren, intravitale Mikroskopie, Histologie, Immunhistologie und molekularbiologischen Analysemethoden von Hirntumoren.
- Kompetenz in der Betreuung von mono- und multizentrischen klinischen Studien
- Computer Brain Interface Methodik zur Ableitung spezifischer, elektrokortikaler Signale bei Patienten mit dem Ziel der externen Restoration der Funktion über die Robotik
- Versorgungsforschung

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

- Neuroonkologische Liquid biopsy  
Bedeutung von zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (Zebra-Studie) als Biomarker in der Therapie von Patienten mit Hirnmetastasen
- Neuroonkologische Immunmodulation  
-Untersuchung der immunmodulatorischen Effekte von Operationen bei primären und sekundären ZNS-Malignomen  
-Konzipierung von klinischen Studien zur Untersuchung der immunologischen Effekte und Relevanz von zerebralen Operationen
- Analyse von Langzeitergebnissen von Patienten mit Hirnmetastasen bei malignen Melanomen und kolorektalen Tumoren.  
-Untersuchung von molekularen Markern nach zielgerichteten Therapien  
-Untersuchung von klinisch-neurologischer Langzeitergebnisse nach zielgerichteten Therapien
- In-vitro-Bildgebung und Charakterisierung bei primären Hirntumoren, Metastasen  
Ex vivo Untersuchung Mittels spektroskopischer optischer Kohärenztomographie (SD-OCT)
- Untersuchung der Repräsentation motorischer und sensorischer Hirnareale Ableitung spezifischer, elektrokortikaler Signale bei Patienten (evozierte Potentiale)
- Intraoperative Bildgebung und Navigation  
-Intraoperative anatomische Untersuchung peripherer Nerven mit Hilfe der Optischen Kohärenztomographie (OCT) und Korrelation mit der hochaufgelösten Nervensonographie  
-Wertigkeit des navigierten 3D-Ultraschall in der Gliomchirurgie (Kooperation Klinik für Neurochirurgie, Essen – 2 Doktoranden Dr. Miller)  
-Bildfusion Ultraschall-MRT (Kooperation mit Fraunhofer Institut Mevis Bremen, Dr. Miller)  
-EDV-gestützte Drainageanlage (Optidrain)
- Epilepsieforschung und Bewegungsstörungen  
-Intraoperative mikroelektroden-Kartierung der epileptogenen Läsionen  
-Quantifizierung der Bewegungsstörungen mithilfe Accelerometrie  
-Einsatz des intraoperativen Ultraschalls bei fokal corticalen Dysplasien - Austin Hospital, Heidelberg, Melbourne  
-Epileptologisches Outcome bei fokal corticalen Dysplasien - Kooperation mit Florey Institute, Melbourne
- Biomechanikstudien  
Verlaufsbeurteilung von Patienten mit Z.n. ventraler Diskektomie unter biomechanischen Gesichtspunkten

- Versorgungsforschung  
Kaufunktionsuntersuchung nach Kraniotomie (MAC-Studie; Kooperation Dr. Christian Scheiwe, Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinik Freiburg)
- Neuromodulation und neuroelektrische Schnittstellen
  - Motor-Parietale kortikale Neuroprothese mit somatosensorischem Feedback zur Restauration von Hand- und Armfunktionen bei tetraplegischen Patienten
  - Visualisierung und computergestützte Klassifizierung der Mikroelektroden Daten in Echtzeit während DBS Operation in N.subthalamicus
  - Kartierung der motorischen evozierten Potentialen zur Bestimmung der motorischen Nebenwirkungen während der DBS-Operation
  - Hippokampale Mikroableitung bei kognitiven Prozessen
  - Kortikale Funktionsuntersuchung Mittels  $\mu$ ECoG im akuten und chronischen Großtiermodell (Makelt-Real; Kooperation Klinik für Neurochirurgie, Universitätsklinik Freiburg)
  - Selektive Vagusnervstimulation zur Senkung des arteriellen Blutdrucks (Baroloop; Kooperation Institut für Mikrosystemtechnik, Universität Freiburg)
- Elektrophysiologische Grundlagenforschung  
Anatomisch-funktionelle Charakterisierung des barorezeptiven Feldes im Aortenbogen der Ratte (BaroChar; Kooperation Abteilung MedizinPhysik, Universitätsklinik Freiburg)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Neurochirurgische Klinik bietet translationale Forschung auf drei großen neurowissenschaftlichen Feldern: der Neuroonkologie, der Neurophysiologie und der Wirbelsäulen Chirurgie. Im neuroonkologischen Bereich behandeln diverse klinisch-experimentelle Projekte die Entwicklung von Methoden zur Liquid-Biopsy, um individuelle molekulare und immunologische Biomarker zu ermitteln, die eine bessere Prädiktion der Wirkung bzw. des Erfolges der Therapie bei primären und sekundären Hirntumorpatienten ermöglichen sollen. Begleitend erfolgen grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen im präklinischen Tiermodell, in dem immunmodulatorische Effekte von Hirntumoroperation untersucht werden. Über die Ableitung spezifischer, elektrokortikaler Signale bei Patienten werden Untersuchungen zur Repräsentation motorischer und sensorischer Hirnareale durchgeführt mit dem Hauptaugenmerk auf dem Nachweis und dem besseren Verständnis einer möglichen Plastizität. Zusätzlich soll die Zuverlässigkeit der kortikalen Signale zur besseren Festlegung von (erweiterten) Resektionsgrenzen während der Operation der Hirntumore untersucht werden. Im Bereich der Neurophysiologie werden Brain-Machine-Interfaces erforscht, die gelähmten oder Locked-In-Patienten eine Interaktion mit der Außenwelt ermöglichen sollen. In Kooperation mit der Universitätsklinik Freiburg werden drittmittelgeförderte, selektive neuromodulatorische Ansätze zur nicht-medikamentösen Behandlung verbreiteter Erkrankungen untersucht (Device-Mediated-Therapies). Internationale Verbindungen bestehen im Rahmen der klinisch orientierten Epilepsieforschung. Abgeschlossen wird das Forschungsportfolio von biomechanisch-orientierten Studien in der Wirbelsäulen Chirurgie und der Versorgungsforschung.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Emmy-Noether-Stipendium von Herrn Dr. Christian Klaes, Kooperation mit Prof. Dr. Ioannis Iossifidis von der Hs. Ruhr-West
- Universitätsklinikum Düsseldorf, Dr. J.Krüger
- Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Neurochirurgie, PD Dr. Tonio Ball und Dr. Christian Scheiwe
- Universitätsklinikum Freiburg, Abteilung MedizinPhysik, PD Dr. Dominik von Elverfeldt
- Universität Freiburg, Technische Fakultät, Institut für Mikrosystemtechnik, Prof. Dr. Thomas Stieglitz
- Florey Institute, Melbourne
- Austin Hospital, Heidelberg, Melbourne
- Fraunhofer Institut Mevis Bremen
- Ruhr-Uni-Bochum, Terahertz Zentrum, Prof. M.Hofmann
- Institut für Neurowissenschaften und Medizin, Forschungszentrum Jülich, Prof. Dr. Joachim Lübke

## KLINIK FÜR NEUROLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Uwe Schlegel

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Primäre ZNS-Lymphome

Durchführung von und Teilnahme an klinischen Therapiestudien

Molekulare und proteinbiochemische Analytik im Liquor cerebrospinalis

Serielle Untersuchungen zur Therapieassoziierten Neurotoxizität

Gliome

Teilnahme an klinischen multizentrischen Studien

Etablierung und Durchführung eines neuropsychologischen Begleitprogramms in neuroonkologischen Studien und in multizentrischen Verbänden (Deutsches Gliomnetz)

Validierung molekularer Marker für Prognose und Therapieansprechen im Rahmen großer Konsortien

In vitro Untersuchungen zu Mechanismen der Neurotoxizität als Folge therapeutischer Neoangiogenesehemmung bei Gliomen

In Kooperation mit Prof. Dr. C. Theiss: Auswirkungen auf neuronale Morphologie und axonalen Transport durch VEGF und VEGF-Blockade in neuronalen Zellkulturen und in hippocampalen Gewebeschnitten

In Zusammenarbeit mit Frau Prof. Dr. Manahan-Vaughn: Untersuchung neurophysiologischer Alterationen (z. B. LTP) in Neuronen unter VEGF und VEGF-Blockade

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

DFG SCHL268/4-1: Proteinanalytik in primären ZNS-Lymphomen

Krebshilfe 110586: Therapie-assoziierte Neurotoxizität bei humanen Gliomen

“CODEL-Studie“, (BMBF-Förderung bewilligt): Therapieoptimierungsstudie bei oligodendroglialen Gliomen mit einer Ko-Deletion 1p/19q. Durchführung des multizentrisch angewendeten neuropsychologischen standardisierten Untersuchungsprogramms durch unser Bochumer Zentrum.

Neurobiologische Grundlagen Therapie-assoziiierter Neurotoxizität in Kooperation mit Prof. C. Theiss / Institut für Anatomie und Zytologie der RUB

Teilnahme an multizentrischen Therapiestudien unter Leitung der EORTC, der RTOG, der NOA und anderer Verbände.

### ZUSAMMENFASSUNG

Der neuroonkologische Schwerpunkt der hiesigen Klinik für Neurologie ist in Kooperation mit der hiesigen Klinik für Neurochirurgie eingebunden in nationale und internationale Konsortien, die Therapieoptimierungsstudien, Phase-I/II-Studien und translationale Studien zur Etablierung und Validierung prognostischer und prädiktiver Marker durchführen. Innerhalb der hiesigen Neurologie gibt es einen besonderen Schwerpunkt bei der Therapieoptimierung und bei der translationalen Forschung zu primären Lymphomen des ZNS. Darüber hinaus besteht ein Schwerpunkt in der Entwicklung neuropsychologischer Testbatterien, die computerbasiert innerhalb großer Konsortien eingesetzt werden können und die im Rahmen eines geplanten und bereits bewilligten BMBF-Projektes zur Therapieoptimierung oligodendroglialer Gliome (CODEL-Studie) eingesetzt werden soll.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Deutsches Gliomnetzwerk (GGN); Fortführung eines Einzelprojektes innerhalb des GGN (siehe oben)
- CODEL-Studienverbund in Kooperation mit dem DKFZ unter Leitung von Prof. Wick/Heidelberg
- Studienverbände der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft (NOA) in der Deutschen Krebsgesellschaft

## INSTITUT FÜR DIAGNOSTISCHE UND INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE, NEURORADIOLOGIE UND NUKLEARMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Werner Weber

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

NRAD:

Klinische und angiographische Analyse innovativer endovaskulärer Behandlungsmethoden mit neuen Implantaten und Gewebeklebern

NUK:

Konventionelle Nuklearmedizin, qualitativ/quantitativ:

Planare Szintigraphie, statisch/dynamisch

SPECT

Hybridbildgebung, qualitativ/quantitativ:

SPECT/CT

PET/CT

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

NRAD:

Teilnahme an verschiedenen klinischen Studien und retrospektiven multizentrischen Analysen zur endovaskulären Behandlung von Gefäßfehlbildungen, intrakraniellen Aneurysmen und dem ischämischen Schlaganfall;

Betreuung von Promotionsarbeiten im neurointerventionellen Bereich

Förderprojekt Antithromb

NUK:

Wissenschaftliche Kooperation national/international im Rahmen von Studien: The-

ma Demenzforschung: The AMARANTH Study (AstraZeneca/Lilly D5010C00009)

Thema Tumorforschung: HDStudien der Hodgkin Study Group; Optimal >60 Studie

Leitlinienerstellung in Kooperation mit nationalen und internationalen medizinischen Fachgesellschaften:

Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Deutsche Röntgengesellschaft(DRG)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE )

European Association of Nuclear Medicine (EANM)

Gutachtertätigkeit für nationale Fachgesellschaften

Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Gutachtertätigkeiten für nationale und internationale Fachzeitschriften (> 10 Journals)

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

Gemeinsame Datenanalyse und Publikationen mit dem Klinikum Augsburg, Abteilung für Neuroradiologie

## KLINIK FÜR PSYCHIATRIE, PSYCHOTHERAPIE UND PRÄVENTIVMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Georg Juckel

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung und klinische Forschung in der Psychiatrie und Psychotherapie vor allem Frühverläufe und Prävention, einschließlich forensische Psychiatrie (Prof. Schiffer) und Versorgungsforschung (LWL Institut : Prof. Juckel, Dr. Haußleiter) Strukturelle und funktionelle Bildgebung, Neurophysiologie, Untersuchung von Empathie und Aspekte sozialer Kognition bei psychischen Störungen, Mentalisierungs- und metakognitive-Therapie, evolutionäre Medizin (Forschungsabteilung für kognitive Neuropsychiatrie und psychiatrische Präventivmedizin, Prof.Brüne).

Entstehung bzw. Aufrechterhaltung delinquenten bzw. gewalttätigen Verhaltens bei unterschiedlichen psychischen Störungen (u. a. antisoziale Persönlichkeitsstörung, Substanzabhängigkeit, Schizophrenie, Paraphilien) zugrunde liegen (Prof. Schiffer).

Wirkmechanismen von Ergo- und Bewegungstherapie; Zwangsmaßnahmen in der Psychiatrie, Fragen der Autonomie vs. Fürsorge (LWL Forschungsinstitut; Prof. Juckel, Dr. Gather). Pathophysiologie der Zwangsstörung (PD Dr. Mavrogiorgou). Psychiatrischen Biobank und Biomarkerforschung (Prof. Luckhaus) Untersuchungen in Tiermodellen: Poly I: C Mausmodell der Schizophrenie (Prof. Juckel), Tiermodelle zu affektiven, speziell bipolaren Störungen (Prof. Freund).

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- VEmpathie für somatischen und psychischen Schmerz (Prof.Brüne)
- Soziale Kognition bei psychisch kranken Straftätern (Prof.Schiffer)
- Neurobiologische Mechanismen bei der Zwangsstörung (PDDr.Mavrogiorgou)  
Rolle der Mikroglia im Tiermodell der Schizophrenie (Prof. Juckel); epigenetische Mechanismen bei Stress und im bipolaren Tiermodell (Prof. Freund)
- Reduzierung von Zwangsmaßnahmen in der Psychiatrie (Prof. Juckel,Dr.Gather)
- Früherkennung und Versorgung bipolarer Störungen (Prof. Juckel,Dr.Haußleiter)
- Oxytoxin bei psychischen Störungen (Prof. Luckhaus, Prof.Brüne)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Präventivmedizin des LWL Universitätsklinikums untersucht Mechanismen psychischer Störungen unter Einsatz verschiedener Methoden (strukturelle und funktionelle Kernspintomografie, EEG, evozierte Potenziale, einschl. LDAEP, TMS, Tiermodelle). Hier steht insbesondere der Frühverlauf von schizophrenen, affektiven und der Zwangsstörung im Vordergrund zur Verbesserung der Methoden von Früherkennung und Frühbehandlung.

Die Forschungsabteilung für kognitiver Neuropsychiatrie, das LWL Forschungsinstitut sowie die verschiedenen Arbeitsgruppen haben verschiedene Schwerpunkte, die Aspekte der sozialen Kognition und Interaktion, das Belohnungssystem, die Rolle des serotonergen Systems, immunologische Aspekte und therapeutische Fragestellungen umfassen. In der Versorgungsforschung zentriert sich die Arbeit u. a. auf das Thema „Zwang und Gewalt in der Psychiatrie“, auch mit der Etablierung einer AG „Ethik in der Psychiatrie“ (Dr. Gather).

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- BMBF-geförderte Studie zur Früherkennung und Behandlung bipolarer Störungen (BipoLife) (Prof. Juckel)
- BMG- und MAGS geförderte Untersuchungen zur Reduzierung von Zwangsmaßnahmen (Prof. Juckel)
- MAGS geförderte Studie zu Behandlungsvereinbarungen (Prof. Juckel)
- Clusterwettbewerb NRW Telemedizin in der Psychiatrie (Prof. Juckel)
- BMBF „ERA Neuron“-Konsortium: Establishing early prefrontal cortex stimulation as a safe and causative therapeutic strategy in the treatment of schizophrenia - an animal experimental study (Prof. Juckel)
- BMBF „ERA Neuron“-Konsortium: Inflammation in depression (Prof. Friebe, Prof. Juckel) DFG/BMBF-Konsortien zu: Prevent Cognitive Therapy in ultra-high risk persons for schizophrenia (PREVENT, Early CBT - Frühe Verhaltenstherapie im bipolaren Prodrom, NeSys: typisch versus atypischer Neuroleptika, Suizidalität und Lithium (Prof. Juckel)
- DFG-Konsortium „Immediate and Delayed Effects of Individualized Metacognitive Training for Psychosis (MCT+)“ (Prof. Brüne)
- BMBF geförderter Forschungsverbund zu „Neural mechanisms underlying pedophilia and sexual offending against children: origins, assessment and therapy“ (Prof. Schiffer)



## KLINIK FÜR PSYCHOSOMATISCHE MEDIZIN UND PSYCHOTHERAPIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Stephan Herpertz

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Psychosomatische Medizin und Psychotherapie

Klinische und Experimentelle Verhaltensmedizin

- fMRT, EEG, Psychophysiologie
- Verhaltensexperimente
- Multizentrische randomisierte kontrollierte Studien
- Klinische Studien
- Gesundheitsökonomie
- Prospektive Kohortenstudien
- Versorgungsforschung
- Interviews & Fragebögen und Entwicklung psychometrischer Fragebögen
- computer- und internetbasierte Interventionen

### AKTUELLE THEMEN:

- Effekte von Priming und Belohnung bei Pat. mit Anorexia nervosa (AN)
- Illusion und Körperwahrnehmung bei AN
- Metabolische Phänotypisierung als Prädiktor für das Rückfallrisiko bei Pat. mit AN
- Studien zur visuellen Analgesie bei chronischem Schmerz
- Modulation von Schmerz durch erlebte Kontrolle
- Modulation der Körperwahrnehmung mittels der Gummihandillusion
- Experimentalpsychologische und neurobiologische Untersuchungen bei Traumafolgestörungen, Entwicklung neuer Therapiemethoden
- Suizidalität, Selbstverletzung und Impulsivität bei Verhaltenssuchten Online-Ambulanz Service für Internetsüchtige - OASIS
- Internet Gaming Disorder and beyond (InterDiction)

### AKTUELLE PROJEKTE:

- Untersuchung des Einflusses einer fäkalen Mikrobiomtransplantation auf die Gewichtsrestitution bei Patienten mit chronischer und therapierefraktärer AN
- Untersuchung kognitiver Steuerungs- und Regulationsfunktionen bei schwer adipösen Patienten mit und ohne Binge-Eating-Störung
- Lotsenstruktur zur Abklärung unklarer Diagnosen in Zentren für Seltene Erkrankungen (ZSE-DUO), Innovationsfond des GBA, Laufzeit
- Online-Ambulanz-Service für Internetsüchtige (OASIS), Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (AZ: ZMVI1-2516DSM207)
- Die Wirkung suchtassoziierter Reize auf kognitive Funktionen von Menschen mit Computerspielabhängigkeit und Cybersexsucht (FoRUM AZF894-2017)
- Neuronale Korrelate von Kontrolle über Schmerz bei Patienten mit chronischem muskulären Schmerzen (DFG DI 1553/5-1, 2017-2019)
- Investigation of thalamic function, structure and neurochemistry in patients suffering from phantom limb pain

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Klinische und Experimentelle Forschung in der Psychosomatischen Medizin befasst sich mit den Themenbereichen Psychodiabetologie, Essstörungen, psychische Aspekte der Adipositas, -chirurgie, (somatoforme) Schmerzstörungen, Traumafolgestörungen, Internet- und Computerspielabhängigkeit und seltene Erkrankungen. Dabei werden die neurobiologischen Grundlagen untersucht, aber auch in Klinischen Studien therapeutische Ansätze evaluiert. Forschungsschwerpunkte sind weiterhin psychische Aspekte der Krankheitsbewältigung bis hin zu epidemiologischen Fragestellungen und der Prädiktion von Therapiererfolg anhand von Biomarkern.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Gendersensible Erweiterung herkömmlicher Gewichtsreduktionsprogramme bei Übergewicht und Adipositas: eine personalisierte Smartphone-App (I-GENDO) in Kooperation mit der Otto-Friedrich-Universität Bamberg (BMF, AZ 01GL1719A / AZ 01GL1719B)
- Interdisziplinäre Vergleichsstudie zu Charakteristika des Darmmikrobioms bei Patienten mit Diabetes und Depression (MIDIAD-Studie)
- Comorbid Anxiety Disorder as predictor and moderator of depression outcomes within and between Cognitive Behavior Therapy, Pharmacotherapy, and Placebo treatments for depression (Kooperation mit VU University, Amsterdam)
- Independent patient data (IPD) meta-analysis of psychological interventions to improve HbA1c in type 1 and type 2 diabetes (Kooperation mit King's College, London)

## KLINIK FÜR KINDER- UND JUGENDPSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. Dr. med. Martin Holtmann

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Erforschung von nicht-medikamentösen, psychotherapeutischen und komplementären Therapieansätzen sowie neuro-psychologischen Mechanismen, die zur Entstehung und Aufrechterhaltung kinder- und jugendpsychiatrischer Störungen führen

Störungsbilder: Depressionen, Störungen der Affektregulation, Essstörungen, ADHS, Sucht  
Therapeutische Methoden: u. a. Neurofeedback, Lichttherapie, Cognitive Bias Modification, Approach Avoidance Training

Diagnostische Methoden: EEG, Eye-Tracking, computergestützte experimentelle Assessments (z. B. GoNo-go-Tasks, Emotionswahrnehmung/-erkennung, Dot Probe, Free Viewing Tasks)

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Lichttherapie bei Jugendlichen mit Depression (BMBF-gefördert)
- Evidence based stepped care for ADHD across the life-span: a multimodal treatment study (BMBF-gefördert).
- Mindfulness-based psychotherapy in adolescent substance use disorders (BMBF-gefördert)
- PANDA: Paths from anxiety to eating pathology (gefördert von der Schweizer Anorexia-Nervosa-Stiftung)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Unser wissenschaftliches Ziel ist es, im Rahmen der kinderpsychiatrischen Forschung einen Beitrag für die Behandlung junger Patienten zu erbringen, indem wir klinisch bedeutsame Themen aufgreifen und neue therapeutische Entwicklungen anstoßen.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Verbund DeLight: Wirksamkeit von Lichttherapie bei stationär behandelten Jugendlichen mit Depression (BMBF 01KG1713)
- Verbund ESCA-life im Forschungsnetz für psychische Erkrankungen - Klinische Studie zur evidenzbasierten, stufenweisen Versorgung von ADHS bei Schulkindern (BMBF 01EE1408B)
- Konsortium IMAC-MIND (Improving Mental Health and Reducing Addiction in Childhood and Adolescence through Mindfulness: Mechanisms, Prevention and Treatment; BMBF01GL1745)

## KLINIK FÜR ALTERSMEDIZIN UND FRÜHREHABILITATION

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Rainer Wirth

### ARBEITSFELD:

- Ernährungsstörungen im Alter
- Körperzusammensetzung im Alter
- Muskulatur im Alter, Sarkopenie
- Stoffwechselstörungen im Alter
- Mikronährstoffdefizite im Alter
- Oropharyngeale Dysphagie im Alter

### METHODEN:

- Bioelektrische Impedanz Analyse (BIA)
- Dual Energy X-ray Absorptiometrie (DXA)
- MRT-Segmentierung und Volumetrie
- Indirekte Kalorimetrie
- Labordiagnostik
- Kraftmessungen
- Geriatisches Assessment
- Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES)

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Der Einfluss von Inflammation auf das Appetitgefühl und die Nahrungsaufnahme geriatrischer Patienten
- Die prognostische Relevanz der Bioelektrischen Impedanz Analyse (BIA) bei geriatrischen Patienten
- Muskelverlust durch Immobilität und Malnutrition geriatrischer Krankenhauspatienten
- Mangelernährung und Körpertemperatur bei geriatrischen Patienten mit und ohne Alzheimer-Demenz
- Umfrage zum ärztlichen Kenntnisstand bzgl. des Refeeding-Syndroms
- Die Assoziation von Mikronährstoffdefiziten mit dem Auftreten und der Prognose eines deliranten Syndroms bei geriatrischen Patienten – Nutrition in Delirium (NuDel)
- Optimierung der Ernährungstherapie bei mangelernährten gebrechlichen älteren Patienten (Optimizing refeeding in malnourished frail older patients (OREF))
- Rekrutierendes Zentrum der OsteoSys-Studie (Systemmedizinischer Ansatz für die personalisierte Therapie der Osteoporose)
- Die Assoziation von Sarkopenie mit Osteoporose und Sturzrisiko geriatrischer Patienten (Teilstudie der OsteoSys-Studie)
- Muskelkraft, Rehabilitationserfolg und Eisenmangel bei geriatrischen Patienten
- Die Prävalenz des Thiaminmangels beim geriatrischen Patienten
- Evaluation der diagnostischen Wertigkeit eines neuen Dysphagie-Screenings (DSTG) bei stationär behandelten geriatrischen Patienten
- Untersuchung von oropharyngealer Dysphagie unter einer motorischen bzw. kognitiven Dual-Task-Aufgabe bei Patienten mit Parkinsonsyndrom und einer altersgematchten Kontrollgruppe

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Forschung der Klinik für Altersmedizin und Frührehabilitation beschäftigt sich mit dem übergeordneten Schwerpunktthema der Ernährungsstörungen im Alter, da Mangelernährung bei älteren multimorbiden Patienten eine hohe Prävalenz aufweist und mit einer wesentlichen Verschlechterung der Prognose assoziiert ist.

Zu diesem übergeordneten Thema gehören die Veränderungen der Körperzusammensetzung im Alter ebenso wie der altersassoziierte Abbau der Muskulatur, die sog. Sarkopenie. Die Entwicklung einer Sarkopenie ist eng mit der Ernährungssituation von Senioren assoziiert ist und die Vermeidung bzw. Abmilderung der Sarkopenie ist für den längst möglichen Erhalt der Autonomie älterer Menschen entscheidend.

Darüber hinaus werden potentielle Ursachen für einen reduzierten Appetit und eine unzureichende Nahrungsaufnahme bei Senioren untersucht.

Weiterhin stehen auch Mikronährstoffdefizite des älteren Patienten im Fokus der Klinikbezogenen Forschung. Während in der Normalbevölkerung Mikronährstoffdefizite eher selten auftreten, sind diese bei multimorbiden älteren Patienten sehr häufig anzutreffen, bisher aber kaum erforscht.

Weiterhin leiden ältere Patienten häufig an Stoffwechselstörungen, wie z. B. dem sog. Refeeding-Syndrom, welches bei jüngeren Patienten hingegen extrem selten auftritt. Auch solche Stoffwechselstörungen werden im Rahmen verschiedenster Forschungsaktivitäten untersucht.

Eine wesentliche Ursache für eine unzureichende Nahrungsaufnahme und rezidivierende Atemwegsinfektionen ist die oropharyngeale Dysphagie, die bei geriatrischen Patienten mit einer hohen Prävalenz auftritt. Im Rahmen der besonderen diagnostischen Kompetenz der Klinik (FEES) werden Ursachen und Therapiemöglichkeiten der oropharyngealer Dysphagie bei geriatrischen Patienten untersucht.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Institut für Biomedizin des Alterns, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
- Universitätsklinik für Allgemeine Neurologie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

## KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE, OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN, SCHMERZ- UND PALLIATIVMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Ulrich Frey

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenorientierte Fragestellungen zu anästhesierelevanten Themen, insbesondere Untersuchungen an interzellulären Signaltransduktionsmechanismen anhand von Experimenten an verschiedenen Zellkulturen. Dies beinhaltet Kultivierung und Behandlung von humanen und tierischen Zellkulturen sowohl unter Hypoxie als auch mit verschiedenen volatilen Anästhetika und auch Propofol, mittels transienter Transfektion und Arbeiten mit verschiedenen Plasmiden der Sicherheitsstufe S1.

Es bestehen Expertisen bei der Charakterisierung von extrazellulären Vesikeln inkl. deren Quantifizierung und deren qualitativen Analyse zu dem Einfluss auf die Apoptoserate verschiedenster Zellen. Das molekulare Spektrum beinhaltet auch Arbeiten an genveränderten Organismen, insbesondere an Plasmiden. Diese werden als sog. Reportervektoren in verschiedenste Zellkulturen transfiziert und dort mit Hilfe des Luciferasesystems auf deren Reporteraktivitäten untersucht.

Auf der klinischen Seite beinhalten unsere Methoden den Bereich der Versorgungsforschung. Es erfolgen epidemiologische Auswertungen von Notarzteinsätzen der Stadt Herne und die Planung ebenso wie Durchführung von klinischen Studien im Bereich der Patientensicherheit, insbesondere hier der intraoperativen Patientensicherheit. Dazu gehört die Etablierung EDV basierter Dokumentationssysteme PDMS (Patienten-Dokumentations-Management-System) zur standardisierten Erhebung umfangreicher klinisch anästhesiologischer Daten mit Gewährleistung von Datenschutz und Grundsätzen der Ethik.

Ferner die Teilnahme an klinischen Netzwerken der Anästhesiologie zu den Themen: Patient Blood Management (PBM), Akutschmerztherapie mit Rückenmarksnahen Anästhesieverfahren, Spezifizierung der Gerontoanästhesiologie. Dazu erfolgen unizentrische Datenbewertungen, aber auch die Teilnahme an multizentrischen, nationalen, prospektiv randomisiert kontrollierten Studien. Im Speziellen werden Monitorverfahren zum postoperativen Delir und kognitiven Defiziten mittels klinischer, apparativer und neuropsychologischer Testverfahren etabliert.

Schließlich rundet das methodische Spektrum genetische Studien ab, die die Fragestellung untersuchen, ob verschiedene genetische Varianten Einfluss auf die Entstehung und das Auftreten von postoperativer Übelkeit und Erbrechen haben.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Prospektiv randomisierte Studie zur Untersuchung des Auftretens eines postoperativen Delirs bei Patienten mit und ohne Narkosetiefenmessung mittels EEG.
- Prospektiv randomisierte Studie zur Untersuchung einer zielgerichteten Volumentherapie bei Patienten mit großen urologischen Eingriffen mit nicht-invasiven Blutdruckmonitoren.
- Molekulare Untersuchung zur Auswirkung von extrazellulären Vesikeln auf das Überleben von Kardiomyozyten nach Hypoxiebehandlung.
- Prospektiv randomisierte Interventionsstudie zur Untersuchung der postoperativen Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit genetisch erhöhtem Risiko für postoperatives Erbrechen und unter Behandlung einer Elektroakupunktur-Therapie.

#### Teilnahme als Studienzentrum

- Impact of Midazolam on Perioperative Outcome of Elderly patients: (I-PROMOTE). A multicentre randomised controlled trial (AMG Studie)
- RE evaluation for Perioperative cArdiac Risk (MET-REPAIR): a prospective, multi-centre cohort observational StUDY
- Peri-interventional Outcome Study in the ELDERY (POSE). a prospective, multi-centre cohort observational StUDY

#### ZUSAMMENFASSUNG:

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich intensiv mit der personalisierten Medizin und hier insbesondere dem Einfluss verschiedener genetischer Mechanismen auf das Ansprechen verschiedenster Medikamente. Wir wollen in einem Bench-to bedside-Ansatz untersuchen, welche interzellulären Signaltransduktionsmechanismen zu einer Organprotektion führen können. Hier sind im besonderen Fokus unseres Interesses die sog. extrazellulären Vesikel. Diese Vesikel repräsentieren eine neue Art der interzellulären Signaltransduktion und es wurde bereits in verschiedenen Studien gezeigt, dass die Übertragung dieser Vesikel zu einer Organprotektion führen kann. Die molekularen Mechanismen dieser Übertragungswege und der Organprotektion sind bislang ungeklärt. Deshalb versuchen wir den Einfluss dieser Vesikel auf das Überleben verschiedenster Zellen mit Hilfe eines eigens entwickelten Zellkulturmodells, bei dem wir verschiedenste Zellen unter hypoxischen Bedingungen kultivieren und nach Zugabe von extrazellulären Vesikeln deren Apoptoserate mittels Fluoreszenz detektieren.

Das perioperative anästhesiologische Vorgehen nimmt vielfältigen Einfluss auf das Patienten-Outcome. Zur perioperativen Strategieoptimierung für Outcome und Lebensqualität zählt das anästhesiologische Management mit Untersuchungen zu möglichen Einflussfaktoren, wie das perioperative Volumen-, Patient Blood und Wärme - Management sowie Narkosetiefen-Monitoring. Ferner die Evaluation von kognitiven Störungen wie das postoperative Delir und kognitive Defizite (POCD). Es besteht eine gerontoanästhesiologische Ausrichtung mit dem Ziel insbesondere bei älteren und betagten Patienten das Outcome und die verbleibende Lebensqualität durch die Vermeidung anästhesieassoziierter kognitiver Störungen (Delir, und postop. kognitives Defizit) zu optimieren. Dazu werden mögliche Einflussnahmen durch Prämedikation (Benzodiazepine), Anästhesieverfahren, Regionalanästhesie, Narkosetiefen-Monitoring, Wärmemanagement, Phasen hämodynamischer Instabilität, Blutverlust, Konzepte der Schmerztherapie und eine perioperative Score Erhebung mit Blick auf das Risikoprofil untersucht.

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Kooperation zur Klinik für Urologie für die Studie „Identifizierung von extrazellulären Vesikeln aus Urin zur Prognose von Patienten mit Urothelkarzinom“
- Kooperation mit Professorin Marcus aus dem Proteomencenter zur Fragestellung der Proteomenanalyse von extrazellulären Vesikeln von Patienten mit und ohne ischämische Fernkonditionierung
- Kooperation mit dem Institut für Arbeitsmedizin zur Detektion von extrazellulären Vesikeln mittels Elektronenmikroskopie
- Kooperationen über den Arbeitskreis Gerontoanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie – Erarbeitung von Konzepten zur Strategieoptimierung beim alten und hochbetagten Patienten
- Kooperationen über den Arbeitskreis Neuroanästhesie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie – Erarbeitung von Konzepten des neurophysiologischen perioperativen Managements

## KLINIK FÜR CHIRURGIE

**LEITUNG:** komm. Prof. Dr. med. Metin Senkal

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Komplexe onkologische Operationen sind Schwerpunkt der Klinik für Chirurgie. Die unterschiedlichen chirurgischen Möglichkeiten der Peritonealkarzinomatose-Therapie stehen hierbei im Vordergrund. Cyto-reduktive Eingriffe in Kombination mit einer HIPEC-Therapie und lokale Verfahren wie die hier entwickelte Druckaerosolchemotherapie (Pressurized Intraperitoneal Aerosol- Chemotherapy) sind Schwerpunktmethoden innerhalb des DGAV-zertifizierten Kompetenzzentrums für die chirurgische Behandlung bösartiger Erkrankungen des Bauchfells. In-vivo-Experimente dienen der Grundlagenforschung in der Therapie der Peritonealkarzinomatose. Prospektiv wird die Druckaerosolchemotherapie evaluiert und innerhalb eines internationalen Registers erfasst.

Innovative minimalinvasive Verfahren wie die Roboter-assistierte Chirurgie (Master-Slave-System / Da-Vinci Xi) wurden etabliert. Auf dem Boden bestehender Expertise in der Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung konnte ein interdisziplinäres Zentrum mit dem Schwerpunkt robotisch-assistierter Operationen aufgebaut werden.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- In-vivo-Grundlagenforschung zur Optimierung der Therapie der Peritonealkarzinomatose  
Tiermodelle in der Ratte und im Schwein
- Klinische Untersuchungen bei der Behandlung der Peritonealkarzinomatose mit Schwerpunkt der Druckaerosolchemotherapie (PIPAC)  
Internationales PIPAC-Register  
Phase-III-Studie  
Evaluation der Lebensqualität unter PIPAC-Therapie
- Technische Optimierung und Entwicklung von Aerosolgeneratoren  
Patententwicklung
- Klinische Untersuchungen bei der Behandlung der gastroösophagealen Refluxerkrankung durch innovative Operationsmethoden (Roboter-assistierte Operationen und Schrittmachersysteme)  
Prospektives Register  
Untersuchung der Wirtschaftlichkeit  
Die Anti-Reflux-OP als Ausbildungseingriff für robotisch-assistierte Eingriffe

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die komplexe onkologische Chirurgie und Roboter-assistierte Chirurgie stellen die aktuellen klinischen und wissenschaftlichen Schwerpunkte der Klinik dar. Bei der Druckaerosolchemotherapie zur Behandlung des Bauchfellkrebses werden im Rahmen einer minimal-invasiven Operation Chemotherapeutika mit Druck in der Bauchhöhle als Aerosol appliziert. Tröpfchengröße und intraabdomineller Druck tragen zu einer verbesserten lokalen Penetration der Substanzen bei und ermöglichen insgesamt eine Dosisreduktion der Wirkstoffe. Klinische und experimentelle Beobachtungen zeigen bislang eine nachweisliche lokale Wirksamkeit bei guter klinischer Verträglichkeit. Vor dem Hintergrund des kompetitiven Umfeldes des Faches Chirurgie bei wachsender Bedeutung interventioneller und endoskopischer Verfahren und durch den



demographischen Wandel werden unter Evidenz neue minimalinvasiver Verfahren benötigt. Die Roboter-assistierte Chirurgie ermöglicht minimalinvasives Arbeiten auch bei Patienten, die bisher offen operiert werden mussten. Zudem wird bei signifikant verbesserter Visualisierung und höchster Präzision bei einer erhöhten Anzahl an Freiheitsgraden die Operationsqualität insbesondere in engen Räumen verbessert.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Technische Universität Dresden (Professor Michael Stintz)
- Klinik für Nuklearmedizin, Uniklinikum Essen (Dr. med. Alexander Bellendorf)
- Zentrum für Experimentelle Chirurgie, Universitätsklinik Tours/Frankreich (Prof. Ouassi)
- University of Ann Arbor, Michigan/ USA (Professor Roman J. Giger)

## KLINIK FÜR FRAUENHEILKUNDE UND GEBURTSHILFE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Clemens Tempfer, MBA

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Im Bereich der klinischen Forschung steht für die Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe die kritische Evaluierung von Behandlungsverfahren im Mittelpunkt. Für neue Verfahren bedeutet dies, dass diese auf ihre Wertigkeit mittels solider wissenschaftlicher Methoden überprüft und sorgfältig mit bisherigen Standardverfahren verglichen werden. Damit soll geklärt werden, ob neue Behandlungsstrategien oder Veränderungen an etablierten Verfahren bei gleicher medizinischer Sicherheit zu einem besseren Behandlungserfolg und/oder mehr Lebensqualität für die betroffenen Patientinnen führen.

Die klinische Forschung wird dabei durch ein molekularbiologisches Forschungslabor unterstützt. Die Mitarbeiter des Forschungslabors befassen sich darüber hinaus mit Fragestellungen aus der Grundlagenforschung in den Bereichen Zellbiologie, mesenchymale Stammzellen und Onkologie.

Auch die Lehre an der Frauenklinik unterliegt wissenschaftlichen Prinzipien. Lehrmethoden und neu- oder weiterentwickelte Trainingsmodelle werden mittels OSATS (Objective Structured Assessment of Technical Skills) überprüft.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- PIPAC (Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy= Druck-Aerosolchemotherapie) Das PIPAC-Verfahren stellt einen vielversprechenden neuen Ansatz zur Therapie der Peritonealkarzinose dar, wie in zahlreichen Publikationen der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des Marien Hospital Herne und anderer Forschergruppen belegt ist. Das Verfahren steht im Mittelpunkt mehrerer laufender Studien und Forschungsprojekte, die eine weitere Etablierung und Verbesserung des PIPAC-Verfahrens zum Ziel haben. Neben der objektiven Evaluierung des Therapieerfolges durch makroskopische und mikroskopische Charakterisierung der Tumormasse werden Krebszellen und ihre Effusionen auch mit Hilfe molekularbiologischer Methoden untersucht (Proteinexpression, Genexpression, Mutationen).
- Studien zur Optimierung von Eingriffen am Gebärmutterhals (Zervix uteri), verantwortlich für die Konisation zählt zu den am häufigsten durchgeführten gynäkologischen Operationen (im Schnitt erfährt mehr als jede zweite Frau eine Zervixbiopsie oder Konisation im Lauf ihres Lebens). Daher ist es relevant, die Technik selbst sowie ihr Erlernen durch Ärzte ständig weiter zu entwickeln und zu optimieren. Hierzu wurden und werden an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe laufend Studien durchgeführt. So wurde etwa in einer prospektiv-randomisierten Studie die Notwendigkeit einer primären Hämostase mittels Monsel'scher Lösung nach Probeexzision an der Zervix im Rahmen einer auffälligen Differentialkolposkopie evaluiert. Während die Verwendung der Monsel'schen Lösung zu einer besseren initialen Blutstillung führte, zeigte sich darüber hinaus kein relevanter klinischer Nutzen, etwa hinsichtlich Schmerzerfahrung oder Zufriedenheit der Patientinnen. Auch die Wahl der Konisationsmethode ist relevant. Neben Skalpell und Laser ist die häufigste Methode die Konisation mit der Elektroschlinge. In einer weiteren prospektiv-randomisierten Studie wurden zwei Schlingentypen verglichen, wobei sich die klassische Schlingenform gegenüber der sogenannten Segelform bei gleicher Sicherheit und Effektivität in der Handhabung als überlegen erwies. Die Fachausbildung im Bereich Gynäkologie und Geburtshilfe ist so wie andere chirurgische Fachdisziplinen durch sinkende Operationszahlen aufgrund einer immer restriktiveren –weil sinnvollen– Indikationsstellung zur Operation gekennzeichnet. Es ist daher wichtig, Operationsmodelle zu entwickeln und auch zu validieren. An der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe wurde ein Trainingsmodell für die Konisation mittels Elektroschlinge etabliert und mit Hilfe des OSATS-Verfahrens (Objective Structured Assessment of Technical Skills) validiert.

Damit können angehende Gynäkologen die Technik der Konisation an einem unbelebten Modell durchführen und insbesondere die Schnitttechnik üben.

- Mesenchymale Stammzellen aus Nabelschnurblut, Plazenta und Wharton'scher Sülze. Humane Zellen aus der Nabelschnur bieten die Möglichkeit einer Zell-Therapie in verschiedenen Bereichen der regenerativen Medizin. Die nach Transplantation erkennbaren therapeutischen Effekte haben sich bereits in mehreren Tiermodellen von in der Gesellschaft stark zunehmenden Krankheitsbildern wie neurologischen Schädigungen und Herzerkrankungen gezeigt. Limitationen in der klinischen Anwendung stellen jedoch die oftmals begrenzte Zellzahl und die Unkenntnis über die zellulären und molekularen Mechanismen, welche die Zellen am Zielort beeinflussen oder auslösen. Neonatale Zellen aus dem Nabelschnurblut, der Plazenta oder der Nabelschnur-Matrix (Wharton'sche Sülze) werden hinsichtlich ihres Proliferationsspotentials sowie ihrer möglichen Wirkweisen über direkte und indirekte Mechanismen in der Therapie von hypoxisch-ischämischen Hirn- und Herzläsionen untersucht. In vitro Analysen sollen Aufschluss darüber geben, ob und welche der untersuchten Zellpopulationen eine therapeutische Wirkung auch über sekundäre Effekte ausüben und somit indirekt endogene Reparaturmechanismen aktivieren.
- Mitogenität von Fettgewebe nach autologer Transplantation. Autologe Fettgewebstransplantationen werden in zunehmendem Maße in der Plastischen Chirurgie eingesetzt. Insbesondere auch zur Rekonstruktion der weiblichen Brust nach Operationen zur Entfernung von Tumoren. Während die relative Sicherheit der autologen Fetttransplantation in die Brust durch etliche Untersuchungen belegt ist, fehlen Studien zur Biologie und Gewebsviabilität des transplantierten Materials, sowie zu seiner Interaktion mit der Mikroumwelt der Transplantationsstelle. Trotz einiger in vitro Studien, die einen wechselseitigen Einfluss von Fett- und Tumorzellen zeigen, ist die Frage nach einer möglichen Rolle des autolog transplantierten Fetts in der Tumorinduktion noch unbeantwortet. In dieser Studie soll der Einfluss verschiedener klinischer Variablen (Ort der Fettgewinnung, Alter, BMI) untersucht werden, etwa auf die Viabilität und Differenzierungsfähigkeit der isolierten Präadipozyten, oder auch auf die Auswirkung der von den Fettzellen sekretierten Faktoren auf die Proliferation und Invasivität von Brustkrebstumorzellen.
- Studien zur Optimierung von Lehrmethoden. An der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe als Universitätsklinik werden auch die Lehrmethoden laufend durch Studien überprüft. Ein Trainingsmodell für die Konisation mittels Elektroschlinge wurde weiter oben schon beschrieben.
- Ein weiteres Beispiel stammt aus dem Bereich der Geburtshilfe. Vaginal-operative Entbindungen sind in bis zu 15% aller Entbindungen notwendig. Häufig wird dabei die Geburtszange oder der Vakuumeextraktor benutzt. Das sichere Erlernen der Technik der Vakuumextraktion ist für Geburtshelfer daher ein wichtiger Teil der Ausbildung. In einer randomisierten Studie wurde die theoretische Lehre einem Hands-on Training gegenübergestellt. Mittels OSATS konnte der Vorteil des Hands-on Trainings klar nachgewiesen werden.
- Studien zur Optimierung des Geburtsvorgangs. Während des (prolongierten) Geburtsvorgangs ist es essentiell, eine mögliche Unterversorgung des Fötus mit Sauerstoff möglichst frühzeitig und genau zu detektieren, damit entsprechende Maßnahmen (Einsatz einer Saugglocke, Kaiserschnitt) zur Verhinderung einer solchen Unterversorgung, die unter Umständen zu bleibenden Schädigungen führen kann, rechtzeitig gesetzt werden können. Neben der Überwachung der fötalen Herztöne (CTG) wird die Blutgasanalyse (FBGA) eingesetzt. In einer retrospektiven Studie wurden die Genauigkeit der FBGA und ihr Vorhersagewert hinsichtlich einer neonatalen Azidose untersucht.

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Es bestehen Kooperationen mit der Medizinischen Universität Wien, dem Institut für Pathologie der RUB, der Klinik für Plastische Chirurgie (BG Bergmannsheil, Bochum), und innerhalb des Marien Hospital Herne mit der Chirurgischen Klinik, der Klinik für Onkologie (Med. Klinik III), der Strahlenklinik sowie dem Centrum für Translationale Medizin (Med. Klinik I).

Die Frauenklinik ist Teil des REDCap Konsortiums (<https://www.projectredcap.org>).

## KLINIK FÜR KINDERCHIRURGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Ralf-Bodo Tröbs

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Klinische und Versorgungsforschung mit den Schwerpunkten der peri- und postoperativen Morbidität von Früh- und Neugeborenen mit schweren, chirurgisch-kurablen Erkrankungen und Fehlbildungen. Einfluss von extremer Frühgeburtlichkeit auf peri- und postoperative Verläufe. Erfassung von Prozess- und Ergebnis-Qualität in der Neugeborenen-Chirurgie. Enge Kooperation mit Perinatalzentren der Ruhr-Universität Bochum (Prof. Dr. med. Lücke, Dr. Teig) sowie der Vest. Kinderklinik Datteln. Im Fokus stehen neben der körperlichen Komponente die Frage des Timings kinderchirurgischer Eingriffe sowie die Neuroprotektion des besonders empfindlichen Gehirns unreifer Frühgeborener. Im Rahmen der Fehlbildungschirurgie interessieren insbesondere die Oesophagus-Atresie/ tracheo-oesophageale Fistel, die hypertrophe Pylorusstenose sowie die nekrotisierende Enterocolitis/ Mekoniumobstruktion des Frühgeborenen.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Apoptose im Brucksack bei der Leistenhernie des Neugeborenen (Zusammenarbeit mit Institut für Pathologie, Frau Prof. Tannapfel).
- Endoretro-Viren beim Neuroblastom (Zusammenarbeit mit Institut für Pathologie, Frau Prof. Tannapfel sowie Institut für Experimentelle Tumorforschung, Prof. Strumberg, PD Dr. Dias-Carballo).
- Nah-Infrarot-Spektroskopie bei Kindern mit Pylorusstenose.
- Einfluss der postnatalen Ausgangssituation bei Säuglingen mit Leistenhernie.
- Leistenhernie als Ausbildungsoperation der Kinderchirurgie.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Kerngebiet der wissenschaftlichen Arbeit in der Klinik für Kinderchirurgie sind Fehlbildungen und Erkrankungen des Früh- und Neugeborenen unter den Aspekten der perioperativen Pathophysiologie sowie der Qualitätssicherung.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Zentrum für seltene Erkrankungen an der Ruhr-Universität Bochum (CeSER).

## MEDIZINISCHE KLINIK I, INNERE MEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Timm Westhoff

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Technologien: Multiparameter (14 Farben)-Durchflusszytometrie, Zellsortierung, next generation sequencing (NGS), Zellkultur, BOLD-MRT, Messverfahren zur Bestimmung mechanischer und endothelialer Parameter der arteriellen Funktion; Ionenmobilitätsspektrometrie
- Klinische Erfahrungen: Akute und chronische Nierenerkrankungen, Transplantation, Virusinfektionen, Hypertonie, Knochenerkrankungen
- Ressourcen: Urinbiobank für nephrologische Erkrankungen;
- Entwicklung neuer Methoden und Konzepte: Biomarkeretablierung, Virus- und Transplantat-spezifische Immunzellen, Akutes Nierenversagen (AKI)-Tiermodelle und Interaktion mit Immunsystem
- Translation der Ergebnisse: Biomarkervalidierung, Algorithmen für personalisierte Therapie

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Etablierung neuer Assays zur Analyse von allo-spezifischen Effektor T-Zellen sowie Herstellung von allo-spezifischen regulatorischen T-Zellen
- Zelluläres Immunmonitoring mittels molekular-genetischer Analyse von T-Zell-Rezeptor-Repertoire
- mTDM-immun: mobile therapeutic Drug Monitoring of immunosuppression
- The role of cytokine and cytokine network in acute kidney injury as well as in delayed graft function and alloimmunity in patients after kidney transplantation
- Protective Immunity in Ageing
- Analysis of virus - immune system interaction
- OsteoSys: Systemmedizinischer Ansatz für personalisierte Therapie der Osteoporose
- Charakterisierung von Calprotectin (S100A8/S100A9) in der Diagnostik nephrologischer Erkrankungen
- Nichtmedikamentöse Therapieoptionen bei arterieller Hypertonie

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die klinisch-wissenschaftlichen Projekte zielen auf innovative diagnostische Konzepte in der Nephrologie, u.a. über die Identifikation von Biomarkern in Urin und Atemluft sowie bildgebende Verfahren. In unserem hypertensiologischen Forschungsbereich beschäftigen wir uns mit medikamentösen und nicht-medikamentösen Einflüssen auf die Vasoregulation sowie mit diagnostischen Aspekten der peripheren und zentralen Blutdruckmessung.

Das an die Klinik assoziierte Centrum für Translationale Medizin mit Schwerpunkt Immunologie und Transplantation verfolgt einen translationalen systemmedizinischen Ansatz und fokussiert auf die Analyse adaptiver (erworbener) Immunantworten bei Patienten mit gestörter Immunität (z. B. nach Transplantation, Autoimmun- und Tumorerkrankungen). Alterationen des Immunsystems werden auf genetischer, epigenetischer, proteomischer und zellulärer Ebene erfasst. Relevante Parameter werden als Biomarker identifiziert und in Modellen und Algorithmen verarbeitet. Über eine Kombination dieser Marker soll eine Vorhersage zum Erkrankungsverlauf und Therapieansprechen und damit eine maßgeschneiderte, sog. „personalisierte Therapie“ ermöglicht werden.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- SFB (DFG) 650: Suppression of unwanted immunereaction
- BMBF GerontoSys: Protective immunity inAgeing
- BMBF: MicModel2T
- BMBF eMed: Systems medicine approach to personalized immunosuppressive treatment at early stage after KidneyTransplantation
- EU/EFRE: Immunmonitoring mittels molekular-genetischer Analyse vonT-Zell-Rezeptor-Repertoires
- DFG FOR 1368 Mechanisms of acute kidneyinjury
- BMWi: mTDMimmun - mobiles therapeutisches Drugmonitoring
- EU/EFRE: OsteoSys
- EU/EFRE: SepsisDateNet.NRW

## MEDIZINISCHE KLINIK II, KARDIOLOGIE UND ANGIOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Hans-Joachim Trappe

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Experimentelle Studien über die Beeinflussung verschiedener kardiovaskulärer Parameter durch unterschiedliche Musikstile und Ermittlung der sich daraus ergebenden therapeutischen Möglichkeiten.
- Klinische Forschung im Bereich der Kardiologie und Notfallmedizin mit besonderem Schwerpunkt auf die frühe innerklinische Behandlung von Patienten nach außerklinischem Herzstillstand
- Erarbeitung und Analyse von Scores zur Beurteilung des individuellen Risikos und Nutzens in der interventionellen Kardiologie und insbesondere bei Patienten mit Herzschrittmachern und Defibrillatoren sowie kardialer Resynchronisationstherapie (CRT).

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Einfluss von klassischer Musik, Pop, Rock und Lärm auf das kardiovaskuläre System.
- Korrelation verschiedener Parameter einer Blutgasanalyse mit der Mortalität von Patienten nach außerklinischer Reanimation.
- Lebensqualität und posttraumatische Belastungsstörung nach außerklinischer Reanimation.
- Transport invasiv beatmeter Patienten zur apparativen Diagnostik.
- Haarcortisolwerterhöhung bei Patienten nach außerklinischer Reanimation und anderen akut kardiovaskulären Erkrankungen.
- Bedeutung des Crusade- und HAS-BLED Scores zur Abschätzung des Blutungsrisikos bei Herzschrittmacher- und Defibrillator-Operationen.
- Relevanz der Qualitätsindikatoren der QSmed im Bereich der Herzschrittmacher- und ICD-Therapie.
- Myokardialer Vitalitätsnachweis mittels EKG-Score vor möglicher Koronarintervention – ist dies möglich?
- EKG-Score nach Erstdiagnose einer eingeschränkten linksventrikulären Pumpfunktion deren weitere Entwicklung nach 40 Tagen prognostiziert werden

### ZUSAMMENFASSUNG:

- Das kardiovaskuläre System unterliegt einer sympathischen und parasympathischen Beeinflussung. In dieser Arbeitsgruppe wird untersucht, ob die Beeinflussung von Sympathikus und Parasympathikus durch unterschiedliche Musikstile zu objektiv messbaren Veränderungen bei Blutdruck, Herzfrequenz oder Blutcortisolspiegel führt.
- Anhand einer retrospektiv geführten Datenbank werden klinische Aspekte der frühen innerklinischen Therapie von Patienten nach außerklinischem Herzstillstand untersucht. Nach Entlassung aus dem Krankenhaus werden die Patienten nachverfolgt, um die Lebensqualität zu erfassen und es erfolgt eine prospektive Bestimmung der Haarcortisolwerte bei Patienten nach außerklinischer Reanimation, Herzinfarkt und Patienten mit der Erstdiagnose von Vorhofflimmern.
- Anhand von Risikoscores eine Risikoabschätzung vor invasiven Maßnahmen vorzunehmen, bekommt einen immer größeren Stellenwert. Scoringssysteme dienen zusätzlich dazu, das Ausmaß eines Benefits vorherzusagen. So kann anhand noninvasiver Untersuchungsergebnisse ein Nutzen- Risikoprofil für invasive Maßnahmen erstellt, und eine individuelle Therapieplanung erreicht werden.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine

## MEDIZINISCHE KLINIK III, HÄMATOLOGIE / ONKOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Dirk Strumberg

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Grundlagenforschung: „Potentielle Bedeutung von humanen Endoretroviren (HERV) für die Chemoresistenz von Karzinomen“
- Methoden: Immunhistochemie (IHC), Immunzytochemie (ICC), Real Time PCR (5 Färbung simultan), FAC-Analyse (14 Kanäle), Mikroinjektion, 4D-Elektroporation, Zellzeitaufnahme. 2D-Proteomics, Westernblot, HPLC, Ablation von Genen mittels CRISPR/Cas9 System
- Klinische Forschung im Rahmen von Phase I-III Studien
- Geriatriisch-onkologische Versorgungsforschung im Rahmen einer multizentrischen Studie: GOLiATH (Geriatriische Onkologie – Lebensqualität durch individuelle Anpassung von Therapiekonzepten)

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Untersuchungen zur Expression von humanen Endoretroviren in Tumoren und Seren von Patienten mit kolorektalem Karzinom (laufendes FORUM-Projekt)
- Antrag auf Forschungsförderung bei der Deutschen Krebshilfe: „Untersuchungen zur Expression von humanen endogenen Retroviren bei Neuroblastomen und Ganglioneuroblastomen“
- Antrag auf Forschungsförderung bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft: „Untersuchungen mit Chemotherapie-induzierten, atypischen Tumorzellpopulationen, die phänotypische und biologische Stammzeleigenschaften aufweisen“
- Untersuchungen zu innovativen, immuntherapeutischen Angriffspunkten („Targets“) gegen Membranproteine von humanen, endogenen Retroviren (HERVs) bei Ovarialkarzinomen

### ZUSAMMENFASSUNG:

- Etwa 8% des humanen Genoms besteht aus genetischen Elementen, die eine Sequenzhomologie zu Retroviren aufweisen und als humane endogene Retroviren (HERV) bezeichnet werden. Infolge der langen Persistenz innerhalb des Genoms ohne Selektionsdruck wurden die meisten HERV-Gene funktionell inaktiv durch Mutationen oder epigenetische Veränderungen. Bestimmte HERV sind in der Evolution in das Genom domestiziert worden und haben, wie z. B. Syncytin-1 und -2 für Zellfusion und Ausbildung von Synzytiotrophoblasten im Rahmen der plazentaren Entwicklung eine essentielle Bedeutung erlangt. In zunehmendem Maße werden HERVs auch mit Tumorentstehung und -Therapieverlauf in Verbindung gebracht. Unter diesen Umständen können dabei HERV-Envelope Proteine in die Zellmembran integriert werden und haben dann die Eigenschaften eines Antigens mit anschließender Auslösung einer Immunantwort. Somit bieten HERVs potentiell einen spezifischen, attraktiven Ansatz für immunmodulatorische Therapieverfahren.
- Unsere Arbeitsgruppe konnte beispielsweise nachweisen, dass HERV-env Proteine wie Syncytin 1 / 2 sowohl in die Zellmembran als in die mitochondriale Membran integriert werden und für einen direkten Austausch freier Mitochondrien innerhalb von Tumorzellen verantwortlich ist. Diese Feststellung ist potentiell ein Ansatz für eine gegen Mitochondrien gerichtete „targeted“ Therapie zur Überwindung von Chemoresistenz.



- Wir bieten unseren Patienten zahlreiche hämatologische und onkologische Therapiestudien an, meist mit neuen, innovativen Substanzen. Dazu steht eine eigene Studienambulanz zur Verfügung, kombiniert mit einem Studienmanagement.
- Bei der Studie GOLiATH handelt es sich um eine von Land NRW geförderte randomisierte, multizentrische Versorgungsstudie zur Studienfrage: „Kann die Lebensqualität durch den Einsatz von Lotsinnen und Lotsen bei geriatrisch-onkologischen Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie verbessert werden?“ Ziel und Absicht der Studie ist die Konzipierung eines individuellen und maßgeschneiderten Versorgungskonzepts durch ein effektives Case-Management.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- NRW/ EU: GOLiATH

## KLINIK FÜR DIAGNOSTISCHE U. INTERVENTIONELLE RADIOLOGIE U. NUKLEARMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Dieter Liermann

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Das Institut umfasst sämtliche gängigen modernen Verfahren auf dem Gebiet der Radiologie und Nuklearmedizin zur Darstellung von morphologischen Strukturen und Funktionen des menschlichen Körpers insbesondere deren pathologischen Veränderungen und Abbildungen. Als Methoden werden der Ultraschall die Magnetresonanztomographie die Röntgenstrahlen als auch die radioaktive Strahlenemissionen und deren Messung offener Radionuklidegenutzt.

Gegenstand der Forschung sind die unterschiedlichen Techniken und deren Anwendungen selbst als auch der Nachweis von Veränderungen vor und unter der medizinischen Therapie.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Blood Oxygen-Level-Dependent (BOLD)-MRT in der Diagnostik von Nierenerkrankungen (in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik I) Verantwortliche/Mitwirkende: Prof. Liermann, Prof. Westhoff, Dr. Bauer, Herr Wald
- BOLD II - operierte Patienten  
Verantwortliche/Mitwirkende: Prof. Liermann, Prof. Westhoff, Prof. Noldus, Herr Wald
- Untersuchung der vaskulären und renalen Deposition organischer und anorganischer Verbindungen unter Nutzung computertomografischer Spectral Bildgebung (in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik I)  
Verantwortliche/Mitwirkende: Prof. Liermann, Prof. Westhoff, Herr Wald
- Digitalisierung und MR-Untersuchung menschlicher Embryonen und Feten der Hinrichsen-Sammlung (in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Anatomie und Molekulare Embryologie, Institut für Anatomie der Ruhr-Universität Bochum)  
Verantwortliche/Mitwirkende: Prof. Brand-Saberi, Prof. Liermann, Herr Wald
- Knochenläsionen im Spectral CT – Projekt mit Universität Köln Verantwortliche/Mitwirkende: Prof. Liermann, Prof. Maintz, PD Rütten, Herr Waldl
- MRT - Geriatrie – Radiologie Messung des Oberschenkellumfangs zur Prädiktion der Atrophie  
Verantwortliche/Mitwirkende: Prof. Wirth, Prof. Liermann
- DEXA Osis Geriatrie Innere M 1 Orthopädie Radiologie Verantwortliche/Mitwirkende: Prof. Wirth, Prof. Westhoff, Prof. Godolias, Prof. Liermann
- CT: Onkologie Spectral-CT von Organen unter Chemotherapie Verantwortliche/Mitwirkende: Herr Kutscherenko, Prof. Liermann, Prof. Strumberg
- Spectral CT: Stents in Gefäßen  
Verantwortliche/Mitwirkende: Prof. Kirchner, Dr. Park Prof. Liermann
- MRT: Niereninsuffizienzdiagnostik  
Verantwortliche/Mitwirkende: Dr. Park, Prof. Kirchner, Prof. Liermann
- Spektral CT im Vergleich zur Nuklearmedizinischen Diagnostik  
Verantwortliche/Mitwirkende: Frau Schnatmann, Dr. Kotzianka, Dr. Park, Prof. Kirchner, Prof. Liermann
- Spektral CT und Rheumatologie  
Verantwortliche/Mitwirkende: Frau Schnatmann, Dr. Baraliakos, Prof. Braun, Prof. Liermann
- Spektral CT / Rheumatologie Radiologie MH Herne / Klinikum Minden  
Verantwortliche/Mitwirkende: Dr. Liermann Prof. Reinbold

- MRT 3.0 und Ultraschallgesteuerte Fusionsbiopsie Verantwortliche/ Mitwirkende PD Dr. Brock , Herrn Wald
- Spektral CT und Plasmaanwendung an unterschiedlichen Organsystemen Verantwortliche, Mitwirkende : Prof. Awakowic , Prof. Liermann

#### **ZUSAMMENFASSUNG:**

Im Bereich der Computertomographie wird ein Spektral CT mit einer Strahlenquelle (rotierende Röhre) aber zwei Detektorenkränzen ( übereinander angelegten Schichten) - I-Quon CT 128 Zeilen-) untersucht um Auswirkungen auf Abbildungseigenschaften, Einsparungen von Strahlendosis Kontrastmittelverbrauch Untersuchungsgeschwindigkeit und Analyse von Strahlenspektren zu erreichen. Als Fernziel wird die Gewebetypisierung mit allen daraus resultierenden Konsequenzen und Anwendungen angestrebt.

Eine Ersetzung anderer Nachweisverfahren z. B. auf dem Bereich der Nuklearmedizin wird erforscht.

Die Magnetresonanztomographie mittels eines 3.0 Tesla Tomographen und der Einfluss auf funktionelle Analyse und strukturelle Bildgebung stellt ein weiteres Aufgabenfeld dar.

Der Einsatz neuer Nuklide und deren Einbindung in applizierbare Substanzen eröffnet auch im Bereich der Anwendung von Spect – CT neue Untersuchungsfelder z. B. im onkologischen Bereich.

Die interdisziplinäre Zusammenarbeit unterschiedlicher medizinischer Disziplinen wird in der gemeinsamen Bearbeitung in konkreten Forschungsprojekten und Ansätzen dokumentiert.

Hierbei werden auch Felder der Zusammenarbeit angestrebt die Fachübergreifend zwischen Radiologie Spektral CT ( Medizin ) und Plasmaforschung (Elektrotechnik) angesiedelt sind.

#### **EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

zzt. keine

## KLINIK FÜR STRAHLENTHERAPIE UND RADIO-ONKOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Irenäus A. Adamietz

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Strahlenbiologie. Klinische und experimentelle Forschung in der Strahlenphysik und Strahlentherapie von gutartigen und bösartigen Erkrankungen.

Die Therapieschemata sowie Zielvolumina werden durch Fusion mit ergänzender Bildgebung wie MRT oder PET-CT optimiert. Hierzu laufen Studien zu Behandlung der HNO Tumoren, Glioblastome, Mammakarzinom, Ösophaguskarzinom, Pankreaskarzinom und Analkanalkarzinom sowie Rektumkarzinom. Darüber hinaus werden Studien zur Akutnebenwirkungen und Spätfolgen der Bestrahlung durchgeführt. Im Fokus stehen auch Untersuchungen zum Einfluss der Systematik der Bestrahlung auf das Ergebnis der Behandlung bei gutartigen Erkrankungen.

Die experimentellen Arbeiten werden überwiegend an kultivierten Zellen durchgeführt. Der Fokus liegt auf der Analyse von Veränderungen der Motilität und Adhäsion der Tumorzellen nach Bestrahlung. Durch Videographie wird die Motilität lebender Zellen untersucht, sowie im Modell die Adhäsion von Tumorzellen an das Endothel beobachtet. Weitere Methoden sind qRT-PCR, Western Blot, Immunfluoreszenz, ELISA, sowie gentechnologische S1-Arbeiten.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Einfluss der bestrahlten Lungenvolumina auf die Morbidität unter Radiotherapie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom
- Effekt der Größe des bestrahlten Volumens auf die Ergebnisse der Strahlentherapie beim Pankreaskarzinom
- Einfluss der Bestrahlungszyklen auf die Wirksamkeit der Bestrahlung bei gutartigen Erkrankungen
- Knochenmarkbelastung unter Radiotherapie
- Risk of Radiation-Induced Malignancy With Heterotopic Ossification Prophylaxis: A Case Control Analysis
- Änderungen in Motilität und Proliferation bei Brustkrebs-Progenitorzellen durch Ionophore
- Adhäsion an das Gefäßepithel und Extravasation von Tumorzellen nach Bestrahlung
- Einfluss von Bestrahlung auf Konzentration und Wirkung bioaktiver Lipide in Tumorzellen
- Erhöhte Motilität von kultivierten Glioblastomzellen nach Bestrahlung mit niederen Strahlendosen
- Dosimetrische Bestimmung der Dosismodifikation durch Zahnersatzmaterialien unter Therapie der Kopf-Hals-Tumoren.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Studien zur Dosisescalation in Tumorgewebe und gleichzeitiger Reduzierung der Dosisbelastung von Risikoorganen durch Verwendung moderner Strahlentechnik

Evaluation von akuten Nebenwirkungen und Spätfolgen ionisierender Strahlung

Untersuchungen des standardisierten Langzeitvorgehens bei Bestrahlung gutartiger Erkrankungen zur Verbesserung der Ergebnisse und Reduktion der Strahlenbelastung

Erforschung der Motilität und der Adhäsion der Tumorstammzellen nach Einwirkung ionisierender Strahlung.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

Von der Volkswagen-Stiftung gefördertes Projekt mit beteiligten Zentren der Ruhr-Universität Bochum (Medizin und Biochemie) sowie der Universitäten Leipzig, Würzburg und Ulm: "Functionalized Nanodiamonds for Biomedical Research and Therapy".

## KLINIK FÜR UROLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Joachim Noldus

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Urologische Onkologie, Nephrolithiasis, Lebensqualitätsanalysen

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Versorgungsforschung
- Registerstudien
- retro- und prospektive klinische Studien

### ZUSAMMENFASSUNG:

Studie zur Erfassung des RENAL und PADUA Score bei der Nierenteilresektion

- Studie zur Schnellschnittdiagnostik bei der radikalen Prostatektomie
- FAST II-Studie zur Untersuchung der Lebensqualität nach Ureterorenoskopie
- Studien zu verschiedenen Fragestellungen bei der radikalen Zystektomie beim Blasenkrebs (z.T. in Kooperation in nationalem Konsortium)
- Studie zur Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie
- Histogramm Studie zur Detektion des Prostatakarzinoms
- MRT/Ultraschallfusion Studie zur Verbesserung der Detektion des Prostatakarzinoms
- Retrospektive Studie zur Erfassung der Komplikationen nach Anlage Ileum-Conduit
- REVEAL Studie zur Untersuchung der Sensivität und Spezifität des PSMA/PET-CT bei Patienten mit biochemischen Rezidiv durch pelvine lymphogene Metastasierung nach radikaler Prostatektomie

Studien in Kooperation mit anderen Kliniken und Instituten/Studien der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie (AUO):

- TITAN Studie zum metastasierten Urothelkarzinom
- Intravenöse Volumentherapie und Patient blood Management bei operativen Eingriffen mit Blutungsrisiko (primärer Investigator Klinik für Anästhesiologie MHH)
- URO-FOLLOW: Markerdetektion beim oberflächlichen Urothelkarzinom (zusammen mit: IPA Bochum, Uni Rostock, Erlangen, Tübingen; Fördersumme 2 Mio Euro DGUV)
- PRIAS Studie; internationale web-basierte Studie zur Aktiven Überwachung beim low risk Prostatakarzinom
- G-RAMPP Studie: Multizentrische prospektive randomisierte Studie zur Evaluierung des Effektes der medikamentösen Standardtherapie mit oder ohne radikale Prostatektomie bei Patienten mit einem begrenzt ossär metastasierten Prostatakarzinom

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Department of Urology, Harvard Medical School, Boston, USA

## KLINIK FÜR HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE, KOPF- UND HALSCHIRURGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Stefan Dazert

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Grundlagenwissenschaftliche Untersuchungen zu Hörentwicklung, Hörerhalt und Hörregeneration im Tiermodell: Zellkulturuntersuchungen an auditorischen Neuronen, Immunhistochemie, k.o.-Tiermodelle, Interaktionen auditorischer Neurone mit implantierbaren Hörsystemen, Stammzellgewinnung und Differenzierung in auditorische Neurone und Gliazellen.

Klinische Forschung zu Kommunikationsstörungen: Entwicklung, Implementation und Evaluation von Screening-Programmen, u. a. eines Screenings auf kongenitale CMV-Infektionen; Untersuchung von Sprach- und Hörprozessen in der funktionellen Bildgebung und mit elektrophysiologischen und behavioralen Methoden, Entwicklung von AWMF-Leitlinien Redeflussstörung (S3) und Sprachentwicklungsstörungen (S2).

Klinische Forschung zur Evaluation der Ergebnisse nach Mittelohroperationen, Nasennebenhöhlenoperationen sowie der Implantation von Hörsystemen und der nachfolgenden Rehabilitation.

Lebensqualitätsstudien zu oben genannten Themen sowie nach Behandlung bösartiger Neubildungen im HNO-Bereich.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE

- Global Survey on Newborn and Infant Hearing Screening (Arbeit für WHO)
- Prävalenzbestimmung und Management neonataler Cytomegalovirus-Infektionen und Entwicklung eines Identifikations-, Follow-up- und Interventionsprogramms für assoziierte Hör- und weitere Störungen (Kooperationsprojekt mit Hamad Medical Corporation, Qatar)
- Bewertung auditiver Verarbeitungs- und Wahrnehmungsleistungen von Kindern mit dem Bochumer Auditiven und Sprachdiskriminationstest (z. B. bei Lese-Rechtschreibstörungen)
- Kognitive Funktion bei älteren Patienten mit hochgradigen Hörstörungen
- Cochlea-Implantation bei einseitig Schwerhörigen Erwachsenen und Kindern sowie Tele-Rehabilitation
- Entwicklung eines webbasierten Lernportals für Menschen mit einer beginnenden Schwerhörigkeit bis hin zu CI-Trägern um eine individualisierte und alltagsnahe Hör- und Sprachrehabilitation zu ermöglichen
- Protektion und Regeneration auditorischer Neurone und neuronaler Vorläuferzellen
- Charakterisierung verschiedener Stammzellpopulationen aus der menschlicher Riechschleimhaut als Voraussetzung einer möglichen klinischen Anwendung

### ZUSAMMENFASSUNG:

Insbesondere in den ersten Lebensjahren ist das Hören das dominierende Sinnesorgan des Menschen. Kommunikationsstörungen wie Hör-, Stimm-, Sprech- und Sprachstörungen oder Krankheiten, die solche bewirken, wie kongenitale Cytomegalovirus (CMV)-Infektionen, stellen eine erhebliche Barriere für die Lebensentfaltung von Menschen dar und beeinträchtigen langfristig die sozio-emotionale, schulische und berufliche Entwicklung.

Wir arbeiten an der frühen Erfassung und evidenzbasierten Behandlung solcher Störungsbilder. Die anschließend aufgeführten Projekte zu dieser Thematik zielen auf eine verbesserte Diagnostik und Versorgung von schwerhörigen und tauben Patienten. In WHO-assoziierten Projekten arbeiten wir an der weltweiten Erfassung von Prävalenzen von Hörstörungen und Methoden ihrer Identifikation, Prävention und frühen Behandlung.

Gegenwärtig erheben wir die Prävalenz kongenitaler CMV-Infektionen, ihren langfristigen Verlauf und die Sinnhaftigkeit und Machbarkeit eines Neugeborenen-Screenings auf kongenitale CMV-Infektionen sowie präventiver und therapeutischer Maßnahmen. Wir entwickeln und evaluieren neue Rehabilitationsmethoden von schwer hörgestörten Kindern und Erwachsenen, die mit Cochlea-Implantaten versorgt worden sind, z. B. mit einem Singstimmtraining und teletherapeutischen Methoden, und evaluieren diese u. a. die Auswirkungen von Hörstörungen auf kognitive Funktionen.

Nicht alle hochgradig schwerhörigen Patienten mit einem Cochlea Implantat (CI, „Innenohrprothese“), profitieren gleichermaßen gut. Ursachen hierfür können unter anderem im Untergang auditorischer Neurone liegen, die akustische Informationen an zentrale Hörareale weiterleiten. Hier versuchen wir in grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten durch den in vitro-Einsatz geeigneter Wachstumsfaktoren, neuroprotektiver Substanzen oder die Verwendung von neuronalen Vorläufer- und Stammzelle eine Verbesserung der sogenannten bioelektrischen Schnittstellen zu erzielen.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Expertenkonsortium zur Identifikation, langzeitigen Nachverfolgung und Behandlung kongenitaler CMV-Infektionen mit pädaudiologischer (Prof. K. Neumann, Univ. Bochum, Dr. Khalid Shahada, Hamad Medical Corporation, Doha, Qatar), virologischer (Prof. K. Überla, Univ. Erlangen), neonatologischer (Dr. N. Teig, Univ. Bochum, Dr. D. Michna, Elisabeth-Krankenhaus Essen), gynäkologisch-geburtshilflicher (PD Dr. P. Kern, Univ. Bochum, Prof. S. Niesert, Elisabeth-Krankenhaus Essen), neuropädiatrischer (Prof. T. Lücke, Univ. Bochum), HNO-ärztlicher (Prof. S. Dazert, PD Dr. S. Volkenstein) und epidemiologischer (Prof. H.-J. Trampisch)Expertise

Verbundprojekt Train2Hear zusammen mit der Hochschule für Gesundheit Bochum sowie der Q2WEB GmbH und der Kampmann Hörsysteme GmbH (EFRE-Förderung)

Wissenschaftliche Kooperationen und gemeinsame Forschungsanträge mit der Hochschule für Gesundheit, Bochum, mit der Arbeitsgruppen von Prof. A. Faissner, Lehrstuhl für Zellmorphologie und molekulare Neurobiologie, Univ. Bochum, Prof. T. Moser, Institut für auditorische Neurowissenschaften, Univ. Göttingen, Prof. R. Gold, Lehrstuhl für Neurologie, Univ. Bochum, Prof. T.A. Schildhauer, Univ. Bochum, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bochum, Prof. A.F. Ryan, University of San Diego, CA, USA, sowie Prof. S. Heller, Stanford University, CA, USA, u. a.



## KLINIK FÜR ANÄSTHESIE, INTENSIV- UND NOTFALLMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med Bernd Bachmann-Mennenga

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit im Institut ist die Durchführung klinischer Studien im Bereich der klinischen Anästhesie und Notfallmedizin. In diesem Zusammenhang führen wir eigene, monozen- trische Studien durch, beteiligen uns jedoch auch als Studienzentrum an großen multizentrischen For- schungsprojekten (siehe aktuelle Themen / Projekte).

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- MAP-OWL – Molekulargenetische Abklärung des plötzlichen oder überlebten Herz-Kreislauf-Todes notfallmedizinischer Fälle unter 50 Jahren
- Intravaskuläres versus konventionelles Wärmemanagement bei pankreaschirurgischen Eingriffen: eine monozen- trische, prospektive, randomisierte, einfach verblindete Studie
- Teilnahme als Studienzentrum
  - Peri-interventional Outcome Study in the ELDERLY (POSE). A prospective, multi-centre cohort ob- servational study.
  - Prospective, Controlled, Double-Blind, Randomized Multicentric Study On The Efficacy And Safety Of An Early Target Controlled Plasma Volume Replacement Therapy With A Ba- lanced Gelatine Solution vs A Balanced Electrolyte Solution In Patients With Severe Sepsis
  - Hypotens – Therapie einer intraoperativen Hypotension mit Theodrenalin / Cafedrin versus Ephedrin: eine multizentrische, prospektive, cluster-randomisierte, nicht-interventionelle Studie

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Teilnahme an den o. a. multizentrischen Studien und die Durchführung der eigenen monozen- trischen Studien stehen in Zusammenhang mit mehreren laufenden Promotionsverfahren verschiedener Mitarbei- ter des Instituts.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Im Rahmen der Hypotens-Studie besteht eine Zusammenarbeit mit der Universität Marburg, die die Gesamtstudienleitung dieses Projektes innehat.
- Ferner besteht für die molekulargenetische Studie „MAP-OWL“ eine enge Kooperation mit dem Erich und Hanna Klessmann Institut für Kardiogenetik von Professor Dr. H. Milting im Herz- und Diabeteszen- trum Bad Oeynhausen.

## KLINIK FÜR AUGENHEILKUNDE

**LEITUNG:** PD Dr. med Hans-Joachim Hettlich

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Untersuchungen am kornealen Nervenplexus zur Erfassung der diabetischen und anderer peripherer Polyneuropathie-Formen mit Hilfe der kornealen konfokalen Mikroskopie (CCM)

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Korneale konfokale Mikroskopie (CCM) des subbasalen Hornhaut-Nervenplexus bei Patienten mit früher diabetischer Polyneuropathie
- Studie E-2015-1
- (Augenbelegklinik am JWK / Diabetesklinik am HDZ)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Durch die Kombination eines konfokalen Laser-Topographen (HRT III, Heidelberg Engineering, Heidelberg) mit dem Rostocker Cornea Modul (RCM) ist eine hochauflösende Darstellung des subbasalen Hornhaut-Nervenplexus möglich. Diese Methode erlaubt neben der Dichte der Nervenfasern auch die Art der Verzweigung und andere Parameter des Nervenplexus mit Hilfe einer entsprechenden Bildverarbeitungs-Software auszuwerten. Es wurden bisher 30 Kontroll-Probanden und je 30 Diabetiker (Typ 2) ohne und mit beginnender diabetischer Polyneuropathie (NSS 3-4, NDS 3-5) eingeschlossen. Die Auswertung der Ergebnisse wird in Kürze abgeschlossen sein. Zurzeit wird eine Folgestudie für eine andere periphere Polyneuropathie-Form geplant.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Die Arbeitsgruppe besteht bisher aus Mitarbeitern der Augenklinik am Johannes Wesling Klinikum Minden, der Diabetesklinik des Herz und Diabeteszentrums NRW Bad Oeynhausen und der Universitätsaugenklinik Rostock.

Als Studien-Sponsor fungierte die Firma Heidelberg Engineering, Heidelberg.

## KLINIK FÜR DERMATOLOGIE, VENEROLOGIE, ALLERGOLOGIE UND PHLEBOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Rudolf Stadler

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Dermatoonkologie und Genodermatosen, Morbus Darier, Laserdissektion des Tumormaterials, Sequenzierung, NGS, ddPCR

Die zur Anwendung kommenden Technologien sind next generation sequencing, insbesondere high-through-put PCR, zudem high-through-put-T-Zell-Rezeptor CDR3-Region sequencing zur Identifizierung von T-Zell-Klonen. Hierzu erforderlich ist die DNA von kryopräservierter Hautbiopsien mit nachfolgender Immunsequenzierung. Die isolierte DNA wird mittels einer next generation sequencing Analyse unterzogen.

Für die Analyse der Genoinformationen bietet sich neben der klassischen Sanger (Applied Biosystems)-Technologie heutzutage die Illumina-Sequenzieretechnik an. Mit Hilfe der Sequenzierautomaten und eine Reihe von speziellen Biochemikalien-Kits können einzelne Kandidatengene (Sanger-Sequenzierung), viele Kandidatengene (panels), das vollständige Exom (Gesamtheit aller kodierenden Genbereiche) oder sogar das Genom eines Patienten oder eines Tumors bestimmt werden. Die aus dem Gewebe isolierte DNA wird entweder dazu benutzt, mittels Hybridisierungsverfahren bestimmte Genbereiche bzw. das gesamte Exom anzureichern oder gleich mittels PCR und Primersets ausgewählte krankheitsrelevante Gene zu amplifizieren. Sequenzierfirmen haben dazu bereits disease panels konstruiert, die viele bekannte, krankheitsrelevante Gene umfassen. Isolierte DNA oder Amplikons werden anschließend zu Sequenzierbibliotheken verarbeitet und mit einer vorher kalkulierten Redundanz sequenziert. Anschließend werden die erhaltenen Sequenzdaten auf dem humanen Referenzgenom kartiert und Mutationen (SNPs= single nucleotide polymorphism) in solchen Regionen bestimmt, die eine genügend hohe Abdeckung aufweisen. Diese SNPs können dann mit Mutationsdatenbanken oder selbst erstellten Daten verglichen werden. Auch Kopienzahlmutationen werden so auffällig.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Die genetischen Alterationen in den unterschiedlichen Entwicklungsstadien der kutanen T-Zelle sind sowohl für die aufgeführten Gene, als auch für die betroffenen Signaltransduktionswege nicht bekannt.

#### Dissertationsarbeiten unter der Leitung von Prof. Stadler und Dr. René Stranzenbach:

- Untersuchung eines neuen Markerpanels zur Bestimmung der Blutbeteiligung bei Patienten mit Mycosis fungoides (und Sézary-Syndroms), Frau Annette Bielefeld
- Identifizierung von krankheitsrelevanten Genvarianten bei Patienten mit Dyskeratosis follicularis Darier mittels Next-Generation-Sequenzierung, Herr Christoph Ulbrich
- Bestimmung der Variabilität von „copy number variations“ (CNVs) spezifischer Gene in Plaque- und Tumor-Proben unterschiedlicher Patienten mit CTCL Subtyp MF, Frau Hanna Hansen
- Monozentrische, retrospektive Studie zum Ansprechen von IFN-Alpha bei Patienten mit malignen Melanom Stadium IIC (pT4b) im Vergleich zu Patienten im Stadium IIB (nur pT4a), Frau Janina Praxenthaler
- Stellenwert der PET/CT-Diagnostik für das Therapieansprechen von BRAF-Inhibitoren (ggf. in Kombination mit MEK) bei B-RAF positiven Patienten, Herr Matthias Tourbier
- Retrospektive monozentrische Auswertung der Langzeitüberleber bei Melanom Stadium IV, Herr Vlasios Eleftheriadis
- MTX-topische – proof of concept, Herr René Stranzenbach

- MF-Metho TREX-P'rojekt: POC K34/18-ZKSD: Halbseitenvergleich der topischen Therapie mit Methotrexat (0,5 % in Basiscreme DAC) und einem Klasse III Glukokortikoid bei Patienten mit Mycosis fungoides IIT, Rene Stranzenbach
- Incidence of cutaneous T-cell-lymphoma in Germany, Konzept in Planung
- Vergleich der Effektivität von Caelys gegenüber Gemcitabin bei Patienten mit Mycosis fungoides, Konzept in Planung

#### ZUSAMMENFASSUNG:

Die arthroskopische Gewebeentnahme zur mikrobiologischen und histologischen Bewertung hat eine In dem vorliegenden Forschungsprojekt sollen zehn Proben früher kutaner T-Zell-Infiltrate mit 10 Proben bei fortgeschrittenen T-Zell-Lymphomen verglichen werden, da beide Stadien in einem Patienten vorkommen können, ist auch ein intraindividuelle Vergleich angestrebt. Die zur Anwendung kommenden Technologien sind next generation sequencing, insbesondere high-through-put PCR, zudem high-through-put-T-Zell-Rezeptor CDR3-Region sequencing zur Identifizierung von T-Zell-Klonen. Hierzu erforderlich ist die DNA von kryopräservierter Hautbiopsien mit nachfolgender Immunsequenzierung. Die isolierte DNA wird mittels einer next generation sequencing Analyse unterzogen.

#### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Kooperation mit dem CeBiTeC Bielefeld
- HDZ (Herz- und Diabetes Zentrum Bad Oeynhausen)

## KLINIK FÜR GYNÄKOLOGIE UND GEBURTSHILFE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Ulrich Cirkel

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Geburtshilfe: Epidemiologische Betrachtung und Auswertung eines großen Patientinnenkollektivs eines Maximalversorgers
- Thromophilie in Gynäkologie und Geburtshilfe: Epidemiologie und laboranalytische Verfahren in enger Kooperation mit dem Herz- und Diabeteszentrum NRW, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin
- Klinik und Pathophysiologie von Endometriose und Uterus myomatosus; Kooperation mit dem Zelllabor der Universitätsfrauenklinik Münster im Aufbau (eigene Vorarbeiten: u. a. DFG-gefördertes Projekt auf diesem Arbeitsgebiet)
- Mitarbeit in der Arbeitsgemeinschaft gynäkologische Onkologie (AGO) – Studiengruppe Ovar
- Das Mamma-Carcinom und seine Vorstufen – gibt es spezifische metabolische Veränderungen; Massenspektrometrie Imaging (MSI), in enger Kooperation mit dem Projektleiter Prof. Kellner (Institut für Pathologie am JWK Minden)

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Retrospektive Analyse der Therapieergebnisse von Patientinnen mit Frühgeburtsbestrebungen, Aktuell abgeschlossene Promotionsarbeit
- Effekt des schwangerschaftsinduzierten Diabetes mellitus (GDM) auf die Entwicklung von Mutter und Kind in graviditate; eine retrospektive und prospektive Analyse
- Rationale für die deutlich gestiegene Sectiorate in deutschen Kliniken – unter besonderer Beachtung des Landes NRW; Aufbau einer Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Ärztekammer Westfalen-Lippe (ÄKWL), Arbeitsgruppe Qualitätssicherung
- Schwangerschaft und Gerinnung; Vorsitz und Vortrag im Rahmen des ersten Symposiums der Sektion Hämostaseologie der DGKL und des 5. Nordwestdeutschen Hämostaseologischen Symposiums (23.11./24.11.2018, HDZ NRW Bad Oeynhausen)
- Promotionsarbeit mit dem Thema: Endometrioseassoziierte Malignome – eine retrospektive Analyse an der Universitätsfrauenklinik Minden; aufbauend auf der aktuellen S2K-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie der Endometriose

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Universitätsfrauenklinik Minden ist eine Klinik der überregionalen medizinischen Spitzenversorgung (etabliertes Brustzentrum des Landes NRW; Erfüllung der Vorgaben eines gynäkologisch-onkologischen Zentrums; etabliertes Pränatal-Zentrum des Level 1). Dadurch bedingt werden eine Vielzahl von Patientinnen/Patienten mit u. a. sehr komplexen benignen sowie malignen Krankheitsbildern klinisch versorgt. Hierdurch liegt der Schwerpunkt der Forschung zunächst auf epidemiologischen Untersuchungen gynäkologisch-geburtshilflicher Fragestellungen. Hieraus ergeben sich Kooperationen mit grundlagenwissenschaftlich orientierten Instituten und Laboratorien – wie dem speziellen Gerinnungslabor des HDZ NRW Bad Oeynhausen, dem Pathologischen Institut am JWK Minden, dem Zellkulturlabor der Universitätsfrauenklinik Münster. Diese Kooperationen sind im Aufbau und sollen in Zukunft weiter gestärkt werden.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Pathologisches Institut am JWK Minden (Leiter Prof. Dr. U. Kellner)
- Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin des Herz- und Diabeteszentrums NRW, UK RUB
- Forschungslabor der Universitätsfrauenklinik Münster

## KLINIK FÜR GERIATRIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Heinz-Jürgen Lakomek

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Strukturierte Delegation ärztlicher Tätigkeiten an rheumatologische Fachassistentinnen im Rahmen einer konzeptionsgeregelten Kooperation in 20 Zentren (rheumatologische Schwerpunktpraxen und Krankenhausambulanzen) in Nordrhein-Westfalen.
- Randomisierung zur Versorgung mit Delegation oder zur Standardversorgung (je 400 Personen); kombinierter primärer Endpunkt: Differenz der Krankheitsaktivität (gemessen mit dem Aktivitätsscore DAS28) zwischen Beginn und Ende des Evaluationszeitraumes sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ5D), Intention-to-treat-Auswertung; sekundäre Endpunkte: Funktionskapazität, Patientenzufriedenheit, Ressourcenverbrauch (Zeit und Leistungen).

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

StärkeR-Studie: **Strukturierte Delegation ärztlicher Leistungen im Rahmen konzeptionsgeregelter Kooperation in der Versorgung von Patienten mit entzündlichem Rheuma**

### ZUSAMMENFASSUNG:

Mit dem Projekt „Strukturierte Delegation ärztlicher Leistungen im Rahmen konzeptionsgeregelter Kooperation in der Versorgung von Patienten mit entzündlichem Rheuma“ soll die Zusammenarbeit verschiedener Berufsgruppen in der Rheumatologie effektiver und effizienter gestaltet werden, um die Versorgung der betroffenen Patienten zu verbessern. Zu dem geplanten Projekt gehören eine aktualisierte Patientenschulung, die Ermittlung von Begleiterkrankungen und Lebensstilberatung. Qualifizierte rheumatologische Fachassistentinnen und Fachassistenten (RFA) können diese Teile der Patientenbetreuung übernehmen. Das Vorhaben soll zeigen, dass RFA durch die standardisierte Erfassung von Krankheitsaktivität und Krankheitsfolgen die rheumatologisch fachärztliche Behandlung vorbereiten, effektiv unterstützen und partiell ersetzen können. Außerdem sollen die RFA den Patientinnen und Patienten als direkte Ansprechpartner zwischen den Untersuchungsterminen in der Praxis zur Verfügung stehen.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Rheumazentrum Ruhrgebiet (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Braun)
- Internistische und rheumatologische Praxis Gladbeck (Dr. med. Dietmar Krause)

## KLINIK FÜR HALS-NASEN-OHRENHEILKUNDE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Martin Schrader

### **ARBEITSFELD UND METHODEN:**

Aus historischen Gründen ist die klinische Forschung Schwerpunkt der Klinik. Hier steht die wissenschaftliche Auswertung neu entwickelter Behandlungsmethoden im Vordergrund.

Eine grundlagenwissenschaftliche Untersuchung in Zusammenarbeit mit Priv. Doz. Dr. Dr. M. Scheer, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universitätsklinikum Johannes Wesling, befasst sich mit dem Nachweis flüchtiger organischer Verbindungen (sog. volatile organic compounds; VOCs) in der Atemluft des Patienten zur Früherkennung des Pharynx-/Larynxkarzinoms.

### **AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:**

Atemprobengewinnung mit Kollektor-System und VOC Analyse mit Gaschromatographie gekoppelt mit einem Massenspektrometer

### **ZUSAMMENFASSUNG:**

Die wissenschaftliche Auswertung der Therapieergebnisse ermöglicht eine korrekte Bewertung der verschiedenen Verfahren und gibt damit dem Patienten die Möglichkeit die bestmögliche Therapie zu erhalten; aktuell u. a. prospektive Studie zur Hypoglossusstimulation bei OSAS

Der Nachweis flüchtiger Verbindungen in der Atemluft soll helfen Malignome im Kopf-/Halsbereich frühzeitig und ohne invasive Diagnostik zu ermöglichen.

### **EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- Wissenschaftliche Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. Dr. M. Scheer, Direktor der Klinik für Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie Minden
- Wissenschaftliche Kooperation mit Dr. Fox, Herz-Diabetes Zentrum Bad Oeynhausen



## KLINIK FÜR HÄMATOLOGIE, ONKOLOGIE, HÄMOSTASEOLOGIE UND PALLIATIVMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Martin Griebhammer

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Wissenschaftlicher Schwerpunkt der Klinik sind die chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Die Abteilung gehört nach den Kriterien der deutschen Studiengruppe MPN (GSG-MPN) zu den 11 sogenannten Centers of Excellence für diese Erkrankungsgruppe in Deutschland. Die Förderung der Abteilungsforschung erfolgte bisher durch die Jose-Carreras-Stiftung und das Kompetenznetz akute und chronische Leukämien. Der Abteilungsdirektor Professor Griebhammer ist Leiter der deutschen Studiengruppe MPN (GSG-MPN). Die Gruppe hat zur weiteren Förderung im April 2018 einen Verbundantrag beim BMBF eingereicht (Titel: „Target-MPN“, Koordinator: Prof. Dr. F. Heidel, Uni Jena). Im Rahmen des European Leukemia Network vertritt der Abteilungsleiter die Forschungsaktivitäten der MPN in Europa. Im Oktober 2014 erhielt er zusammen mit anderen Europäischen Experten von der European Hematology Association (EHA) den Aufruf die European Hematology Research Roadmap für MPN zu erstellen. Aktuell ist ein von der Firma Novartis mit 10 Millionen Euro unterstütztes Forschungsprojekt (Koordination über Universität Heidelberg/Mannheim: Prof. Dr. A. Reiter), das E-MPN (für European MPN Initiative), genehmigt und in der Realisierungsphase.

Neben zahlreichen klinischen Studien auf dem Gebiet sind weitere feste Schwerpunkte der Abteilung die molekulare Charakterisierung der MPN mittels NGS (next generation sequencing) und insbesondere die Untersuchung sogenannter triple negativen Fälle mittels whole genome sequencing.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Registerstudie und Biobanking der MPN im Rahmen der GSG-MPN (bisher 182 MPN Patienten aus Minden eingebracht - Kooperation Uni Ulm, Prof. Dr. K. Döhner und Uni Aachen, Prof. Dr. T. Brümmendorf).
- Investigator-initiated trials (IITs) der GSG-MPN: POMINC Studie (LKP: Prof. Dr. K. Döhner, Uni Ulm), Ruxo-Beat Studie (LKP: Prof. Dr. S. Koschmieder, Uni Aachen) und alloRuxo Studie (Prof. Dr. N. Kröger, UKE Hamburg).
- Charakterisierung „triple negativer MPN Fälle“ mittels whole genome sequencing (Kooperation Uni Bielefeld, Prof. Dr. J. Kalinowski, CeBiTec).
- Projekt „Pregnancy in MPN“ im Rahmen des E-MPN (Kooperationspartner: europaweit, alle Mitglieder des E-MPN).
- Projekt „Clinical course and prognosis of young MPN patients <25 years (Kooperationspartnerin; Prof. Dr. Claire Harrison, London).
- Projekt „Secondary Neoplasia in MPN“ (Kooperationspartner: Prof. Dr. T. Barbui, Bergamo).
- NGS bei MPN (bisher > 200 MPN Patienten charakterisiert, Kooperationspartner: Dr. M. Tiemann, HämatoPathologisches Institut Hamburg).
- Abteilungsleiter ist Hauptverfasser der deutschen Onkopedia Leitlinien 2018 der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) für die Myelofibrose und Koautor der europäischen MPN Leitlinien des European MPN Networks.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Themenschwerpunkte sind die klinische und molekulare Charakterisierung und die Therapieoptimierung der myeloproliferativen Neoplasien (MPN) im Rahmen von prospektiven und kontrollierten Studien. Da es sich bei den MPN um seltene Erkrankungen handelt ist eine Kooperation in Deutschland als Studiengruppe und übergeordnet auf europäischer Ebene im Rahmen der European MPN Working Group von zentraler Bedeutung.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN), Leiter: Prof. Dr. M.Griesshammer, Minden.
- Deutsches Kompetenznetzwerk „akute und chronische Leukämie (KNL)“, Leiter: Prof. Dr. R. Hehmann.
- E-MPN, als neu geschaffenes Konsortium mit eigenem Projektantrag, Leiter: Prof. Dr. A. Reiter, Mannheim.
- European MPN Working Group (Leiter: Prof. Dr. T.Barbui, Bergamo)
- Forschungsförderung OWL Uni Bielefeld/ Minden der RUB (Prof. Dr. J. Kalinowski, Bielefeld).

## KLINIK FÜR KINDERHEILKUNDE UND JUGENDMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med . Bernhard Erdlenbruch

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Seltene Erkrankungen
- Pharmakologie / Pharmakovigilanz (Cluster-randomisierte Studie mit 6 Sequenzen und gestufter Interventionenbeginn (Stepped-Wedge-Design).
- Hirntumoren / pädiatrische Onkologie

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Untersuchungen zur Prävalenz und Epidemiologie der Hypophosphatasie
- KidSafe: Implementierung und Evaluation einer neuen Versorgungsform
- Teilnahme an den entsprechenden Phase I/II-Studien, der AMG-Studien sowie der wissenschaftlichen Begleitprojekte der pädiatrischen Onkologie im Rahmen der Patientenversorgung

### ZUSAMMENFASSUNG:

- Die Ziele des Projektes Hypophosphatasie sind
  - a) die Identifikation geeigneter laborchemischer, klinischer und anamnestischer Parameter, die zukünftig zur Diagnosestellung dieser Verlaufsform herangezogen werden können und
  - b) die Erarbeitung eines Algorhythmus zur Erkennung von Patienten mit einer solchen latenten Hypophosphatasie.

Im Rahmen des Promotionsvorhabens soll außerdem die bisher angenommene Inzidenz und Prävalenz der HPP überprüft werden, da vermutet wird, dass die adulte Form und die Odontohypophosphatasie wesentlich häufiger sind, als bisher angenommen

Zur Identifikation mögliche weise erkrankter Personen ist ein dreistufiges vorgehen geplant:

1) Eine retrospektive Betrachtung der erhobenen AP-Konzentrationen von unter 18-jährigen Patientinnen und Patienten am Johannes Wesling Klinikum Minden im Hinblick auf auffällig niedrige Werte im Zeitraum 06/2008 bis 06/2018.

2) Eine Identifikation möglicher Risikopatienten in Zusammenarbeit mit den niedergelassenen zahnärztlichen Kolleginnen und Kollegen des Kreises Minden-Lübbecke aufgrund von Hypophosphatasie-assoziierten Zahnveränderungen im Zeitraum 06/2017 bis 06/2018.

3) Eine retrospektive Betrachtung der erhobenen AP-Konzentration von Patientinnen und Patienten der rheumatologischen Ambulanz am Universitätszentrum Innere Medizin des Johannes Wesling Klinikums Minden im Hinblick auf auffällig niedrige Werte im Zeitraum 01/2012 bis 12/2017.

### ■ Studie KidSafe:

Kinder sind bei der Versorgung mit Arzneimitteln im Hinblick auf deren Sicherheit und nachgewiesene Wirksamkeit benachteiligt. Internationale Studien belegen, dass im stationären Bereich ca. 42 - 90% aller Kinder und Jugendlichen Medikamente außerhalb ihrer Zulassung („off-label use“) erhalten und ca. 10 - 65% der verordneten Arzneimittel ohne Zulassung (unlicensed use) eingesetzt werden. Studien auf neonatalen Intensivstationen ergaben Prävalenzen von teilweise über 90%. Im ambulanten Bereich werden ca. 46 - 64% aller Kinder und Jugendlichen mittels off-label-Anwendung behandelt und etwa 11 - 31% aller Verordnungen sind dabei außerhalb der Zulassung. Aufgrund von off-label-Anwendungen, fehlenden altersgerechten Darreichungsformen und komplexen Dosisberechnungen treten Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehler (MF) bei Kindern besonders häufig auf. MF mit dem Potenzial, Patienten zu schädigen, traten in einem Kinderkrankenhaus im Vergleich zu Erwachsenen dreimal häufiger auf (29 versus 9,1 pro 1.000 Behandlungstagen). MF treten in allen Phasen des Medikationsprozesses auf, besonders kritisch ist jedoch die ärztliche Verordnung und - bei kleinen Kindern - die Notwendigkeit der Gabe von Teilmengen (Verdünnungen bei intravenöser Gabe und Teilung von Tabletten) sowie die Applikation von Medikamenten über eine Sonde [6]. Es ist davon auszugehen, dass 3 - 5 % aller stationären Aufnahmen von Kindern aufgrund einer aufgetretenen UAW erfolgen. Die Aufdeckung und Meldung von UAW ist bei Kindern aufgrund der häufigen off-label-Verordnung ein besonders wichtiges Instrument der Pharmakovigilanz, weil darüber wichtige Signale zu möglichen Sicherheitsrisiken von Arzneimitteln generiert werden können. Die Melderate bei Kindern ist jedoch gering. Sie betrug 2008 im Vergleich zu der bei Erwachsenen nur die Hälfte (0,45) der Meldungen pro eine Million Personen und muss im Interesse der Sicherheit der Kinder verbessert werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Versorgungsdefizit bei der Arzneimitteltherapie in der Kinder- und Jugendmedizin durch folgende Merkmale gekennzeichnet ist:

1. Fehlende Informationen zur Anwendung von off-label-Medikamenten, nicht nur bezüglich des Arzneimittels und der Dosis, sondern auch hinsichtlich der Darreichungsform;
2. Im Vergleich zur Erwachsenenmedizin erhöhte Rate an vermeidbaren UAW und MF;
3. Fehlende systematische und kontinuierliche Überwachung der für Kinder und Jugendliche verschriebenen Medikamente.

Ziel des Projektes KiDSafe ist es, Versorgungsdefizite in der medikamentösen Therapie von Kindern und Jugendlichen durch die Einführung einer rationalen, evidenzbasierten Pharmakotherapie zu vermindern und die medizinische Versorgung mit Arzneimittel bei Kindern zu verbessern und sicherer zu machen. Durch eine pragmatische Umsetzung des pädiatrisch-pharmakologischen Wissens in die Praxis soll die medikamentöse Therapie strukturierter und sicherer werden und weniger pädiatrische Patienten vermeidbare unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Medikationsfehler (MF) erleiden.

Das Ziel des KiDSafe Projektes ist es, die Sicherheit bei der Verordnung von Arzneimitteln für Kinder und Jugendliche zu erhöhen. Dies soll durch die regelmäßige Teilnahme niedergelassener Ärzte an pharmakologischen Qualitätszirkeln (=PaedZirk), die Nutzung eines webbasierten Arzneimittelinformationssystems (=PaedAMIS) und die Stimulation praxisseitiger Spontanmeldung unerwünschter Arzneimittelereignisse (UAE) (=PaedReport) erreicht werden.

Mit Hilfe der neuen Versorgungsform PaedPharm (PaedAMIS+PaedZirk+PaedReport) soll der Anteil UAE-bedingter stationärer Aufnahmen um ein Drittel (von 3 % auf 2 % aller Aufnahmen) gesenkt werden. Nach Abschluss des Projektes soll PaedPharm verstetigt werden, indem sie in die Regelversorgung aufgenommen wird.

## KLINIK FÜR NEUROLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Peter Schellinger

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Wissenschaftlicher Schwerpunkt der Klinik sind die chronischen myeloproliferativen Neoplasien (MPN). Wissenschaftlicher Schwerpunkt der Klinik sind die neurovaskulären Erkrankungen, insbesondere Bildgebung, Akuttherapie/Intensivtherapie und die Sekundärprophylaxe bei ischämischen Schlaganfällen und intrazerebralen Blutungen. Die Klinik gehört im nationalen und internationalen Therapiestudien-Umfeld zu den Hochrekrutierern, was unter anderem durch zahlreiche Publikationen reflektiert ist, zwei dieser Studien sind derzeit eingereicht bei Lancet Neurology und im New England Journal of Medicine.

Weitere Kollaborationen bestehen im Umfeld des Kompetenznetzwerkes Schlaganfall, der Deutschen Schlaganfallgesellschaft und der Europäischen Schlaganfallorganisation. Im Rahmen der Internationalen Arbeitsgruppe für Stroke Imaging besteht der fortlaufende Auftrag zur Erstellung von Imaging Roadmaps in der Schlaganfalldiagnostik (siehe Wintermark et al).

Der Klinikdirektor vertritt auch als Vorstandsmitglied der Europäischen Schlaganfallorganisation Verbundprojekte für Blutungsforschung (RETRACE, Leitung Prof. H. Huttner) und endovaskuläre sowie intravenöse Rekanalisationsverfahren (Leitung Prof G. Tsivgoulis, Athen)

Neben zahlreichen klinischen Studien auf dem Gebiet sind weitere feste Schwerpunkte der Klinik Phase IV Implementierungsstudien in der Behandlung neuroimmunologischer Erkrankungen, restorative Schlaganfallstudien der Phasen 2-3 (RESTORE), sowie sekundärpräventive Studien (RESPECT-ESUS, THALES) wie auch IITs (ATTICUS, PI Prof. S. Poli, Freiburg).

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Siehe oben
- Klinikdirektor ist Mitverfasser der europäischen Leitlinien zur interventionellen Schlaganfalltherapie.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Themenschwerpunkte sind die klinische Schlaganfallforschung sowie Implementierung neuer Therapieverfahren bei der Schlaganfallbehandlung.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Deutsches Kompetenznetzwerk Schlaganfall, Leiter: Prof. Dr. A. Villringer

## INSTITUT FÜR DIAGNOSTISCHE RADIOLOGIE, NEURORADIOLOGIE UND NUKLEARMEDIZIN

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Reinbold

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Das Universitätsinstitut für Diagnostische Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin stellt das gesamte diagnostische Spektrum der Versorgung der Kliniken des Mühlenkreises inklusive interventioneller Radiologie und Neuroradiologie zur Verfügung. Konventionelle Röntgendiagnostik, Schnittbildverfahren wie CT, MRT, PET-CT und Spect-Kameras stehen rund um die Uhr zur Verfügung. Zu den interventionellen Verfahren zählen Biopsien, Drainageeinlegungen, Schmerztherapien, Radiofrequenzablationen, Interventionen an den Blutgefäßen bis zum Coiling, Verkleben von AV-Malformationen, Leberinterventionen (TIPS, TACE, RFA, SIRT). Die Abteilung steht dem gesamten Klinikum, insbesondere auch für Medikamentenstudienverlaufskontrollen, zur Verfügung.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Künstliche Intelligenz
- Brainomix zur Infarktfrühdetektion
- Perfusions- und Spektroskopiestudien bei Hirntumoren
- Verlaufskontrollen nach Hirnarterienaneurysmatherapie, Coiling, Clipping
- Polymyalgia rheumatica-Diagnostik und Vasculitis-Diagnostik mittels PET-CT
- Rectumcarcinom Bewertung der mesorectalen Fascie im Kernspin

### ZUSAMMENFASSUNG:

- Begleitung von ausgedehnten, klinischen Studienprotokollen, insbesondere mit Tumorboard-Verlaufskontrollen
- Begleitung von Doktorarbeiten (Themen u. a. Coiling von Hirnarterienaneurysmen, Carotissenting, Brainomix zur Frühinfarktfrühdetektion etc.)

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Zusammenarbeit mit der Unfallchirurgie zur Bewertung von Bandverletzungen bei Ellenbogen- und Sprunggelenksverletzungen
- Kooperation mit unserer Universitätsklinik für Neurologie und Neurogeriatrie
- Kooperation mit unserer Klinik für Neurochirurgie
- Kooperation mit unserer Universitätsklinik für Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Phlebologie
- Kooperation mit unserer Universitätsklinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Palliativmedizin

## KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Udo Schneider

Bereichsleitung Forschung und Lehre: PD Dr. med. Karin Rosenkranz

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ruhr-Universität Bochum am Campus OWL ist dem Verbund des Universitätsklinikums der Ruhr-Universität Bochum (UK RUB) angeschlossen und vertritt in der Forschung die Fächer Medizin, Psychiatrie und Psychotherapie.

Unsere Forschung ist sowohl grundlagenorientiert als auch klinisch ausgelegt. In aktuellen Forschungsprojekten wird der Schwerpunkt auf affektive Störungen gelegt und die mit diesen Störungen einhergehenden Veränderungen in der Gehirnfunktion und in der Neurokognition, sowie auf die Verbesserung von Behandlungsmethoden. Ergänzend dazu werden in Studien an gesunden Probanden die physiologischen Zusammenhänge zwischen kognitiver Belastung und Veränderungen der Gehirnplastizität untersucht.

Unsere Klinik verfügt über ein komplett ausgestattetes neurophysiologisches Forschungslabor, in welchem sowohl klinische EEG-Routineableitungen einschließlich Provokationsmethoden für stationäre und ambulante Patienten des Hauses als auch neurophysiologische Forschungsuntersuchungen durchgeführt werden. Insbesondere steht hier mit der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) eine Methode der nicht-invasiven Gehirnstimulation zur Verfügung, welche erlaubt i) verschiedene Marker der neuronalen Erregbarkeit und Plastizität im Gehirn zu bestimmen, wie auch ii) eine kurzzeitig und reversible Beeinflussung der Gehirnaktivität mittels repetitiver Stimulation (repetitive TMS, rTMS) zu induzieren.

Darüber hinaus bietet das Labor für Neurokognition umfangreiche Möglichkeiten für die Bestimmung von neurokognitiven Parametern mittels PC-gesteuerter Testverfahren (Wiener Testsystem), wie z. B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Konzentration und exekutive Funktionen, sowie für die Erhebung von klinischen Verlaufsparemtern mittels standardisierter Selbst- und Fremdbeurteilungs-Fragebögen.

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Bewegungstraining bei unipolarer Depression: Einfluss auf Kognition, Neuroplastizität und Depressivität. Kooperationsprojekt mit der sportwissenschaftlichen Fakultät der Universität Bielefeld, Fachbereich Neurokognition und Bewegung. (Rosenkranz, Brüchle, Schwarzer, Köster, Schneider, Schack)
- Vergleich der Effekte von zwei Behandlungsprotokollen mit repetitiver Magnetstimulation (rTMS) auf klinische, neurophysiologische und neurokognitive Marker bei unipolaren Depressionen (Rosenkranz, Scho, Schneider)
- Einfluss von kognitiver Belastung auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit und die Plastizität des Gehirns bei Gesunden (Rosenkranz, Berns, Schneider)
- Einfluss der Therapiemotivation auf den klinischen Outcome von Interventionen mit körperlicher Aktivität, komplementären Therapien und repetitiver Magnetstimulation (rTMS) bei Patienten mit unipolarer Depression und Alkoholabhängigkeit (Rosenkranz, Schneefeld, Schneider)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die Forschung an der Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus OWL untersucht Mechanismen psychischer Störungen - schwerpunktmäßig der Depression - unter Einsatz verschiedener Methoden (nicht invasive Gehirnstimulation mittels transkranieller Magnetstimulation, neurokognitive Testverfahren). Im Vordergrund stehen Untersuchungen zur Plastizität (Veränderbarkeit) des Gehirns bei Depressionen mit der Frage, inwieweit Veränderungen der Plastizität mit klinischen Symptomen und dem Verlauf der Depression, sowie mit neurokognitiven Markern (z. B. Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutiven Funktionen) korrelieren. Im Weiteren werden durch gezielte Interventionen (körperliche Bewegung; interventionelle nicht-invasive Hirnstimulation) Veränderungen der Gehirnplastizität induziert und auf ihre Auswirkungen auf den klinischen Verlauf der Depression hin getestet.

Nach dem Start als Universitätsklinik der RUB im Juli 2016 hat die Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie am Campus OWL in kurzer Zeit mehrere Forschungsprojekte an den Start gebracht, welche gleichzeitig Promotionsprojekte für medizinische Doktoranden/innen darstellen. Bei der ersten Ausschreibung des Forschungsfond OWL war unser Projekt „Bewegung und Depression“ eins von insgesamt fünf geförderten Projekten.

Auf eine gezielte wissenschaftliche Ausbildung und Förderung von Studierenden im Rahmen ihrer Promotion am Standort Lübbecke durch neurowissenschaftliche Seminare und eine methodisch-praktische Ausbildung im Labor wird besonderer Wert gelegt.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

Bewegungstraining bei unipolarer Depression: Einfluss auf Kognition, Neuroplastizität und Depressivität“ in Kooperation mit der Universität Bielefeld, Fakultät für Psychologie und Sportwissenschaften, Arbeitsbereich Neurokognition und Bewegung- Biomechanik (Leitung: Prof. Dr. Thomas Schack). Gefördert aus Mitteln des Fonds zur Förderung transdisziplinärer, medizinrelevanter Forschungsk Kooperationen in der Region OWL (Bewilligung Dezember 2016).



## KLINIK FÜR ORTHOPÄDIE, RHEUMAORTHOPÄDIE UND ENDOPROTHETIK

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Christian Götze

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Arthroskopische Gewebsgewinnung bei liegender Hüftendoprothese zur mikrobiologischen und histologischen Analyse
- Retrospektive Analyse einer nichtmodularen Revisionsprothese bei der Hüftwechseloperation
- Retrospektive Analyse der Behandlung von Patienten mit Osteochondrosis Dissecans am Talus

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Im Rahmen einer retrospektiven Analyse von 35 Patienten mit liegender Hüftprothese wird der Wert der arthroskopischen gegenüber der offenen Gewebsgewinnung bewertet. Die Analyse der offenen Gewebsgewinnung zur histopathologischen und mikrobiologischen Bewertung erfolgt am UKE Hamburg. Bei allen Patienten erfolgte im Vorfeld die Punktion der betroffenen Hüftendoprothese um ein aseptisches von einem septischen Versagen abzugrenzen. Die Analyse der arthroskopischen Gewebsgewinnung wird diesem gegenübergestellt. Die Sensitivität und Spezifität dieser Gewebsanalyse wird gegenübergestellt zu den Ergebnissen der späteren Wechselendoprothetik
- In der Hüftwechselchirurgie gelockerter Prothesenstiele wurden in der Vergangenheit stets modulare Konstrukte gewählt um bei distaler Fixierung des Stieles die rekonstruktion modular im proximalen Anteil zu ermöglichen. Als Alternative werden in jüngster Zeit nicht modulare Prothesen gewählt. In einer retrospektiven Analyse wurden bei einem durchschnittlichen Follow-up von 12 Monaten und einem mindest Follow-up von 3 Monaten 24 Hüftwechseloperation mit dem monoblock Schaft analysiert. Bei allen Patienten wurde der Knochendefekt Status am Femur erfasst. Klinisch wurden die Hüftscores, sowie die Lebensqualität erfasst.
- Bei 33 Patienten mit Knorpelverletzung (Osteochondrosis Dissecans) des Sprunggelenkes erfolgten offene Rekonstruktionen mit einer Knorpelersatz Matrix. Diese wurden bei einem mindest Follow-up von 6 Monaten nach Vorlage der Zustimmung der Ethik Kommission RUB retrospektiv klinisch erfasst. In allen Fällen wurden im Rahmen der Nachuntersuchung eine MRT-Bildgebung zur Erfassung des Knorpelstatus durchgeführt.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Die arthroskopische Gewebeentnahme zur mikrobiologischen und histologischen Bewertung hat eine hohe Sensitivität und den Vorteil gegenüber der offenen Gewebeentnahme der deutlich niedrigeren Invasivität des betroffenen Patienten.

Die wissenschaftliche Arbeit belegt den Einsatz nichtmodularer schäfte in der hüftendoprothesen wechselchirurgie. trotz fehlender modularität zeigt sich keine vermehrte dislokation. sinterungen sind vergleichbar zu den modularen revisions schäften. eine langfristige betrachtung dieser wechsel schäfte ist bei deutlich einfacherer intraoperativer handhabung sinnvoll.

Die offene Rekonstruktion einer Knorpel-, Knochenverletzung am oberen Sprunggelenk stellt eine hohe Herausforderung dar. Retrospektive Analysen einer Knorpel Ersatz Matrix beweisen zumindest klinisch

eine Optimierung der der Beschwerden und Lebensqualität. MRT-Untersuchung unterstreichen bei einer Nachuntersuchungszeit von mindestens 6 Monaten eine noch verbliebene Verletzung der chondralen Strukturen.

**EXISTIERENDE KONSORTIEN:**

- UKE Hamburg (Univ.-Prof. Dr. A.Niemeier)

## KLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE, OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN, RETTUNGS- MEDIZIN UND SCHMERZTHERAPIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Dietrich Henzler

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- TAnästhesiologische Forschung zum Thema Schmerz und Narkosetiefe
- Intensivmedizinische Forschung zum Thema Sepsis, Mediatoren, Lunge und Beatmung
- Notfallmedizinische Versorgungsforschung zum plötzlichen Herztod, palliativmedizinische Fragestellungen

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Beurteilung der Analgesietiefe vor und nach chirurgischem Schnitt mittels Video-pupillometrie
- Cytosorb bei Sepsis
- Magen-pH-Wert bei kontinuierlich enteral ernährten, polymedizierten, intensiv-medizinischen Patienten
- Sepsis.Data.Net.NRW
- MiHas – Mikrozirkulation unter Hämadsorption bei Patienten mit Sepsis
- Mechanische Beatmung nach operativen Eingriffen: Patientencharakteristik, Outcome und ökonomische Evaluation in einem Behandlungszentrum

### ZUSAMMENFASSUNG:

Nach 2 Jahren Zugehörigkeit zur Ruhr-Universität Bochum ist die Forschung neben der Lehre als fester Bestandteil der Tätigkeiten und Aufgaben der Klinik etabliert. Wissenschaftliche Fragestellungen werden in einer positiven Kultur diskutiert und abgearbeitet, hierzu wurde eine Infrastruktur mit regelmäßigen Forschungsbesprechungen, Kolloquien, einem interdisziplinären Forschungstag und der Akquise von wissenschaftlichem Personal aufgebaut. Eine Study Nurse wurde aus Drittmitteln eingestellt und ärztliches Personal über Forschungsgelder freigestellt.

Seit 2016 wurden insgesamt 3 Anträge auf Forschungsförderung gestellt und externe Drittmittel von 80.000 EUR eingeworben. Es wurden 2 Anträge auf ethische Begutachtung an die Ethikkommission der RUB gestellt und bewilligt, weitere sind noch für 2018 in Vorbereitung. Mit den so begutachteten und geförderten Projekten werden derzeit 5 Promotionen betreut.

Die Ergebnisse der wissenschaftlichen Aktivitäten der Klinik wurden in 21 Publikationen, davon 6 in Abstractform als Präsentationen auf Fachkongressen, vorgestellt.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- Prof. Dr. Christian Lehmann, Departments. of Anesthesiology, Pharmacology, Physiology, Dalhousie University Halifax, NS, Kanada
- SepsisDataNet: Dr. rer. nat. Silke Mreyen, Projektkoordination Biomedizin und Life Science, MedEcon Ruhr GmbH, Gesundheitscampus-Süd 29, D-44801 Bochum; Prof. Dr. Michael Adamzik, Klinik für Anästhesiologie, Knappschafts-Krankenhaus Bochum Langendreer
- Prof. Dr. Wolfgang Greiner, Fakultät Gesundheitswissenschaften Gesundheitsökonomie und Gesundheitsmanagement der Uni Bielefeld
- Prof. Dr. Hendrik Milting (Msc, PhD), Herz- und Diabeteszentrum NRW, Erich und Hanna Klessmann-Institut für Kardiovaskuläre Forschung und Entwicklung, 32545 Bad Oeynhausen

## KLINIK FÜR ALLGEMEIN- UND VISZERALCHIRURGIE, THORAXCHIRURGIE UND PROKTOLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Günther Winde

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

- Telemedizin in der Viszeral- und Thoraxchirurgie Liquid biopsy bei gastrointestinalen Karzinomen, Aufbau eines molekularbiologischen Labors (digital PCR)
- Chemoprävention der familiären adenomatösen Polyposis FAP
- Entwicklung medizinischer Hilfsmittel im Zusammenhang mit anastomosennaher Perfusion
- Operationsplanung in der Leberchirurgie
- Entwicklung von Trainingsabläufen bei minimal-invasiven Operationen

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

Methyliertes Septin9 als Prognosefaktor beim kolorektalen Karzinom

Ziel der Studie:

Zur Diagnostik von Krebserkrankungen eignen sich DNA-Methylierungsmarker, die in fast allen Tumoren in methyliertem Zustand zu finden sind. Kolorektale Karzinome können durch methylierte v2-Region des SEPT9- Genes im Blut diagnostiziert werden. Dies soll in dieser Studie mithilfe des Epi proColon® 2.0 CE Testes erfolgen. 160 Patienten mit kolorektalem Karzinom im UICC Stadium II und III werden vor und nach Operation auf methyliertes Septin 9 untersucht. Die Ergebnisse für Stadium II und III, sowie vor und nach Operation werden verglichen. Durch wiederholtes Messen (parallel zu CEA) in späteren Nachsorgeuntersuchungen und im Falle eines Restagings, wird untersucht, ob methyliertes Septin9 ein Wiederauftreten der Krankheit anzeigt.

Stand: Ethikantrag genehmigt, Finanzierung (Förderverein), Labor Einweihung 9.10.18

- Polymorphismus im MTHFR Gen und seine Rolle im Therapieansprechen und in der Prognose der neoadjuvant behandelten Rektumkarzinome

Ziele der Studie:

Etablierung eines SNP-Tests für MHTF C667T anhand synthetischer DNA-Fragmente mit Wildtyp-Sequenz, heterozygoter und homozygoter Mutation an einem digital-PCR-basierten Verfahren. Retrospektive Analyse: Darmzentrums-Patienten werden hinsichtlich 5-Jahres-Überlebenszeit und Risiko der Metastasenbildung ausgewertet. Prospektives Ziel: Mutationsspezifische Vorhersage des Ansprechens auf die neoadjuvante Therapie und Reduktion der neoadjuvanten Therapie auf responder oder non-responder.

Stand: Ethikantrag vorgelegt, Finanzierung gesichert (Förderverein)

- Telemedizinische Evaluation zur Ressourcen- und OP-Effizienzsteigerung von Patienten vor HIPEC-Therapie

Ziel: intraoperative Evaluation zur Planung der HIPEC bzw. Selektion zur PIPEC/systemischen Chemotherapie und frühzeitigere Therapieeinleitung.

Stand: laufendes klinisches Projekt, Routine seit 6/2017, Finanzierung Investitionsmittel der RUB)

- Operationsplanung mit Hilfe der Leber-Volumetrie und des LiMAx-Tests:

Ziel: Anpassung des Operationszeitpunktes (z. B. nach Chemotherapie) bzw. der Operationstaktik (PVE, ALPPS) bei kritischer Funktion des funktionellen Restlebervolumens

Stand: laufendes klinisches Projekt, Routine seit 2/2017, Finanzierung gesichert (Förderverein und Klinikum HF)

- Stereotaktisches Sehen in der Minimalinvasiven Chirurgie-Ausbildung:  
Ziel: Ermittlung einer geschlechterspezifischen Lernkurve und Deskription der Änderung der perzeptuellen Stereopsis und der visuospatialen Fähigkeiten mittels standardisierter laparoskopischer Trainingsmodelle bei Ärzten/Ärztinnen in der chirurgischen Weiterbildung im Vergleich zu Studierenden vor Beginn des PJs und Berücksichtigung des Einfluß quantitativ-zeitlicher Erfahrungen von Computerspiele auf dieses Training; Stand: Laufendes Promotionsprojekt, Finanzierung gesichert (Investitionsmittel der RUB)
- Anwendung mechanochromer Polymere zur Visualisierung von Krafteinwirkungen bei operativen Maßnahmen; Ziel: Entwicklung eines intelligenten OP-Handschuhs zur Reduktion intraoperativer Perfusionschäden; Stand: Patentantrag eingereicht 10/2018

Promotionsthemen mit Studierenden der RUB:

- Funktionelle Ergebnisse der Seit-zu-End Anastomose nach Rektumresektion bei Rektumkarzinom (J.Barej)
- Primäre Unterdruckwundtherapie nach Laparotomie bei Patienten mit erhöhtem Risiko postoperativer Wundinfekte (I.Bredendieck)
- Diagnostik, Lokalrezidivrate und Fernmetastasierungsrate bei Patienten mit Rektumkarzinom und leitliniengerechter neoadjuvanter Radiochemotherapie aus dem DKG-zertifizierten Darmzentrum am Klinikum Herford (K. Döring)
- Ergebnisse und Änderung des Stellenwerts der transanal endoskopischen Mikrochirurgie in der Therapie von Rektumadenomen und Rektumkarzinomen anhand des Patientenguts des Klinikums Herford und dem Darmzentrum des Klinikums Herford. (M.Grothe)
- Entwicklung eines Algorithmus aus prätherapeutischen und intraoperativen Befunden zur Sicherstellung der Indikation einer Abdominal-Drainage nach Cholezystektomie anhand des Patientenguts des Klinikum Herford (A.Pallast)
- Frühkomplikationen bei operierten Patienten mit Rektumkarzinom, insbesondere Wundheilungsstörungen und Anastomoseninsuffizienzen, am Patientengut des Klinikums Herford in Abhängigkeit von Komorbiditäten, vom Alter der Patienten, vom Operationszeitpunkt im Tagesverlauf und des Operationsverfahrens (laparoskopisch oder konventionelle Operation) (J.Wieltsch)
- Methyliertes Septin9 als Prognosefaktor beim kolorektalen Karzinom (L.Schulz)
- Leberresektion und Thermoablation an der Leber im primären, neoadjuvanen und palliativen setting: Evaluation der Morbidität, Mortalität und Rezidivrate hinsichtlich der Therapiemodalität und der Indikationsstellung vor und nach Einführung des Methacetin-Stoffwechselfests an Patienten des Klinikum Herford (C.Schmitt)
- Problematik der Stomarückverlagerung bzw. Kontinuitätswiederherstellung nach Kolostomie oder Ileostomie; prä- und postoperative Morbidität und Rate der Stomarückverlagerungen am Patientengut der Klinik für Chirurgie am Klinikum Herford von 2000-2015 (Y.Sottorf)

### ZUSAMMENFASSUNG:

Themenschwerpunkte sind die klinische und molekulare Charakterisierung und die Therapieoptimierung der myeloproliferativen Neoplasien (MPN) im Rahmen von prospektiven und kontrollierten Studien. Da es sich bei den MPN um seltene Erkrankungen handelt ist eine Kooperation in Deutschland als Studiengruppe und übergeordnet auf europäischer Ebene im Rahmen der European MPN Working Group von zentraler Bedeutung.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

- German Study Group for Myeloproliferative Neoplasms (GSG-MPN), Leiter: Prof. Dr. M.Griesshammer, Minden.
- Deutsches Kompetenznetzwerk „akute und chronische Leukämie (KNL)“, Leiter: Prof. Dr. R. Hehmann.
- E-MPN, als neu geschaffenes Konsortium mit eigenem Projektantrag, Leiter: Prof. Dr. A. Reiter, Mannheim.
- European MPN Working Group (Leiter: Prof. Dr. T. Barbui, Bergamo)
- Forschungsförderung OWL Uni Bielefeld/ Minden der RUB (Prof. Dr. J. Kalinowski, Bielefeld).

## KLINIK FÜR UROLOGIE

**LEITUNG:** Prof. Dr. med. Klaus Weichert-Jacobsen

### ARBEITSFELD UND METHODEN:

Uroonkologie

### AKTUELLE THEMEN/PROJEKTE:

- Operative Therapie des Nierenzellkarzinoms. Vergleich roboterassistierte laparoskopische versus offene Nierenteilresektion.
- Vergleich laparoskopische (roboterassistierte) Tumornephrektomie versus offene Tumornephrektomie
- Akzeptanz und Ergebnisse der MRT-Fusionsbiopsie bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms (prospektive Untersuchung).
- Therapieergebnisse und Komplikationen/Langzeitergebnisse der LDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms.

### ZUSAMMENFASSUNG:

Klinische Forschung zum Themenkreis Uroonkologie, Schwerpunkt operative Therapie des Nierenzellkarzinoms und Prostatakarzinoms.

### EXISTIERENDE KONSORTIEN:

zzt. keine

