21. Jahrgang · Sonderheft Forschung 2004

FOCUS MUL

ZEITSCHRIFT FÜR
WISSENSCHAFT,
FORSCHUNG UND LEHRE
AN DER
UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

14. Forschungsbericht · Teil B
01.01.2002 - 31.12.2003

FOCUS MUL

Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre
an der Universität zu Lübeck
21. Jahrgang · Juli 2004

Sonderheft Forschung 2004

14. Forschungsbericht · Teil B
01.01.2002 - 31.12.2003

Forschungsbericht 14 B (2002/2003)
der Universität zu Lübeck

Herausgeber:
Rektorat und Senat der Universität zu Lübeck

Druck: Verlag Schmidt-Römhild, Lübeck

ISSN 0935-2600

Auflage: 750

Nachdruck nach vorheriger Genehmigung durch den Herausgeber gestattet

Inhalt

1.	**Vorwort**	**IV**
2.	**Forschungsberichte der Institute der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät**	1
2.01	Institut für Biochemie	3
2.02	Institut für Biologie	19
2.03	Institut für Chemie	31
2.04	Institut für Medizinische Molekularbiologie	41
2.05	Institut für Medizin und Wissenschaftsgeschichte	55
2.06	Institut für Medizintechnik	69
2.07	Institut für Physik	75
2.08	Institut für Informationssysteme (IFIS)	85
2.09	Institut für Mathematik	101
2.10	Institut für Medizinische Informatik (IMI)	117
2.11	Institut für Multimediale und Interaktive Systeme (IMIS)	137
2.12	Institut für Neuro- und Bioinformatik (INB)	151
2.13	Institut für Robotik und Kognitive Systeme (ROB)	163
2.14	Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechentechnik (ISIP)	173
2.15	Institut für Softwaretechnik und Programmiersprachen (ISP)	187
2.16	Institut für Technische Informatik (ITI)	197
2.17	Institut für Telematik (ITM)	213
2.18	Institut für Theoretische Informatik	223
3.	**Forschungsberichte der Institute der Medizinischen Fakultät**	239
3.01	Institut für Anatomie	241
3.02	Institut für Arbeitsmedizin	255
3.03	Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie	257
3.04	Institut für Humangenetik	279
3.05	Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin	307
3.06	Institut für Medizinische Biometrie und Statistik	323
3.07	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene	345
3.08	Institut für Medizinische Psychologie	365
3.09	Institut für Molekulare Medizin	371
3.10	Institut für Neuroendokrinologie	381
3.11	Institut für Pathologie	395
3.12	Institut für Physiologie	427
3.13	Institut für Radiologie	445
3.14	Institut für Rechtsmedizin	463
3.15	Institut für Sozialmedizin	473
3.16	Institut für Klinische Chemie - Zentrallabor	507
4.	**Mit der Universität zu Lübeck verbundene Einrichtungen**	515
4.01	Forschungszentrum Borstel - Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften	517
4.02	Institut für Krebsepidemiologie	519
4.03	Medizinische Laserzentrum Lübeck GmbH (MLL)	521
4.04	International School of New Media (ISNM)	547
5.	**Habilitationen**	549
6.	**Dissertationen**	553
7.	**Drittmittelübersicht**	573

Vorwort

Der nun vorliegende 14. Forschungsbericht Teil B - Forschungsbericht der Institute - umfasst die Jahre 2002 und 2003. Die Universität zu Lübeck erfüllt damit ihre gesetzliche Verpflichtung gemäß § 71a, Abs. 3, des Schleswig-Holsteinischen Hochschulgesetzes und setzt damit zugleich eine Tradition fort, die der Transparenz ihrer Arbeit und der Information der universitären und außeruniversitären Öffentlichkeit dient. Auch mit diesem Bericht wird wiederum ein Bild von der Vielfalt und Leistungsfähigkeit universitärer Forschung vermittelt. Es werden Forschungsprojekte beschrieben und es wird dargelegt, wie der wissenschaftliche Ertrag aussieht. Erfolgreiche Forschungsaktivitäten sind für eine Universität von existenzieller Wichtigkeit, da ohne sie eine fundierte Lehre und wissenschaftliche Ausbildung von Nachwuchsforschern undenkbar wären. Äußeres Zeichen für die wissenschaftliche Aktivität unserer Universität ist ein immer umfangreicheres Verzeichnis der Publikationen, das für jedes Institut dem Bericht angefügt ist.

Der Forschungsbericht erlaubt über das Inhaltsverzeichnis gezielte und somit schnell abfragbare Informationen zu jedem Fachgebiet; er wird damit mancher Kollegin und manchem Kollegen helfen, Informationslücken über Forschungsergebnisse in fachlich entfernter liegenden Instituten zu schließen. Der Forschungsbericht ist aber nicht nur ein wichtiger Beitrag zur universitas scientiarum innerhalb der Hochschule, sondern er dient zugleich weltweit zur fachlichen Information über Forschungseinrichtungen und Forschungsergebnisse unserer Universität.

Allen berichtenden Wissenschaftlern sei für Ihre Beiträge gedankt. Ein besonderer Dank gilt auch allen genannten und ungenannten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in den Instituten. Durch ihren Einsatz und ihr Engagement haben sie hohen Anteil an den hier vorgestellten Forschungsergebnissen.
Dank gilt ferner allen ideelen und finanziellen Förderern von Wissenschaft und Forschung: der Landesregierung Schleswig-Holstein, den Drittmittelgebern, allen voran der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Die Drittmittelübersicht zeigt, dass wiederum erhebliche finanzielle Mittel eingeworben wurden.

Nicht zuletzt gilt unser besonderer Dank Frau Sabine Baier und Frau Rita Lütjohann, Sekretärinnen im Institut für Anatomie; sie haben alle eingereichten Berichte nach vorheriger Korrektur neu geschrieben. Frau Baier hat letztendlich alle neu geschriebenen Berichte in das übliche Format überführt und den Seitenumbruch bewerkstelligt. Der vorliegende Band zeichnet sich wiederum durch seine einheitliche Form und durch ein einheitliches Schriftbild aus.

Lübeck, im Juli 2004

Prof. Dr. rer. nat.
Alfred Xaver Trautwein
- Rektor -

Prof. em. Dr. med. Dr. h. c. mult.
Wolfgang Kühnel
- Senatsbeauftragter für den Forschungsbericht -

2. Forschungsberichte der Institute der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität zu Lübeck

2.01 Institut für Biochemie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Rolf Hilgenfeld (seit 01. 01. 2003)

Kommissarische Direktoren:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Peter Karl Müller (bis 30. 04. 2002)
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Stefan Anemüller (01. 05. - 31. 12. 2002)

Oberassistenten:

Prof. Dr. rer. nat. Roland K. Hartmann (bis 31. 05. 2003)
PD Dr. rer. nat. Ralf Moll (seit 01. 06. 2002)
PD Dr. rer. nat. Christian L. Schmidt (seit 01. 06. 2002)

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Aldag, Jasmin, Dipl.-Biochem. (DFG, bis 15. 12. 2003)
Anand, Kanchan, Dr., MSc. (Biol.) (EU, seit 01. 04. 2003)
Anemüller, Stefan, Prof. Dr. rer. nat., Dipl.-Biochem. (seit 01.05. 2003)
Baharuddin, Aida (Stipendium, Malaysia, seit 01. 03. 2003)
Cuzic, Simona, Chem.-Ing. (DFG, bis 31. 08. 2003)
Deiwick, Jörg, Dr., Dipl.-Biochem. (seit 01. 08. 2003)
Falke, Rüdiger, Dipl.-Chem. (VW-Stiftung, seit 15. 10. 2002)
Feltens, Ralph, Dr. rer. nat., Dipl.-Biochem. (bis 31. 03. 2002)
Gößringer, Markus, Dipl.-Biol. (DFG, bis 30. 05. 2003)
Grügelsiepe, Heike, Dipl.-Biotechnologin (DFG, bis 31. 08. 2003)
Hiller, Anja, Chemie-Ing. (DFG, bis 31. 12. 2002)
Hubmacher, Dirk, Dipl.-Biol. (DFG, bis 30. 09. 2003)
Käßner, Heiko, Chem.-Ing. (FH) (bis 15. 04. 2003)
Kraus, Hans-Joachim, Dipl.-Ing. (FH)
Mesters, Jeroen, Dr. rer. nat., Dipl.-Biochem. (seit 01. 02. 2003)
Moll, Ralf, PD Dr. rer. nat., Dipl.-Biochem. (bis 31. 05. 2002)
Schmidt, Christian, PD Dr. rer. nat., Dipl.-Biochem. (bis 31. 03. 2002)
Uhrigshardt, Helge, Dipl.-Biochem. (bis 30. 09. 2003)
Vasilieva, Oxana (01. 04. 2003 - 30. 11. 2003)
Wang, Na (FCI, ab 01. 12. 2003)
Willkomm, Dagmar, Dr. rer. nat., Dipl.-Biol. (bis 30. 05. 2003)
Yang, Maojun (MUL-Stipendium, ab 01. 12. 2003)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Das Institut für Biochemie ist eine Einrichtung der Grundlagenforschung und der Lehre. Es wurde im Berichtszeitraum vom 01. 01. 2002 bis 30. 04. 2002 von Prof. Dr. P. K. Müller und vom 01. 05. 2002 bis 31. 12. 2002 von Prof. Dr. S. Anemüller

kommissarisch geleitet. Seit 01. 01. 2003 leitet Prof. Dr. R. Hilgenfeld als Direktor das Institut.

Zusammenfassende Darstellung der Forschungsschwerpunkte

Im Berichtszeitraum wurden drei Forschungsschwerpunkte bearbeitet: (1) Strukturelle und mechanistische Basis intrazellulärer Infektionen; (2) Struktur und Funktion von Metalloproteinen aus extremophilen Archaeen; (3) RNA-Biochemie. Der Schwerpunkt (1) wurde von Prof. Hilgenfeld Anfang 2003 in das Institut eingebracht und stellt nach Abschluss einer Aufbauphase nunmehr die Hauptforschungsaktivität dar. Die Aktivitäten auf dem Gebiet der RNA-Biochemie (Schwerpunkt 3) wurden mit dem Weggang von Prof. Hartmann nach Marburg Mitte des Jahres 2003 eingestellt.

Im Forschungsschwerpunkt (1) wird an der Identifizierung und funktionellen sowie strukturellen Charakterisierung von Virulenzproteinen aus intrazellulären Bakterien (vor allem Legionella spp. und Chlamydia spp.) und von RNA-Viren gearbeitet. Durch Proteomanalyse werden identifizierte potenzielle Virulenzproteine re-kombinant hergestellt, kristallisiert und der Röntgenstrukturanalyse unterworfen. Die dreidimensionalen Strukturen werden sodann zum Design von neuen Hemmstoffen eingesetzt. Sofern die Funktion des untersuchten Proteins unbekannt ist, wird versucht, diese aus der dreidimensionalen Struktur abzuleiten und anschliessend durch biochemische Untersuchungen zu bestätigen.

Auf dem Gebiet der Metalloproteine aus extremophilen Archaeen werden die jeweiligen Proteine durch heterologe Expression in möglichst großen Mengen hergestellt, um ihre Funktionen und Strukturen untersuchen zu können. Bearbeitet werden dabei Komponenten der zellulären Energietransformation, intrazelluläre Proteintransportsysteme, Eisentransportsysteme und extrem thermostabile Proteine.

Die Forschungsaktivitäten auf dem Gebiet der RNA-Biochemie schließlich konzentrierten sich auf Ribozyme, RNA/Protein-Wechselwirkungen und die in vitro-Selektion von RNA-Aptameren (SELEX), die spezifisch und hochaffin an biologisch und medizinisch relevante Zielmoleküle binden.

Die Grundlagenforschung im Institut ist überwiegend anwendungsorientiert. So sind die auf der Basis der gewonnenen Strukturinformation entworfenen und synthetisierten Inhibitoren von Interesse für die Entwicklung neuer Antiinfektiva. Kooperationen mit entsprechenden Pharmaunternehmen werden seit 2003 aufgebaut. Drittmittelgeber sind außerdem die Europäische Kommission (Förderkennzeichen QLK2-CT-2001-02360 und HPRI-CT-2000-40024), die Deutsche Forschungsgemeinschaft (FKZ An 194/2-1/2, Ha 1672/4-1/4-2/4-3, Ha 1672/7-1/7-2/7-3, Ha 1672/12-1, Ha 1672/13-1, Hi 611/1-3, Hi 611/4-1, Ma 916/14-1, Schm 1363/2-1) und die VW-Stiftung (AZ I/75115). Desweiteren konnte auf Mittel aus dem Fonds der Chemischen Industrie für Literaturbeschaffung und Forschungsarbeiten zurückgegriffen werden. Über das Programm PCL (Protein Cross-Linking) der European Science Foundation und über NorFa (Nordic Network on "Molecular Biology of RNA") standen ferner Gelder für wissenschaftliche Symposien und Aufenthalte von Gastwissenschaftlern im Institut zur Verfügung.

Fortbildungsveranstaltungen

Das Institut war an der jährlich im März durchgeführten Fortbildungsveranstaltung zur Erlangung der Sachkunde für den Umgang mit offenen radioaktiven Strahlern beteiligt (Strahlenschutz-Kurs).

Kongresse • Tagungen • Symposien

R. Hilgenfeld, J.R. Mesters: Kurs zur Proteinkristallisation in Nove Hrady, Tschechische Republik, 03. - 08. 10. 2003
R. K. Hartmann war Co-Organisator des "20th International tRNA Workshop", Kloster Banz bei Bamberg, 02. - 07. 10. 2003

Lehre

Das Institut für Biochemie nahm im Berichtszeitraum wie bisher die vorklinische Ausbildung der Studierenden der Medizin im Fach Biochemie in vollem Umfang wahr. Dazu gehört eine zweisemestrige 4-stündige Vorlesung und ein zweisemestriges Praktikum, das die theoretische Ausbildung durch Vermittlung von experimentellen Arbeitsmethoden ergänzt und parallel wesentliche Ausbildungsinhalte veranschaulicht. Desweiteren führte das Institut die durch die Approbationsordnung vorgeschriebenen Pflichtseminare in kleinen Gruppen von je 16 Studierenden durch, was einer zusätzlichen Lehrleistung von jährlich etwa 380 Seminarstunden entspricht.

Im neu eingerichteten Bachelorstudiengang "Molekulare Biotechnologie", für den im Wintersemester 2001/2002 erstmalig ca. 200 Studierende zugelassen worden waren, wurde ebenfalls eine zweisemestrige 4-stündige Vorlesung und ein zweisemestriges Praktikum durchgeführt. Dies bedeutete eine zusätzliche Lehrleistung von 180 Semesterwochenstunden pro Jahr, die ohne zusätzliches Personal aufgebracht werden mußte.

Berufungen • Preise • Ernennungen • Herausgebertätigkeit

- Prof. Hartmann hat den Ruf auf eine C4-Professur für Pharmazeutische Chemie II an der Universität Marburg zum 01. 04. 2003 angenommen.
- Dr. Kanchan Anand erhielt im Dezember 2003 den "Fonda-Fasella Award" des International Institute of Physics, Trieste (Italien), für die international beste Forschungsarbeit mit Synchrotronstrahlung. Prämiert wurden ihre Arbeiten zur Strukturaufklärung von Coronavirus-Proteinasen. Sie erhielt außerdem den Preis für den besten Vortrag (zum Thema SARS-Coronavirus-Hauptproteinase) beim 6th Heart-of-Europe Meeting on Biocrystallography im September 2003 in Wittenberg.
- Dr. Willkomm erhielt auf dem Aventis [i]lab workshop zum Thema "Entering an unexplored world: RNA Targeting" vom 23.-25.01.2003 in Wiesbaden den Horizon Award (Aventis/Nature Publishing Group) für die Posterpräsentation "An antibacterial antisense strategy: Inhibition of bacterial RNase P".
- Prof. Hilgenfeld wurde zum "Visiting Professor" an der University of South Bohemia, Ceske Budejovice, ernannt.

- Dr. Moll habilitierte sich im Berichtszeitraum und wurde zum Privatdozenten für Biochemie ernannt.
- PD Dr. Anemüller wurde zum außerplanmäßigen Professor ernannt.
- Prof. Hilgenfeld ist Präsident der International Organisation of Biological Crystallisation (IOBC) und war bis Mai 2003 Chairman des "Protein Cross-Linking"-Forschungsprogramms der European Science Foundation. Er ist außerdem Mitglied des Vorstands der Fachgruppe Biochemie der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh).
- Prof. Hartmann ist Sprecher der Studiengruppe "RNA-Struktur, Funktion, Evolution, Applikation" der Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie (GBM).
- Dr. Mesters ist "Visiting Professor" an der University of South Bohemia, Ceske Budejovice.

Forschungsschwerpunkte

Das Institut umfasst drei Arbeitsgruppen, von denen die dritte (RNA-Biochemie) mit dem Weggang von Prof. Dr. R. Hartmann im Mai 2003 fast vollständig nach Marburg übersiedelte. Die Arbeitsgruppe "Strukturelle und mechanistische Grundlagen intrazellulärer Infektionen" (Leiter: Prof. Dr. R. Hilgenfeld, seit 01. 01. 2003) untersucht die Struktur und Funktion von Virulenzproteinen aus Legionellen, Chlamydien und Legionellen sowie aus RNA-Viren. Die Arbeitsgruppe "Metalloproteine" (Leiter: PD Dr. C.L. Schmidt, bis 31. 12. 2003, Prof. Dr. S. Anemüller und PD Dr. R. Moll) bearbeitet Fragestellungen aus der molekularen Bioenergetik, der Struktur und Funktion von thermostabilen Metalloproteinen aus Archaeen sowie des Mechanismus des archaeellen Protein- und Eisentransports. Die Arbeitsgruppe "RNA-Biochemie" (Leiter: Prof. Dr. R.K. Hartmann) widmete sich dem Verständnis der Struktur und Funktion katalytisch aktiver Ribonukleinsäuren sowie der Entwicklung Nukleinsäure-gestützter therapeutischer Ansätze (Aptamere, Antisense-RNAs).

Arbeitsgruppe "Strukturelle und mechanistische Grundlagen intrazellulärer Infektionen"

Eine stattliche Zahl von humanpathogenen Bakterien kann in Makrophagen oder anderen Wirtszellen überleben und sich dort vermehren. Es ist das langfristige Ziel der Arbeitsgruppe herauszufinden, wie die Wirtszelle (etwa ein Makrophage) von den Eindringlingen umprogrammiert wird, so dass sie die Parasiten nicht vernichtet, sondern, im Gegenteil, bei deren Vermehrung behilflich ist. Bakterielle Proteine, die an diesen Vorgängen beteiligt sind, sind zumindest potenzielle Virulenzfaktoren. Zu deren Identifizierung und ihrer Wechselwirkungspartner in der Wirtszelle wird die Proteomanalyse eingesetzt. Dabei wird das Proteom des Phagosoms im infizierten und nichtinfizierten Zustand der Wirtszelle miteinander verglichen; entsprechende Untersuchungen finden, wo möglich, auch auf der bakteriellen Seite statt. Zum Einsatz kommen eine moderne 2D-HPLC-Analytik und (geplant) die Massenspektrometrie. Identifizierte potenzielle Virulenzproteine werden in großen Mengen rekombinant hergestellt, kristallisiert und der Röntgenstruktur-

analyse unterworfen. Die erhaltenen dreidimensionalen Strukturen sind der Ausgangspunkt für das Design neuer antibakterieller Wirkstoffe. Im Falle unbekannter Funktion der identifizierten potenziellen Virulenzproteine wird versucht, diese aus der dreidimensionalen Struktur abzuleiten und durch biochemische Experimente zu bestätigen. In erster Linie werden die - teilweise fakultativ - intrazellulären Bakterien Legionella spp., Chlamydia spp. und Salmonella spp. untersucht.

Zu den intrazellulären Infektionen gehören per definitionem auch virale Infektionen. Die Arbeitsgruppe konzentriert sich auf die Proteinasen von RNA-Viren, insbesondere von Coronaviren (inkl. SARS-Coronavirus) und verwandten Nidoviren sowie von Coxsackievirus und HIV. Diese Proteinasen sind entscheidend für die Prozessierung der viralen Polyproteine und damit für die Replikation der Viren; sie stellen daher hervorragende Angriffsorte für antivirale Wirkstoffe dar. Von den Coronaviren, vor allem vom SARS-CoV, werden auch andere an der Replikation beteiligte Proteine untersucht.

Arbeitsgruppe "Metalloproteine"

Extremophile Archaeen, die entweder bei Temperaturen von siedendem Wasser, in verdünnter Schwefelsäure oder in 4-molarer Salzlösung wachsen können, bedeuten für den Biochemiker eine besondere Herausforderung. Die zentrale Fragestellung ist dabei, mit Hilfe welcher Proteine diese Organismen in der Lage sind, unter diesen "lebensfeindlichen" Bedingungen zu überleben. Für diese ungewöhnlich thermostabilen und salztoleranten Proteine zeichnen sich umfangreiche Anwendungsmöglichkeiten in der Biotechnologie ab. Ferner wurden und werden in diesen extremophilen Mikroorganismen ungewöhnliche Stoffwechselreaktionen gefunden, welche für die Gewinnung von Enzymen zum Einsatz in biologischen Abbauprozessen von Interesse sind. Zur Bearbeitung dieser Fragestellungen kommen sowohl molekularbiologische wie auch mikrobiologische und proteinchemische Arbeitsmethoden zum Einsatz. Zur Aufklärung weiterführender Fragestellungen werden spektroskopische Methoden wie EPR, NMR, Mößbauer, FTIR und CD sowie Mikrokalorimetrie und Röntgenstrukturanalyse eingesetzt. Die im wesentlichen verwendeten Mikroorganismen für die erwähnten Projekte sind Sulfolobus acidocaldarius, Acidianus ambivalens, Thermoplasma acidophilum und Halobacterium salinarum.

Arbeitsgruppe "RNA-Biochemie"

Ribonukleinsäuren (RNAs) erfüllen in lebenden Organismen eine Vielzahl von Funktionen. Sie vermitteln die Übersetzung der genetischen Information in Proteine (mRNAs, tRNAs), sind essenzieller Bestandteil enzymatisch aktiver Ribonukleoprotein-Partikel (Ribosomen, Ribonuklease P, Spleißosom) und fungieren als Regulatoren der Genexpression (natürliche Antisense-RNAs). In den heute existierenden Organismen dominieren Proteinenzyme. Die vorhandenen RNA-Enzyme wie z. B. das Ribosom könnten Relikte einer frühen Phase der Evolution darstellen, in der RNAs vorherrschend waren, da sie im Gegensatz zu Proteinen nicht nur chemische Reaktionen im Sinne eines Enzyms katalysieren, sondern auch als Träger genetischer Information (siehe RNA-Viren) fungieren können.

Potenzielle Anwendungen der RNA-Forschung liegen im Bereich der Antisense-Nukleinsäuren, Ribozyme, RNA-Interferenz sowie Aptamerselektion. Neben der Grundlagenforschung zum Verständnis der Struktur und Funktion von Ribonukleinsäuren als Voraussetzung für die genannten Applikationen beschäftigte sich dieser Projektbereich mit der Entwicklung von RNA-Molekülen für therapeutische Anwendungen.

Einzelprojekte

Funktionelle und strukturelle Untersuchungen an bakteriellen Virulenzproteinen

Das Arbeitsgebiet wurde erst in den letzten Monaten des Berichtszeitraums in Angriff genommen. Aus Legionella pneumophila, dem Erreger der Legionärskrankheit, wurden die Rep-Helikase und das HtrA-Protein exprimiert und gereinigt. Beide Enzyme sind offenbar entscheidend für die Virulenz dieses intrazellulären Pathogens. Das gleiche gilt für das "Macrophage Infectivity Potentiator" (Mip)-Protein, welches im Berichtszeitraum funktionell weiter charakterisiert wurde (Köhler et al., 2003; Helbig et al., 2003). Das homologe Protein aus Chlamydia pneumoniae konnte in großem Maßstab gereinigt werden; Kristallisationsexperimente sind im Gange.

Lipopolysaccharide (LPS) sind charakteristische und essentielle Bestandteile der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien. Als Membran-assoziierte und exponierte Moleküle spielen sie eine entscheidende Rolle für die Membran-Integrität, -Biogenese und -Funktion, also für ein breites Spektrum physiologischer Aktivitäten, die das Wachstum und Überleben der Bakterien gewährleisten. Auf der anderen Seite induzieren von der Bakterienzelle losgelöste LPS eine Vielzahl pathophysiologischer Wirkungen in höheren Organismen, welche als Manifestationen der bakteriellen Sepsis bekannt sind. Somit repräsentieren LPS aus biologischer Sicht Endotoxine, die wichtige Pathogenitätsfaktoren Gram-negativer Bakterien darstellen. Ein essentieller Biosyntheseschritt ist die Modifikation von Lipoid A mit 3-Desoxy-D-manno-oct-2-ulosonsäure (Kdo). Für die Synthese, die Aktivierung und den Transfer auf Lipoid A von Kdo werden fünf enzymatische Reaktionen benötigt. Zwei der Proteine, die Kdo-Synthetase und -Transferase, werden in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Borstel (Dr. Uwe Mamat) bearbeitet. Die Kristallstruktur der CMP-Kdo-Synthetase KdsB aus Aquifex aeolicus, welche als Modell fuer das Enzym aus Chlamydia penumonia dient, wurde von der Arbeitsgruppe kürzlich aufgeklärt.

Bearbeiter:	A. Baharuddin (MSc), Dr. J. Deiwick, Prof. Dr. R. Hilgenfeld, Dr. J. R. Mesters
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	S. Siedler
Kooperation:	Prof. Dr. W. Solbach, Dr. J. Gieffers, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. G. Fischer, Max-Planck-Forschungsstelle für Enzymologie der Proteinfaltung, Halle, Prof. Dr. J. Hacker, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg, Dr. U. Mamat, Forschungszentrum Borstel
Förderung:	DFG (SFB 604, TP B3)

Strukturelle Genom- und Proteomforschung an Coronaviren

Im Rahmen dieses Projektes werden die Hauptproteinase (Mpro), die RNA-abhängige RNA-Polymerase, die Helikase, eine Phosphatase, ein RNA-bindendes Protein und ein Genprodukt noch völlig unbekannter Funktion aus den humanen Coronaviren HCoV-229E und SARS-CoV (SARS: severe acute respiratory syndrome) funktionell und kristallographisch untersucht. Bislang konnten erfolgreich Expressionsklone zur Produktion größerer Mengen der Volllängen-Proteine sowie einzelner Protein-Domänen in-vivo- und in-vitro hergestellt und biochemisch charakterisiert werden. Die Kristallisation etlicher von diesen ist in Arbeit. Die Kristallstrukturen der Hauptproteinasen aus HCoV-229E, SARS-CoV und TGEV (Transmissible Gasteroenteritis (Corona)virus) wurden im Berichtszeitraum aufgeklärt, bei den beiden letzteren sowohl als freies Enzym als auch im Komplex mit einem in der Arbeitsgruppe synthetisierten Inhibitor (Anand et al., 2003; Yang et al., 2003). Auf dieser Basis und aufgrund von Modellierungsstudien wurde vorgeschlagen, AG7088, ein sich in der klinischen Entwicklung befindender Hemmstoff der 3C-Proteinase des human Rhinovirus, als Ausgangspunkt für das Design von Anti-SARS-Therapeutika zu verwenden (Anand et al., 2003). AG7088 wird seither in vielen Arbeitsgruppen, vor allem auch in der pharmazeutischen Industrie, für die Inhibierung der Hauptproteinase des SARS-CoV optimiert.

Bearbeiter:	Dr. K. Anand, Prof. Dr. R. Hilgenfeld, Dr. J. R. Mesters, PD Dr. R. Moll, PD Dr. C. Schmidt, Dr. M. Yang, Na Wang
Nichtwiss. Mitarbeiter:	D. Mutschall, S. Schmidtke, S. Siedler, W. Verheyen, A. Jonas, G. Volkmann, B. Heisen (Bachelorstudenten Molekulare Biotechnologie)
Kooperation:	Prof. H. Jiang, SIMM, Shanghai, Prof. Dr. Z. Rao, Tsinghua University, Beijing, PD Dr. J. Ziebuhr, Institut für Virologie und Immunbiologie, Universität Würzburg
Förderung:	DFG

Proteinasen aus anderen Nidoviren, Coxsackieviren und HIV

Neben den Coronaviren verfügen auch andere Nidoviren über Hauptproteinasen (Mpro), die jedoch teilweise nicht Cystein-, sondern Serinproteinasen sind. In der Arbeitsgruppe werden die entsprechenden Enzyme aus Berne Virus und aus Gill-associated Virus bearbeitet. Außerdem konnte im Berichtszeitraum die dreidimensionale Struktur der 3C-Proteinase aus dem Coxsackievirus B2 durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden. Dieses Virus ist verantwortlich für chronische und akute Myocarditis. Ein weiteres Vorhaben gilt der Proteinase des menschlichen Immunodefizienzvirus, HIV-1. Hierbei werden Proteinasen aus arzneimittelresistenten Virusspezies, die im Verlaufe der Behandlung von tschechischen AIDS-Patienten auftreten, kristallisiert und durch Röntgenstrukturanalyse untersucht. Ziel dieser Arbeiten ist es, die Resistenzmechanismen zu verstehen und Proteinaseinhibitoren zu entwickeln, die möglichst viele vorhersagbare Mutanten der HIV-1-Proteinase hemmen. Mit der Verbindung QF34 haben die Arbeits-

gruppe und ihre Kooperationspartner bereits eine erste solche Verbindung vorgelegt, jedoch muss deren Bioverfügbarkeit noch verbessert werden.

Bearbeiter: Dr. K. Anand, Prof. Dr. R. Hilgenfeld, Dr. J. R. Mesters
Studenten: M. Fischer (Bachelorstudent Molekulare Biotechnologie)
Kooperation: Dr. M. Görlach, Institut für Molekulare Biotechnologie, Jena, Dr. R. de Groot, Universität Utrecht, Dr. J. Konvalinka, Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czech Academy of Science, Prag, Prof. Dr. H.-G. Kräusslich, Institut für Virologie, Universität Heidelberg, PD Dr. R. Zell, Institut für Virologie, Universität Jena, Dr. J. Ziebuhr, Institut für Virologie und Immunologie, Universität Würzburg
Förderung: Europäische Kommission

Archaebakterielle Aconitase: Ein Schlüsselenzym für den Zucker - und Eisenstoffwechsel?

Die Aconitase, ein Eisen-Schwefel-Protein, katalysiert im Citratcyclus die Umwandlung von Citrat in Isocitrat. Das cytosolische Isoenzym kann über die Bindung an mRNA den Eisenstoffwechsel regulieren. Bei Bakterien erfolgt nach der Aconitasereaktion eine metabolische Weichenstellung, die einerseits in den Citratcyclus und andererseits in den Glyoxylatcyclus führt. Im Berichtszeitraum wurde das Enzym biochemisch und biophysikalisch charakterisiert. Desweiteren gelang der Nachweis eines Glyoxylatcyclus in S.acidocaldarius. Die mögliche Beteiligung des Enzyms an der Regulation des Eisenstoffwechsels ist Bestandteil der laufenden Untersuchungen.

Bearbeiter: Dipl.-Biochem. H. Uhrigshardt, Prof. Dr. S. Anemüller
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Zoske
Förderung: DFG

Grundlagen des Eisentransports und -stoffwechsels bei Archaeen

Eine große Zahl enzymatischer Prozesse bei Archaeen, Bakterien und Eukaryonten benötigen Eisen in den aktiven Zentren. Als erstes archaeelles Modellsystem wird der Eisentransport und die intrazelluläre Eisenprozessierung des halophilen Euryarchaeons Halobacterium salinarum analysiert. Im Berichtszeitraum konnten Eisen-abhängige Änderungen in der Cytochrom- und Eisen-Schwefel-Cluster Zusammensetzung der Membran des Archaeons charakterisiert werden. Desweiteren wurden grundlegende Untersuchungen des Eisentransports über die Membran durchgeführt. Die Charakterisierung des Eisentransportssystem ist Gegenstand der laufenden Untersuchungen.

Bearbeiter: Dipl. Biol. D. Hubmacher, Prof. Dr. S. Anemüller
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Zoske

Kooperation: Dipl. Biochem. S. Reindel, Prof. Dr. B. Matzanke, Zentrales Isotopenlaboratorium, Universität zu Lübeck
Förderung: DFG

UV/Vis- und EPR-spektroskopische Untersuchungen der elektronischen Wechselwirkungen in der Succinat-Chinon-Reduktase (SCR) aus dem thermoacidophilen Archaeon Thermoplasma acidophilum

Succinat - Chinon - Reduktasen katalysieren im Citratcyclus die Oxidation von Succinat zu Fumarat. Im Urreich der Archaea ist bisher nur das Enzym aus Th. acidophilum als klassischer Vertreter mit sechs Cofaktoren auf Membranebene partiell charakterisiert worden. Im Berichtszeitraum gelang die Aufreinigung und biochemische und biophysikalische Charakterisierung des Enzyms. Die Ergebnisse deuten auf die Gegenwart einer klassischen Succinat-Chinon-Reduktase in der Membran dieses Archaeons hin.

Bearbeiter: Dipl.-Chem. R. Falke, Prof. Dr. S. Anemüller
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Zoske
Kooperation: Prof. Dr. B. Matzanke, Zentrales Isotopenlaboratorium, Universität zu Lübeck, Dr. E. Bill, Max-Planck-Institut für Bioanorganische Chemie, Mülheim/Ruhr, PD Dr. C. R. D. Lancaster, Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt/Main
Förderung: Volkswagenstiftung

Rieske-Proteine und verwandte Metalloproteine

Der soxLN-Komplex ist der erste bekannte Vertreter der archaeellen Cytochrom-bc-homologen Komplexe. Die umfassende Transkriptionsanalyse der genomischen Region konnte abgeschlossen werden und ergab ein komplexes Transkriptionsmuster, welches auf einen funktionellen Zusammenhang der cbsAB, soxLN und des odsN Gens schließen läßt. Desweiteren wurden Mutanten des zweiten Rieske-Proteins aus S. acidocaldarius (soxF) erzeugt, welche hinsichtlich ihrer Struktur und katalytischen Eigenschaften charakterisiert werden sollen. Als weiteres Modell wurde das bisher uncharakterisierte Rieske-Typ-Protein hcaC aus E. coli in die Untersuchungen mit einbezogen.

Als strukturverwandtes Modellprotein für die Rieske-Proteine wurden die Rubredoxine in die Studien mit einbezogen. Weitere Mutanten dieser Proteine konnten kristallisiert und die Strukturen aufgeklärt werden. Ergänzend wurden in Kooperation mit dem Institut für Physik spektroskopische (EPR, Mössbauer, EXAFS) Untersuchungen an diesen Proteinen vorgenommen, um die Koordinationssphäre des Zentralions präzise zu charakterisieren.

Bearbeiter: PD Dr. C.L. Schmidt, A. Hiller
Nichtwiss. Mitarbeiterin: D. Mutschall
Doktoranden: S. Boxhammer, R. Niepagenkemper

Studenten: S. Nowak, C. Blohmke, N. Neuenkirchen (Bachelorstudenten Molekulare Biotechnologie)
Kooperation: P. Wegener, PD Dr. V. Schünemann, Institut für Physik, Universität zu Lübeck, Dr. H. Bönisch, Prof. Dr. R. Ladenstein, Karolinska Institut, Stockholm, Schweden, Dr. W. Nietschke, CNRS, Marseille, Frankreich
Förderung: DFG, Schwerpunktprogramm "Struktur funktioneller Module von energiewandelnden Systemen in Prokaryoten"

Protein-Targeting und Export hyperthermophiler Archaea

Im Rahmen dieses Projektes wurden die beiden zentralen GTPase-Komponenten Ffh und FtsY des Signalerkennungspartikels hyperthermophiler Archaea untersucht. Im Fokus dieses Projektes stand ihre Affinität zu biologischen Membransystemen. Beide Proteine konnten erfolgreich exprimiert werden und konnten unabhängig voneinander in Rekonstitutionsassays an archaebakterielle Liposomen binden. Unter in-vivo Bedingungen wurde das Ffh-Protein zusammen mit einer 7S RNA als Ribonukleoprotein-Komplex co-immunopräzipitiert. Ein stabiler heterodimerer Komplex zwischen Ffh und FtsY hingegen wurden in cytosolischen Zellüberständen nicht beobachtet. Der Ffh-FtsY-Komplex konnte jedoch unter in-vitro Bedingungen nachgewiesen werden. Diese Experimente unterstützen ein Rezeptor-Modell, in dem beide Apoproteine miteinander interagieren.

Bearbeiter: PD Dr. Ralf Moll
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Schmidtke
Kooperation: Dr. J. Eichler, Ben Gurion University, Beer-Sheva, Israel

Ribonuklease P - Molekulare Grundlagen der Wirkungsweise eines Ribonukleoprotein-Enzyms mit katalytischer RNA-Untereinheit

Stabile RNA-Moleküle werden in lebenden Zellen überwiegend als längere Ketten synthetisiert und anschließend von bestimmten Enzymen auf die richtige Länge zurechtgeschnitten. Eines dieser Enzyme ist die ubiquitär vorkommende Ribonuklease P (RNase P), die für die endonukleolytische Prozessierung der "reifen" 5'-Enden von Transfer-RNAs (tRNAs) verantwortlich ist. Nur solche "prozessierten" tRNAs können ihre zelluläre Aufgabe bei der Proteinsynthese erfüllen. RNA-Untereinheiten bakterieller RNase P-Enzyme sind echte RNA-Enzyme (Ribozyme), da sie in vitro auch in Abwesenheit der Proteinkomponente katalytisch aktiv sind. Allerdings muss die Abwesenheit des Proteins durch erhöhte Konzentrationen monovalenter Salze bzw. Metallionen kompensiert werden. In vivo ist die RNase P RNA hingegen nur im Komplex mit der Proteinuntereinheit katalytisch aktiv. Ein zentrales Ziel der Arbeitsgruppe ist das Verständnis der molekularen Grundlagen dieser RNA-katalysierten Prozessierungsreaktion. Folgende Aspekte bzw. Erkenntnisse wurden im Rahmen des Vorhabens untersucht bzw. gewonnen:

1. Identifizierung funktioneller Gruppen innerhalb der RNase P RNA von Bacillus subtilis, die für die Bindung der homologen Proteinuntereinheit wichtig sind; Methode: Nucleotide Analog Interference Mapping (NAIM; Rox et al., 2002). 2. Untersuchung zur RNase P RNA von Escherichia coli: Charakterisierung des Spaltmechanismus bzw. der Rolle von Metallionen bei der Katalyse unter Verwendung singulär modifizierter Substrate (Persson et al., 2003). 3. Analyse der tRNA-Prozessierung in dem hyperthermophilen, mikroaeroben Bakterium Aquifex aeolicus. Auf Basis der Genomsequenz konnte kein Gen für die RNA-Untereinheit der RNase P identifiziert werden; die RNase P ist daher möglicherweise in A. aeolicus ein reines Proteinenzym. Die Untersuchungen zur tRNA-Biogenese in diesem Organismus beinhalten biochemische Studien sowie Proteomics- und "RNomics"-Ansätze (Willkomm et al., 2002). 4. Die Entdeckung eines für Bakterien bisher einmaligen Mechanismus der Expression des RNase P Proteingens in Thermus-Stämmen: die Translation eines verlängerten RNase P-Proteins, dessen Leserahmen den eines vorgelagerten ribosomalen Proteingens komplett überlappt (Feltens et al., 2003). 5. Bioinformatische Analyse der Evolution von Proteinuntereinheiten eukaryontischer, archaealer und bakterieller RNase P-Enzyme (Hartmann & Hartmann, 2003). 6. Bacillus subtilis-Stämme mit abschaltbarem rnpA-Gen (codiert das RNase P-Protein) für Komplementations-analysen zur Klärung der Fragestellung, welche Struktureigenschaften von RNase P-Proteinen für die Funktion in vivo essenziell sind.

Bearbeiter:	Dr. R. Feltens, Dipl.-Biol. M. Gößringer, Prof. Dr. R. K. Hartmann, Dr. T. Persson, Dr. D. Willkomm, Dipl.-Chemieingenieurin S. Cuzic, Dipl.-Biotechnologin H. Grügelsiepe, Dipl.-Pharmazeutin B. Wegscheid
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	S. Siedler
Doktorand:	C. Rox
Kooperation:	Dr. R. Kretschmer-Kazemi Far, Institut für Molekulare Medizin, UKSH, Campus Lübeck, Dr. H. Bönisch, Karolinska Institut, Stockholm,Schweden, Prof. Dr. A. Hüttenhofer, Universität Innsbruck, Prof. Dr. E. Hartmann, Institut für Biologie, Universität zu Lübeck
Förderung:	DFG, NorFa

RNase P als therapeutisches Target

Eine unmittelbare Applikation der Ribonuklease P-Forschung ergibt sich aus der Beobachtung, dass dieses für die zelluläre Proteinsynthese essenzielle Enzym zwar in sämtlichen Organismen vorhanden, jedoch in Bakterien und höheren Organismen sehr unterschiedlich aufgebaut ist. So trägt die Proteinkomponente bei Bakterien nur etwa 10% zur molaren Masse bei. Die RNA-Komponente besitzt bei Eukaryonten etwa die gleiche Größe wie bei Bakterien, aber der Proteinanteil macht mehr als 70% der molaren Masse aus. Entsprechend ist die Rolle des Proteinanteils bei Eukaryonten wesentlich bedeutender für die Enzymfunktion. Die erheblichen Unterschiede in der Architektur bakterieller und eukaryontischer RNa-

se P-Enzyme können zur Entwicklung neuer "Antibiotika" genutzt werden, die spezifisch die bakteriellen Enzyme aber nicht das humane Enzym gleicher Funktionalität hemmen.

Im Rahmen der Entwicklung von Antisense-Oligonukleotiden, die spezifisch die RNase P pathogener Organismen inhibieren, konnten erste Erfolge in vitro erzielt werden (Willkomm et al., 2003; Grügelsiepe et al., 2003; Willkomm & Hartmann, 2003).

Bearbeiter:	Dipl.-Biotechnologin H. Grügelsiepe, Prof. Dr. R. K. Hartmann, Dr. D. Willkomm
Doktoranden:	O. Goudinakis, M. Paaschburg (Fachhochschulpraktikant)
Kooperation:	Dr. R. Kretschmer-Kazemi Far, Institut für Molekulare Medizin, UKSH, Campus Lübeck, PD Dr. R. Bald, Prof. Dr. V. A. Erdmann, FU Berlin
Förderung:	DFG

In vitro-Selektion von Aptameren im Kontext der Sepsisforschung

Allgemein können mittels in vitro-Selektions/Evolutions-Verfahren RNA- oder DNA-Moleküle isoliert werden, die hochaffin und spezifisch an ihre Zielmoleküle binden (sog. Aptamere). Die Affinitäten sind denen von Antikörpern vergleichbar. Der Einsatz dieser Technik ist besonders bei Fragestellungen sinnvoll, bei denen Antikörper aus verschiedenen Gründen eher ungeeignet sind (kleine Liganden, wenig immunogene oder toxische Zielstrukturen, unzureichende Antikörperspezifität, für Antikörper aufgrund ihrer Größe unzugängliche Epitope). Über die spezifische Bindung der Aptamere an die entsprechenden Zielmoleküle können Funktionen gezielt gestört oder blockiert werden.

Es wurden modifizierte, nukleaseresistente RNA-Aptamere isoliert, die spezifisch an das murine Lipopolysaccharid-bindende Protein (mLBP) binden. LBP ist bei Säugern maßgeblich an der Vermittlung und Verstärkung der biologischen Effekte des Lipopolysaccharids gramnegativer Bakterien bei der Sepsis beteiligt. Die selektierten Aptamere wurden strukurell und bezüglich ihre Bindung an LBP funktionell charakterisiert, und sollen in der Zukunft auf ihre diagnostische und therapeutische Eignung untersucht sowie als molekulare Werkzeuge in der Sepsis-Forschung eingesetzt werden.

Bearbeiter:	Dipl.-Biochem. J. Aldag, Prof. Dr. R. K. Hartmann
Kooperation:	Dr. T. Persson, University of Lund, Schweden
Förderung:	DFG

In vitro-Selektion von Hammerhead-Ribozymen mit Minimalstrukturen, die bei physiologischen Mg2+-Konzentration aktiv sind

Die selektierten Hammerhead-Ribozyme wurden kinetisch charakterisiert.

Bearbeiter:	Prof. Dr. R. K. Hartmann, Dr. T. Persson, University of Lund, Schweden
Kooperation:	Prof. Dr. F. Eckstein, Göttingen
Förderung:	DFG

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

01. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R (2003) Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: Basis for design of anti-SARS drugs. Science 300:1763-1767
02. Bönisch H, Schmidt CL, Schäfer G, Ladenstein R (2002) The structure of the soluble domain of an archaeal Rieske iron-sulfur protein at 1.1 A resolution. J Mol Biol 319: 791 - 805
03. Feltens R, Gossringer M, Willkomm DK, Urlaub H, Hartmann RK (2003) An unusual mechanism of bacterial gene expression revealed for the RNase P protein of Thermus strains. Proc Natl Acad Sci U S A 100: 5724 - 5729
04. Gruegelsiepe H, Willkomm DK, Goudinakis O, Hartmann RK (2003) Antisense inhibition of Escherichia coli RNase P RNA: mechanistic aspects. Chembiochem 4: 1049 - 1056
05. Helbig JH, Konig B, Knospe H, Bubert B, Yu C, Luck CP, Riboldi-Tunnicliffe A, Hilgenfeld R, Jacobs E, Hacker J, Fischer G (2003) The PPIase active site of Legionella pneumophila Mip protein is involved in the infection of eukaryotic host cells. Biol Chem 384:125-137
06. Hettmann T, Anemüller S, Borcherding H, Mathé L, Steinrücke P , Dieckmann S (2003) P. stuzeri soluble Nitrate Reductase ab subunit is a soluble enzyme with a similar electronic structure at the active site as the inner membrane bound abg holoenzyme. FEBS Lett 534: 143 - 150
07. Hiller A, Henninger T, Schäfer G, Schmidt CL (2003) New genes encoding subunits of a cytochrome bc1-analogous complex in the respiratory chain of the hyperthermoacidophilic crenarchaeon Sulfolobus acidocaldarius. J Bioenerg Biomembr 35:121 - 131
08. Hubmacher D, Matzanke BF, Anemüller S (2002) Investigations of iron uptake in Halobacterium salinarum. Biochem Soc Trans 30: 710 - 712
09. Hubmacher D, Matzanke BF, Anemüller S (2003) Effects of iron limitation on the respiratory chain and the membrane cytochrome pattern of the Euryarchaeon Halobacterium salinarum. Biol Chem 384, 1565 -1573
10. Kaulmann G, Palm GJ, Schilling K, Hilgenfeld R, Wiederanders B (2003) An unfolding/refolding step helps in the crystallization of a poorly soluble protein. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 59:1243-1245
11. Klupsch T, Mühlig P, Hilgenfeld R (2003) The distribution of a macromolecular solute within an evaporating drop: An exact analytical solution. Coll Surf A 231: 85-102
12. Köhler R, Fanghänel J, König B, Luneberg E, Frosch M, Rahfeld JU, Hilgenfeld R, Fischer G, Hacker J, Steinert M (2003) Biochemical and functional analyses of the Mip protein: influence of the N-terminal half and of peptidylprolyl isomerase activity on the virulence of Legionella pneumophila. Infect Immun 71: 4389-4397
13. Kruse C, Willkomm D, Gebken J, Schuh A, Stossberg H, Vollbrandt T, Müller PK (2003) The multi-KH protein vigilin associates with free and membrane-bound ribosomes. Cell Mol Life Sci 60: 2219-2227

14. Moll RG (2003) Protein-protein, protein-RNA and protein-lipid interactions of signal-recognition particle components in the hyperthermoacidophilic archaeon Acidianus ambivalens. Biochem J 374: 247-254
15. Mühlig P, Klupsch T, Kaulmann U, Hilgenfeld R (2003) Noninvasive in situ observation of the crystallization kinetics of biological macromolecules by confocal laser scanning microscopy. J Struct Biol 142: 47-55
16. Persson T, Hartmann RK, Eckstein F (2002) Selection of hammerhead ribozyme variants with low Mg2+ requirement; importance of stem-loop II Chembiochem 3:1066-1071
17. Persson T, Cuzic S, Hartmann RK (2003) Catalysis by RNase P RNA: unique features and unprecedented active site plasticity. J Biol Chem 278: 43394-43401
18. Reindel S, Schmidt CL, Anemüller S, Matzanke BF (2002) Characterization of a non-haem ferritin of the archaeon Halobacterium salinarum,homologous to Dps (starvation-induced DNA-binding protein) Biochem Soc Trans 30: 713 - 715
19. Reindel S, Anemüller S, Sawaryn A, Matzanke BM (2002) The Dps A homologue of the Archaeon Halobacterium salinarum is a ferritin. Biochim Biophys Acta 1598: 130 - 136
20. Rox C, Feltens R, Pfeiffer T, Hartmann RK (2002) Potential contact sites between the protein and RNA subunit in the Bacillus subtilis RNase P holoenzyme. J Mol Biol 315: 551-560
21. Schneider D, Schmidt CL, Seidler A (2003) Expression of membrane-bound iron-sulfur proteins. Methods Mol Biol 228: 37-47
22. Uhrigshardt H, Zoske S, Anemüller S (2002) Sulfolobus aconitase, a regulator in iron metabolism? Biochem Soc Trans 30: 685 - 687
23. Uhrigshardt H, Walden M, John H, Petersen A, Anemüller S (2002) Evidence for an operative glyoxylate cycle in the thermoacidophilic crenarchaeon Sulfolobus acidocaldarius. FEBS Lett 513: 223 - 229
24. Schneider D, Skrzypczak S, Anemüller S, Schmidt CL, Seidler A, Rögner M (2002) Heterogeneous Rieske proteins in the cytochrome b6f complex of Synechocystis PCC 6803? J Biol Chem 277: 10949 - 10954
25. Willkomm DK, Gruegelsiepe H, Goudinakis O, Kretschmer-Kazemi Far R, Bald R, Erdmann VA, Hartmann RK (2003) Evaluation of bacterial RNase P RNA as a drug target. Chembiochem 4:1041-1048
26. Willkomm DK, Feltens R, Hartmann RK (2002) tRNA maturation in Aquifex aeolicus. Biochimie 84: 713-722
27. Yang H, Yang M, Ding Y, Liu Y, Lou Z, Zhou Z, Sun L, Mo L, Ye S, Pang H, Gao GF, Anand K, Bartlam M, Hilgenfeld R, Rao Z (2003) The crystal structures of severe acute respiratory syndrome virus main protease and its complex with an inhibitor. Proc Natl Acad Sci USA 100: 13190-13195

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Reviews

01. Hillisch A, Hilgenfeld R (2003) Modern methods of drug discovery. Birkhäuser, Basel
02. Giersiefen H, Hilgenfeld R, Hillisch A (2003) Modern methods of drug discovery: an introduction.EXS 93:1-18
03. Hartmann E, Hartmann RK (2003) The enigma of ribonuclease P evolution. Trends Genet 19: 561 - 569
04. Hillisch A, Hilgenfeld R (2003) The role of protein 3D-structures in the drug discovery process.EXS 93:157-181
05. Schäfer G, Anemüller S, Moll R (2002) Archaeal Complex II: "Classical" and "non - classical" succinate quinone reductases with unusual features. Biochim Biophys Acta (Bioenergetics) 1553: 57-73

Im Berichtszeitraum

43 Kurzmitteilungen oder Abstracts, 54 Referate oder Vorträge, 18 Poster,

2.02 Institut für Biologie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr.rer.nat. Enno Hartmann

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Behrens, Christina, Dipl.-Biol. (bis 30.9.2002, DFG)
Debus, Martina, Dipl.-Biol. (seit 1.3.2002, GIF)
Grau, Harald, Dipl.-Biol. (bis 30.9.2002, SFB)
Kalies, Kai-Uwe, PD Dr.rer.nat.
Krämer, Marcus, Dipl.-Biol.
Mai, Petra, Dipl.-Biol. (seit 1.11.2002)
Sommer, Nicole, Dr.rer.nat. (seit 1.4.2002)
Walter, Kerstin, Dipl.-Biol.
Winking, Heinz, Professor Dr.rer.nat.

Emeritus: Traut, Walther, Prof. Dr.rer.nat.

Gast: Kageyama, Daisuke, Dr.

Lübecker Offenes Labor (LOLA):

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Kunze, Bärbel, PD Dr.rer.nat.
Koerting, Peter, AdL (seit 1.6.2003)
Klein, Janna, Dipl.-Biol. (seit 1.11.2003)

Zusammenfassende Darstellung der Forschung

Der Schwerpunkt der Forschung liegt auf der Analyse von Prozessen des intrazellulären Proteintransportes, insbesondere des Transportes über die Membran des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Die zentralen Themen dabei waren: • die funktionelle und strukturelle Analyse des co-translationalen Proteintransportes • die Untersuchung von Strukturen des Translokons • Untersuchungen zu post-translationalen Transportprozessen am ER • die Analyse von Transportfaktoren des nucleo-cytoplasmatischen Transportes.

Ein weiteres Forschungsgebiet sind Arbeiten zur Struktur von Chromosomen und ihre Bedeutung für Genaktivität und -regulation. Hier lag der Schwerpunkt auf folgende Themen: • Evolution von Chromosomenstrukturen • Änderungen am Chromatin während der Meiose • Evolution von Sex-Chromosomen.

Diese Aktivitäten gliedern sich zum Teil in den gemeinsamen wissenschaftlichen Fokus der naturwissenschaftlichen Institute der TNF „Assemblierung biologischer supramolekularer Strukturen und ihre Funktion in der Zelle" ein.

Fortbildungsveranstaltungen

Die am Institut 2001 gegründete Einrichtung zur Öffentlichkeitsarbeit auf dem Gebiet moderner Wissenschaften “Lübecker Offenes Labor” (LOLA) ging 2002 in den Routinebetrieb. Auf Grund der großen Nachfrage wurde im Jahre 2003 ihre Kapazität wesentlich erweitert. Schwerpunkt der Tätigkeit des LOLA ist der Betrieb eines Schülerlabors, in dem praktische Kurse zu molekularer Zellbiologie angeboten werden. Eine weitere Aufgabe ist die Information von arbeitlosen und von Arbeitslosigkeit bedrohten Personen mit Hochschulzugangsberechtigung über Prinzipien und Verfahren der molekularen Biowissenschaften. Als drittes Ziel soll LOLA dazu dienen, ein breite Öffentlichkeit über Möglichkeiten und Grenzen der Anwendung von Verfahren der molekularen Biowissenschaften in der Praxis zu informieren. Im Berichtzeitraum besuchten etwa 1200 Personen die Einrichtung in ein- und mehrtägigen Veranstaltungen. Diese Aktivität wurde in 2001 durch die TSH mit Drittmitteln gefördert. Daneben beteiligte sich das Institut am „Kurs zur Erlangung der Fachkunde im Strahlenschutz im nicht-medizinischen Bereich“.

Lehre

Die Unterrichtsaufgaben umfassen:
• Vorlesung und Übungen „Allgemeine Biologie“ im vorklinischen Teil des Studienganges Medizin und Vorlesungen der Studiengänge Informatik (Diplom) und Informatik (Bachelor) mit Neben- bzw. Ergänzungsfach Bioinformatik/Biomathematik- sowie den Bachelorstudiengängen Molekulare Biotechnologie und Computational Life Science • Vorlesung und Kurs „Molekulare Genetik“ in den Studiengängen Informatik (Diplom), Biologie Informatik (Master) mit Neben- bzw. Ergänzungsfach Bioinformatik/Biomathematik • Vorlesung „Zellbiologie“ im Bachelorstudiengang Molekulare Biotechnologie.

Daneben organisiert das Institut seit 2001 das Kolloquium „Molekulare Zellbiologie“ der naturwissenschaftlichen Institute der Universität.

Forschungsschwerpunkte

Der Forschungsschwerpunkt des Institutes ist die Untersuchung des intrazellulären Proteintranportes.

Ein Charakteristikum von Zellen ist ihre Unterteilung in unterschiedliche Kompartimente. Zwischen diesen Kompartimenten erfolgt ein Austausch neusynthetisierter und älterer Proteine. Dieser Austausch kann konstitutiv oder signalabhängig erfolgen und ist eine wesentliche Basis für den Erhalt der Struktur und Funktion von Zellen. Im Zentrum der Arbeiten über den intrazellulären Proteintransport im Institut steht der Transport neu-synthetisierter Proteine über das rauhe endoplasmatische Retikulum (ER). Daneben werden aber auch Arbeiten zum Transport von Makromolekülen zwischen Cytoplasma und Kernplasma durchgeführt und andere Fragen des intrazellulären Proteintransports, z.B. die direkte Sekretion spezieller Proteine über die Plasmamembran der Eukaryonten betrachtet.

Der Transport sekretorischer und membranständiger Proteine über die Mem-

bran des rauhen endoplasmatischen Retikulums erfolgt sowohl co-translational als auch post-translational. Alle diese Proteine besitzen eine meist N-terminal gelegene Signalsequenz. Zentraler Bestandteil des Transportsystems ist ein Komplex von Membranproteinen in der ER-Membran, das Translokon, das die wesentlichen Funktionen vermittelt, wie z.B. die Formierung eines Protein-leitenden Kanals oder die Bindung von Ribosomen während des co-translationalen Transportes. Essentielle Komponenten des Translokons sind der Sec61/SecYEG-Komplex und der Signalpeptidasekomplex, die sowohl in Eukaryonten als auch in Prokaryonten zu finden sind. Ebenfalls evolutionär hoch konserviert ist das Targetingsystem, das das Signalsequenzhaltige Protein zum Translokon dirigiert und aus dem Signalerkennungspartikel (SRP) und seinem membranständigen Rezeptor (SRP-Rezeptor) besteht. Daneben gibt es aber auch viele Organismen-spezifische Komponenten, wie z.B. YidC, der Sec62/63 Subkomplex oder TRAP. Ihre spezifische Bedeutung in den jeweiligen Organismen ist nur wenig verstanden. Aber auch viele Aspekte, die die ubiquitär verbreiteten Proteine und die Hauptschritte des Transports betreffen, sind ungeklärt. Das betrifft z.B. Fragen zum Bau, der Formierung und der Regulation des Proteinleitenden Kanals oder auch die Bedeutung post-translationaler Tranporte in höheren Eukaryonten. Diese Fragen stehen daher im Mittelpunkt der Arbeiten des Institutes.

Neben dem Sec61-abhängigen Weg gibt es weitere Wege, die zur Biogenese von ER-Proteinen führen. Das ist zum einen die Integration von tailanchor Proteinen, zum anderen die Genese peripherer Membranproteine. Für beide Wege sind selbst basale Fragen noch offen und man kennt noch keine der daran beteiligten Faktoren. Auch diese Probleme sind Gegenstand des Forschungsschwerpunktes.

Einzelprojekte

Untersuchung der Evolution von Komponenten des intrazellulären Proteintransportes in prokaryontischen und eukaryontischen Organismen

Der Transport von Proteinen über die Membran des ER bzw. die Plasmamembran prokaryontischer Organismen ist evolutionär strikt konserviert. Zum besseren Verständnis der Funktion der diversen Komponenten analysieren wir daher ihr Vorkommen in verschiedenen Organismengruppen. Die zentrale Komponente des Translokon in allen Organismen ist der Sec61/SecYEG-Komplex. ER besteht aus drei Komponenten, von denen für zwei gezeigt worden war, dass sie ubiquitär in allen Organismen vorkommen. Es gelang uns, die bisher nicht vermutete Existenz der dritten (ß-) Untereinheit des eukaryontischen Komplexes in allen untersuchten Archaea nachzuweisen. Ferner wurde eine Analyse zur Verbreitung der Komponenten des bakteriellen TAT-Systems und des YidC in Archaea durchgeführt. Hier zeigte sich, dass nicht alle Archaea dieses Protein aufweisen. Eine dritte Analyse widmete sich dem Vorkommen von SNARE-Proteinen in der Hefe.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Hartmann
Kooperation: Prof. Dr. M. Pohlschröder, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA, Dr. G. Fischer von Mollard, Universität Göttingen

Interaktion von Ribosomen mit Translokationskanäle

Ribosomen, die sekretorische Proteine oder Membranproteine herstellen, binden an den Protein-leitenden Kanal des endoplasmatischen Retikulums (Sec61-Komplex). In Bakterien können derartige Ribosomen mit der bakteriellen Plasmamembran interagieren (SecYEG-Komplex). Wir untersuchten verschiedene strukturelle Aspekte dieser Interaktion. Es war bekannt, dass an dieser Interaktion die rRNA beteiligt ist. Verschiedene Bereiche der rRNA aus *E. coli* wurden kloniert und *in vitro* transkribiert. In Bindungsexperimenten wurde untersucht, welche Bereiche der rRNA an der Bindung der Ribosomen beteiligt sind. Dabei konnten spezifische Domänen der rRNA als Bindungspartner von Sec61-Komplexen identifiziert werden.

Als zweiter Ansatz zur Identifizierung der Bindungsstellen wurden *foot-print* Analysen durchgeführt. Dazu wurden gereinigte Translokationskanäle an bakterielle ribosomale RNA oder ribosomale 50S-Untereinheiten gebunden und die *„foot-prints“* erstellt.

Bearbeiter:	PD Dr. K.-U. Kalies, Prof. Dr. E. Hartmann, Dr. C. Behrens, Dipl.-Biol. P. Mai
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	K. Andruleit, H. Riechers
Kooperation:	Prof. Dr. T. Rapoport, Harvard Medical School, Boston, USA, J. Remme, Ph.D., Howard Hughes Medical Institute, Tartu, Estland

Analyse der Struktur des TRAP-Komplexes der Säuger

In einem dritten Teilprojekt widmeten wir uns der Analyse der Struktur des TRAP-Komplexes. Der TRAP-Komplex befindet sich in der Membran des endoplasmatischen Retikulums in der Nähe des Translokationskanals für Proteine und besteht aus vier Untereinheiten. Bisher ist er nur bei Vertebraten beschrieben worden. Biochemische Hinweise deuten auf eine essentielle Beteiligung des Proteinkomplexes am Transport spezifischer Proteine in das ER. Seine Struktur soll aufgeklärt werden. Dazu wurden Domänen dieses Komplexes rekombinant exprimiert und gereinigt. Die Aufklärung der Struktur soll durch Elektronenmikroskopie bzw. Kristallstrukturanalyse in Koopertation mit Partnern in Boston erfolgen.

Bearbeiter:	Prof. Dr. E. Hartmann, Dr. N. Sommer
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	H. Bostelmann, P. Nielsen
Kooperation:	Prof. Dr. C. W. Akey, University School of Medicine, Boston, USA, R. S. Hedge, M.D., Ph.D.,National Institute of Health, Bethesda, USA

Regulation der Ribosomenbindung an das endoplasmatische Retikulum der Hefe *S. cerevisiae*

Ein weiteres Ziel unserer Arbeiten war die Beantwortung der Frage, ob Ribosomen auch mit Sec-Komplexen, die üblicherweise post-translationalen Proteintransport vermitteln, interagieren. Der Proteintransport in das ER der Hefe *S. cerevisiae* kann co- oder post-translational erfolgen. Nur im Falle des co-translationalen Transportes interagieren die Ribosomen direkt mit dem Translokationskanal, der als Hauptkomponente das Protein Sec61 enthält. Der posttranslationale Proteintransport erfolgt durch den Sec-Komplex, der zwar auch das Protein Sec61 enthält, jedoch nicht mit Ribosomen interagieren kann. Durch Verwendung unterschiedlich zusammengesetzter Translokationskomplexe soll untersucht werden, wie die Ribosomenbindung reguliert wird.

Bearbeiter: PD Dr. K.-U. Kalies, Prof. Dr. E. Hartmann, Dipl.-Biol. M. Krämer Nichtwiss.
Mitarbeiterin: K. Andruleit

Bedeutung der Biogenese peripherer Membranproteine für den co-translationalen Proteintransport

Hefen können co-translationalen Proteintransport auch in Abwesenheit des normalen Targetingsystems durchführen. Ein möglicher Grund kann die Existenz eines alternativen Targetings von Ribosomen an die ER-Membran sein. Wir untersuchen gegenwärtig die Hypothese, dass die Synthese peripherer Membran proteine solch ein alternativer Weg sein kann. Dazu wurde ein *in vitro* System für die Biogenese peripherer Membranproteine etabliert.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Hartmann, Dipl.-Biol. M. Debus

Untersuchungen zum post-translationalen Transport von Proteinen an das ER

Mittels *in vitro* Assay wurde der post-translationale Transport löslicher Proteine über die Membran des rauhen endoplasmatischen Retikulums von Säugern untersucht. Dabei gelang es uns erstmals nachzuweisen, dass auch Substrate, die in der Hefe post-translational transportiert werden, auch im Säuger diesen Weg gehen. Wir interpretieren diese als ein weiteres Indiz für die evolutionäre Konservierung des prinzipiellen Transportmechanismus.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Hartmann, Dipl.-Biol. H. Grau

Identifizierung von Komponenten der Biogenese von tail-anchored Proteinen

Es wurde versucht, Komponenten der Integration von tail-anchored Proteinen mittels Hefegenetik zu identifizieren. Dazu wurde ein Fusionsprotein zwischen ein tail-anchored Protein und einem Transportrezeptor des nucleo-cytoplasmatischen

Proteintransportes hergestellt. Es gelang nicht, temperatur-sensitive Mutanten zu identifizieren, die die Integration von tail-anchored Proteinen hemmen. Interessanterweise erhielten wir aber Mutanten, die eine erhöhte Rekombinationshäufigkeit von Plasmiden aufweisen.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Hartmann, Dipl.-Biol. K. Walter
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: U. Eickhoff, P. Nielsen

Untersuchung der Sekretion von Proteinen, die keine Signalsequenzen besitzen

Unter bestimmten Stressbedingungen bilden eukaryontische Zellen etwa 50 nm große Einschlüsse. Es wurde beobachtet, dass diese Partikel die Zelle verlassen können. Eine Analyse der in diesen Partikeln vorhandenen Proteine ergab, dass alle keine Signalsequenzen besitzen und nach der klassischen Signalhypothese die Zelle nicht verlassen dürften. Einige dieser Proteine wurden kloniert und rekombinant exprimiert, um ihren Transportweg zu verfolgen.

Bearbeiter: PD Dr. K.-U. Kalies
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: S. Allan, K. Andruleit, H. Riechers

Untersuchungen zum nucleo-cytoplasmatischen Proteintransport

Im Rahmen dieses Projektes wurde zwei Teilfragen nachgegangen. Zum einen wurden verschiedene Vertreter Importin ß-ähnlicher Import- und Exportrezeptoren identifiziert, die im Labor des Kooperationspartners D. Görlich, Heidelberg, dann funktionell analysiert wurden. Zum anderen wurden in Kooperation mit M. Köhler, Berlin, die Studien zur Funktion der verschiedenen Importin α-Formen des Menschen fortgeführt. Dabei lag der Schwerpunkt auf der Analyse der Expressionsregulation dieser Formen.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Hartmann
Kooperation: Dr. M. Köhler, MDC Berlin, Prof. Dr. D. Görlich, ZMBH Heidelberg

Expression, Relokalisationen und Bindungspräferenzen des Proliferationsmarkers pKi-67

pKi-67 ist ein nukleäres Protein, das in proliferierenden Zellen vorkommt und zwischen verschiedenen Kernbestandteilen umherwandern kann. Mittels Antikörper gegen das Ki-67 Protein wurde die Expression, Relokalisationen und Bindungspräferenzen in verschiedenen somatischen Geweben in Interphase und Mitose untersucht. Weitere Untersuchungen umfassten die Stadien der männlichen und weiblichen Meiose, der Gametenbildung und der ersten embryonalen Zellteilungen bis hin zur Blastozyste.

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Winking, Prof. Dr. W. Traut
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: E. Manthey, C. Reuter

Kooperation: Prof. Dr. J. Gerdes, Dr. T. Scholzen, Dr. E.Endl, Abt. Molekulare Immunologie, Forschungszentrum Borstel

Die Zusammensetzung von Geschlechtschromosomen

Nach den gängigen theoretischen Vorstellungen verdanken Y- und W-Chromosomen ihre bei vielen Organismen auffällige Struktur vor allem zwei Umständen: sie sind dauernd heterozygot und sie haben (zumindest in einem Abschnitt) kein Crossover mit dem Partnerchromosom, dem X oder Z. Sie konnten daher leicht Gene verlieren und unabhängig vom Partner-Chromosom evoluieren. Bei den Genom-Sequenzierungprojekten (Mensch, Maus, *Drosophila*) mussten große Abschnitte der Y-Chromosomen ausgespart bleiben, da die reichlich vorhandenen Sequenzwiederholungen das Zusammensetzen zu größeren Contigs unmöglich machten. Von den W-Chromosomen sind bisher überhaupt nur ganz wenige Sequenzmotive publiziert worden. Wir isolieren mittels Laser-Mikrodissektion W-Chromosomen von *Cydia pomonella*, dem Apfelwickler, dem bekanntesten Apfelschädling. Anschließend klonieren und sequenzieren wir die gewonnenen W-chromosomalen DNA-Abschnitte. Die erste Analyse ergab viele repetitive Sequenzen vom Typ der Satelliten-DNAs, während von den übrigen Chromosomen bisher nur einmalige Sequenzen ermittelt wurden. Die Arbeit steht in Zusammenhang mit einer genetischen Methode der Schädlingsbekämpfung.

Bearbeiter: Prof. Dr. W. Traut
Nichtwiss. Mitarbeiterin: H. Riechers
Kooperation: Prof. Dr. F. Marec, Institute of Entomology, Czech Academy of Sciences, České Budějovice, Czech Republic, Dr. K. Sahara, Institute of Applied Biosciences, Faculty of Agriculture, Hokkaido University, Sapporo, Japan

Klonierung der Bruchpunkte einer reziproken Translokation

Eine spontan entstandene reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 1 und 8 der Labormaus verursacht Letalität im homozygoten Zustand. Dieser Befund ist am ehesten damit zu erklären, dass die Bruchereignisse, die der reziproken Translokation vorausgingen, eine Chromosomenregion mit genetisch informativen Sequenzen betroffen und sie ausgeschaltet hat. Eine molekular- genetische Analyse der Bruchpunktregionen ist damit Voraussetzung für eine mögliche Erklärung der festgestellten Letalität. Durch ein “chromosome walking” mittels fortschreitenden in-situ-Hybridisierungen mit DNA-Sonden aus dem “Normalmaus-Genom” konnte eine Sequenz gefunden werden, die einen der beiden Bruchpunkte überspannt. Damit ist die Voraussetzung geschaffen, eine gezielte molekulare Analyse der Bruchpunktregionen vorzunehmen.

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Winking, Prof. Dr. W. Traut
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: E. Manthey, C. Reuter

Kooperation: Dr. H. Himmelbauer, Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin, PD. Dr. Dieter Weichenhan, Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin III, Heidelberg

Einfluss eines parasitischen Bakteriums auf die Geschlechtsbestimmung des Wirts

Bakterien von der Gattung *Wolbachia* kommen bei vielen Insekten vor. Meist töten sie die Männchen auf frühen Entwicklungsstadien, lassen aber die Weibchen unbeeinflusst. Da die Bakterien über die Eier weitergegeben werden, sorgen sie dadurch für verbesserte Chancen bei der eigenen Ausbreitung. Die Letalität der Männchen beruht nach unseren Untersuchungen an dem Schmetterling *Ostrinia scapulalis* auf einem Eingriff in die Geschlechtsbestimmung. Bei dem Schmetterling, einem Schädling an Erbsen und Bohnen (?), sterben *Wolbachia*-infizierte Männchen im frühesten Larvenstadium, während die infizierten genetischen Weibchen überleben. Die parasitischen Bakterien nehmen Einfluss auf die Geschlechtsbestimmung ihres Wirts. Das zeigen Experimente mit Antibiotika und künstlicher Infektion durch Mikroinjektion von Bakterien in Eier. Partiell geheilte genetisch männliche Embryonen (durch Tetracyclin-Behandlung) ebenso wie partiell infizierte männliche Embryonen (durch Mikroinjektion von *Wolbachia*) entwickeln sich nämlich zu sexuellen Mosaiken, Schmetterlingen mit typisch weiblichen und typisch männlichen Körperpartien. Zumindest einige solche Mosaiken sind lebensfähig. Eine vollständige Geschlechtsumwandlung des genetisch männlichen Keims führt dagegen offenbar zum Tode. So kommt es, dass in infizierten Linien nur weibliche Tiere die Geschlechtsreife erlangen.

Bearbeiter: Dr. D. Kageyama, Prof. Dr. W. Traut

Die Evolution von Telomer-Sequenzen

Eukaryonten-Chromosomen benötigen an ihren Enden besondere Vorrichtungen, die Telomere, die eine Erosion der chromosomalen DNA und ein Verkleben der Chromosomen-Enden verhindern. Sie enthalten repetitive DNA und besondere Proteine. Der DNA-Anteil besteht in der überwiegenden Mehrzahl der Organismen aus einigen hundert- bis viel-tausendfacher Wiederholung einer kurzen Sequenz von fünf bis sieben Nukleotiden. Bei den Wirbeltieren ist (TTAGGG)n als Telomersequenz konserviert. Nach unseren Ergebnissen ist dagegen bei der Mehrzahl der Insektenordnungen die recht ähnliche Sequenz (TTAGG)n an den Chromosomen-Enden zu finden, während andere ein ganz anderes Muster aus langen unregelmäßigen Repeats besitzen. Die (TTAGG)n-Sequenz kommt auch in anderen Gliederfüßler-Gruppen vor. Wir suchen derzeit nach dem stammesgeschichtlichen Ursprung des Sequenzmotivs.

Bearbeiter: Prof. Dr. W. Traut
Kooperation: Prof. Dr. F. Marec, Institute of Entomology, Czech Academy of Sciences, České Budějovice, Czech Republic, Dr. K. Sahara, Institute of Applied Biosciences, Faculty of Agriculture, Hokkaido University, Sapporo, Japan

Untersuchungen zur evolutionären Konservierung von Komponenten des ERAD

Eukaryontische Zellen besitzen ein Proteinabbausystem, das am endoplasmatischen Retikulum lokalisiert ist und sowohl am Abbau luminaler Proteine als auch am Abbau von Membranproteinen beteiligt ist. Am Abbau beteiligt sind spezifische E2- und E3-Enzyme und das Proteasom. In der Hefe war als eine wichige Komponente das UBC6 als E2-Enzym identifiziert worden. Wir identifizierten dazu homologe Komponenten in Säugern, die dann im Labor des Kooperationspartners in Berlin funktionell analysiert wurden.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Hartmann
Kooperation: Dr. T. Sommer, MDC Berlin

Interaktion zwischen Proteasomen und Translokationskanälen der ER-Membran

Viele falsch gefaltete Proteine des endoplasmatischen Retikulums werden durch zytosolische Proteasomen degradiert. Dazu müssen die betreffenden Polypeptide das ER verlassen. Dieser retrograde Transport erfolgt höchstwahrscheinlich durch den gleichen Translokationskanal, durch den auch der Proteintransport in das ER erfolgt. Wir konnten nachweisen, dass Proteasomen direkt mit diesem Translokationskanal interagieren können und so am retrograden Proteintransport beteiligt sein können.

Bearbeiter: PD Dr. K.-U. Kalies
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Allan
Kooperation: K. Römisch, University of Cambridge, Cambridge Institute for Medical Research, Wellcome Trust, Cambridge,U.K.

Untersuchungen zur Evolution der RNAse P

Gegenstand dieser bioinfomatischen Analyse war die am t-RNA splicing beteiligte RNAse P. Dabei stand die Frage im Mittelpunkt, ob sich Hinweise für eine Verwandtschaft der Proteinanteile der archealen RNAse P zur bakteriellen finden lassen. Wichtigstes Ergebnis war dabei der Hinweis darauf, das RNAseP in der Progenote als Ribozym vorgelegen haben könnte.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Hartmann
Kooperation: Prof. Dr. R. Hartmann, Institut für Biochemie, Uni Lübeck

DNA combing

DNA-Moleküle in Megabasen-Größe können auf vorbehandelten Glas-Objektträgern parallel ausgerichtet, gleichsam 'gekämmt', werden. Die gekämmten DNA-Fäden werden durch entsprechende Anfärbung als einzelne Moleküle im Fluores-

zenzmikroskop sichtbar gemacht. Sie dienen als Substrat für die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH). Unsere Kontroll-Experimente mit künstlich erzeugten Sequenzen zeigen, dass die Hybridisierung von markierten DNA-Proben an die gekämmte DNA spezifisch ist, die Technik sich daher für die Längenmessung und Kartierung im Kilo- und Megabasenbereich eignet.

Bearbeiter: Prof. Dr. W. Traut
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: C. Opitz

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Jäkel S, Mingot JM, Schwarzmaier P, Hartmann E and Görlich D (2002) Importins fulfil a dual function as nuclear import receptors and cytoplasmic chaperones for exposed basic domains. EMBO J 21: 377-386
02. Lenk U, Yu H, Walter J, Hartmann E, Kopito RR, Sommer T (2002) A role for mammalian Ubc6 homologous in ER-associated protein degradation. J Cell Sci 115: 3007-3014
03. Traut W, Endl E, Scholzen T, Gerdes J, Winking H (2002) The temporal and spatial distribution of the proliferation associated Ki-67 protein during female and male meiosis. Chromosoma 111: 156-164
04. Bohnsack MT, Regener K, Schwappach B, Saffrich R, Paraskeva E, Hartmann E, Görlich D (2002) Exp5 exports eEF1A via tRNA from nuclei and synergizes with other transport pathways to confine translation to the cytoplasm. EMBO J 21: 6205-6215
05. Köhler M, Fiebeler A, Hartwig M, Thiel S, Prehn S, Kettritz R, Luft FC, Hartmann E (2002) Differential expression of classical nuclear transport factors during cellular proliferation and differentiation. Cell Physiol Bio-chem 12: 335-344
06. Traut W, Endl E, Garagna S, Scholzen T, Schwinger, E, Gerdes J, Winking H (2002) Chromatin preferences of the perichromosomal layer constituent pKi-67. Chrom Res 10: 685-694
07. Dalski A, Hebnik A, Winking H, Butzmann U, Schwinger E, Zühlke Ch (2002) Complete cDNA sequence expression, alternative splicing, and genomic organization of the mouse Nfat5 gene. Cytogenet Genome Res 97: 179-182
08. Dilks K, Rose W, Hartmann E, Pohlschröder M (2003) Prokaryotic Utilization of the Twin-Arginine Translocation Pathway: Genomic Survey. J Bact 185: 1478-1483
09. Hartmann E (2003) Ähnlichkeiten der Primärstruktur des Sec61ß mit anderen Transportfaktoren der Prokaryonten und ihre Bedeutung für ein Modell der Evolution des Translokons. FOCUS MUL 20: 103-107
10. Dilcher M, Veith B, Chidambaram S, Hartmann E, Schmitt HD, Fischer von Mollard G (2003) Use 1p is a yeast SNARE protein required for retrograde traffic to the ER. EMBO J 22: 3664-3374

11. Sahara K, Marec F, Eickhoff U, Traut W (2003) Moth sex chromatin probed by comparative genomic hybridization (CGH). Genome 46: 339-342
12. Hartmann E, Hartmann RK (2003) The enigma of ribonuclease P evolution. TiGs 19: 561- 569
13. Stuven T, Hartmann E, Görlich D (2003) Exportin 6: a novel nuclear export receptor that is specific for profilin.actin complexes. EMBO J 22: 5928-5940

Im Berichtszeitraum:
8 Referate oder Vorträge, 10 Poster

2.03 Institut für Chemie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Peters

Oberassistent:

Weimar, Thomas, PD Dr. phil. nat.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Alvarez Angulo Jesus, Dr. rer. nat. (SFB 470, seit 01.08.2003)
Bäuml, Englbert, Dr. rer. nat. (Akademischer Oberrat)
Benie, Andrew, Ph.D. (DFG Pe 494-2)
Bhunia, Anirban M.Sc. (GRK 464)
Biet, Thorsten, Dr. rer. nat. (SFB 470)
Blume, Astrid, Dr. rer. nat. (VW-Stiftung, seit 01.07.2003)
Bukowski, Ralph, Dr. rer. nat. (Stipendium der Universität zu Lübeck, 01.08.1996 bis 31.01.2002)
Canales, Angeles, Dipl.-Chem. (Stipendium von Centro de Investigaciones Biológicas, CSIC, 01.10. 2003 bis 15.12. 2003)
Grabenhorst, Eckhard, Dr. rer. nat. (GlycoThera, Braunschweig, seit 01.06.2003)
Herfurth, Lars, Dr. rer. nat. (DFG, bis 15.01.2002)
Hombrecher, Hermann, PD Dr. rer. nat. (bis 15.02. 2002)
Hricovini, Milos, Dr. rer. nat. (DAAD, INNOVATEC-Gastdozentur, seit 15.09.2002)
Meyer, Sonja, Dr. rer. nat. (HWP, bis 31.12.2003)
Peters, Hannelore, Dr. rer. nat.
Plath, Christian, Dr. rer. nat. (Kompetenzzentrum Drug Design and Target Monitoring, seit 02.12.2003)
Pulz, Rosemarie, Dr. rer. nat. (seit 15.01.2002)
Szilaghi, Richard, Dipl.-Chem. (DFG, seit 01.07.2002)
Shazad-ul-Hussan,Syed, Dipl.-Chem. (DAAD, seit 01.10.2002)
Wolff, Maike, Apothekerin (Solvay Pharmaceuticals, seit 01.08. 2002)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Das Hauptaugenmerk des Instituts für Chemie richtet sich im Bereich der Forschung auf die Untersuchung der Wechselwirkung biologisch aktiver Moleküle mit verschiedenen Proteinrezeptoren. Die für diese Untersuchungen verwendete Methode ist die NMR-Spektroskopie (NMR = Nuclear Magnetic Resonance). Sie erlaubt die Aufklärung der Wechselwirkungsmechanismen mit atomarer Auflösung. Für diese Untersuchungen wurde gemeinsam mit der Arbeitsgruppe Prof. Meyer (Universität Hamburg) im Normalverfahren der DFG ein Höchstfeld-NMR-Gerät (700 MHz) im Wert von 3,65 Mio. DM beschafft. Dieses Gerät wurde im Juni 2001 in Betrieb genommen. Zusätzlich zu diesem Höchstfeld-Gerät stehen 2 weitere 500 MHz-NMR-Geräte für die Forschungsarbeiten zur Verfügung. Ein erheblicher

Teil der Forschungsarbeiten beschäftigt sich dabei mit Proteinrezeptoren, die speziell biologisch aktive Kohlenhydrate erkennen. Diese Arbeiten werden im Rahmen eines Teilprojektes im Sonderforschungsbereich 470 ”Glycostrukturen in Biosystemen” und im Rahmen eines VW-Projektes gefördert. Kohlenhydrat-Protein-Wechselwirkungen spielen bei vielen biologischen Erkennungsprozessen eine zentrale Rolle, so sind z. B. spezifische Wechselwirkungen zwischen sogenannten Selektinen und entsprechenden Kohlenhydratepitopen verantwortlich für die ersten Schritte bei Entzündungsprozessen. Andere Wechselwirkungen betreffen das Wachstum von Nervenfasern und man erhofft sich durch die Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen neue Ansatzpunkte für die Therapie damit in Zusammenhang stehender Krankheiten. Beispielsweise ist es uns gelungen, mit Hilfe der NMR-Spektroskopie neue Inhibitorstrukturen für die Klasse der Selektine zu entwickeln, von denen einige im Rahmen von Industriekooperiationen zu antiinflammatorischen Therapeutika derzeit weiterentwickelt werden. Eine weitere Klasse von Kohlenhydrat erkennenden Proteinen, den sogenannten Glycosyltransferasen, wird ebenfalls im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 470 bearbeitet. Glycosyltransferasen sind essentiell am Aufbau der Glycostrukturen von Säugerzellen beteiligt, und u. a. für die veränderten Zelloberflächen im Falle von Krebserkrankungen verantwortlich zu machen. Gerade hier besteht deswegen ein außerordentlich großes therapeutisches Interesse, die Funktionen und Wirkweise dieser Proteinrezeptoren genauer zu verstehen und ggf. zu modulieren.

Um gerade diesen Fragestellungen nachzugehen, wurde im Institut für Chemie ein S1-Bereich eingerichtet und in Zusammenarbeit mit Dr. Harald Conradt von der Gesellschaft für biotechnologische Forschung in Braunschweig die Herstellung spezieller, an metastatischen Prozessen beteiligten Glycosyltransferasen etabliert.

Im Rahmen eines von der DFG im Normalverfahren geförderten Projektes beschäftigt sich das Institut weiterhin in Kooperation mit Frau Prof. Gauss-Müller vom Institut für Medizinische Molekularbiologie mit der Untersuchung viraler Proteasen. Auch hier besteht ein erhebliches therapeutisches Interesse, derartige virale Proteine gezielt in ihrer Funktion zu modulieren, was zunächst ihre genaue Erforschung mit Hilfe der NMR-Spektroskopie voraussetzt. Die Arbeiten an viralen Systemen sind mitlerweile auf native Viren in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe um Prof. Blaas in Wien ausgedehnt worden, und erste Ergebnisse zeigen, dass es durchaus möglich ist, Wirkstoff-Forschung mit nativen Viren durchzuführen.

Die Ergebnisse dieser Forschungsarbeiten sind in mehreren Fachartikeln in einschlägigen Fachzeitschriften erschienen und nachzulesen.

Lehre

Seit dem WS 2001/02 besteht an der Universität zu Lübeck der Studiengang ”Molekulare Biotechnologie”. Das Institut für Chemie ist an zentraler Stelle in diesem Studiengang eingebunden, und unterrichtet neben den Grundlagenfächern ”Allgemeine und Organische Chemie” vertiefende Fächer wie die ”Biophysikalische Chemie” und die ”Spektroskopie”. Durch die hohe Anzahl von Studienanfängern (206) kam es insbesondere in der Praktikumsbetreuung zu Engpässen,

die durch von der Landesregierung zur Verfügung gestellte Überlastmittel in gewissem Umfang abgefedert werden konnten.

Forschungsschwerpunkte

Chemische Synthese von Oligosacchariden

Mit Hilfe sogenannter klassischer Syntheseverfahren können natürlich vorkommende Oligosaccharidstrukturen aufgebaut werden. Insbesondere ist der gezielte Einbau von NMR-aktiven Isotopen wie ^{13}C und ^{15}N möglich, und es können bestimmte funktionelle Gruppen ausgetauscht werden, so dass Bindungstopologien von Liganden ermittelt werden können.

Bearbeiter: Dr. E. Bäuml, Prof. Dr. T. Peters
Nichtwiss.
Mitarbeiter: W. Hellebrandt, T. Köhli, S. Draheim

Enzymatische Synthese von Glycoproteinen

Mit Hilfe molekularbiologischer Techniken lassen sich üblicherweise keine einheitlichen Glycosilierungsmuster von Glycoproteinen erzeugen. Als Alternative bietet sich der Einsatz hochspezifischer Glycosidasen und Glycosyltransferasen zur posttranslationalen Modifikation an. Ziel dieser Arbeiten ist die Maßschneiderung definierter Glycoproteine, die sowohl NMR-spektroskopische Untersuchungen zugeführt werden, als auch bestimmte biologische Eigenschaften aufweisen sollen.

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Peters
Doktorand: C. Plath
Kooperation: Dr. H. Conradt, GBF Braunschweig

NMR-Spektroskopie

Im Juni 2001 wurde das im Oktober 1999 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft Herrn Prof. Dr. Bernd Meyer (Universität Hamburg) und Herrn Prof. Dr. Thomas Peters (Universität Lübeck) bewilligte 700 MHz-NMR-Gerät (Bewilligungssumme 3,65 Millionen DM) in Betrieb genommen. Ein weiteres 500 MHz-NMR-Gerät, das im HBFG-Verfahren 1995 beschafft werden konnte, steht im Institut für Chemie zur Verfügung. Darüber hinaus wurde im Rahmen eines BMBF-Verbundprojekts gemeinsam mit der Arbeitsgruppe Meyer und der Firma BRUKER (Rheinstetten) ein weiteres 500 MHz-Gerät mit Zusatzequipment (HRMAS) für die beiden Arbeitsgruppen Meyer und Peters beschafft. Mit Hilfe der hochauflösenden NMR-Spektroskopie lassen sich Kohlenhydrat/Protein-Komplexe hinsichtlich ihrer Struktur und Dynamik in wässrigen Lösungen untersuchen.

Bearbeiter: PD Dr. T. Weimar, Dr. E. Bäuml, Prof. Dr. T. Peters, Dr. A. Benie
Nichtwiss.
Mitarbeiter: H. Käßner, T. Köhli,
Doktoranden: P. Franke, L. Herfurth, C. Plath, T. Biet

Computersimulationen

Mit Hilfe verschiedener empirischer Rechenverfahren werden Kohlenhydrate und ihre Komplexe mit Proteinen analysiert. Es werden Molekularmechanik- und Molekulardynamiksimulationen sowie Metropolis-Monte-Carlo Simulationen durchgeführt. Im Vergleich mit experimentell gewonnenen Daten erfolgt dann die Erstellung von Struktur- und Dynamikmodellen.

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Peters, PD Dr. T. Weimar, Dr. O. Schuster
Nichtwiss. Mitarbeiter: H. Käßner, T. Köhli
Kooperation: Prof. Dr. B. Meyer, Universität Hamburg, Prof. Dr. N.R. Krishna, University of Alabama, USA

NMR-spektroskopische Analyse von Selektin-Ligand-Komplexen

Bei der Einleitung entzündlicher Prozesse kommt es zunächst zum sogenannten "Leukocyte Rolling", bei dem neutrophile Granulozyten über Kohlenhydratliganden mit speziellen Proteinrezeptoren auf der Oberfläche von Endothelzellen in Wechselwirkung treten. Ziel unserer Untersuchungen ist es, diese Wechselwirkungen auf molekularer Ebene zu untersuchen, um dann schließlich Wirkstoffe entwickeln zu können, die unspezifisch entzündungshemmende Wirkung zeigen.

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Peters, Dr. A. Benie
Doktorand: T. Biet
Kooperation: Prof. Dr. B. Ernst, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, Basel, NOVARTIS, Basel
Förderung: NOVARTIS, Basel, Bruker AG, Karlsruhe, NATO, Verband der Chemischen Industrie, DFG, BMBF

Bestimmung der bioaktiven Konformationen von Liganden fucose-spezifischer Lektine mit Hilfe spezieller NMR-Experimente

In der Natur finden sich eine Vielzahl von Lektinen, die terminale Fucosereste erkennen und binden können. Unter Einsatz sowohl synthetischer fucosehaltiger Liganden als auch aus Glycoproteinen (beispielsweise Antikörpern) gewonnenen Kohlenhydratketten sollen Lektin-Oligosaccharidkomplexe NMR-spektroskopisch hinsichtlich ihrer Struktur und Dynamik untersucht werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Peters
Nichtwiss. Mitarbeiter: S. Hengst, W. Hellebrandt
Doktorand: A. Bhunia
Förderung: DFG, Verband der Chemischen Industrie

NMR-spektroskopische Analyse von Chlamydienantigen-Antikörper-Komplexen

Im Rahmen dieses Projekts untersuchen wir die Konformation hochflexibler, synthetischer Chlamydienantigene im Komplex mit verschiedenen monoklonalen Antikörpern. Insbesondere Transfer-NOE-Experimente sollen helfen, die bisher beobachteten Spezifitäten der Antikörper auf molekularer Ebene zu verstehen.

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Peters
Doktorand: C. Plath
Kooperation: Prof. Dr. H. Brade, Dr. L. Brade, Forschungszentrum Borstel
Förderung: Verband der Chemischen Industrie, DFG

Enzymatische Modifizierungen von Glycoproteinen

Durch den Einsatz von hochspezifischen Glycosidasen und Glycosyltransferasen sollen Glycoproteine posttranslational modifiziert werden. Ziel dieser Arbeiten ist es zum einen, die Kohlenhydratketten von Glycoproteinen mit NMR-aktiven Isotopen anzureichern, um insbesondere die Dynamik der Oligosaccharide studieren zu können, zum anderen können so biologisch/pharmazeutisch bedeutsame Glycoproteine in ihrer Wirkweise gezielt beeinflusst werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Peters
Nichtwiss. Mitarbeiter: S. Hengst
Doktorand: C. Plath
Kooperation: Prof. Dr. H. Schachter, Dr. I. Brockhausen, Hospital of Sick Children, Toronto, Kanada
Förderung: Verband der Chemischen Industrie, DFG

Synthese ^{2}H-, ^{13}C- und ^{15}N-markierter Oligosaccharide

Für die NMR-spektroskopischen Untersuchungen werden durch chemische Synthese spezielle Kohlenhydratliganden hergestellt. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Einführung NMR-aktiver Isotope. Ebenso sollen durch chemoenzymatische Verfahren aktivierte, isotopenmarkierte Glycosyldonoren für den Einsatz bei der enzymatischen Modifizierung von Glycoproteienen gewonnen werden.

Bearbeiter: Dr. E. Bäuml, Prof. Dr. T. Peters
Nichtwiss. Mitarbeiter: W. Hellebrandt, S. Draheim, T. Köhli
Doktorand: P. Franke
Förderung: DFG, Verband der Chemischen Industrie

Untersuchungen von Protein-Ligand-Komplexen mit SPR

Strukturelle Studien der letzten Jahre vermitteln ein erstes Verständnis von Protein-Kohlenhydrat-Komplexen lassen aber über die Kinetik der Bindung, also den eigentlichen Erkennungsprozeß nur wenige Aussagen zu. Hier sollen mit Hilfe des Biacore-Gerätes Thermodynamik und Kinetik der Bindung untersucht werden.

Bearbeiter: PD Dr. T. Weimar, R. Bukowski, L. Herfurth, T. Biet
Nichtwiss. Mitarbeiter: Dr. H. Peters T. Köhli
Doktorand: A. Bhunia
Förderung: DFG

Einsatz NMR-spektroskopischer Verfahren zur Wirkstoffsuche und Wirkstoffcharakterisierung

Gemeinsam mit der Arbeitsgruppe Prof. Meyer (Universität Hamburg) wurde in den vergangenen Jahren ein leistungsfähiges Verfahren zum Screening von Substanzbibliotheken auf biologische Aktivität entwickelt. Herzstück dieses Verfahrens ist einerseits der Sättigungstransfer (STD-NMR), andererseits der Transfer-NOE (TRNOE). Eine Reihe von Projekten beschäftigt sich mit der Anwendung und Erweiterung dieses patentierten Verfahrens für die Wirkstoff-Forschung. Kooperationen bestehen mit den Firmen NOVARTIS und Bayer AG.

Bearbeiter: Dr. A. Benie, Dr. O. Schuster, Dr. H. Peters, Dr. L. Herfurth
Doktorand: A. Bhunia
Förderung: BMBF, DFG, VCI, NOVARTIS, Bayer AG, Solvay Pharmaceuticals

Untersuchungen zur biologischen Erkennung des T-Antigens

Das T-Antigen (β-D-Gal-(1 →3)-α-D-GalNAc-(1 →*O*)-Ser/Thr ist eines der am besten charakterisierten Kohlenhydrat-Tumormarker. Ein genaues Verständnis der Wechselwirkung dieses Antigens mit Rezeptorproteinen erfordert neben strukturellen Daten auch thermodynamische und kinetische Informationen über den Vorgang der Komplexbildung. In diesem Forschungsprojekt werden daher strukturelle Untersuchungen verschiedener Komplexe des T-Antigens mit Rezeptorproteinen mit thermodynamischen sowie kinetischen Daten aus Oberflächen-Plasmonen-Resonanz-Untersuchungen in Verbindung gesetzt.

Bearbeiter: PD Dr. T. Weimar, Dr. R. Bukowski
Förderung: Fonds der Chemischen Industrie, NATO

Rekombinante Expression von Sialyl-Transferase STIIIN

In Kooperation mit Herrn Dr. Harald Konradt von der GBF in Braunschweig wurde 2001 die rekombinante Herstellung humaner Sialyl-Transferase STIIIN in Lübeck

etabliert. Bei dieser Glycosyltransferase handelt es sich um ein Schlüsselenzym, dass bestimmte Markerstrukturen auf humanen Zelloberflächen überexprimiert, wenn eine Tumorerkrankung vorliegt. Insbesondere bei Bronchial- und Mammakarzinomen wurde ein Zusammenhang zwischen Überexprimierung des sogenannten Sialyl-Lewis-X-Epitops und Metastasenneigung eindeutig nachgewiesen. Ziel der Arbeiten ist die Herstellung der Sialyl-Transferase in für die NMR-Spektroskopie ausreichenden Mengen, um in der Folge mit Hilfe der von uns entwickelten NMR-Verfahren neue Ansätze für wirksame Therapeutika gegen Metastasenbildung zu erschließen.

Bearbeiter: Dr. H. Peters
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: S. Hengst
Doktorand: A. Bhunia
Förderung: DFG, VCI

Untersuchungen zur Inhibierung der Cyclooxigenase II

Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie werden Stoffe untersucht, die ein Potential für die Selektierung der Cyclooxigenase II haben. Im Rahmen dieses Projektes haben wir zeigen können, dass mit Hilfe der neuen NMR-Experimente, die an unserem Institut etabliert werden konnten, die spezifische Bindung von COX-Inhibitoren an COX II nachgewiesen und molekulargenau charakterisiert werden kann. Insbesondere konnten wir mit Hilfe der Oberflächenplasmonenresonanz Bindungskonstanten messen, die sehr gut mit den NMR-spektroskopischen Daten übereinstimmten.

Bearbeiter: Dr. O. Schuster
Nichtwiss.
Mitarbeiter: T. Köhli
Förderung: BMBF, DFG

Untersuchungen zur Wechselwirkung der HAV-Protease 3C mit RNA und Peptidliganden

Im Rahmen eines DFG-Normalverfahrensprojektes haben wir uns zum Ziel gesetzt, mit Hilfe NMR-spektroskopischer Experimente genauere Einblicke in die Replikation des Hepatitis A-Virus zu erlangen. Primäres Target bei diesen Untersuchungen ist die Protease 3C, für die bereits strukturelle Daten in der Literatur bekannt sind. Mit Hilfe von NMR-Experimenten und N15 und C13 angereicherter Protease 3C läßt sich nun erforschen, wie die Bindungsstelle für RNA-Liganden und Peptidliganden auf der Protease zu charakterisieren sind. Mit Hilfe dieser Informationen können spezifische Hemmstoffe gegen die Protease 3C entwickelt werden, auf der anderen Seite sind präzise Aussagen über den Replikationskomplex möglich. Gleichzeitig zu den NMR-Messungen sind bereits eine Vielzahl von Oberflächenplasmonenresonanz-Messungen durchgeführt worden, die insbesondere die RNA-Bindung an die Protease sehr gut charakterisieren, ein

Aspekt, der bis zu diesem Zeitpunkt wenig erforscht war.

Bearbeiter: Dr. H. Peters, Dr. A. Benie
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Hengst
Kooperation: Prof. Dr. V. Gauss-Müller, Institut für Med. Molekularbiologie
Förderung: DFG

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Kooistra O, Herfurth L, Lüneberg E, Frosch M, Peters T, Zähringer U (2002) Epitope mapping of the O-chain polysaccharide of Legionella pneumophila serogroup 1 lipopolysaccharide by saturation-transfer-difference NMR spectroscopy. Eur J Biochem 269: 573-582
02. Benie A, Moser R, Bäuml E, Blaas D, Peters T (2003) Virus-Ligand Interactions: Identification and Characterization of Ligand Binding by NMR Spectroscopy. J Am Chem Soc 125: 14-15
03. Peters T, Meyer B (2003) Review article: NMR techniques for screening and identifying ligand binding to receptor proteins. Angew Chemie Int Ed 42: 864-890; Angew Chemie 115: 890-918
04. Rinnbauer M, Ernst B, Wagner B, Magnani J, Benie A, Peters T (2003) Epitope Mapping of sialyl Lewis^{X} bound to E-selectin using saturation transfer difference NMR experiments. Glycobiology 13: 435-443
05. Bhunia A, Jayalakshmi V, Benie A, Schuster O, Kelm S, Krishna NR, Peters T (2003) Saturation transfer difference NMR and computational modeling of a sialoadhesin-sialyllactose complex. Carbohydr Res 339: 259-267
06. Schuster O, Peters T, submitted, Binding of NSAIDs to Cyclooxygenase 2 as studied by NMR and Surface Plasmon Resonance.
07. Peters H, Kousov Y, Meyer S, Benie A, Bäuml E, Peters T, Gauss-Müller V, submitted, Binding of Viral RNA to HAV Proteinase 3C - Correlation with Substrate Binding and Enzyme Dimerization
08. Ford MG, Weimar T, Köhli T, Woods RJ (2003) MD Simulations of Galectin-1-Oligosaccharide Complexes Reveal the Molecular Basis for Ligand Diversity. Proteins 53: 229-240

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Peters T, Biet T, Herfurth L, (2002) Ligand:Protein Complexes: NMR-Methods for Screening Compound Libraries and Identification of Active Ligands. In: Krishna NR, Berliner LJ (eds) Biological Magnetic Resonance, Vol. 22, Kluwer Academic

02. Jiménez-Barbero J, Peters T (2002) TR-NOE Experiments to Study Carbohydrate-Protein Interactions. In: Jiménez-Barbero, Peters T (eds) NMR spectroscopy of glycoconjugates, Wiley-VCH: Weinheim, pp 289-310
03. Weimar T, Woods R J (2002) Combining NMR and Simulation Methods in Oligosaccharide Conformational Analysis. In: Jiménez-Barbero J, Peters T (eds) NMR of Glyco-Conjugates, Wiley-VCH: Weinheim

Im Berichtszeitraum
30 Referate bzw. Vorträge, 30 Poster

2.04 Institut für Medizinische Molekularbiologie

Direktor:

Uni.-Prof. Dr. rer. nat. Peter Karl Müller

Stellvertretender Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Holger Notbohm

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Areida, El-Sayed, Dr. (bis 31.12.2002)
Dzagourov, Georgui, Dr. med. (DFG-Transferprojekt, bis 30.09.2003)
Gauss-Müller, Verena, Prof. Dr. rer. nat.
Korn, Janine, Dipl.-Phys. (Doktorandin, Graduiertenkolleg, bis 31.08. 2003)
Koussov , Yuri, Dr. rer. nat. (SFB B7)
Kruse, Charli, PD Dr. rer. nat.
Reinhardt, Dieter, PD Dr. rer. nat.
Rohwedel, Jürgen, PD Dr. rer. nat.
Tiedemann, Kerstin, Dr. (SFB A1)
Vollbrandt, Tillman, Dr. Dipl.-Biol., (DFG Re 1021 3-1/2)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Im Zentrum der wissenschaftlichen Interessen des Instituts steht die molekulare und funktionale Analyse des Bindegewebes, mit dem Ziel, Mechanismen der Physiologie und Pathophysiologie dieses Organsystems aufzuklären. Ausgehend von genetisch bedingten Bindegewebserkrankungen (e. g. Osteogenesis Imperfecta, Ehlers-Danlos-Syndrom) sollen uns zellbiologische, proteinchemische und molekularbiologische Methoden helfen, spezifische Krankheitsursachen bei erworbenen Bindegewebserkrankungen zu identifizieren, so dass in engem Kontakt mit Kollegen aus der Klinik, mögliche Konsequenzen für Diagnose und Therapie erörtert und zum klinischen Einsatz gebracht werden können. Konkrete interaktive Projekte orientieren sich dabei an pathologischen Manifestationen der Haut (lichtinduziertes Altern der Haut, fibrotische Änderungen der Haut), an strukturellen Veränderungen des Glaskörpers, an Erkrankungen der Knochen und Gelenke (Osteoporose, Osteoarthrose). Besondere Aufmerksamkeit kommt auch dem Fibrillin zu, der Hauptkomponente mikrofibrillärer und elastischer Systeme, dessen funktionelle Bedeutung über das Marfan-Syndrom hinaus bis hin zu unterschiedlichen vaskulären und bioelastischen Defekten reicht. Erste Versuche, Gewebeäquivalente (Knorpel, Gefäßwand) herzustellen, in vitro mit Zellen zu besiedeln und in entsprechende Defektzonen zu transplantieren sollen das Feld des „Tissue Engineerings" eröffnen. Hinzuweisen ist weiterhin auf ein experimentelles Feld, das zum Gegenstand hat, die Mechanismen zu identifizieren, die unter in vitro Bedingungen aus totipotenten embryonalen Stammzellen chondrogene oder osteogene Zellen entstehen lassen. Ein zweiter Themenschwerpunkt

des Instituts beinhaltet die molekulare und funktionale Charakterisierung des Vigilins, eines von uns neu entdeckten Proteins, dessen Bedeutung im nucleo-cytoplasmatischen Transport kleiner RNA-Moleküle, insbesondere von t-RNA, zu liegen scheint. Das Studium der Regulation seiner Expression stellt dabei genau so eine experimentelle Herausforderung dar, wie die Beantwortung der Frage, ob ein verändertes Expressionsmuster von Vigilin eine molekulare Ursache für pathologische Manifestationen widerspiegelt. Interessant wird dabei sein, ob die Proteinbiosynthese essentiell an eine ausreichend hohe Konzentration von Vigilin gebun- den ist - mit entsprechenden Konsequenzen für die ontogenetische Entwicklung und zelluläre Differenzierung.

Der enge klinische Bezug des Instituts und seine Bedeutung in der Umsetzung klinisch orientierter Forschung kommt einmal darin zum Ausdruck, dass am Institut junge Mediziner als "Postdocs" eine experimentelle Aus- und Weiterbildung erfahren und zum anderen darin, dass das Institut Labor-"Heimstatt" für solche klinische Drittmittelempfänger ist, deren Forschungsziele im Umfeld der Institutsschwerpunkte zu finden sind. Solche institutionelle "Patenschaften" sollen dazu beitragen, klinisch-experimentellen Fragestellungen eine langfristige Perspektive und eine methodische Vertiefung zu verleihen, weil davon auszugehen ist, dass komplexe Fragen der Humanpathologie auch nur mit gebündelten Anstrengungen und über längere Zeit erfolgreich erforscht werden können. So ist das Institut auch federführend für den Projektbereich A "Funktion und Pathologie des Bindegewebes" im SFB 367 mit dem Titel: "Moleküle und Mechanismen degenerativer und entzündlicher Prozesse".

Schließlich haben wir eine weitere Arbeitsgruppe am Institut, deren Ziel es ist, die molekularen Mechanismen zu verstehen, die der Regulation der Replikation und der Kapsid-Bildung bei Hepatitis-A-Virus zugrunde liegen und die ebenfalls aus dem SFB 367 gefördert wird.

Lehre

Neben der Betreuung medizinischer und naturwissenschaftlicher Doktorarbeiten und der Betreuung der Medizin-Studierenden in Praktikum, Seminar und Vorlesung, „Biochemie" lag das Gewicht der Lehrtätigkeit des Instituts in der Veranstaltung einer wöchentlichen Seminar- und Vorlesungsreihe mit dem Thema "Ausgewählte Kapitel der Molekularbiologie I und II". Seit Wintersemester 2003 werden außerdem Vorlesungen, Praktika und Seminare in den Modulen „Molekularbiologie" und „Biotechnologie" im Studiengang Molekulare Biotechnologie vom Institut veranstaltet.

Mitgliedschaften • Ernennungen

• Prof. Müller ist seit 1993 Mitglied der Joachim Jungius Gesellschaft der Wissenschaften Hamburg.
• PD Dr. Kruse, PD Dr. Reinhardt und PD Dr. Rohwedel haben das Habilitationsverfahren abgeschlossen und wurden zu Privatdozenten ernannt.

• Im Berichtszeitraum wurden 4 naturwissenschaftliche und 5 medizinische Doktorarbeiten am Institut abgeschlossen.

Forschungsschwerpunkte

Pathobiochemie des Bindegewebes - Makromolekulare Organisation von Strukturproteinen der extrazellulären Matrix

In der Annahme, dass Bindegewebssyndrome ihre Ursache in der irregulären Expression von Strukturkomponenten der extrazellulären Matrix haben, versuchen wir jene Parameter zu identifizieren, die für die Ausbildung stabiler Einzelmoleküle und für die Polymerisierung und Zusammenlagerung einzelner Moleküle zu Fasern, zwei- und dreidimensionalen Netzwerken oder auch zu Verankerungsstrukturen von prinzipieller Bedeutung sind. Wir gehen davon aus, dass eine gestörte, gewebespezifische, makromolekulare Organisation zu leicht frakturierenden Knochen (Osteogenesis Imperfecta, Osteoporose), zur progressiven Knorpeldegeneration in Gelenken (Osteoarthrose, Kashin-Beck-Erkrankung), zu fibro-sklerotischen Veränderungen der Haut (UV-induzierte Alterung, Keloid-Bildung), zu funktionellen Beeinträchtigungen des Glaskörpers oder mangelhaften Eigenschaften des elastischen Systems (Marfan-Syndrom) führen können.

Unser Ziel ist es, strukturelle Veränderungen in betroffenen Organen und Geweben zu erfassen und nach zellulären Regulationsmechanismen zu suchen, die in pathologischen Situationen ausfallen. Die Bedeutung unserer experimentellen Zielsetzung wird dadurch unterstrichen, dass sie dazu beitragen soll, Diagnose, Verlaufskontrolle und Therapieansätze für die erwähnten Krankheiten zu ermöglichen bzw. zu verbessern. Dies ist nicht zuletzt aus sozialmedizinischer Sicht wünschenswert, weil die aufgeführten Krankheitsbilder weit verbreitet sind, chronisch verlaufen und somit hohe Kosten im Gesundheits- und Sozialsystem nach sich ziehen. Bedeutende Fortschritte im methodischen Bereich geben Anlaß zu der Hoffnung, dass man die Selbstorganisation von biologischen Makromolekülen zu biomechanisch geforderten Texturformen wird besser verstehen können. Dies ist ein notwendiger Beitrag zum Verstehen der zellulären Grundlagen für Gewebedifferenzierung und Skelettwachstum während der ontogenetischen Entwicklung und in Regenerations- und Reparaturphasen (z. B. Knochen- und Wundheilung). Des weiteren stellte sich heraus, dass das Profil der Quervernetzungskomponenten von Kollagenmolekülen nicht nur informiert über metabolische Störungen im Knochenstoffwechsel, sondern auch bei Krankheiten des weichen Bindegewebes diagnostischen Wert besitzt.

Bearbeiter:	Prof. Dr. P. K. Müller, Prof. Dr. H. Notbohm, PD Dr. D. Reinhardt, PD Dr. J. Rohwedel, Dr. K. Tiedemann
Doktoranden:	T. Engebrecht, J. Gebken, C. Hegert, J. Korn, J. Müller, U. Stahl
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	G. Baines, J. Fischer, S. Heymann, K. Thiele, H. Steenbock
Kooperation:	Dr. Bartels, Klinik für Herzchirurgie, Prof. Dr. B. Bätge, Klinik für Innere Medizin, Klinikum Neustadt/Holstein, PD Dr. P. Behrens, Klinik für Orthopädie, PD Dr. J. Brinckmann, Klinik für Derma-

tologie, PD Dr. Reichardt, Klinik für Plast. Chirurgie, Dr. L. Wünsch, Klinik für Kinderchirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Förderung: SFB 367, Projekte A1, A5; DFG (No 147/7-2), DFG (Ro 2108/1-1), DFG (Br 1146/3-1)

Struktur und Funktion extrazellulärer Mikrofibrillen

In diesem Bereich unserer Forschungsaktivitäten konzentrieren wir uns auf die in der extrazellulären Matrix vorkommenden mikrofibrillären Systeme in gesunden sowie pathogenetisch veränderten Erkrankungen. Mikrofibrillen sind ein ubiquitär vorkommendes Strukturelement in der extrazellulären Matrix, die aus den Fibrillinen und weiteren unbekannten Proteinen aufgebaut sind. Sie kommen sowohl in elastischen wie auch nicht-elastischen Geweben vor. Die wichtige Bedeutung der Mikrofibrillen wird durch genetisch vererbbare Erkrankungen verdeutlicht, die durch Mutationen in den Fibrillinen verursacht werden. Hier ist zum Beispiel das Marfan Syndrom (Fibrillin-1) mit schwerwiegenden Symptomen im kardiovaskulären, skelettären und okulären Geweben oder das Beals Syndrom (Fibrillin-2) mit ähnlichen Symptomen zu nennen. Um entscheidende Fortschritte in der Diagnose und bei der Entwicklung therapeutischer Ansätze für solche Erkrankungen zu erzielen, stehen Struktur-Funktions-Beziehungen mikrofibrillärer Proteine sowie die Untersuchung molekularer Konsequenzen bestimmter Mutationen in mikrofibrillären Proteinen im Zentrum des Interesses.

Bearbeiter: PD Dr. D. Reinhardt, Dr. T. Vollbrandt
Doktoranden: E. El-Hallous, G. Lin
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Heymann
Förderung: DFG (Re 1021/3-1), DFG (Re 1021/4-1)

Vigilin - Regulation der Genexpression und funktionelle Studien

Vigilin kommt in hohen Konzentrationen vor allem in solchen Zellen und Geweben vor, die eine hohe Proteinbiosynthese aufweisen. Außer dem Vigilin gibt es eine Anzahl weiterer KH-Proteine, unter denen Vigilin eine Sonderstellung einnimmt, da nur bei ihm 15 KH-Domänen modular aneinandergereiht sind. Namensgeber der KH-Proteine ist das hnRNP K, Bestandteil des heteronukleären Ribonukleoproteinkomplexes (hnRNP), das 3 KH-Domänen besitzt, die für die RNA-Bindung benötigt werden und das über eine spezifische Import/Export-Sequenz verfügt. Ein von uns aufgestelltes Modell, in das sich alle bisherigen Ergebnisse zum Vigilin einfügen lassen, besagt, dass das Vigilin als eine RNA-präsentierende Plattform fungiert, die im Kern tRNA und im Cytoplasma tRNA und mRNA anderen RNA-bindenden Proteinen (Reifungsfaktoren, Synthetasen, Elongationsfaktoren, etc.) präsentiert. Im Cytoplasma kann dann der im Kern präassemblierte Ribonukleoproteinkomplex einerseits die mRNA abliefern andererseits auch die tRNA in den kanalisierten tRNA-Zyklus einschleusen.

Bearbeiter: PD Dr. C. Kruse, PD Dr. J. Rohwedel
Doktoranden: K. Assmuth, A. Goepel, A. Schuh, H. Stoßberg
Nichtwiss. Mitarbeiterin: E. Klink
Kooperation: Prof. Dr. R. Balling, Gesellschaft für biologische Forschung Braunschweig, PD Dr. J. Brinckmann, Klinik für Dermatologie und Venerologie, PD Dr. J. Emmrich, Rostock, Prof. Dr. R. Fässler, Martinsried, PD Dr. T. Wedel, Institut für Anatomie
Förderung: DFG (Kr 1512/1-4/5)

Hepatitis A Virus (HAV): Regulation der Partikelbildung und Virusreplikation

HAV, ein äußerst stabiles Picornavirus, zeichnet sich durch seinen Lebertropismus aus und kann damit als Vektor für therapeutische Substanzen und Gene in die Leber angesehen werden. Auf Grund seines langsamen Wachstums in der Zellkultur und Ermangelung eines praktikablen Tiermodells sind die Kenntnisse der molekularen Mechanismen seiner Replikation noch eingeschränkt. Mit Hilfe rekombinanter Systeme werden die verschiedenen Schritte der Virusreplikation (z. B. Protein- und Genomsynthese, Kapsidbildung) mit dem Ziel untersucht, dieses Virus als Träger fremder Antigene in neuen Vakzinen und als Träger therapeutischer Substanzen nutzbar zu machen.

Bearbeiter: Prof. Dr. P. K. Müller
Kooperation: Prof. Dr. T. Peters, Dr. H. Peters, Institut für Chemie, PD Dr. A. Dotzauer, Institut für Virologie, Universität Bremen, Dr. G. Morace, Laboratorio di Virologia, Istituto Superiore di Sanita, Rom, Dr. K. Kirkegaard, Dept. of Microbiology and Immunology, Stanford University, California, USA, Dr. J. Summers, Dept. of Microbiology and Genetics, University of New Mexico, Albuquerque, USA, Dr. E. Galun, Hadassah Medical University, Jerusalem, Israel, Dr. D Evans, University of Glasgow, UK, Dr. Holland Cheng, Karolinksa Institute, Stockholm, Schweden.
Förderung: SFB 367-B7, Transferprojekt 24, DFG (Pe 494/4)

Einzelprojekte

Selbstorganisation von Makromolekülen - Kollagen-Tripelhelixbildung und Aggregation zu Fibrillen

Damit Bindegewebe seine physiologisch geforderte biomechanische Qualität erreicht, muss einerseits das einzelne Kollagen-Molekül eine streng begrenzte thermische Stabilität aufweisen und andererseits dazu befähigt sein, im extrazellulären Raum mit sich selber zu aggregieren (Fibrillenbildung) und mit anderen Matrix-Komponenten (z. B. Proteoglycan) zu interagieren. Diese Prozesse werden mit biochemischen und biophysikalischen Methoden an rekombinant hergestellten Kollagenen untersucht.

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Notbohm
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: G. Baines, K. Wießmann
Kooperation: Prof. K. Kivirikko, Oulu, Finnland

Biochemische und Biophysikalische Untersuchungen am Kollagen XVII

Kollagen XVII, auch als 180k Da bullöses Pemphigoid-Antigen (BP180) bezeichnet, ist ein Transmembran-Protein, welches als strukturelle Komponente von Hemidesmosomen bekannt ist, wobei jedoch weitere Kollagen XVII-haltige Strukturen an den Übergängen von Zelle zu Gewebe vermehrt diskutiert werden. Mutationen im Gen von Kollagen XVII (Col17A1) führen zu schwerer Erkrankung, bei der es schon durch geringste mechanische Belastungen zu Blasenbildung kommt. Auch bei erworbenen blasenbildenden Erkrankungen scheint Kollagen XVII in der Pathogenese eine wichtige Rolle zu spielen. So hat man beim bullösen Pemphigoid Auto-Antikörper gegen den extrazellulären Anteil von Kollagen XVII gefunden. Es wird derzeit diskutiert, dass durch Abspaltung dieser Domäne Kollagen XVII einen autoimmun-Prozess auslöst.

Durch die Herstellung und rekombinante Expression definierter Kollagen XVII-Fragmente wurden wir Informationen zur Strukturbildung, zur Bedeutung struktureller Parameter für die Wechselwirkung mit anderen Basalmembran-Komponenten und zur Zellanhaftung gewinnen.

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Notbohm, Dr. S. Areida, Dr. D. Korte
Doktoranden: J. Korn, K. Gamradt
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: G. Baines, K. Wießmann
Förderung: SFB 367-A5

Osteoporose - Gibt es Veränderungen in der organischen Knochenmatrix?

Die Osteoporose ist eine weitverbreitete diffuse Erkrankung des Skelettsystems. Dabei kommt es durch eine über die Alters- und Geschlechtsnorm hinausgehende Verminderung der Knochenmasse zu einer erhöhten Frakturanfälligkeit. Einen breiten Raum nimmt in unserer Untersuchung die Bedeutung von kovalenten Quervernetzungen des Kollagens ein, die zur biomechanischen Stabilität des Knochens beitragen und beim Auftreten in Serum und Urin als Abbau-Marker Verwendung finden.

Bearbeiter: Prof. Dr. B. Bätge, Klinikum Neustadt/Holstein, Dr. K. Tiedemann
Nichtwiss. Mitarbeiter: H. Steenbock
Doktorand: J. Gebken
Kooperation: PD Dr. P. Behrens, Klinik für Orthopädie, PD Dr. J. Brinckmann, Klinik für Dermatologie und Venerologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. B. Bätge, Klinikum Neustadt/ Holstein
Förderung: SFB 367-A1

Quervernetzungen im Kollagen sklerosierender Hauterkrankungen

Sklerosierende Erkrankungen der Haut (Sklerodermie, Keloid, Dermatoliposklerose) zeichnen sich durch eine ausgeprägte Ablagerung von extrazellulärer Matrix in der Dermis und durch Defekte in der biomechanischen Kompetenz aus. Dieser Prozess ist mit der Ausbildung von Skelett-typischen Quervernetzungen zwischen den Kollagenmolekülen assoziiert. Die genauen biochemischen Mechanismen, die zur Bildung eines spezifischen Quervernetzungsmusters führen, sind nicht bekannt. Eine Schlüsselrolle scheint aber hierbei dem Hydroxylierungsgrad von Lysinresten im Kollagen zuzukommen, da die fehlerhafte Ausbildung Skelett-typischer Quervernetzungen in der Haut nur nach einer vorangehenden Hydroxylierung von Lysinresten im Telopeptid erfolgen kann. Im vorliegenden Projekt wird die Expression der Enzyme, die das Kollagen modifizieren (Lysyloxidase und Lysylhydroxylase) und somit einen Einfluss auf das Quervernetzungsmuster haben können, bei sklerosierenden Hauterkrankungen analysiert. Dabei soll auch geprüft werden, ob die Expression dieser Enzyme und damit auch das Muster der Quervernetzungen in der Zellkultur durch Mediatoren beeinflusst werden kann. Durch Überexpression bzw. durch Inhibition hoffen wir, die Bedeutung spezieller Enzyme (Lysylhydroxylase-1 und -2) für das Quervernetzungsmuster eingrenzen zu können.

Hypothese: Eine Sklerose der Haut wird durch eine vermehrte Expression der das Kollagen modifizierenden Enzyme induziert. Die Analyse dieser Enzyme ermöglicht es, ein geeignetes "Target" für eine eventuelle Therapie der Erkrankung zu identifizieren.

Bearbeiter:	Prof. Dr. H. Notbohm, PD Dr. D. Reinhardt, PD Dr. J. Rohwedel
Nichtwiss. Mitarbeiter:	J. Fischer, H. Steenbock
Doktoranden:	J.Wu, I. Loos
Kooperation:	PD Dr. J. Brinckmann, Klinik für Dermatologie und Venerologie, UKSH, Campus Lübeck
Förderung:	DFG (Br 1146/3-1)

Chondro- und Osteogenese in vitro

Bei der in vitro Differenzierung pluripotenter embryonaler Stammzellen (ES Zellen) der Maus zu Knorpelzellen werden verschiedene Stadien der Differenzierung durchlaufen. Knorpelzellen wurden aus diesen Stadien gewonnen und auf ihre Kultivierungsfähigkeit in vitro untersucht. Es zeigte sich, dass die Zellen anfänglich dedifferenzieren, aber nach kurzer Zeit wieder in hypertrophe Knorpelzellen redifferenzieren.

Es wurde die Knorpelzelldifferenzierung Sox9-defizienter ES-Zellen analysiert. Sox9 ist ein Transkriptionsfaktor, der während der Knorpelentwicklung eine wichtige Rolle spielt. Wir konnten in Übereinstimmung mit in vivo Ergebnissen zeigen, dass Sox9-defiziente ES-Zellen in vitro nicht in der Lage sind, in terminal differenzierte Knorpelzellen zu differenzieren. Unsere Experimente deuten darauf-hin, dass die Funktion von Sox9 während der Kondensationsbildung nicht zell-

autonom ist und dass weitere Faktoren bei der Kondensationsbildung und der Regulation des Kollagen II-Gens eine Rolle spielen. Dazu werden Wildtyp- und Sox9-defiziente Knorpelvorläuferzellen und Knorpelzellen isoliert und die Regulation von Kollagen II während der De- und Redifferenzierung untersucht.

Bearbeiter: PD Dr. J. Rohwedel
Nichtwiss. Mitarbeiter: M. Dose, A. Eirich
Doktoranden: G. Hargus, C. Hegert, C. Oppelt
Kooperation: Dr. J. Kramer, Medizinische Klinik II, PD Dr. G. Scherer und Dr. R. Kist, Universität Freiburg
Förderung: DFG (Ro 2108)

Isolierung und Charakterisierung mesenchymaler Stammzellen aus Nabelschnurblut

Es werden mesenchymale Stammzellen aus Nabelschnurblut isoliert und ihre Differenzierungsfähigkeit in vitro geprüft.

Bearbeiter: PD Dr. J. Rohwedel
Nichtwiss. Mitarbeiter: P.Thiede
Doktorand: M. Fuß
Kooperation: PD Dr. P. Behrens, Klinik für Orthopädie, UKSH, Campus Lübeck

Supramolekulare Organisation Fibrillin-enthaltender Mikrofibrillen und molekulare Konsequenzen von Marfan-Mutationen in Fibrillin-1

Im Mittelpunkt stehen strukturelle und funktionelle Untersuchungen zum mikrofibrillären System und deren Bedeutung für die Entstehung von mit Mikrofibrillen assoziierten Erkrankungen wie z.B. dem Marfan Syndrom:

1. Der supramolekulare Aufbau und die Interaktionen von Liganden in Fibrillin-enthaltenden Mikrofibrillen.
2. Strukturelle und funktionelle Konsequenzen von Mutationen in Fibrillin-1, welche Marfan-Syndrom verursachen.

Bearbeiter: PD Dr. D. Reinhardt, Dr. T. Vollbrandt
Nichtwiss. Mitarbeiterin: M. Alexander
Doktorand: G. Lin
Förderung: DFG (Re1021/3-1 und 3-2)

Molekulare Interaktion zwischen Mikrofribillen und Basalmembranen

Die Verankerung von Mikrofibrillen in Basalmembranen ist ein universales Strukturelement in multizellulären Organismen. Die funktionale Bedeutung solcher Verankerungen sind weitgehend unbekannt. Der Fokus dieses Projektes ist die Auf-

klärung der molekularen Mechanismen dieser Verankerungen.

Bearbeiter: PD Dr. D. Reinhardt
Nichtwiss.
Mitarbeiter: M. Alexander
Doktoranden: E. El-Hallous, C. Greve
Förderung: DFG-(Re 1021/4-1 und 4-2)

Assemblierungsmechanismen und Signalfunktionen von Fibrillin-enthaltenden Mikrofibrillen

Für die verschiedenen Funktionen von mikrofibrillären Systemen sind die dynamischen Assemblierungsmechanismen und diverse Signalfunktionen von essentieller Bedeutung. Dieses Projekt beschäftigt sich mit der Rolle von Proteoglykanen bei der Assemblierung von Mikrofibrillen und untersucht das funktionelle Zusammenspiel von Mikrofibrillen mit Wachstumsfaktoren.

Bearbeiter: PD Dr. D. Reinhardt, Dr. K. Tiedemann
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: K. Thiele
Kooperation: Prof. Dr. B. Bätge, Klinikum Neustadt/Holstein
Förderung: SFB 367-A1

Vigilin-Struktur und Expression des murinen Gens

Zwei Splice-Varianten des Maus Vigilin Gens wurden kloniert und sequenziert. Die Unterschiede liegen im 5'-Bereich des Gens, in dem sich das erste Exon unterscheidet. Eines der beiden Exons enthält ein zwischen Maus und Mensch stark konserviertes „upstream open reading frame"-Element, das für ein Peptid kodiert. Es konnte gezeigt werden, dass dieses Peptid die Translation von Vigilin kontrolliert. Es wurden Konstrukte zur Überexpression der beiden 'Splice'-Varianten in ES-Zellen hergestellt und stabil transfizierte ES-Zell-Klone erzeugt. Die Expression von Vigilin in diesen Klonen wird untersucht.

Bearbeiter: PD Dr. J. Rohwedel, PD Dr. C. Kruse
Doktoranden: T. Engebrecht, A. Schuh

Die funktionelle Bedeutung des Vigilins als RNA-Bindeprotein

Vigilin ist ein ubiquitäres Protein, das in allen untersuchten Eukaryonten vorkommt. Unter den Vertebraten scheint es hochkonserviert zu sein. Während der Ontogenese wird das Vigilin in verschiedenen Organen unterschiedlich stark, abhängig vom Entwicklungsstand, synthetisiert. Generell kann festgestellt werden, dass alle Zellen mit einer hohen Translationsaktivität in entsprechend hohen Konzentrationen Vigilin enthalten. Durch elektronenmikroskopische und biochemische Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass Vigilin im Zytoplasma in räumlicher Nähe zu den Ribosomen zu finden ist, und dass es sich im Zellkern in den

Nukleoli anreichern kann. Über verschiedene Bindungsstudien konnte gezeigt werden, dass Vigilin, das über seine KH-Domänen RNA bindet, über seinen C-Terminus mit ribosomalen Proteinen interagieren kann.

Bearbeiter:	PD Dr. C. Kruse
Nichtwiss. Mitarbeiter:	E. Klink
Doktoranden:	A. Schuh, H. Stoßberg
Kooperation:	Prof. Dr. R. Balling, Gesellschaft für biologische Forschung Braunschweig
Förderung:	DFG (Kr 1512/1-4/5)

Regulation des Vigilins in verschiedenen in vitro Systemen zur Untersuchung seiner Funktion bei physiologischen und pathogenen Prozessen des zellulären Metabolismus

In dem in vitro / ex vivo-Modellsystem isolierter Acini aus Rattenpankreas kann die Synthese des Vigilins reguliert werden. Dabei wurde festgestellt, dass das Proteohormon CCK, das die Sekretion von Enzymen und deren Neubildung anregt, auch die Vigilinsynthese stimuliert. Das Steroidhormon Östradiol, das die Ausprägung der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale induziert, hemmt im Pankreas die Enzymsekretion, stimuliert aber stärker als das CCK die Enzymneubildung. Parallel dazu wird eine sehr hohe Vigilinexpression gefunden, was mit der oben erläuterten Funktion des Vigilins zu erklären ist. Des weiteren konnte gezeigt werden, dass die Vigilinkonzentration, die im Pankreas am höchsten ist, im Verlauf einer akuten Pankreatitis stark abnimmt und nach Übergang in die chronische Form wieder zunimmt parallel mit der anionischen Form des Trypsins.

Bearbeiter:	PD Dr. C. Kruse
Nichtwiss. Mitarbeiter:	E. Klink
Doktoranden:	K. Assmuth, A. Goepel
Kooperation:	PD Dr. J. Brinckmann, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Prof. Dr. J. Emmrich, Rostock, Prof. Dr. H.-J. Krammer, Heidelberg, PD Dr. T. Wedel, Institut für Anatomie, PD Dr. M. Birth, Klinik für Chirurgie

Vigilin-knockout

Es werden zwei durch „gene-trap" erzeugte ES-Zell-Klone untersucht, die nach initialer Sequenzierung ein mutiertes Vigilin-Allel vermuten lassen. Einer der Klone wurde zur Generierung von Maus-Chimären verwendet. Aus Kreuzungen dieser Tiere mit Wildtyp-Tieren wurden Nachkommen erzeugt, die zur Zeit genotypisch charakterisiert werden.

Bearbeiter:	PD Dr. C. Kruse, PD Dr. J. Rohwedel

Nichtwiss.
Mitarbeiter: B. Lembrich, M. Dohse, A. Eirich
Kooperation: Prof. Dr. R. Fässler, MPJ für Biochemie, B. Skarnes, University of California, USA

Zell- und Virus-spezifische Strukturkomponenten in der protrahierten Replikation des Hepatitis-A-Virus (HAV)

Es wird die Hypothese geprüft, inwieweit die HAV RNA-Replikation ineffizient ist, weil initial die virale RNA vorrangig von Ribosomen und Translationsfaktoren am 5´Ende gebunden wird und daher hauptsächlich als Matrize für die Proteinsynthese dient, während die nachgeschaltete RNA-Neusynthese aufgrund ineffizienter Rekrutierung cis-aktiver RNA-Elemente am 3´Ende des Genoms durch virale Proteine benachteiligt ist. Die Replikation der RNA-Viren verläuft an zellulären Membranvesikeln, auf deren Bildung und Struktur virale Proteine - auch in ihrer Wechselwirkung mit Wirtsproteinen - Einfluss nehmen. Für andere Picornaviren wurde gezeigt, dass die Proteinsekretion und damit auch die MHCI-Präsentation nach Virusinfektion verändert ist. Zur Verifizierung unserer ultrastrukturellen Befunde wird die Hypothese (2) geprüft, ob die HAV-Infektion insgesamt oder einzelne HAV-Proteine den Sekretionsapparat der Zelle verändern.

Bearbeiter: Prof. Dr. V. Gauss-Müller, Dr. Y. Koussov
Nichtwiss.
Mitarbeiter: B. Andresen
Doktorand: M. Gerhardt
Förderung: SFB 367-B7

Das Hepatitis-A-Virus (HAV)-Strukturproteins 2A: Funktionelle Charakterisierung und seine Rolle bei der HAV-Partikelbildung

Der Impfstoff gegen die Hepatitis-A-Infektion enthält RNA-haltige komplette Viruskapside, die durch Formalin inaktiviert sind, die jedoch möglicherweise restliche Infektiosität tragen. RNA-freie, leere Virushüllen könnten denselben Immunschutz hervorrufen und wären aufgrund ihres fehlenden Infektionspotentials der geeignetere Impfstoff. In einem rekombinanten eukaryontischen System können antigenetisch aktive, leere HAV Kapside hergestellt werden, die sich grundsätzlich als Impfstoff eignen. Ein wesentlicher Punkt bei der Assemblierung des HAV-Kapsids ist die Zusammenlagerung von fünf Molekülen des Vorläufers der viralen Strukturproteine (P1-2A), die vollständig abhängig ist von der Gegenwart der C-terminalen Domäne 2A. Es wird untersucht, in welchem Umfang die virale Protease 3C das Protein 2A von der Partikeloberfläche abspaltet. Es wurde gezeigt, dass die zellulären Proteasen Faktor Xa, Trypsin und Chymotrypsin spezifisch 2A in konformationsabhängiger Weise abspalten, und so vermutlich zur Reifung des HAV Partikels beitragen. Die Domäne 2A des HAV Prokapsids kann als Träger fremder Epitope (hier HIV gp41) verwendet werden, was die Nutzung von HAV als chimären Impfstoff ermöglicht.

Bearbeiter:	Dr. G. Dzagurov
Doktorand:	A. Rachow
Kooperation:	November AG Erlangen, Dr. G. Morace, Rom, Dr. Ch. Probst, Euroimmun, Lübeck
Förderung:	DFG Transferprojekt 24

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Beneduce F, Kusov Y, Klinger M, Gauss-Müller V, Morace G (2002) Chimerichepatitis A virus particles presenting a foreign epitope (HIV gp41) at their surface. Antiviral Res 55: 369-377
02. Brinckmann J, Sigwart H, van Houten Taylor L (2003) "Safety and efficacy of a traditional herbal medicine (Throat Coat) in symptomatic temporary relief of pain in patients with acute phyryngitis: a multicenter, prospectice, randomized, double-blinded, placebo-controlled study." J Altern Complement Med 9: 285-298
03. Charbonneau NL, Dzamba BJ, Ono RN, Keene DR, Corson GM, Reinhardt DP, Sakai LY (2003) Fibrillins can co-assemble in fibrils, but fibrillin fibril composition displays cell-specific differences. J Biol Chem 278: 2740-2749
04. Dzagurov, GK, Kusov YY, Gauss-Müller V (2003) Expression of hepatitis A virus procapsids in insect cells infected with recombinant baculovirus. Vopr Virusol 3: pp 36 - 39
05. Eisenbeiss C, Martinez A, Hagedorn-Greiwe M, Reinhardt DP, Bätge B, Brinckmann J (2003) Reduced skin thickness – a „new" minor symptom of the classical and hypermobile type of Ehlers-Danlos syndrome. Br J Dermatol 149: 850-852
06. Gauss-Müller V, Kusov YY (2002) Replication of a hepatitis A virus replicon detected by genetic recombination in vivo. J Gen Virol 83: 2183-2192
07. Hegert C, Kramer J, Hargus G, Müller J, Guan K, Wobus AM, Müller PK, Rohwedel J (2002) Differentiation plasticity of chondrocytes derived from mouse embryonic stem cells. J Cell Sci 115: 4617-4628
08. Hilgendorf I, Van de Perck M, Emmrich J, Krammer HJ, Kruse, C (2003) "Vigilin and pancreatic enzyme expression in isolated pancreatic acini after mellitin and gamma interferon treatment". Pancreatology 3: 336-341
09. Isogai Z, Aspberg A, Keene DR, Ono RN, Reinhardt DP, Sakai LY (2002) Versican interacts with fibrillin-1 and links extracellular microfibrils to other connective tissue networks. J Biol Chem 277: 4565-4572
10. Isogai Z, Ono RN, Ushiro S, Keene DR, Chen Y, Mazzieri R, Charbonneau NL, Reinhardt DP, Rifkin DB, Sakai LY (2003) Latent transforming growth factor b-binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. J Biol Chem 278: 2750-2757
11. Kassner A, Hansen U, Miosge N, Reinhardt DP, Aigner T, Bruckner-Tuderman L, Bruckner P, Grässel S (2003) Discrete integration of collagen XVI

into tissue-specific collagen fibrils or beaded microfibrils. Matrix Biol 22: 131-143
12. Krengel S, Alexander M, Brinckmann J, Tronnier M (2002) MMP-2, TIMP-2 and MT1-MMP are differentially expressed in lesional skin of melanocytic nevi and their expression in modulated by UVB-light. J Cutan Pathol 29: 390-396
13. Kruse C, Willkomm D, Gebken J, Schuh A, Stoßberg H, Vollbrandt T, Müller PK (2003) "The multi-KH-protein vigilin associates with free and membrane bound ribosomes". Cell Mol Life Sci 60: 2219-2228
14. Kusov YY, Shatirishvili G, Klinger M, Gauss-Müller V (2002) A vaccinia virus MVA-T7-mediated recovery of infectious hepatitis A virus from full-size cDNA or from two cDNAs, both by themselves unable to complete the virus life cycle. Virus Res 89: 75-88
15. Lin G, Tiedemann K, Vollbrandt T, Peters H, Bätge B, Brinckmann J, Reinhardt DP (2002) Homo- and heterotypic fibrillin-1 and -2 interactions constitute the basis for the assembly of microfibrils. J Biol Chem 277: 50795-50804
16. Piecha D, Wiberg C, Mörgelin M, Reinhardt DP, Deak F, Maurer P, Paulsson M (2002) Matrilin-2 interacts with itself and with other extracellular matrix proteins. Biochem J 367: 715-721
17. Quondamatteo F, Reinhardt DP, Charbonneau NL, Pophal G, Sakai LY, Herken R (2002) Fibrillin-1 and fibrillin-2 in human embryonic and early fetal development. Matrix Biol 21: 637-646
18. Rachow A, Gauss-Müller V, Probst C (2003) Homogenous hepatitis A virus particles: Proteolytic release of the assembly signal 2A from procapsids by factor Xa. J Biol Chem 278: 29744-29751
19. Rohwedel J, Kruse C (2003) "Isolierung lebender Knorpelzellen (Chondrozyten)". (2003) Bio News - Eppendorf 20: 3-4
20. Rohwedel J, Kügler S, Engebrecht T, Hegert C, Purschke W, Müller PK, Kruse C (2003) "The multi-KH protein vigilin is posttranscriptional regulated by a peptide coded in the 5´NTR of the vigilin mRNA". Cell Mol Life Sci 60: 1705-1716
21. Rohwedel J, Kügler S, Engebrecht T, Purschke W, Müller PK, Kruse C (2003) Evidence for posttranscriptional regulation of the multi K homology domain protein vigilin by a small peptide encoded in the 5' leader sequence. Cell Mol Life Sci. 60: 1705-1715
22. Schuh A, Assmuth K, Hilgendorf I, Müller PK, Kruse C (2003) "Protein synthesis of eucaryotic cells could be decreased by antisense-DNA of the multi KH domain protein vigilin". Int J Mol Med 12: 35-43
23. Van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AF, Wijmenga C, Pruijs HE, Sillence DO, Brinckmann J, Abraham DJ, Black CM, Verzijl N, DeGroot J, Hanemaaijer R, TeKoppele JM, Huizinga TW, Bank RA (2003) „Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis". J Biol Chem 278: 40967-40972

01. Gauss-Müller V, Zachoval R (2003) Hepatitis A in Viral Infections and Treatment. In: Rübsamen-Waigmann H, Deres K, Hewlett G, Welker R (Eds) Dekker M Inc: New York, pp 259-276
02. Hegert C, Kramer J, Oppelt C, Müller PK, Rohwedel J (2003) Knorpeldifferenzierung in vitro aus embryonalen Stammzellen der Maus. In: Bruns J (Ed) Tissue Engineering: Neues zum Gewebeersatz im Muskel-Skelett-System. Steinkopff: Darmstadt, pp 217-226
03. Kramer J, Hegert C, Hargus G, Rohwedel J (2003) Chondrocytes derived from mouse embryonic stem cells. Cytotechnology 41: 177-187
04. Kramer J, Hegert C, Rohwedel J (2003) In vitro differentiation of mouse ES cells: bone and cartilage. Methods Enzymol 365: 251-268
05. Rohwedel J (2002) Verwendung von Stammzellen für Zell- und Gewebeersatz. Focus MUL 19: 122-131
06. Rohwedel J (2003) Differenzierung embryonaler Stammzellen - neue Perspektiven für Zell- und Gewebeersatz. In: Bruns J (Ed) Tissue Engineering: Neues zum Gewebeersatz im Muskel-Skelett-System. Steinkopff: Darmstadt, pp 203-216
07. Rohwedel J (2002) Gewinnung und Verwendung gewebespezifischer und embryonaler Stammzellen – Einführung in den aktuellen Stand. In: Hauskeller C (Ed) Humane Stammzellen. Therapeutische Optionen - Ökonomische Perspektiven - Mediale Vermittlung. Pabst Science Publishers: Lengerich, pp 18-32
08. Tiedemann K, Bätge B, Reinhardt DP (2003) Marfan-Syndrom: Eine genetische Erkrankung des mikrofibrillären Systems. Bioforum 7-8: 456-457

2.05 Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. phil. Dietrich von Engelhardt

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Ingensiep, Hans-Werner, Prof. Dr. rer. nat. Dr. phil. habil. (seit 01.01.2003)
Kanz, Kai Torsten, Dr. phil. (seit 01.02.2002)
Roelcke, Volker, Prof. Dr. med. (bis 31.03.2003)
Weiss, Burghard, Prof. Dr. rer. nat.

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Lehre

Funktionen und Engagement der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Instituts waren und sind weit gespannt und intensiv: Kursus der Medizinischen Terminologie, Vorlesung Medizinische Soziologie, Vorlesung Geschichte der Medizin, Seminare über Themen der Medizinethik, der Medizingeschichte und Wissenschaftsgeschichte; Vorlesung und Kurse im Querschnittsbereich Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin (seit WS 2003/04); Abnahme von Sprachprüfungen in Englisch, Französisch, Italienisch, Spanisch, Russisch; Organisation des Studium generale (ehemals Ringvorlesung, seit 1985) und des Hochschultages (seit 1995); Leitung der Ethikkommission (seit 2000); Koordination der Beziehungen zur Universität Tartu (seit 1999).

Kooperationen

v. Engelhardt
• Fundación Mainetti, La Plata • Instituto Borja de Bioetica, Sant Cugat bei Barcelona • Junta de Educación Médica para América Latina. Centro Internacional de Bioética, Buenos Aires, Argentinien • Medical Faculty of the University of Tartu, Estland • Ospedale H.S. Raffaele, Mailand • Università Cattolica, Centro di Bioetica, Rom

Ingensiep
• Humboldt-Universität Berlin • Interfakultäres Zentrum für Ethik in den Wissenschaften, Tübingen • Kulturwissenschaftliches Institut Essen • Universität Duisburg-Essen

Kanz
• Forschungskooperation: Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, Halle/Saale, Akademienvorhaben: "Christian Gottfried Nees von Esenbeck (1776-1858): Briefedition" (Projektleitung bis 31.12.2002)

Roelcke
• Centre Européen d'Histoire de la Médecine, Université Strasbourg, Frankreich • Department of Behavioral Sciences, School of Medicine, Center for Culture and Ethics of Medicine, Tel Aviv University, Israel • Department of History, Program in History of Medicine, Oxford-Brookes-University • Präsidentenkommission "Geschichte der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft im Nationalsozialismus", Max-Planck-Gesellschaft, Berlin

Weiss
• Hahn-Meitner-Institut, Berlin • Max Planck-Institut für Wissenschaftsgeschichte, Berlin • Technische Universität Berlin

Symposien • Arbeitskreise • Ausstellungen

v. Engelhardt
- Das Rathaus im Dialog: Bildung im Wandel – eine neue Rolle der Naturwissenschaften? Veranstaltung der Hansestadt Lübeck und Universität zu Lübeck, Lübeck, 14.01.2002
- Wissenschaft und Literatur im Dialog um 1800. Veranstaltung des Buddenbrookhauses und des Instituts für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte, Lübeck, 14./15.06.2002
- Romantik in Wissenschaft und Kunst. XV. Symposium des Medikokulturellen Kreises, Cottbus, 20.-22.09.2002
- Sterben und Tod bei Hegel. Symposium des Arbeitskreises Hegels Naturphilosophie, Lübeck, 08.-09.11.2002
- Mitveranstalter Leopoldina-Meeting: C.G. Nees von Esenbeck. Politik und Naturwissenschaft in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts, Halle, 21.-22. 06.2003
- Mitveranstalter Symposium: Vom Sinn der Sinne beim Essen und Trinken. Dr. Rainer Wild-Stiftung, Heidelberg, 26./27.06.2003
- Kursreihe "Medizin in der Literatur" (Ärztekammer Schleswig-Holstein) 11.07. 2003 (Thomas Mann "Der Zauberberg") • 29.08.2003 (L.N. Tolstoj "Der Tod des Iwan Iljitsch"), Akademie für med. Fort- und Weiterbildung, Bad Segeberg
- Kursreihe "Medizin in der Literatur" (Ärztekammer Hessen). 31.03.2002 (Mary Wollstonecraft Shelley: "Frankenstein" – oder "Der moderne Prometheus") • 03.07.2002 (André Gide "Der Immoralist") • 25.09.2002 (Ch. de Montesquieu "Persische Briefe") • 06.11.2002 (Die Geburt. Medizin-Literatur-Kunst-Musik) • 19.03.2003 (Robert Louis Stevenson (1850-1894) "Der seltsame Fall des Dr. Jekyll und Mr. Hyde") • 24.09.2003 (Achim von Arnim "Der tolle Invalide auf dem Fort Ratonneau"), Akademie für med. Fort- und Weiterbildung, Bad Nauheim
- Dänen in Lübeck, 1203-2003, Vortragsveranstaltung des Naturwissenschaftlichen Vereins in Zusammenarbeit mit der Universität zu Lübeck, Lübeck, 20.10.2003
- Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte. 1983–2003. "Geschichte – Ethik – Theorie". Symposium zum 20jährigen Institutsjubiläum, Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte, Lübeck, 28.11. 2003

Ingensiep
• Kant-Workshop, Universität Essen, 01.-03.08.2003 • Arbeitskreis Ernährungsethik, Universität Essen, SS 2003 • zusammen mit D. v. Engelhardt: Ethik im Gesundheitswesen, Fortbildungsveranstaltung im Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte, Lübeck, 06.-08.11.2003

Kanz
• Grenzfragen medizinischer Ethik, Veranstaltung des Julius-Leber-Forums, Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte, Lübeck, 12.06.2002 • B. Kunze, M. Schürmann: Ethische Aspekte der Molekulargenetik im Religions- und Biologieunterricht, Lübecker Offenes Labor (LOLA), Lübeck, 22.10.2003

Roelcke
- S. Schleiermacher: Fortbildungsveranstaltung des Fachverbandes Medizingeschichte "Medizin zur Zeit des Nationalsozialismus", Berlin, 01./02.11.2002

Weiss
- A. Schürmann: Festkolloquium zu Ehren von Prof. Dr. Hans-Werner Schütt anlässlich seines 65. Geburtstages, Technische Universität Berlin, Berlin, 15.11.2002

Ernennungen

Prof. Dr. Volker Roelcke hat zum 01.04.2003 einen Ruf auf den Lehrstuhl (C 4) für Geschichte der Medizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen angenommen.

Herausgebertätigkeit

v. Engelhardt
Acta Biotheoretica • BioLogica • Communicationes de Historia Artis Medicinae • Deutsche Biographische Enzyklopädie • Fundamenta Psychiatrica • History and Philosophy of the Life Sciences • Humanistica • KOS • Medicine and Mind • Natur und Philosophie • NTM • Physis • Pluriverso • Schriftenreihe zur Geschichte der Versammlungen Deutscher Naturforscher und Ärzte • Schriftenreihe Psychopathologie, Kunst und Literatur • Zeitschrift für medizinische Ethik

Roelcke
History of Psychiatry, Mitglied im Editorial Board • Journal of the History of the Behavioral Sciences, Mitglied im Editorial Board • Kultur der Medizin: Geschichte - Theorie – Ethik, Mitglied im Herausgeberbeirat • Medizinhistorisches Journal, Mitglied im wissenschaftlichen Beirat

Weiss
• Physikalische Blätter

Mitgliedschaften

v. Engelhardt
Akademie für Ethik in der Medizin (Präsident bis September 2002) • Akademie für medizinische Fort- und Weiterbildung der Ärztekammer Schleswig-Holstein (Mitglied des Beirates seit April 2002) • Bulgarische Gesellschaft für Medizingeschichte • Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (Vorsitzender der Historischen Kommission) • Deutsche Akademie für Transplantationsmedizin • Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaft und Technik • Deutsche Gesellschaft für Geschichte und Theorie der Biologie • Europäische Akademie der Wissenschaften und Künste • European Association for the History of Medicine • Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte • Gesellschaft für Wissenschafts- und Technikforschung • Gesellschaft für Wissenschaftsgeschichte • Gesellschaft zur Gründung und Förderung eines Museums für die Geschichte der Biologie • Int. Gesellschaft für Kunst, Gestaltung und Therapie Landeskomitee für Ethik (Bozen) (Stellvertretender Vorsitzender) • Naturwissenschaftlicher Verein zu Lübeck • Österreichische Gesellschaft für Geschichte der Naturwissenschaften • Possehl-Stiftung (Vorstand)

Ingensiep
Deutsche Gesellschaft für Philosophie • Deutsche Gesellschaft für Geschichte und Theorie der Biologie • Helmuth-Plessner-Gesellschaft • Wissenschaftsladen Bonn, Zentrum für bürgernahen Wissenschaftstransfer

Kanz
British Society for the History of Science • Deutsche Gesellschaft für die Erforschung des achtzehnten Jahrhunderts • Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaft und Technik • Deutsche Gesellschaft für Geschichte und Theorie der Biologie • Georg-Forster-Gesellschaft • Gesellschaft für Naturkunde in Württemberg • History of Science Society, Philadelphia (USA) • International Society for the History, Philosophy, and Social Studies of Biology • Lichtenberg-Gesellschaft (Mitglied des wissenschaftlichen Beirats) • Schweizerische Gesellschaft für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften • Society for the History of Alchemy and Chemistry • Society for the History of Natural History

Roelcke
Akademie für Ethik in der Medizin • Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaft und Technik (Beisitzer für den Bereich "Medizingeschichte" bis Sept. 2003) • Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Historische Kommission (Mitglied der Arbeitsgruppe "Kindereuthanasie") • Deutsche Gesellschaft für Geschichte der Nervenheilkunde • European Association for the History of Medicine and Health • European Association for the History of Psychiatry • Gesellschaft für Wissenschaftsgeschichte

Weiss
Association pour le Musée d'Histoire des Sciences, Genève • Deutsche Gesell-

schaft für Geschichte der Medizin, Naturwissenschaft und Technik • Deutsche Physikalische Gesellschaft, Fachverband Physikgeschichte • Gesellschaft für Wissenschaftsgeschichte • History of Science Society, Philadelphia (USA) • Schweizerische Gesellschaft für Geschichte der Medizin und der Naturwissenschaften

Forschungsschwerpunkte

v. Engelhardt
Theorie der Medizin, Geschichte der Medizinischen Ethik, Medizin in der Literatur der Neuzeit, Naturwissenschaften und Medizin in Idealismus und Romantik, Ethik im Medizinstudium, Umgang des Kranken mit der Krankheit (Coping), Medizin- und Wissenschaftshistoriographie, Selbstverständnis des Naturforschers und Mediziners, Biographien von Naturwissenschaftlern und Medizinern.

Ingensiep
Philosophie der Biologie, Philosophische Anthropologie, Ideen- und Wissenschaftsgeschichte der Biologie, Bioethik, Tierethik, Umweltethik, Kant.

Kanz
Geschichte und Theorie der Biowissenschaften, Grundlagen der Bioethik, allgemeine Forschungs- und Wissenschaftsethik, Medizin und Naturwissenschaften in Aufklärung und Romantik, Geschichte der wissenschaftlichen Kommunikation, Internationale Wissenschaftsbeziehungen, Carl Friedrich Kielmeyer (1765-1844): Werk und Wirkung, Christian Gottfried Nees von Esenbeck (1776-1858): Briefedition.

Roelcke
Geschichte der Psychiatrie, der Hygiene und der "Zivilisationskrankheiten"; Geschichte und Ethik des Humanexperiments; Geschichte, Theorie und Ethik klinischer Studien; Medizin im Nationalsozialismus; Geschichte amerikanisch-britisch-deutscher Wissenschaftsbeziehungen; Geschichte und Theorie der Medizinhistoriographie; Anthropologie und Medizin; Ethnomedizin.

Weiss
Medizin und Technik, Geschichte der Strahlentherapie, Geschichte der Physik und der Naturwissenschaften des 18.-20. Jahrhunderts, Geschichte des Experiments, der Kernphysik und der Großforschung, Deutsch-Französische Wissenschaftsbeziehungen, Geschichte der Kaiser-Wilhelm-Gesellschaft, Naturwissenschaft und Rüstung.

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

(Originalarbeiten werden im Bereich der Geistes- und Sozialwissenschaften außer in Fachzeitschriften auch in der Form von Monographien oder als Buchbeiträge veröffentlicht)

01. v. Engelhardt D (2002) Star Trek im Urteil der Medizinethik. Focus MUL 19: 47-53

02. v. Engelhardt D (2002) Frau Prof. Dr. Ingrid Kästner zum 60. Geburtstag. NTM N.S. 10: 127-128
03. v. Engelhardt D (2002) Ethik und Ethos des Patienten. Wien Med Wochenschr 152: 306-308
04. v. Engelhardt D (2002) Migräne in Medizin- und Kulturgeschichte: bekannt seit der Antike. Pharmazie in unserer Zeit 31: 444-450
05. v. Engelhardt D (2002) La eutanasia entre el acortamiento de la vida y el apoyo a morir: experiencias del pasado, retos del presente. Acta Bioethica 8: 55-66
06. v. Engelhardt D (2002) Psychiatrie und Kunst: Editorial. Fundamenta Psychiatrica 16: 3
07. v. Engelhardt D (2002) Wissenschaft, Literatur und Realität im Dialog: Der geisteskranke Sittlichkeitsverbrecher Moosbrugger in Musils "Der Mann ohne Eigenschaften" (1930-43). Fundamenta Psychiatrica 16: 124-130
08. v. Engelhardt D (2003) Ethos und Ethik des Kranken in Vergangenheit und Gegenwart – Rechte, Pflichten, Tugenden. Z med Ethik 49: 3-19
09. v. Engelhardt D (2003) Lorenz Oken und das Wartburgfest 1817 mit einem Abdruck des konfiszierten Heftes 195 der Isis, NTM 11: 1-12
10. v. Engelhardt D (2003) Krebs im Dialog von Biologie und Kultur. Future 1: 12-16
11. v. Engelhardt D (2003) Das Allgemeine und das Einzelne, der Begriff und die Erscheinung – Johann Wolfgang von Goethe und Alexander von Humboldt im Kontext der Philosophie und Wissenschaft der Natur um 1800. Acta Historica Leopoldina 38: 151-167
12. v. Engelhardt D (2003) Epilepsie zwischen Phänomen und Symbol im Werk Dostojewskijs. Dostoevsky Studies, n.s., 7: 41-80
13. v. Engelhardt D (2003) Zur Gründung der naturwissenschaftlich-medizinischen Akademien des 17. Jahrhunderts – Ziele, Funktionen, Struktur. Monumenta Guerickiana 11/12: 41-50
14. Ingensiep HW (2003) Nachhaltigkeit im Zeichen der Biologie und Biophilosophie der Ernährung. In: Lang E (Hrsg) Mutter Natur und Vater Staat. Zukunftsperspektiven und Gestaltungsansätze einer schwierigen Beziehung im Zeichen der Nachhaltigkeit. Vereinigung für ökologische Ökonomie, Beiträge und Berichte 4: 54-64
15. Kanz KT (2003) Die "Erfindung der Biologie um 1800" aus dem Geist der Wissenschaftshistoriographie des 20. Jahrhunderts. Kurzfassung. Haussknechtia 9: 187-188
16. Kanz KT (2003) Die "Stellung der Akademie zu Württemberg". Sieben weitere Briefe von Carl Friedrich von Kielmeyer (1765-1844) an Christian Gottfried Nees von Esenbeck (1776-1858), XI. Präsident der Leopoldina. Jahreshefte der Gesellschaft für Naturkunde in Württemberg 159: 265-282
17. Roelcke V (2002) Programm und Praxis der psychiatrischen Genetik an der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie unter Ernst Rüdin: Zum Verhältnis von Wissenschaft, Politik und Rasse-Begriff vor und nach 1933. Medizinhistorisches Journal 37: 21-55
18. Roelcke V (2002) Zeitgeist und Erbgesundheitsgesetzgebung im Europa der 1930er Jahre. Eugenik, Genetik und Politik im historischen Kontext.

Nervenarzt 73: 1019-1030
19. Roelcke V, Raspe H (2003) (Hrsg) Ethik der Planung und Forschung im Gesundheitswesen. (= Schwerpunktausgabe) der Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 97 (H. 10)
20. Roelcke V, Raspe H (2003) Ethik der Planung und Forschung im Gesundheitswesen. Editorial. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 97: 6-7
21. Roelcke V (2003) Zur Ethik der klinischen Forschung: Kontextualisierende und reduktionistische Problemdefinitionen und Formen ethischer Reflexion, sowie einige Implikationen. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung 97: 51-57
22. Weiss B (2001/2002) "Forschungsstelle D" in Bisingen (1943-1945): Alte Fragen – neue Antworten. Zeitschrift für Hohenzollerische Geschichte 37=123: 179-220

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. v. Engelhardt D (2002) (Hrsg) Eetika meditsiini argipäevas. Tartu Ülikooli Kirjastus: Tartu, Estland
02. v. Engelhardt D (2002) Naturwissenschaft als Bildung – Stationen und Aspekte der Entwicklung. In: Schaefer G (Hrsg) Allgemeinbildung durch Naturwissenschaften. Denkschrift der GDNÄ-Bildungskommission. Aulis Verlag Deubner: Köln, S. 15-21
03. v. Engelhardt D (2002) (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Mediziner, Bd. 1-2. Saur: München
04. v. Engelhardt D (2002) Neurose und Psychose in der Medizin um 1900. In: Sprecher T (Hrsg) Literatur und Krankheit im Fin-de Siècle (1890-1914). Thomas Mann im europäischen Kontext. Vittorio Klostermann: Frankfurt a.M., S. 213-231
05. v. Engelhardt D (2002) Der Arzt in der russischen Literatur des 19. Jahrhunderts – Aspekte, Phänomene, Symbolik. In: Pfrepper R, Fahrenbach S, Decker N (Hrsg) "Wer vieles bringt, wird manchem etwas bringen" – ein medizin- und wissenschaftshistorisches Florilegium: Festgabe für Ingrid Kästner zum 60. Geburtstag. Shaker: Aachen, S. 1-14 (Deutsch-russische Beziehungen in Medizin und Naturwissenschaften; Bd. 5)
06. v. Engelhardt D (2002) Lübeck – ein Ort der Wissenschaft und Kultur. In: Deutsche Bank Lübeck: Auszug aus dem Geschäftsbericht 2001. Deutsche Bank: Lübeck, S. 1-33
07. v. Engelhardt D (2002) Therapie als Kultur – Kultur als Therapie. In: Kick HA (Hrsg) Ethisches Handeln in den Grenzbereichen von Medizin und Psychologie. LIT: Münster, S. 10-23 (Ethik interdisziplinär; 4)
08. v. Engelhardt D (2002) Aging and old age in the perspective of the history of medicine and culture. In: Oehmichen M, Ritz-Timme S, Meissner C (eds) Aging. Morphological, biochemical, molecular and social aspects. Schmidt-

Römhild: Lübeck, pp 35-43 (Research in Legal Medicine; 27)
09. v. Engelhardt D, Parthier B (2002) (Hrsg) 350 Jahre Leopoldina – Anspruch und Wirklichkeit: Festschrift der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina 1652-2002. Druck-Zuck: Halle/S
10. v. Engelhardt D, Kanz KT, Bohley J (2002) Die Leopoldina zwischen Französischer Revolution und innerer Reform: Die Präsidentschaften von Nees von Esenbeck, Kieser und Carus von 1818 bis 1869. In: Parthier B, v. Engelhardt D (Hrsg) 350 Jahre Leopoldina – Anspruch und Wirklichkeit: Festschrift der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina 1652-2002. Druck-Zuck: Halle/Saale, S. 121-150
11. v. Engelhardt D (2002) Zur historischen Entwicklung und gegenwärtigen Situation der Bibliotherapie. In: Weis J, Seuthe-Witz S, Nagel GA (Hrsg) Das Unbeschreibliche beschreiben, das Unsagbare sagen: Poesie und Bibliotherapie mit Krebskranken. Roderer: Regensburg, S. 3-23
12. v. Engelhardt D (2002) Aldous Huxleys Schöne Neue Welt (1932) oder von der Ambivalenz des naturwissenschaftlich-medizinischen Fortschritts. In: Schulz J (Hrsg) Fokus Biologiegeschichte: Zum 60. Geburtstag der Biologiehistorikerin Ilse Jahn. Akadras: Berlin, S. 201-210
13. v. Engelhardt D (2002) Aufklärung in der Medizin zwischen diagnostischer Information und Wahrheit am Krankenbett. In: Was soll der Mensch wissen?: Ethik im Zeitalter der Technologie, 7. Symposium aus der Reihe "Der Osten – Der Westen", 25.-26.10.2001. Japanisch-Deutsches Zentrum: Berlin, S. 31-41 (Veröffentlichungen des Japanisch-Deutschen Zentrums Berlin: Reihe 1; Band 48)
14. v. Engelhardt D (2002) Wissenschaftsbeziehungen zwischen Deutschland und Rußland in der Autobiographie Wege und Herbergen. Mein Leben des Chemikers Paul Walden (1863-1957). In: Schürmann A, Weiss B (Hrsg) Chemie – Kultur – Geschichte: Festschrift für Hans-Werner Schütt anläßlich seines 65. Geburtstages. Verlag für Geschichte der Naturwissenschaften und der Technik: Berlin, S. 129-141
15. v. Engelhardt D (2002) Altern und Alter in der Literatur und den Künsten. In: Guerci A, Consigliere S (eds) La vecchiaia nel tempo = Old age in time: Vivere e "curare" la vecchiaia nel mondo. Erga edizioni: Genova, pp 163-183 (=Collana Biblioteca di Antropologia della Salute ; 5)
16. v. Engelhardt D, Nolte J (2002) (Hrsg) Von Freiheit und Verantwortung in der Forschung: zum 150. Todestag von Lorenz Oken (1779-1851). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart
17. v. Engelhardt D (2002) Medizinische Forschung: Begriff und Konzeption im Wandel der Neuzeit. In: v. Engelhardt D, Nolte J (Hrsg) Von Freiheit und Verantwortung in der Forschung: zum 150. Todestag von Lorenz Oken (1779-1851). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart, S. 197-221
18. v. Engelhardt D (2002) Krankheit und Tod zwischen Naturphilosophie und Bioethik: Stationen, Dimensionen, Perspektiven. In: Ingensiep HW, Eusterschulte A (Hrsg) Philosophie der natürlichen Mitwelt: Grundlagen – Probleme – Perspektiven; Festschrift für Klaus Michael Meyer-Abich. Königshausen & Neumann: Würzburg, S. 85-101

19. v. Engelhardt D, Wolff HH, Welzel J (2002) (Hrsg) Ethik in der Dermato-Venerologie. Hansisches Verlagskontor: Lübeck
20. v. Engelhardt D (2002) Prinzipien der Ethik in der Medizin. In: Wolff HH, Welzel J, v. Engelhardt D (Hrsg) Ethik in der Dermato-Venerologie. Hansisches Verlagskontor: Lübeck, S. 21-33
21. v. Engelhardt D, Oertling P (2002) (Hrsg) Das Rathaus im Dialog. Bildung im Wandel – eine neue Rolle der Naturwissenschaften? Dokumentation. Hansestadt, Büro der Bürgerschaft: Lübeck
22. v. Engelhardt D (2002) Einführung. In: Oertling P, v. Engelhardt D (Hrsg) Das Rathaus im Dialog. Bildung im Wandel – eine neue Rolle der Naturwissenschaften? Dokumentation. Hansestadt, Büro der Bürgerschaft: Lübeck, S. 10-12
23. v. Engelhardt D (2002) Natural philosophy and natural science around 1800. In: Bevilacqua F, Fregonese L (eds) Nuova Voltiana: Studies on Volta and his times, vol. 4. Ed. Ulrico Hoepli: Milano; Univ. degli Studi di Pavia: Pavia, pp 11-27
24. v. Engelhardt D (2002) Pathographie – historische Entwicklung, zentrale Dimensionen. In: Fuchs T, Jádi I, Brand-Claussen B, Mundt C (Hrsg) Wahn Welt Bild. Springer: Berlin, S. 199-212 (= Heidelberger Jahrbücher; 46/2002)
25. v. Engelhardt D (2003) Ethics of Biomedical Research. Topics, Aims and Context. In: COMECE (Commission des èpiscopats de la Communauté Européenne) (eds) Responsible Biomedical Research: a way forward for Europe. Bruylant-Academia: Louvain-la-Neuve, pp 19-36
26. v. Engelhardt D (2003) Gesundheit und Krankheit. In: Wierlacher A, Bogner A (Hrsg) Handbuch interkulturelle Germanistik. Metzler: Stuttgart, S. 158-165
27. v. Engelhardt D (2003) Das Arztbild im Wildwestfilm. In: Amelung K u.a. (Hrsg) Strafrecht Biorecht Rechtsphilosophie: Festschrift für Hans-Ludwig Schreiber zum 70. Geburtstag am 10. Mai 2003. C.F. Müller: Heidelberg, S. 657-665
28. v. Engelhardt D (2003) Prinzipienethik versus Tugendethik in der Medizin. In: Oehmichen M, Kaatsch H-J, Rosenau H (Hrsg) Praktische Ethik in der Medizin. Schmidt-Römhild: Lübeck, S. 37-52
29. v. Engelhardt D (2003) Der chemie- und medizinhistorische Hintergrund von Goethes Wahlverwandtschaften (1809). In: Brandstetter G (Hrsg) Erzählen und Wissen. Paradigmen und Aporien ihrer Inszenierung in Goethes "Wahlverwandtschaften". Rombach: Freiburg i.Br., S. 279-306
30. v. Engelhardt D (2003) Die Welt der Medizin im Werk von Thomas Mann. In: Braun M, Lermen B (Hrsg) man erzählt Geschichten, formt die Wahrheit. Thomas Mann – Deutscher, Europäer, Weltbürger. Peter Lang: Frankfurt a.M., S. 257-290
31. v. Engelhardt D (2003) Zur Subjektivität und Ethik des Kranken in Geschichte und Kultur. In: Magyar Tudományos Akadémia (eds) Ditor ut Ditem. Tanulmányok Schultzheisz Emil Professzor 80. Születésnapjára. Semmelweis Orvostörténeti Múzeum: Budapest, pp 35-53 (Festschrift zum 80. Geburtstag von Prof. Emil Schultheisz)

32. v. Engelhardt D, Wisskirchen H (2003) (Hrsg) "Der Zauberberg" – die Welt der Wissenschaften in Thomas Manns Roman. Schattauer: Stuttgart
33. v. Engelhardt D (2003) Krankheit und Medizin, Patient und Arzt in Thomas Manns Zauberberg (1924) in medizinhistorischer Sicht. In: v. Engelhardt D, Wisskirchen H (Hrsg) "Der Zauberberg" – die Welt der Wissenschaften in Thomas Manns Roman. Schattauer: Stuttgart, S. 1-27
34. v. Engelhardt D (2003) La enfermedad mental entre realidad y psicopatología en la literatura: Louis Lambert (1932) de Balzac. In: Fuentenebro F, Huertas R, Valiente C (eds) Historia de la psiquiatría en Europa. Gráficas Loureiro: Madrid, pp 413-420
35. v. Engelhardt D (2003) Paracelsus im Urteil des Chemikers und Pharmazeuten Alexander Nicolaus von Scherer (1771-1824). In: Friedrich D, Bernschneider-Reif S (Hrsg) Rosarium Litterarum. Beiträge zur Pharmazie- und Wissenschaftsgeschichte. Festschrift für Peter Dilg zum 65. Geburtstag. Govi-Verlag: Eschborn, S. 123-132
36. v. Engelhardt D (2003) Schwangerschaft und Geburt im Medium der Literatur. In: Akademie für ärztliche Fortbildung und Weiterbildung der Landesärztekammer Hessen (Hrsg) Die Geburt. Seminar Medizin – Literatur – Musik – Kunst (06.11.2002). Selbstverlag: Frankfurt a.M., S. 9-23
37. v. Engelhardt D (2003) Moderation der Podiums- und Plenumsdiskussion Gesundheit und Ethik: Eigenverantwortlichkeit versus Solidarprinzip. In: 1. Interdisziplinärer Kongreß Junge Naturwissenschaft und Praxis, 11.-13. 06.2003 in München, Bd. 62. Hanns Martin Schleyer-Stiftung: Köln, S. 223-248
38. v. Engelhardt D (2003) Bethge, Heinz. In: Vierhaus R (Hrsg) Deutsche Biographische Enzyklopädie, Bd. 13, Saur: München, S. 36
39. v. Engelhardt D (2003) Feiereis, Hubert. In: Vierhaus R (Hrsg) Deutsche Biographische Enzyklopädie, Bd. 13, Saur: München, S. 110-111
40. v. Engelhardt D (2003) Rust, Johann Nepomuk. In: Vierhaus R (Hrsg) Deutsche Biographische Enzyklopädie, Bd. 13, Saur: München, S. 323
41. v. Engelhardt D (2003) Schaefer, Hans. In: Vierhaus R (Hrsg) Deutsche Biographische Enzyklopädie, Bd. 13, Saur: München, S. 326-327
42. v. Engelhardt D (2003) Schipperges, Heinrich. In: Vierhaus R (Hrsg) Deutsche Biographische Enzyklopädie, Bd. 13, Saur: München, S. 331-332
43. v. Engelhardt D (2003) Il dialogo fra medicina e filosofia in Kant nel contesto storico, in: Bertani C, Pranteda MA (eds) Kant e il conflitto delle facoltà, Il Mulino: Bologna, pp 253-265
44. Ingensiep HW (2003) Gustav Theodor Fechner: Leben und Werk. In: Wegewitz O: Nanna Pflanzenseele. Zeichnungen und Installationen. Katalog. Universitätsmuseum: Marburg/Lahn, S. 26-38
45. Ingensiep HW (2003) Grüne Visionen. Zur Kulturgeschichte der Pflanzen. In: Schneider M (Hrsg) Genopoly. Das Wagnis Grüne Gentechnik. (Politische Ökologie; Nr. 81-82). Ökom: München, S. 16-20
46. Ingensiep HW (2003) Pflanzenchimären als klassische und moderne Biofakte. In: Karafyllis NC (Hrsg) Biofakte. Versuch über den Menschen zwischen Artefakt und Lebewesen. Mentis: Paderborn, S. 155-177

47. Ingensiep HW (2003) Pflanzenseele und Menschenwürde. In: v. Randow G (Hrsg) Jetzt kommt die Wissenschaft. Frankfurter Allgemeine Buch: Frankfurt a.M., S. 148-153
48. Ingensiep HW (2003) Lebens-Grenzen und Lebensstufen in Plessners Biophilosophie. In: Bröckling U, u.a. (Hrsg) Disziplinen des Lebens. Zwischen Literatur, Politik und Wissenschaften. Narr: Tübingen, S. 35-46
49. Ingensiep HW (2003) Bertalanffy, L. v. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 61-62
50. Ingensiep HW (2003) Correns, Carl Erich. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 144-145
51. Ingensiep HW (2003) Moleschott, Jacob. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 601
52. Ingensiep HW (2003) Neurath, Hans. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 630
53. Ingensiep HW (2003) Uexküll, Jakob von. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 2. Saur: München, S. 907-908
54. Ingensiep HW (2003) Vogt, Carl. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 2. Saur: München, S. 923
55. Ingensiep HW (2003) Neurath, Hans. In: Vierhaus R (Hrsg) Deutsche Biographische Enzyklopädie, Bd. 13, Saur: München, S. 249
56. Kanz KT (2002) "Wie einzelne Menschen, so haben haben auch einzelne Entdeckungen ihr besonderes Glück." Gustav Wilhelm Münter (1804-1870) und seine Entdeckung der "Physik der organischen Körper" oder der wissenschaftliche Größenwahn eines anatomischen Kustos. In: Schulz J (Hrsg) Fokus Biologiegeschichte. Zum 80. Geburtstag der Biologiehistorikerin Ilse Jahn. Akadras: Berlin, S. 89-110
57. Kanz KT (2002) Von der BIOLOGIA zur Biologie. Zur Begriffsentwicklung und Disziplingenese vom 17. bis zum 20. Jahrhundert. In: Hoßfeld U, Junker T (Im Auftrag des Vorstandes, Hrsg) Die Entstehung biologischer Disziplinen II. Beiträge zur 10. Jahrestagung der DGGTB in Berlin 2001 (Verhandlungen zur Geschichte und Theorie der Biologie; 9). VWB: Berlin, S. 9-30
58. Kanz KT, Bohley J, v. Engelhardt D (2002) Die Leopoldina zwischen Französischer Revolution und innerer Reform: Die Präsidentschaften von Nees von Esenbeck, Kieser und Carus 1818-1869. In: Parthier B, v. Engelhardt D (Hrsg) 350 Jahre Leopoldina. Anspruch und Wirklichkeit. Festschrift der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina 1652-2002. Druck-Zuck: Halle/S, S. 121-150

59. Kanz KT, Kuhn D, Nickel G, Nickol T (2002) Wissenschaftsgeschichte und Editionen der Leopoldina. In: Parthier B, v. Engelhardt D (Hrsg) 350 Jahre Leopoldina. Anspruch und Wirklichkeit. Festschrift der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina 1652-2002. Druck-Zuck: Halle/S, S. 659-678.
60. Kanz KT (2003) (Hrsg) Christian Gottfried Nees von Esenbeck. Briefwechsel mit Johann Wolfgang von Goethe nebst ergänzenden Schreiben. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft: Stuttgart (Acta historica Leopoldina; 40)
61. Kanz KT (2003) Kielmeyer, Carl Friedrich von. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 456-457
62. Roelcke V (2002) Psychiatrische Kulturkritik und Umrisse ihrer Rezeption im Frühwerk Thomas Manns. In: Sprecher T (Hrsg) Literatur und Krankheit im Fin-de-siècle (1890-1914). Thomas Mann im europäischen Kontext (Thomas-Mann-Studien, 18). Vittorio Klostermann: Frankfurt a.M., S. 95-113
63. Roelcke V, Bruchhausen W (2002) Categorising ‚African medicine': The German discourse on East African healing practices, 1885-1918. In: Ernst W (ed) Plural Medicine, Tradition and Modernity, 1800-2000 (Studies in the Social History of Medicine, 13). Routledge: London, pp 76-94
64. Roelcke V (2002) Die Entwicklung der Psychiatrie 1880-1932: Theoriebildung, Institutionen, Interaktionen mit zeitgenössischer Wissenschafts- und Sozialpolitik. In: v. Bruch R, Kaderas B (Hrsg) Wissenschaften und Wissenschaftspolitik: Bestandsaufnahmen zu Formationen, Brüchen und Kontinuitäten im Deutschland des 20. Jahrhunderts. Franz Steiner: Stuttgart, S. 109-124
65. Roelcke V, Engstrom E (2003) (Hrsg) Psychiatrie im 19. Jahrhundert. Forschungen zur Geschichte von psychiatrischen Institutionen, Debatten und Praktiken im deutschen Sprachraum (Medizinische Forschung, 13). Schwabe & Co.: Basel
66. Roelcke V (2003) Die "alte Psychiatrie"? Zur Geschichte und Aktualität der Psychiatrie im 19. Jahrhundert. In: Roelcke V, Engstrom E (Hrsg) Psychiatrie im 19. Jahrhundert. Forschungen zur Geschichte von psychiatrischen Institutionen, Debatten und Praktiken im deutschen Sprachraum (Medizinische Forschung, 13). Schwabe & Co.: Basel, S. 9-25
67. Roelcke V (2003) Unterwegs zur Psychiatrie als Wissenschaft: Das Projekt einer "Irrenstatistik" und Emil Kraepelins Neuformulierung der psychiatrischen Klassifikation. In: Roelcke V, Engstrom E (Hrsg) Psychiatrie im 19. Jahrhundert. Forschungen zur Geschichte von psychiatrischen Institutionen, Debatten und Praktiken im deutschen Sprachraum (Medizinische Forschung, 13). Schwabe & Co.: Basel, S. 169-188
68. Roelcke V, Konecny E, Weiss B (2003) (Hrsg) Medizintechnik im 20. Jahrhundert: Mechanik–Elektrotechnik– Informationssysteme. (Geschichte der Elektrotechnik; 18). Verlag des Vereins Deutscher Elektroingenieure (VDE): Berlin

69. Roelcke V (2003) Medizin – eine Kulturwissenschaft? Wissenschaftsverständnis, Anthropologie und Wertsetzungen in der modernen Heilkunde. In: Müller KE (Hrsg) Phänomen Kultur. Perspektiven und Aufgaben der Kulturwissenschaften. Transcript: Bielefeld, S. 107-130
70. Roelcke V, Bonah C, Lepicard E (2003) (eds) La médecine expérimentale au tribunal. Implications éthiques de quelques procès médicaux du XXe siècle. Éditions des Archives Contemporaines/Gordon and Breach: Paris
71. Roelcke V, Bonah C, Lepicard E (2003) La médecine expérimentale au tribunal. Implications éthiques de quelques procès médicaux du XXe siècle: Introduction. In: Bonah C, Lepicard E, Roelcke V (eds) La médecine expérimentale au tribunal. Implications éthiques de quelques procès médicaux du XXe siècle. Editions des archives contemporaines/Gordon and Breach: Paris, pp 1-22
72. Roelcke V, Hohendorf G, Rotzoll M (2003) Science médicale, ethos et transformations politiques: la recherche psychiatrique en Allemagne, 1925-1945. In: Bonah C, Lepicard E, Roelcke V (eds) La médecine expérimentale au tribunal. Implications éthiques de quelques procès médicaux du XXe siècle. Editions des archives contemporaines/ Gordon and Breach: Paris, pp 159-185
73. Roelcke V (2003) Kultur, Religion und Rasse im psychiatrischen Diskurs um 1900. In: Kaiser C, Wünsche M-L (Hrsg) Die "Nervosität der Juden". Soziale Realität, kollektive Erinnerung und gesellschaftliche Krankheit um 1900. Schöningh: Paderborn, S. 23-40
74. Weiss B (2002) Rüstungsforschung am Forschungsinstitut der Allgemeinen Electricitäts-Gesellschaft bis 1945. In: Maier H, Sachse C (Hrsg) Rüstungsforschung im Nationalsozialismus. Organisation, Mobilisierung und Entgrenzung der Technikwissenschaften. Wallstein: Göttingen, S. 403-412
75. Weiss B, Schürmann A (2002) (Hrsg) Chemie – Kultur – Geschichte: Festschrift für Hans-Werner Schütt anläßlich seines 65. Geburtstages. Verlag für Geschichte der Naturwissenschaften und der Technik: Berlin
76. Weiss B (2002) Nuclear Chemistry Laboratories: From "Arts and Crafts" to "Big Science". In: Weiss B, Schürmann A (Hrsg) Chemie – Kultur – Geschichte: Festschrift für Hans-Werner Schütt anläßlich seines 65. Geburtstages. Verlag für Geschichte der Naturwissenschaften und der Technik: Berlin, S. 403-412
77. Weiss B (2003) "Ein Forscher ohne Labor ist wie ein Soldat ohne Waffe". Ernst Schiebold (1894-1963) und die zerstörungsfreie Materialforschung und -prüfung in Deutschland. In: Hoffmann D (Hrsg) Physik im Nachkriegsdeutschland. Harri Deutsch: Frankfurt a.M., S. 209-220
78. Weiss B, Konecny E, Roelcke V (2003) (Hrsg) Medizintechnik im 20. Jahrhundert. (Geschichte der Elektrotechnik; 18). VDE: Berlin
79. Weiss B, Konecny E, Roelcke V (2003) Vorwort der Herausgeber. In: Weiss B, Konecny E, Roelcke V (Hrsg) Medizintechnik im 20. Jahrhundert. (Geschichte der Elektrotechnik; 18). VDE: Berlin, S. 11-13
80. Weiss B (2003) Hertz, Gustav. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 383-384

81. Weiss B, Kallmann H. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 443-444
82. Weiss B (2003) Kekulé, August. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 451-452
83. Weiss B (2003) Laue, Max von. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 515-516
84. Weiss B (2003) Maier-Leibnitz, Heinz. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 1. Saur: München, S. 556
85. Weiss B (2003) Planck, Max. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 2. Saur: München, S. 683-685
86. Weiss B (2003) Röntgen, Wilhelm Conrad. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 2. Saur: München, S. 740-741
87. Weiss B (2003) Schrödinger, Erwin. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 2. Saur: München, S. 812-813
88. Weiss B (2003) Tschirnhaus, Ehrenfried Walther von. In: v. Engelhardt D (Hrsg) Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Naturwissenschaftler. Bd. 2. Saur: München, S. 903-904
89. Weiss B (2003) Maier-Leibnitz, Heinz. In: Vierhaus R (Hrsg) Deutsche Biographische Enzyklopädie, Bd. 13, Saur: München, S. 227-228

Im Berichtszeitraum
124 Referate bzw. Vorträge, 4 Poster

2.06 Institut für Medizintechnik

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Ewald Konecny (bis 30.09.2003, kommissarisch)
Univ.-Prof. Dr.-Ing. Til Aach (ab 01.10.2003, kommissarisch)

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Hussein, Zuhdi-Eldin, Dr. rer. nat. (bis 31.03.2002)
Matz, Holger, Dipl.-Ing.
Weng, Jianling, Dr. rer. nat. (bis 15.10.2002)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Nachdem die Amtszeit des Institutsdirektors aus Altersgründen bereits im Sommer 2000 abgelaufen war und die Berufungsverhandlungen für den Nachfolger noch nicht abgeschlossen werden konnten, war die Arbeit am Institut im Wesentlichen geprägt durch

- die Vorbereitung und den Anlauf des gemeinsam mit der FH Lübeck durchgeführten Aufbaustudiengangs "Medical Technology" zum Master of Science,
- die Fortführung von noch u. a. in Form von Dissertationen laufenden Forschungsarbeiten,
- die technische Betreuung bei sog. "Entsättigungsstudien", die zusammen mit und unter ärztlicher Leitung der Klinik für Anästhesiologie (v.a. mit Prof. Dr. H. Gehring) durchgeführt worden sind.

Neue Forschungsprojekte wurden in der geschilderten Ausgangssituation nicht mehr begonnen.

Symposien

Folgende Symposien wurden zusammen mit der Klinik für Anästhesiologie durchgeführt:

- Internationales Symposium über Innovation und Applikation bei der Pulsoximetrie, 08./09.03.2002, unter Beteiligung von Experten aus Universität und Industrie (ca. 200 Teilnehmer aus Deutschland, dem westlichen Europa, USA, Kanada und Japan).
- Internationales Symposium: "3 Welten treffen sich", 19.09.2003 aus Anlass der Verabschiedung von Prof. Dr. E. Konecny unter Beteiligung von Politik, wissenschaftlichen Hochschulen und industrieller Forschung und Entwicklung (ca. 250 Teilnehmer)

Lehre

Vertretung des Fachgebietes "Medizintechnik" mit Vorlesung und Hauptseminar in der Studienrichtung "Medizinische Informatik" • Mitwirkung bei Aufbau und Durchführung des gemeinsam mit der FH Lübeck initiierten Master-Studiengangs "Medical Technology" • Mitwirkung bei der Durchführung des Fernstudienkurses "Medizinische Informatik" an der Fernuniversität Hagen, Betreuung der Fächer: Einführung in die Physik der Quantensysteme • Medizintechnik • spezielle bildgebende Verfahren in der Medizin • Vorlesungsreihe "Sensorik in der Medizin" an der Universität Rostock (im Rahmen eines Kooperationsabkommens).

Herausgebertätigkeit

- Barker SJ, Gehring H, Konecny, E
  zusammen mit der Klinik für Anästhesiologie.
  Invited Papers and Abstracts of Posters presented at the International Symposium on Innovations and Applications of Pulse Oximetry (ISIAPO 2002)
  Supplement to Anesthesia & Analgesia, 2002

- Konecny E, Roelcke V, Weiss B
  zusammen mit dem Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte.
  Medizintechnik im 20. Jahrhundert im Rahmen der vom VDE, Frankfurt, herausgegebenen Buchreihe "Geschichte der Elektrotechnik", 2003

Forschungsschwerpunkte

Der Forschungsschwerpunkt des Instituts bezieht sich auf nicht-invasives Monitoring am Patienten. Einige der dabei bearbeiteten Einzelthemen bezogen ihren Anstoß aus einem abgeschlossenen, von der Europäischen Kommission geförderten europäischen Forschungsvorhabens über Möglichkeiten zu einer apparativen Kalibration von Pulsoximetern, bei dem die Koordination beim Institut für Medizintechnik der Universität zu Lübeck lag.

Einzelprojekte

Pulsoximetrie-Kalibrator (POC)

Auf der Basis der Ergebnisse der vom Institut erfolgreich koordinierten europäischen Studie zur Machbarkeit eines apparativen Pulsoximetrie-Kalibrators wurde auf der Basis des Kalibrator-Konzepts POC III ein modifiziertes und verbessertes Demonstrationsmodell aufgebaut, getestet und bei der ISO auf deren Konferenz im Januar 2003 in Berlin vorgestellt.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. H. Matz, Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie

Evaluierung von POC III zur Kalibrierung von Pulsoximetern

Ziel der Untersuchung war der Beweis einer identischen Kalibrierung mit POC III im Vergleich zum direkten Verfahren an einem Kollektiv von 15 gesunden Probanden und geltend für ein breites Feld von Pulsoximetern (n = 8) führender Hersteller. Die statistische Auswertung erfolgte in Kooperation mit der Universität Bern/ Schweiz.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. H. Matz, Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie, Prof. Dr. L. Dümbgen, Institut für Mathematische Statistik, Universität Bern, Schweiz

Der Einfluss von Methämoglobin auf Pulsoximetrie-Messungen

Ziel dieser Untersuchung war der Beweis, dass die optischen Eigenschaften von POC III auch für pathologische Veränderungen gelten. Hierbei wurden Personen untersucht, die wegen einer familiären Disposition eine besonders ausgeprägte Form einer Methämoglobinämie als Begleiterscheinung einer erblichen Bluterkrankung aufweisen. Da die Konzentration von Methämoglobin bei der Pulsoximetrie nicht gesondert gemessen wird, treten bei der Pulsoximetrie Verfälschungen bei der Angabe der funktionellen Sauerstoffsättigung auf. Diese wurden für zwei Personen mit unterschiedlicher Ausprägung der Methämoglobinämie im Detail untersucht.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. H. Matz, Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie

Der Einfluss von Indozyanin-Grün (ICG) auf Pulsoximetrie-Messungen

Auch hier war die zentrale Fragestellung, inwieweit Farbstoffe, welche in die Blutbahn appliziert werden, die optischen Eigenschaften des Kalibrators in der gleichen Ausprägung wie am normalen Pulsoximeter verfälschen. Das identische Verhalten von POC III in dieser Frage konnte in einer Untersuchungsreihe an 5 Probanden nachgewiesen werden.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. H. Matz, Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie

Verwendung von Ultraschall als Ortungssystem für nicht-invasive optische Reflexionsmessung im Gewebe

Die Ultraschallmodulation von gestreutem Laserlicht in stark streuenden Medien kann bis zu einer Tiefe von einigen cm dazu verwendet werden, um den genauen Untersuchungsort im Gewebe festzulegen. An einem Modell, welches den Blutfluss und die wesentlichen Komponenten der Streuung für Blut und Gewebe simuliert, wurde prinzipiell untersucht, ob und mit welchen Spezifikationen die Me-

thode zur Messung der Sauerstoff-Sättigung im Blut auch für große Gefäße geeignet ist.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie, Dipl.-Ing. V. Herrmann, M. Zimermann, FH Lübeck

Infrarot $^{13}CO_2$-Analyse des Atemgases zur Detektion des Befalls mit dem Helicobacter pylori

Der auf Basis von speziellen $^{13}CO_2$- bzw. $^{12}CO_2$-Strahlern gebaute Atemgasanalysator wurde sowohl in der klinischen Praxis als auch in Screening-Untersuchungen von Angehörigen der Fa. Dräger erfolgreich getestet. Voraussetzung war eine wesentliche Verbesserung der Stabilität der zugrunde liegenden elektrischen Glimmentladung in den Infrarot-Strahlungsquellen.

Bearbeiter: Dipl.-Phys. Z. Hussein, Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: Dr. N. Homann, Med. Klinik I, Dr. S. Willer, Drägerwerk AG

Optische Wechselwirkungen bei der Pulsoximetrie

Die Pulsoximetrie hat sich zu einer der wesentlichen Methoden bei der Überwachung von Patienten im OP-Saal und Intensivstation entwickelt. Im Kontrast zur großen Verbreitung und weiten Anwendung bestehen immer noch Defizite bei der Erklärung von Details beim Zustandekommen des Signals. Mit Modellversuchen und Simulationsrechnungen wurden einzelne Schritte näher untersucht. Ziel ist eine Verbesserung der Interpretation der bei der Pulsoximetrie gemessenen Signale unter Berücksichtigung der jeweils gegebenen Randbedingungen.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie, P. Mannheimer, Fa. Nellcor, Pleasanton, CA

Messung der CO_2-Konzentration in der Ausatemluft bei spontanatmenden Patienten

Die Messung der CO_2-Konzentration in der Ausatemluft und die graphische Darstellung der Kurve hat eine hohe diagnostische Potenz zur Analyse von Atemmechanik und Gasaustausch. Der Stellenwert bei intubierten und beatmeten Patienten ist als essentiell zu bezeichnen. Wesentliches Problem bei spontanatmenden Patienten ist hierbei die Signalgewinnung. In einem komplexen Aufbau gelang nicht nur die Gewinnung der Daten, sondern auch die Aufzeichnung und Bereitstellung der Kurven zur Analyse, ohne die klinischen Aktivitäten und die Sicherheit am Patienten zu beeinträchtigen. Hierbei wurden 2 Systeme an 30 Patienten postoperativ im anästhesiologischen Aufwachraum hinsichtlich der Messgenauigkeit und Aussagekraft gegenüber den Daten der Blutgasanalyse getestet.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. H. Matz, Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: N. Stein, Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie

EEG-Analysen zur Einschätzung der Narkosetiefe

Die Durchführung einer Narkose basiert im Wesentlichen auf der Erfahrung des Narkosearztes, da bisher kein standardisiertes Verfahren zu Beurteilung der Narkosetiefe besteht. Im Rahmen einer Multicenterstudie in Deutschland wurden Algorithmen zur Analyse des EEG und von akustisch evozierten Potentialen (AEP) bei ca. 150 Patienten erhoben. Die Verarbeitung der hochaufgelösten Signale in zeit- und patientengerechter Form am Arbeitsplatz des Narkosearztes sowie die statistische Auswertung wurden in enger Kooperation zwischen Klinik für Anästhesiologie und dem Institut für Medizintechnik absolviert.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. H. Matz, Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: C. Noske, Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie

Kabelloses Monitoring

Die kontinuierliche und artefaktfreie Überwachung des Patienten vor, während und nach einer Operation oder eines diagnostischen Eingriffs von der Narkoseeinleitung bis zur Verlegung auf die Station gelingt nur bei einer kabellosen Übertragung der Daten. Dieser Weg unterliegt aber gerade im operativen Feld erheblichen Störungen durch Elektrokoagulation. Schwerpunkt dieser Grundlagenarbeit ist die Analyse von Datensicherheit und Störanfälligkeit von kabellosem Monitoring im perioperativen Bereich.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. H. Matz, Prof. Dr. E. Konecny
Kooperation: Dipl.-Inf. H. Pals, Dipl.-Inf. M. Gönne, Institut für Technische Informatik, Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie

---

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Rothsigkeit A, Gerlach K, Schumacher J, Schmucker P (2002) Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. Acta Anaesthesiol Scand 46: 980-986
02. Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Dorges V, Eichenauer R, Schmucker P (2002) Detecting and quantifying absorbed irrigation fluid by measuring mannitol and sorbitol concentrations in serum samples, and by ethanol monitoring. BJU Int 89: 202-207
03. Gehring H, Hornberger C, Matz H, Konecny E, Schmucker P (2002) The effects of motion artifact and low perfusion on the performance of a new generation of pulse oximeters in volunteers undergoing hypoxemia. Respir Care 47: 48-60

04. Hermann V, Zimermann M, Matz H, Konecny E, Elazar J, Gehring H (2003) Verwendung von Ultraschall als Ortungssystem im Gewebe. Biomed Tech 48, Ergänzungsband 1: 488-489
05. Hornberger C, Knoop Ph, Matz H, Dörries F, Konecny E, Gehring H, Otten J, Bonk R, Frankenberger H, Wouters P, Gil-Rodriguez J, Ponz L, Avgerinos J, Karoutis A, Ikiades A, Weininger S (2002) A prototype device for standardized calibration of pulse oximeters 2. J Clin Monit 17: 203-209
06. Hornberger C, Matz H, Konecny E, Frankenberger H, Bonk R, Avgerinos J, Benekos K, Valais J, Ikiades A, Gil-Rodriguez J, Wouters P, Meyfroidt G, Ponz L, Gehring H (2002) Design and validation of a pulse oximeter calibrator. Anesth Analg 94: 8-12
07. Klein S, Frankenberger H, Aach T, Konecny E (2002) The new joint masterprogram "medical technology" in luebeck. IFMBE Proc 3: 684-685
08. Klein S, Frankenberger H, Aach T, Konecny E (2003) Der neue Lübecker Master-Studiengang "Medical Technology" Konzept und Erfahrungen. Biomed Tech 48, Ergänzungsband 1: 362-363
09. Krieter B, Matz H, Konecny E, Gehring H (2002) Die kontinuierliche bilaterale Auskultation als perioperatives Monitoring der Beatmung. Biomed Tech 47, Ergänzungsband 1, Teil II: 561 – 563
10. Matz H, Hornberger C, Konecny E, Dörries F, Otten J, Gehring H (2002) Development and validation of a prototype device for standardized calibration of pulse oximeters. IFMBE Proc 3: 318-319
11. Matz H, Konecny E, Gehring H (2003) Die Aufnahme zeitaufgelöster Transmissionsspektren als Grundlage der Kalibrierung von Pulsoximetern. Biomed Tech 48, Ergänzungsband 1: 490-491
12. Weng J, Matz H, Gehring H, Konecny E (2002) Relationship between blood pressure and photoplethymographic waveform during oxygen desaturation test: A model fitting approach. Biomed Tech 47, Ergänzungsband 1, Teil I: 233 – 234
13. Wouters PF, Gehring H, Meyfroidt G, Ponz L, Gil-Rodriguez J, Hornberger C, Bonk R, Frankenberger H, Benekos K, Valais J, Avgerinos J, Konecny (2002) Accuracy of pulse oximeters: the European multi-center trial. Anesth Analg 94: 13-16

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Barker SJ, Gehring H, Konecny E (2002) Invited Papers and Abstracts of Posters presented at the International Symposium on Innovations and Applications of Pulse Oximetry (ISIAPO 2002) Suppl Anesthesia & Analgesia 94: 1S
02. Konecny E, Roelcke V, Weiss B (2003) (Hrsg) Medizintechnik im 20. Jahrhundert. In: Geschichte der Elektrotechnik 18. VDE Verlag: Berlin Offenbach

Im Berichtszeitraum:
12 Referate bzw. Vorträge, 2 Poster

2.07 Institut für Physik

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Alfred Xaver Trautwein

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Averseng, Fréderic, Dr. (bis 31.03.2002, EC)
Benda, Rüdiger, Dipl.-Phys. (bis 31.07.2002)
Bever, Marco cand. phys. (15.08.2002 bis 30.09.2003)
Haas, Mati, Dr. (04.11. bis 31.12.2002, 26.11. bis 22.12.2003)
Licoccia, Silvia, Prof. (18.10. bis 25.10.2003, Univ. Rom)
Palfi, Villo Dr. (17.11.2003 bis 12.12.2003 (Univ. Toulouse)
Paulsen, Hauke, Dr. rer. nat. habil.
Reilly, Lee, Dr. (bis 30.09.2003, EC)
Røhr, Åsmund, Cand. Scient. (seit 07.08. 2003, Univ. Oslo)
Rusanov, Ventzislav, Prof. Dr. (01.04. bis 31.08.2002, 01.05. bis 31.07.2003)
Schünemann, Volker, Dr. rer. nat. habil.
Seemann, Miriam Dr. (28.04. bis 03.05.2003, Univ. Strasbourg)
Stankov, Svetoslav, Dipl.-Phys. (bis 31.07.2002, DAAD)
Teschner, Thomas Dipl.-Phys. (DFG)
Tse, Bernadette Dr. (02.07. bis 06.07.2002, PROCOPE)
Wegner, Patrick, Dipl.-Phys.
Walker, Ann, Prof. (15.09.2003 bis 27.12.2003, AvH-Stiftung)
Winkler, Heiner, Dr. rer. nat. habil.
Wolny, Juliusz, Dr. (seit 01.06.2003, DFG)
Zakharieva, Olga, Dr. rer. nat.

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Forschung

Die Forschungsschwerpunkte sind interdisziplinär angelegt, wodurch sich eine Vielzahl von Kooperationsmöglichkeiten mit anderen Fachdisziplinen ergeben: Anorganische Chemie, Biochemie, Medizin, Molekularbiologie, Theoretische Chemie.

Die thematischen Schwerpunkte beinhalten die Untersuchung
• der sterischen, elektronischen und magnetischen Struktur polynuklearer biomimetischer Metallkomplexe • quantenphysikalischer und algorithmischer Aspekte bei der Berechnung spektroskopischer molekularer Eigenschaften • des Struktur-Funktion-Zusammenhangs bei Metall-Proteinen/Enzymen • des thermischen, druckinduzierten und optischen Schaltens von molekularen Spinzuständen.

Die methodischen Schwerpunkte umfassen:
Mössbauerspektroskopie • kernresonante Vorwärtsstreuung und inelastische Kernstreuung mit Synchrotron Strahlung (bei HASYLAB, Hamburg und ESRF,

Grenoble) • frequenzabhängige EPR-Spektroskopie (Hochfeldspektroskopie, GHMFL, Grenoble) • SQUID-Magnetometrie • XANES und EXAFS (bei EMBL-Outstation, Hamburg) • "electronic structure" Rechnungen (ab initio, DFT) • "molecular mechanics" Rechnungen.

Eine Reihe unserer Projekte wurde bzw. wird durch Drittmittel finanziell unterstützt:
• XAS-Untersuchungen an Metallproteinen und Modellkomplexen unter besonderer Berücksichtigung der Moleküldynamik (zus. mit W. Meyer-Klaucke, EMBL-Outstation, Hamburg) • Polarisations-, Zeit- und Energieabhängigkeit von kernresonanter Streuung zur Bestimmung der elektronischen, magnetischen und dynamischen Struktur von Metallzentren in Spinübergangssystemen und in Biomolekülen (EC, ESRF) • Untersuchung molekularer Schalter (DFG, zus. mit V. Rusanov, Sofia, Bulgarien und H. Toftlund, Odense, Dänemark) • Mössbauermessungen an Modellkomplexen für Porphyrinhaltige Elektronentransfer-Systeme und an NO-Transportproteinen (Alexander von Humboldt-Stiftung, zus. mit Prof. Dr. F.A. Walker, Tucson, USA) • Funktionsrelevante radikalhaltige Intermediate in Thiolat-koordinierten Hämproteinen: Cytochrom P450 und Chloroperoxidase (DFG) • Thermal and Optical Switching of Molecular Spin States (EC network) • Iron-Oxygen Proteins (EC network) • Struktur-Funktions-Untersuchungen in NO-Synthasen (DFG) • Biotin-Synthase (PROCOPE, zus. mit Prof. Dr. A. Marquet, Paris, Frankreich) • Molekularer Magnetismus, Spinübergangssysteme (DFG, zus. mit Prof. Dr. J. P. Tuchague, Toulouse, Frankreich)

Die Forschungsaktivitäten des Instituts auf dem Gebiet "Metals in Biology" sind eng assoziiert mit der internationalen "Society of Biological Inorganic Chemistry" (SBIC), die 1995 in Lübeck gegründet wurde und die von Professor Dr. A. X. Trautwein vom 1.7.2000 bis 30.6.2002 als Präsident und seit 1.7.2002 als Past-Präsident betreut wird.

Lehre

Dem Institut fallen eine Reihe von Lehrverpflichtungen zu. Bei der Ausbildung von Medizinstudenten im Fach Physik im 1. bzw. 2. Semester (Vorlesung bzw. Praktikum) wird Wert darauf gelegt, den Lehrstoff anschaulich, d. h. mit Hilfe einer Vielzahl von Experimenten zu vermitteln und immer wieder den Bezug zu medizinischen Anwendungen herzustellen. Bei der Ausbildung von Informatikstudenten (Vorlesung, Übung bzw. Praktikum) werden physikalische Grundlagen für die technikorientierten Aspekte des Informatikstudiums bzw. biophysikalische Anwendungen vermittelt.

Seit WS 2001/2002 beteiligt sich das Institut am innovativen Bachelor-Studiengang "Molekular Life Sciences". Im 1. Semester (Vorlesung) und 2. Semester (Praktikum) werden die physikalischen Grundlagen vermittelt für das weiterführende Angebot in Biophysik (Vorlesung, Übung, Praktikum) in den höheren Semestern. Seit SS 2003 wird für den Bachelorstudiengang Computational Life Science im 2. Semester die Vorlesung Grundlagen der Physik und im 3. Semester der Physikalische Kurs angeboten.

Für Nichtmediziner, d. h. für die vornehmlich in den naturwissenschaftlichen Fächern tätigen Wissenschaftler unserer Universität werden Spezialvorlesungen und Physikalische Seminare angeboten (moderne spektroskopische Methoden, Theorien zur Berechnung elektronischer und magnetischer Strukturen, Problemstellungen aus der Biophysik).

Gremientätigkeit

A. X. Trautwein	Prorektor (bis 30. April 2002) • Rektor (seit Mai 2002)
K.-H. Finder	Konvent, TNF (bis Juni 2002)
A. Sawaryn	Konvent, TNF

Herausgebertätigkeit

A. X. Trautwein ist im Editorial Board tätig von:
• Journal of Bioinorganic Chemistry • Hyperfine Interactions • Topics of Biological Inorganic Chemistry • Bio Metals • Mössbauer Effect Reference and Data Journal

Mitgliedschaften

A. X. Trautwein:
• Deutsche Physikalische Gesellschaft • Deutsche Gesellschaft für Biophysik (Sekretär bis Ende 2002) • Society of Biological Inorganic Chemistry (President bis Juli 2002, Post-President bis Juli 2004) • International EPR Society • International Board of the Applications of the Mössbauer Effect

Forschungsschwerpunkte

Anwendung von Dichtefunktionalmethoden zur Bestimmung der elektronischen Struktur und zur Berechnung molekularer Eigenschaften

Verschiedene Dichtefunktionalmethoden werden zur Berechnung molekularer Eigenschaften eingesetzt. Mit Molecular-Modelling-Rechnungen werden molekulare Geometrien optimiert. Die Anwendungen beschäftigen sich mit Molekülen und Clustern, die ein mono- oder polynukleares Metallzentrum enthalten und damit metallzentrierten Spektroskopien zugänglich sind.

Bearbeiter:	Dr. F. Averseng, Dr. H. Paulsen, Prof. Dr. A. X. Trautwein, Dr. O. Zakharieva
Kooperation:	Prof. Dr. H. Toftlund, Universität Odense, Dänemark, Prof. Dr. F. A. Walker, Tucson, USA
Förderung:	EC, DFG, A. v. Humboldt-Stiftung

Struktur-Funktion-Zusammenhang bei Metall-Proteinen/Enzymen

Eine Reihe von Enzymen ist einer Strukturbestimmung durch Einkristall-Röntgendiffraktometrie nicht zugänglich, da ihr Molekulargewicht entweder zu groß ist,

oder weil sie sich nicht in einkristalliner Form herstellen lassen. In diesen Fällen ist man auf andere spektroskopische Untersuchungen angewiesen und versucht zudem, die Chromophore dieser Enzyme als Modellkomplexe zu synthetisieren, um auf diesem Umweg Aufschluß über die Wirkungsweise ihrer katalytisch aktiven Zentren zu erlangen. In diesem Zusammenhang untersuchen wir experimentell (mittels Mössbauer-, EPR-, XANES-, EXAFS-Spektroskopie und mittels SQUID Magnetometrie) Metall-Proteine/Enzyme und entsprechende Modell-Systeme. Besondere Anwendungsgebiete sind die Metallzentren in Eisen-Schwefel-Proteinen (Rieskezentren, Ribonukleotidreduktasen, Biotinsynthasen), Eisen-Sauerstoff-Proteinen (Ribonukleotidreduktasen, Methanmonooxygenasen) und Häm-Proteinen (Peroxidasen, P450, Myoglobin, No-Synthase sowie NO-abspaltende Häm-Proteine vom Speichel eines blutsaugenden Insekts).

Bearbeiter:	Dr. V. Schünemann, Prof. Dr. A. X. Trautwein, Dr. H. Winkler, Dr. O. Zakharieva
Nichtwiss. Mitarbeiter:	U. Baumhöver, K.-H. Finder, M. Gerdan, M. Mischok, A. Schiller
Doktoranden:	R. Benda, M. Bever, T. Teschner, P. Wegner
Kooperation:	C. Schmidt, Institut für Biochemie der Uni Lübeck, Prof. Dr. K. K. Andersson, Oslo, Norwegen, Prof. Dr. M. Fontecave, Grenoble, Frankreich, PD Dr. C. Jung, Berlin, Prof. Dr. P. Kroneck, Konstanz, Dipl.-Chem. Å. Røhr, Oslo, Norwegen, Dr. M. Seemann, Strasbourg, Frankreich, Dr. B. Tse, Paris, Frankreich, Prof. Dr. F. A. Walker, Chemistry, University of Arizona, USA
Förderung:	Alexander von Humboldt-Stiftung, DAAD, DFG, EC

Polynukleare spin-gekoppelte Systeme

In polynuklearen Biomolekülen oder Modellkomplexen wechselwirken nahe beieinander liegende, paramagnetische Zentren. Das hieraus resultierende spingekoppelte Gesamtsystem wird bezüglich seiner chemischen, dynamischen und magnetischen Eigenschaften (gemischtvalente Zustände, Spin-Spin-Relaxation, Spin-Gitter-Relaxation, positive bzw. negative Austauschwechselwirkung, Doppelaustausch) sowohl spektroskopisch-experimentell als auch quantenmechanisch-theoretisch untersucht. Ziel dieser Arbeiten ist, Zusammenhänge zwischen sterischer Struktur und molekularen elektronischen und magnetischen Eigenschaften zu erkennen und somit zum Verständnis des "molecular design" biomimetischer Metallzentren beizutragen.

Bearbeiter:	Dr. H. Paulsen, Prof. Dr. A. X. Trautwein, Dr. H. Winkler
Kooperation:	Prof. Dr. R. W. Saalfrank, Universität Erlangen
Förderung:	DFG

Molekulare Schalter

Spinübergangssysteme besitzen die Eigenschaft temperatur-, druck- oder lichtinduziert zwischen zwei Spinzuständen eines Übergangsmetallions hin- und herzu-

schalten. Damit bietet sich die prinzipielle Möglichkeit, molekulare Schalter zu konzipieren. Eine Vielzahl dieser Systeme enthalten Eisen als Metallzentrum, so dass sich vornehmlich Metallzentrierte Spektroskopien zur Untersuchung der elektronischen Eigenschaften dieser Systeme anbieten. Im Rahmen einer internationalen Zusammenarbeit untersuchen wir die Eigenschaften von Spinübergangssystemen unterschiedlicher Komposition, insbesondere solche mit langlebigen lichtinduzierten metastabilen Spinzuständen.
Wir haben unsere Untersuchungen auf Nitroprussiate $[Fe(CN)_5NO]^{2-}$ ausgedehnt und bestimmen sowohl experimentell (inelastische Kernstreuung) als auch theoretisch (DFT Rechnung, Normalmodenanalyse) den lichtinduzierten Übergang der molekularen Grundzustandstruktur Fe-NO in die angeregte Struktur Fe-ON.

Bearbeiter:	Dr. H. Paulsen, Dr. V. Schünemann, Prof. Dr. A. X. Trautwein, Dr. H. Winkler
Doktoranden:	R. Benda, S. Stankov
Kooperation:	Dr. F. Averseng, Toulouse, Frankreich, Prof. Dr. J. McGarvey, Belfast, UK, Prof. Dr. V. Rusanov, Sofia, Bulgarien, Prof. Dr. H. Toftlund, Odense, Dänemark, Dr. R. Rüffer, ESRF, Grenoble, Prof. Dr. J. D. Tuchague, Toulouse, Frankreich, Dr. J. Wolny, Wrocław, Polen
Förderung:	EC, DFG

Experimente mit Synchrotronstrahlung

Um einen Zusammenhang zwischen molekularer Struktur und ihres temperaturabhängigen dynamischen Verhaltens einerseits und der elektronischen Struktur eines Metallzentrums andererseits quantitativ formulieren zu können, ist es erforderlich, die sterische Struktur dieser Zentren temperaturabhängig zu untersuchen. Für derartige systematische Untersuchungen der unmittelbaren Bindungsgeometrie des Metallzentrums (in Metall-Proteinen wie in Modellverbindungen) eignen sich XANES- und EXAFS-Messungen mit Synchrotronstrahlung. Die Experimente werden am Meßstand der EMBL-Outstation im HASYLAB, Hamburg, durchgeführt.

Nachdem es gelungen ist, aus der "weissen" Synchrotronstrahlung schmale Energiebereiche (ca. 10^{-3}eV) bei wohldefinierter Energielage E_o (14,4 keV für ^{57}Fe) herauszufiltern, steht die Synchrotronstrahlung auch für die Mössbauerspektroskopie zur Verfügung. Die Vorteile dieser Methode gegenüber der konventionellen Mössbauer-Spektroskopie liegen auf der Hand:

- Zeitcharakteristik der Strahlung erlaubt zeitabhängige Messungen
- Polarisation der Strahlung erlaubt auch bei Superposition mehrerer Fe-Plätze Transparenz
- Brillanz der Strahlung erlaubt kleineres Probenvolumen und weniger Probenmaterial.

Wir haben sowohl biomimetische Modellsubstanzen als auch ^{57}Fe-angereicherte Proteine untersucht. Bei oxygeniertem Myoglobin geht es z. B. darum, die Dynamik der Fe-O_2 Bindung nachzuweisen.

Mittels der inelastischen Kernstreuung lassen sich im Energiebereich 0 - 150

meV Molekülschwingungen untersuchen, an denen das Fe-Atom beteiligt ist.

Bearbeiter: Dr. H. Paulsen, Dr. V. Schünemann. Prof. Dr. A. X. Trautwein, Dr. H. Winkler
Doktoranden: R. Benda, P. Wegner
Kooperation: Dr. W. Meyer-Klaucke, EMBL-Outstation, Hamburg, Prof. Dr. M. Haas, Prof. Dr. E. Realo, Universität Tartu, Estland, Dr. Alexandr Chumakov, Dr. R. Rüffer, ESRF, Grenoble, Frankreich
Förderung: DFG, ESRF

Frequenzabhängige ESR-Spektroskopie

Intermediate in enzymatischen Reaktionen sind oft Aminosäureradikale. Die Natur von Radikalen in den Reaktionszyklen der lebenswichtigen Enzymfamilien Cytochrom P450 und NO-Synthasen ist bis heute ungeklärt. Am Institut für Physik wurden Aminosäureradikale in den Reaktionszyklen dieser beiden Enzymfamilien entdeckt. Zur Identifizierung dieser Reaktionsintermediate wird die Kombination von Hochfeld-ESR bei 94 und 285 GHz angewandt, um den beobachteteten Signalen eindeutig Cystein-, Tryptophan- und/ oder Tyrosinradikale zuzuordnen.

Bearbeiter: PD Dr. Volker Schünemann, Prof. Dr. A.X. Trautwein
Kooperation: C. Jung, MDC-Berlin, A.L. Barra, CNRS-Grenoble High Magnetic Field Laboratory, F. Lendzian, TU-Berlin
Förderung: DFG

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Abu-Shandi K, Winkler H, Wu B, Janiak C (2003) Open-framework Iron Phosphates: Synthase, Structures Sorption Studies and Oxidation Catalysis. Cryst Eng Comm 5: 180-189
02. Abu-Shandi K, Winkler H, Gerdan M, Emmerling F, Wu B, Janiak C (2003) Mixed-valence Phosphato-hydrogenphosphato-iron Network Compounds $1\infty\{[C_4N_2H_{11.6}]_{1.5}[Fe^{II}Fe^{III}(PO_4)(H_{0.8}PO_4]\cdot H_2O\}$ and $^3\infty$ $[Fe^{II}_5Fe^{III}_2(PO_4)\ 2(H_{0.5}PO_4)_4]$: Structure Elucidation With the Help of Mössbauer Spectroscopy and a Caveat on X-ray Diffraction. Dalton Trans 2003: 2815-2823
03. Benda R, Herta C, Schünemann V, Winkler H, Trautwein AX, Shvyd'ko Y, Walker FA (2002) Nuclear Resonant Forward Scattering Using Synchrotron Radiation Applied to Study the Low-spin Ferriheme Complex $[TPPFe(NH_2PzH)_2]Cl$. Hyperfine Interactions (c) 5: 269-272
04. Benda R, Tse Sum Bui B, Schünemann V, Florentin D, Marquet A, Trautwein AX (2002) Iron-Sulfur Clusters of Biotin Synthase *in vivo*: a Mössbauer Study. Biochemistry 41: 15000-15006
05. Benda R, Schünemann V, Trautwein AX, Cai S, Polam JR, Watson T, Shokhireva TK, Walker FA (2003) Models of the Bis-Histidine-Coordinated Ferricytochromes: Mössbauer and EPR Spectroscopic Studies of Low-

Spin Fe(III) Tetrapyrroles of Various Electronic Ground States and Axial Ligand Orientations. JBIC 8: 787-801

06. Bill E, Trautwein AX, Schünemann V, Weiss R, Fischer J, Tabard A, Guilard R (2002) Mössbauer Investigation of the Hexachloroantimonate Salt of the Phenyliron 2, 3, 7, 12, 13, 17, 18-octaethyl- 5, 10, 15, 20-tetraphenyl-porphyrinate, [Fe(oetpp)Ph]$SbCl_6$ and X-ray Structure of the Phenyliron(III) Precursor Fe^{III} (oetpp)Ph. Inorg Chim Acta 339: 420-426
07. Coropceanu C, Brédas JL, Winkler H, Trautwein AX (2002) The Manifestation of Double-exchange Interaction on the Mössbauer Spectrum in Mixed-valence Systems. J Chem Phys 116: 8152-8158
08. Double KL, Gerlach M, Schünemann V, Trautwein AX, Zecca L, Gallovini M, Youdim MBH, Riederer P, Ben-Shachar D (2003) Iron Binding Characteristics of Neuromelanin of the Human Substantia Nigra. Biochem Pharmacology 66: 489-494
09. Grodzicki M, Redhammer G, Amthauer G, Schünemann V, Trautwein AX, Velickov B, Schmidt-Baermann P (2003) Electronic Structure of Fe-bearing Lazulites. American Mineralogist 88: 481-488
10. Herta C, Winkler H, Benda R, Haas M, Trautwein AX (2002) Dynamic Structural Disorder of the FeO_2 Moiety in Oxymyoglobin Studied by Nuclear Resonant Forward Scattering of Synchrotron Radiation. Eur Biophys J 31: 478-484
11. Herta C, Winkler H, Benda R, Trautwein AX, Haas M (2002) Dynamic Phenomena in Deoxy- and Oxymyoblobin Investigated by Nuclear Resonant Forward Scattering of Synchrotron Radiation. Hyperfine Interactions (c) 5: 245-248
12. Hummel H, Mekmouche Y, Duboc-Toia C, Ho RYN, Que Jr. L, Schünemann V, Thomas F, Trautwein AX, Lebrun C, Fontecave M, Ménage S (2002) A New Peroxo Diferric Complex with an Unprecedented Spin Configuration: a S = 2 System Arising from a S = 5/2, 1/2 Pair. Angewandte Chemie Int Ed 41: 617-620
13. Jung C, Schünemann V, Lendzian F, Contzen J, Barra AL, Trautwein AX (2003) Intermediate Radical Formation by the Iron-Oxo Complex Produced in the Reaction of Cytochrome P450 cam with Oxidants. In: Anzenbacher P, Hudecek J (Eds), Proceedings of the 13th International Conferences on Cytochromes P450, Prague, pp 201-205
14. Kopriva S, Büchert T, Fritz G, Suter M, Benda R, Schünemann V, Koprivova A, Trautwein AX, Kroneck HPM, Brunold C (2002) The Presence of an Iron-sulfur Cluster in Adenosine 5'-Phosphosulfate Reductase Separates Organisms Utilizing Adenosine 5'-Phosphosulfate and Phosphoade-nosine 5'-Phosphosulfate for Sulfate Assimilation. J Bio Chemistry 277: 21786-21791
15. Krahn E, Weiss BJR, Kröckel M, Cramer SP, Trautwein AX, Schneider K , Müller A (2002) The Fe-only Nitrogenase from *Rhodobacter capsulatus*: Identification of the Unusual, High-Nucleaarity Iron-Sulfur Cluster in the FeFe Protein by Fe K-edge EXAFS and ^{57}Fe Mössbauer Spectroscopy. J Biol Inorg Chem 7: 37-45

16. Mekmouche Y, Hummel H, Ho RHN, Que Jr. L, Schünemann V, Thomas F, Trautwein AX, Lebrun C, Gorgy K, Leprêtre JC, Collomb MN, Deronzier A, Fontecave M, Ménage S (2002) Sulfide Oxidation by Hydrogen Peroxide Catalyzed by Iron Complexes: Two Metal Centers are Better than One. Chem Eur J 8/5: 1196-1204
17. Paulsen H, Rusanov V, Benda R, Herta C, Schünemann V, Janiak C, Dorn T, Chumakov AI, Winkler H, Trautwein AX (2002) Metastable Isonitrosyl Structure of the Nitroprusside Anion Confirmed by Nuclear Inelastic Scattering. JACS 124: 3007-3011
18. Paulsen H, Duelund L, Zimmermann A, Averseng F, Gerdan M, Winkler H, Trautwein AX (2003) Substituent Effects on the Spin-Transition Temperature in Complexes with Tris(pyrazolyl) Ligands. Monatshefte für Chemie 134: 295-306
19. Rauscher L, Expert D, Matzanke BF, Trautwein AX (2002) Chrysobactin-dependent Iron Acquisition in *Erwinia chrysanthemi*. Functional Study of a Homolog of the *E. coli* Ferric Enterobactin Esterase. J Biol Chemistry 277: 2385-2395
20. Rusanov V, Stankov S, Angelov V, Knoop N, Winkler H, Trautwein AX (2003) On the Theory of the Coherence and Polarization Effects and Angle-Dependent Mössbauer Spectroscopy on Nitroprusside Crystals. Nuclear Instrum Meth B207: 205-218
21. Rusanov V, Stankov S, Trautwein AX (2002) Photoswitching of Nitroprussides. Hyperfine Interact. 144/145: 307-323
22. Saalfrank RW, Glaser H, Demleitner B, Hampel F, Chowdhry MM, Schünemann V, Trautwein AX, Vaughan GBM, Yeh R, Davis AV, Raymond KN (2002) Self-assembly of Tetrahedral and Trigonal Antiprismatic Clusters $[Fe_4(L^4)_4]$ and $[Fe_6(L^5)_6]$ on the Basis of Trigonal Tris-bidentate Chelators. Chem Eur J 8: 493-497
23. Saalfrank RW, Reimann U, Göritz M, Hampel F, Scheurer A, Heinemann FW, Büschel M, Daub J, Schünemann V, Trautwein AX (2002) Metal- and Ligand-Directed One-Pot Synthesis, Crystal Structures, and Properties of Novel Oxo-Centered Tetra- and Hexametallic Clusters. Chem Eur J 16: 3614-3619
24. Schünemann V, Trautwein AX, Jung C, Terne J (2002) Mössbauer and EPR Study of Reaction Intermediates of Cytochrome P450. Hyperfine Interactions 141/142: 279-284
25. Schünemann V, Jung C, Terner J, Trautwein AX, Weiss R (2002) Spectroscopic Studies of Peroxyacetic Acid Reaction Intermediates of Cytochrome P450 and Chloroperoxidase. J Inorg Biochemistry 91: 586-596
26. Schulenburg H, Stankov S, Schünemann V, Radnik J, Darbandt I, Fiechter S, Bogdanov P, Tributsch H (2003) Catalysts to the Oxygen Reduction from Heat-Treated Iron (III) Tetramethoxyphenolporphyrin Chloride: Structure and Stability of Active Sites. J Phys Chem B 107: 9034-9041
27. Stankov S, Rusanov V, Angelov V, Haussühl S, Trautwein AX (2002) Mössbauer Investigation of the Single Crystal and Powder Sample of Barium Nitroprusside $Ba[Fe(CO)_5 NO] \cdot 3H_2O$. Hyperfine Interactions 141/142: 223-229

28. Teschner T, Benda R, Schünemann V, Trautwein AX, Arciero D, Hooper A, Andersson KK (2002) Characterization of Cytochrome c-552 from *Nitrosomonas europaea* with EPR and Mössbauer Spectroscopy. Hyperfine Interactions (c) 5: 249-252
29. Tse Sum Bai B, Benda R, Schünemann V, Florentin D, Trautwein AX, Marquet A (2003) Fate of the $(2Fe\text{-}2S)^{2+}$ Cluster of Biotin Synthase During Reaction Mössbauer Characterization. Biochemistry 42: 8791-8795
30. Wegner P, Benda R, Schünemann V, Trautwein AX, Berry RE, Balfour CA, Wert D, Walker FA (2002) How a Blood Sucking Insect Gets its Meal: the Ferriheme Proteins Nitrophorin 2 and 4 Studied by Mössbauer Spectroscopy. Hyperfine Interactions (c) 5: 253-256
31. Weiss R, Fischer J, Bulach V, Schünemann V, Gerdan M, Trautwein AX, Shelnutt JA, Gross CP, Tabard A, Guilard R (2002) Structure and Mixed Spin State of the Chloroiron(III) Complex of 2,3,7,8,12,13,17-octaphenyl-5,10,15,20-tetraphenylporphyrin, Fe(dpp)Cl. Inorg Chim Acta 337: 223-232
32. Winkler H (2002) Myoglobin and Related Biomolecular Systems Studied with Mössbauer Spectroscopy and Nuclear Forward Scattering. Hyperfine Interactions 144/145: 199-207
33. Zakharieva O, Schünemann V, Gerdan M, Licoccia S, Cai S, Walker FA, Trautwein AX (2002) Is the Corrolate Macrocycle Innocent or Non-innocent? Magnetic Susceptibility, Mössbauer, ^{1}H NMR and DFT Investigations on Chloro- and Phenyliron Corrolates. JACS 124: 6636-6648

2.08 Institut für Informationssysteme (IFIS)

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Volker Linnemann

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Hammerschmidt, Beda C., Dipl.-Inf. (seit 01.05.2002)
Ho Ngoc, Duc, Dr. rer.nat. (seit 01.01.2002)
Kempa, Martin, Dr. rer.nat. (bis 30.09.2003)
Kukulenz, Dirk, Dr.-Ing. (seit 01.09.2002)
Schuhart, Henrike, Dipl.-Inf. (seit 01.10.2003)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Zusammenfassende Darstellung der Forschungsschwerpunkte

Das IFIS beschäftigt sich in der Forschung mit Fragestellungen der Darstellung und Speicherung von Informationen aller Art. Hierbei spielt das World-Wide Web, das sich in sehr wenigen Jahren als wichtigstes weltweites elektronisches Informationssystem durchgesetzt hat, eine herausragende Rolle. Insbesondere ist in diesem Zusammenhang die Tatsache wichtig, dass WWW-Seiten in zunehmendem Maße nicht mehr statisch sind, sondern beispielsweise unter Verwendung von Datenbankinhalten dynamisch erzeugt werden.

Die folgenden zentralen Fragestellungen wurden unter anderem im Berichtszeitraum bearbeitet:

- Wie kann die Programmierung von WWW-Anwendungen sicher gemacht werden in der Weise, dass gewährleistet werden kann, dass nur korrekte WWW-Seiten erzeugt werden können? Eine wichtige Erweiterung ist hierbei die Betrachtung der Extensible Markup Language XML als Verallgemeinerung der WWW-Seitenbeschreibungssprache HTML. XML spielt inzwischen in vielen Bereichen der Praktischen Informatik eine große Rolle. Eine wichtige Anwendung von XML ist beispielsweise die Verwendung als universelles Datenaustauschformat. Hier sind Programme, die XML-Dokumente erzeugen, von zentraler Bedeutung. Hier ist es von besonderem Interesse, Sprachausdrucksmittel so zu definieren, dass die Korrektheit der generierten XML-Dokumente statisch am Generierungsprogramm abgelesen werden kann, so dass aufwändige Laufzeitüberprüfungen entfallen können.
- Wie können XML-Datenstrukturen in Datenbanken effizient verwaltet werden? Es wurden im Berichtszeitraum spezielle XML-Indexstrukturen untersucht, um eine Beschleunigung der Suche nach XML-Inhalten zu erreichen.
- Wie kann man Informationen im WWW finden? Hier spielt einerseits Agententechnologie eine wichtige Rolle, andererseits ist es von besonderer Bedeutung, die Informationen im WWW so zu beschreiben, dass sie effizient wiedergefunden werden können. Hier haben sich das Semantic Web einerseits und Ontologien zur Klassifikation andererseits in der Forschungsland-

schaft etabliert. Hier wurden im Berichtszeitraum theoretische Grundlagen erarbeitet.

- Wie kann man die Struktur der WWW-Daten geeignet visualisieren, damit ein Anwender sich schneller zurechtfindet ? Wie kann man zeitliche Änderungen des Datenbestandes im WWW erfassen und damit erreichen, dass die WWW-Seiten zu möglichst günstigen Zeitpunkten aktualisiert werden? Hier werden einerseits Visualisierungs-Agenten eingesetzt, andererseits werden geeignete Schätzmethoden für Änderungszeitpunkte entwickelt.

Eine wichtige Anwendung und Erweiterung von WWW-Techniken stellt die Entwicklung eines Medienarchivs für die Universität zu Lübeck dar. Seit Juni 1997 wurde am Institut für Informationssysteme an dieser Entwicklung in enger Zusammenarbeit mit anderen Instituten und Kliniken der Universität gearbeitet. Dieses Medienarchiv dient primär der Unterstützung der Lehre. Dazu wird das Unterrichtsmaterial aus den Medienobjekten (Dias, Videos, Audios etc.), die im Medienarchiv gespeichert sind, zusammengesetzt und dann idealerweise über einen Beamer präsentiert. Während einer Vorlesung können weitere Daten aus dem Medienarchiv auf Anfrage präsentiert werden. Der entwickelte Prototyp wird von einigen Instituten und Kliniken der Universität zu Lübeck eingesetzt.

Studiengänge Informatik und Technisch-Naturwissenschafliche Fakultät

In den seit dem Wintersemester 1993/94 im Aufbau befindlichen Studiengängen "Informatik" mit den Nebenfächern "Medizinische Informatik", "Bioinformatik und Biomathematik", "Elektrotechnik" und "Medieninformatik" und in der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät wurden im Berichtszeitraum die folgenden Aufgaben übernommen:

- Vorsitz des Prüfungsausschusses für den Diplomstudiengang Informatik (1.6. 1994 bis 12.6.2002) • Studiendekan der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät (10.4.2002 bis 4.6.2003) • Mitgliedschaft in der Berufungskommission für die C4-Professur "Praktische Informatik" • Mitgliedschaft in der Berufungskommission für die C4-Professur "Medientechnik" • Mitgliedschaft in der Berufungskommission für die C4-Professur "Information Modelling and Digital Media Programming" an der International School of New Media ISNM • Mitgliedschaft im Ständigen Studienausschuss • Mitgliedschaft im Fakultätskonvent der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

Lehre

Im Rahmen des Diplomstudienganges "Informatik" wurden vom Institut für Informationssysteme im Berichtszeitraum die folgenden Lehrveranstaltungen durchgeführt:

WS 2001/2002
• Datenbanksysteme • Übungen zu Datenbanksysteme • Nonstandard- und Multimedia Datenbanksysteme • Wahlpflicht-Hauptseminar Datenbanksysteme • Oberseminar Datenbanksysteme
SS 2002
• Wahlpflichtpraktikum Medienarchiv und Datenbanken • Oberseminar Datenbanksysteme

WS 2002/2003
• Einführung in die Informatik I • Übungen zu Einführung in die Informatik I • Datenbanksysteme • Übungen zu Datenbanksysteme • Nonstandard- und Multimedia Datenbanksysteme • Anfrageverarbeitung in Datenbanksystemen • Wahlpflicht-Hauptseminar Datenbanksysteme • Oberseminar Datenbanksysteme

SS 2003
• Einführung in die Informatik II • Übungen zu Einführung in die Informatik II • Anfrageverarbeitung in Datenbanksystemen • Wahlpflichtpraktikum Datenbanksysteme • Oberseminar Datenbanksysteme

WS 2003/2004
Datenbanksysteme • Übungen zu Datenbanksysteme • Nonstandard- und Multimedia Datenbanksysteme • Wahlpflicht-Hauptseminar Datenbanksysteme • Oberseminar Datenbanksysteme

Im Rahmen der Bachelorstudiengänge wurden vom Institut für Informationssysteme im Berichtszeitraum die folgenden Lehrveranstaltungen durchgeführt:

WS 2002/2003
Informatik A • Übungen zu Informatik A • Datenbanksysteme • Übungen zu Datenbanksysteme

SS 2003
Informatik B • Übungen Informatik B • Oberseminar Datenbanksysteme • Datenbanksysteme I

WS 2003/2004
Übungen zu Datenbanksysteme I • Datenbanksysteme II • Übungen zu Datenbanksysteme II • Proseminar JAVA Technologies • Oberseminar Datenbanksysteme

Forschungsschwerpunkte

XML Objects XOBE

Die Kommunikation über das WWW mit Benutzern, seien es menschliche Anwender oder entfernt arbeitende Programme, wird in zunehmendem Maße zum integralen Bestandteil moderner Informationssysteme. Mit XML ist hierfür ein

einheitliches Datenformat standardisiert worden. Auf der Grundlage von XML können dann spezielle Auszeichnungssprachen für unterschiedliche Anwendungsgebiete definiert werden. Heutige Web-Anwendungen zeichnen sich dadurch aus, dass sie in zunehmendem Maße Dokumente einzelner Auszeichnungssprachen verarbeiten und dynamisch erzeugen. Die Implementierung dieser Web-Anwendungen erfolgt dabei in der Regel mit Werkzeugen, die die Korrektheit der erzeugten Dokumente nicht sicherstellen. Zusätzliche Testläufe sind notwendig, Fehler können aber dennoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Es ist deshalb wünschenswert, eine Programmiersprache zur Verfügung zu haben, die die verwendete Auszeichnungssprache nutzt, um fehlerfreie Anwendungen zu entwickeln.

Eine Lösung ist XOBE (XML Objects), eine Erweiterung der objektorientierten Programmiersprache Java, die eine einfache Implementierung XML-basierter Anwendungen erlaubt. XML-Fragmente können dabei nach Deklaration der Sprachbeschreibung in Form einer DTD oder eines XML-Schemas im Programm als Instanzen von XML-Objekt-Klassen wie eingebaute Datentypen eingesetzt werden. Durch die Neueinführung von XML- und XPATH-Sprachkonstrukten in Java ist es möglich, XML-Objekte zu erzeugen und Informationen oder Teile aus diesen zu selektieren. Bei diesem Ansatz kann bereits zum Zeitpunkt der Programmübersetzung weitestgehend die Gültigkeit dynamisch erzeugter XML-Fragmente sichergestellt werden. Besonders hervorzuheben ist dabei, dass XOBE keinerlei Unterscheidung zwischen XML-Objekten und XML-Dokumenten kennt.

Die Analyse der Gültigkeit von XOBE-Programmen erfolgt mittels eines XML-eigenen Typsystems. Durch die aus der Literatur bekannten Heckengrammatiken ist es möglich, die XML-Typen der Sprachbeschreibung und die im Programm verwendeten zu formalisieren. Auf dieser Basis kommt zur Überprüfung einzelner Programmanweisungen ein neu entwickelter Subtyp-Algorithmus zum Einsatz.

Die prototypische Implementierung der XOBE-Spracherweiterung, die als Präprozessor realisiert ist, transformiert den XOBE-Quelltext in reines Java. Momentan wird zur Repräsentation der XML-Objekte noch der Schnittstellenstandard DOM (Document Object Model) eingesetzt, es wird jedoch bereits nach einem zugriffseffizienteren Modell gesucht.

Die Programmiersprache XOBE ist besonders für die Erstellung von Web-Anwendungen und Web-Services geeignet.

Zur Zeit wird daran gearbeitet, XOBE zu einer vollwertigen Datenbankprogrammiersprache zu erweitern. Hierzu ist es notwendig, einen geeigneten Persistenzbegriff zu definieren.

Bearbeiter: Dr. M. Kempa, Prof. Dr. V. Linnemann, Dipl.-Inf. H. Schuhart,
Studenten: J.Kramer, M. Lipphardt

Validating Document Object Model V-DOM und Parametric Extensible Markup Language P-XML

Dieser Schwerpunkt beschäftigt sich mit der Entwicklung von differenzierten Schnittstellen für spezielle Auszeichnungssprachen. Die Schnittstellen werden in diesem Ansatz automatisch aus der Definition der Auszeichnungssprache

generiert. Der Ansatz wird Validating Document Object Model V-DOM genannt. Er unterbindet bereits bei der Programmierung einer Anwendung durch die differenzierte Schnittstelle die mögliche Erzeugung eines ungültigen Dokuments. Eine aufwändige Überprüfung zur Laufzeit des Programms entfällt bei diesem Vorgehen. Zusätzlich wurde die Parametric Extensible Markup Language P-XML definiert, welche es erlaubt, XML-Strukturen direkt durch die Verwendung von XML zu generieren, wobei an den dynamisch zu generierenden Stellen entsprechende Objekte des Validating Document Object Model V-DOM eingesetzt werden können. Dies geschieht in der Weise, dass jeweils nur solche Objekte eingesetzt werden können, deren zugehörige Klasse einem Element entspricht, das an der Einsetzungsstelle gemäß einer zugrunde liegenden Sprachbeschreibung erlaubt ist. Hierdurch wird wie beim Validating Object Model gewährleistet, dass die Korrektheit der generierten XML-Dokumente statisch am Generierungsprogramm abgelesen werden kann und nicht durch dynamische Testläufe überprüft werden muss. V-DOM und P-XML stellen Vorläuferkonzepte für XOBE dar. Daher ist dieser Schwerpunkt im Berichtszeitraum durch den XOBE-Schwerpunkt ersetzt worden.

Bearbeiter: Dr. M. Kempa, Prof. Dr. V. Linnemann

Übungs- und Vorlesungsdatenverwaltung

Gegenstand dieses Vorhabens ist die Verwaltung von Übungs- und Vorlesungsdaten mittels einer WWW Datenbank in einem einheitlichen Format. Wichtiger Schwerpunkt aus Benutzersicht ist dabei die Gestaltung einer einfachen und komfortablen Schnittstelle für die Datenauswertung.

Alle gesammelten Daten werden in einer relationalen Datenbank abgelegt. Für die Übungs- und Vorlesungsdatenverwaltung wurde das kommerzielle Datenbankprodukt Informix gewählt.

Die Datenbank ist an das WWW angebunden und verfügt darüber hinaus über eine Latex-Anbindung. Für die Kommunikation zwischen Benutzer, Browser und Datenbank werden HTML-Seiten erzeugt, deren Korrektheit statisch überprüft wird. Durch diese bereits statisch durchgeführte Überprüfung können unnötige Testläufe gänzlich entfallen. Es kommt die im XOBE-Projekt entwickelte JAVA-Spracherweiterung zum Einsatz.

Bearbeiter: Dr. M. Kempa, Dipl.-Inf. B.C. Hammerschmidt
Student: T. Spiegler

Medienarchiv und Virtuelle Diaschiene VDS

Ziel des Forschungsschwerpunkts "Medienarchiv" ist die Konzipierung und Realisierung eines Medienarchivs für die Universität zu Lübeck zur zentralen Speicherung von in digitaler Form vorliegenden Medien. Hauptsächlich handelt es sich dabei um digitalisierte Dias und Filme sowie interaktive Animationen. Das Medienarchiv dient primär zur Unterstützung der Lehre. Das Unterrichtsmaterial, bestehend aus Medienobjekten des Medienarchivs, wird über einen Video-

projektor im Hörsaal den Studierenden präsentiert. Während einer Vorlesung können weitere Daten aus dem Medienarchiv auf Anfrage nachgeladen werden. Darüber hinaus soll das Medienarchiv einen einfachen und schnellen Austausch von Mediendaten zwischen verschiedenen, möglicherweise räumlich weit entfernten Kliniken und Instituten ermöglichen.

Die Überlegungen zu einem Medienarchiv begannen im Februar 1997 im Rahmen eines HSP-III-Projektantrages "Multimediale Telekooperation an der Medizinischen Universität zu Lübeck" gemeinsam mit anderen Instituten und Kliniken der Medizinischen Universität zu Lübeck. Auf Initiative des Multimedia-Entwicklungszentrums Schleswig-Holstein (MESH) wurde im Juni 1997 eine interdisziplinäre Arbeitsgruppe zur Thematik "Medienarchiv" ins Leben gerufen. In verschiedenen Treffen der Arbeitsgruppe Medienarchiv wurden Zielsetzungen und Anforderungen an ein Medienarchiv für die Universität zu Lübeck diskutiert und erarbeitet. Die Spezifikation und Realisierung des Medienarchivs liegt beim Institut für Informationssysteme. Nach Sichtung und Beurteilung vergleichbarer Projekte aus den Gebieten Multimedia-Datenbanken und Hypermedia wurde ein Client-Server System entworfen, dessen Datenbestand über das World Wide Web (WWW) verfügbar ist. Als Benutzerschnittstelle fungiert ein herkömmlicher WWW-Browser.

Um medizinische Klassifikationssysteme zur Inhaltsbeschreibung von Medienobjekten zu nutzen, wurde in einem Teilprojekt ein Modul entwickelt, welches bestehende und selbst definierte Klassifikationssysteme unterstützt. Medizinische Klassifikationssysteme werden in der Medizin seit langem für die Verschlüsselung von Diagnosen u.ä. verwendet und sind Medizinern i. A. bekannt. Aus diesem Grund eignen sie sich besonders für die Beschreibung des Inhaltes von Medienobjekten, da der Lernaufwand gering und die Akzeptanz hoch ist. Um Klassifikationssysteme mit beliebigem Inhalt dynamisch zu unterstützen, werden diese durch XML Dokumente repräsentiert. Die benötigten Persistenzstrukturen in einer relationalen Datenbank und die für den Klassifikationsprozess benötigten grafischen Oberflächen werden automatisch generiert. Die Implementierung wurde mit der weit verbreiteten International Classification of Diseases (ICD 10) validiert.

2001 wurde das Projekt ‚Virtuelle Diaschiene' integriert. Die in Java programmierte Virtuelle Diaschiene wurde bis dahin am Institut für Anatomie von Beda Christoph Hammerschmidt und Dr. Oliver Schmitt entwickelt. Über die Virtuelle Diaschiene kann ein Dozent beliebige Medienobjekte aus dem Archiv selektieren und zu einer Sequenz ordnen. Die selektierten Objekte werden dann direkt auf Knopfdruck auf einen Rechner im Hörsaal transportiert und dort lokal gespeichert, um in einer Vorlesung genutzt zu werden. Die Virtuelle Diaschiene erlaubt den Transport und die typ- und formatunabhängige Präsentation beliebiger Medienobjekte.

Mittlerweile wurden alle 28.000 Dias und zahlreiche Filme des Instituts für Anatomie digitalisiert und im Medienarchiv abgelegt. Insgesamt befinden sich etwa 50.000 Medienobjekte im Archiv, die für Lehrzwecke eingesetzt werden können. Das Medienarchiv und die Virtuelle Diaschiene werden heute in Vorlesungen und Seminaren für Medizinstudierende, Studierende der Medizin- und Bioinformatik, Medizintechniker und Krankenschwestern verwendet.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. B.C. Hammerschmidt, Prof. Dr. V. Linnemann
Student: M. Kreutzberger
Studentische Hilfskraft: H. Buhr
Kooperation: PD Dr. O. Schmitt, Institut für Anatomie, Universität Rostock

XML Indexing (KeyX)

Die Indizierung von Spalten in relationalen Datenbanken zur schnelleren Ausführung von häufig wiederkehrenden Anfragen ist ein bekanntes und sehr häufig verwendetes Verfahren. Hierfür existieren leistungsfähige Implementierungen.

Für die Indizierung von XML Datenbanken/Dokumenten existieren zur Zeit noch keine Standardverfahren sondern verschiedene Ansätze in der wissenschaftlichen Literatur, die meist pfadbasiert sind und keine oder wenig Auswahl bezüglich der indizierten Elemente zulassen. Ansätze, die das gesamte Dokument indizieren - sogenannte Structural Summaries - haben zwangsläufig einen sehr hohen Speicherplatzbedarf und garantieren keine Leistungssteigerung, wenn häufig Änderungen am XML Dokument vorgenommen werden. Änderungen am Dokument müssen immer auch an der Indexstruktur vorgenommen werden.

KeyX überträgt den wertbasierten Ansatz der relationalen Datenbankwelt auf XML und indiziert Schlüsselwerte in einer für das Suchen optimierten Datenstruktur. Einem Schlüsselwert wird ein XML Element, Attribut oder Wert zugeordnet. Da sich Schlüssel und Wert unterscheiden können, entfällt der Aufwand, der für Pfadverfolgung zwischen beiden benötigt wird.

In einem Teilprojekt soll zu einer gegebenen Menge von Anfragen und einer Datenbank die optimale Indexkonfiguration anhand eines Kostenmaßes gefunden werden.

Hierbei werden insbesondere Änderungsoperationen berücksichtigt, die hohe Kosten erzeugen. Dieses Problem ist in der wissenschaftlichen Literatur als das ‚Index Selection Problem' bekannt und wird hier auf XML Datenbanken übertragen. Da dieses Problem NP-vollständig ist, werden Heuristiken oder approximative Algorithmen verwendet, um die Rechenzeit zur Bestimmung der (sub-) optimalen Indexkonfiguration auf ein praktikables Maß zu reduzieren. Ziel des Projekts ist eine native XML Datenbank, die Anfragen wesentlich schneller bearbeitet und Indexstrukturen ohne den Einsatz eines Datenbankadministrators selbst verwaltet.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. B.C. Hammerschmidt, Dr. M. Kempa, Prof. Dr. V. Linnemann
Studenten: A. Pfalzgraf, T. Gehrmann

Migrierbare Web Services

Web Services haben in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen und werden vor allem zur Integration betriebswirtschaftlicher Software genutzt. Ein Web Service ist eine selbstbeschreibende Softwarekomponente, deren Schnittstelle über verschiedene Protokolle (TCP/IP, Internet) angesprochen werden kann.

Der Austausch von Daten erfolgt über XML, so dass Web Services i. A. unabhängig von der Programmiersprache sind. Zurzeit entspricht das Web Service Paradigma dem klassischen Client-Server-Modell, bei dem ein Client Anfragen an einen Web Service stellt, der auf einem dedizierten Server abläuft. Aus verschiedenen Gründen (z.B. Datenschutz, Performance) kann es jedoch sinnvoll sein, dass ein Web Service vor oder während seiner Ausführung auf einen anderen Rechner verschoben wird. Damit der Web Service auf einem anderen Rechner weiterarbeiten kann, muss neben dem Programmcode auch der aktuelle Zustand berücksichtigt und migriert werden. Der Client soll von der Migration des Web Services nicht betroffen sein, so dass er mit einer logischen Verbindung zu einem Web Service arbeitet und nicht mit einer physikalischen Verbindung, die nach jeder Migration unterbrochen und aktualisiert werden muss. Hierdurch wird der Web Service vom Host, auf dem er läuft abstrahiert. Zur Migration von Zustand und Programmcode wurde eine Implementierung in Java und der Web Service Umgebung Apache Axis erstellt. Im Rahmen einer Studienarbeit wird ein System zum Auffinden von Web Service Instanzen in einem Peer2Peer Netz implementiert. Hierbei wird davon ausgegangen, dass es in einem großen Netz nicht praktikabel ist, den aktuellen Ort von migrierbaren Web Services zentral zu speichern. Peer2Peer Netze bieten dezentrale Suchmöglichkeiten nach Ressourcen und sind somit tolerant gegenüber dem Ausfall einzelner Rechner im Netz.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. B.C. Hammerschmidt, Prof. Dr. V. Linnemann
Student: F. Müller

Accountverwaltung für die studentischen Rechnerpools

Das Einrichten neuer Zugangsberechtigungen (Accounts) für Studierende in den Rechnerräumen bereitet jedes Semester neue Probleme, da es ein fehleranfälliger, manueller Vorgang ist, bei dem Daten von Hand ausgetauscht und eingegeben werden müssen. Die Rechnerräume besitzen keine zentrale Benutzerverwaltung zum Einrichten der Accounts und der Home-Verzeichnisse. Beim Übertragen der Benutzernamen zu den Pools kommt es zu Schreibfehlern; Accounts werden nicht rechtzeitig freigeschaltet oder kollidieren mit bereits vorhandenen, so dass der reibungslose Übungsbetrieb mit Studierenden des ersten Semesters oft nicht gewährleistet ist.

Über eine zentrale Anwendung, die direkt auf Teile der Studentendaten der zentralen Universitätsverwaltung (ZUV) zugreift, können jetzt Accounts automatisch und sofort nach Immatrikulation eines Studenten angelegt werden. Die Accountinformationen werden dabei in einem geschützten LDAP -Verzeichnisdienst abgelegt und ersetzen den Network Information Service NIS. LDAP steht für Lightweight Directory Access Protocol. Neue Studenten können ihre Zugangsdaten über eine Webschnittstelle abrufen; das zeitaufwendige und unsichere Austeilen von Zetteln in den ersten Wochen eines neuen Semesters entfällt.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. B.C. Hammerschmidt
Nichtwiss. Mitarbeiterin: A. Boettcher-Krause
Studenten: N. Moebius, P. Bär

Modellierung von ressourcenbeschränkten intelligenten Agenten

Der Begriff ”Agent” hat sich als eine sehr nützliche Abstraktion erwiesen, um verschiedene Problembereiche auf eine intuitive und natürliche Art und Weise zu konzeptualisieren. Intelligente Agenten haben daher Anwendung gefunden in verschiedenen Teilbereichen der Informatik. Zur Modellierung werden intelligente Agenten meist als intentionale Systeme aufgefaßt und mit Hilfe von mentalistischen Begriffen wie Wissen, Glauben (oder Überzeugung), Wunsch, Pflicht, Intention usw. beschrieben. Unter diesen mentalen Begriffen gehören die epistemischen Begriffe (d.h., Wissen und Glauben) zu den wichtigsten und wurden auch am intensivsten untersucht. Zur Modellierung von Wissen und Glauben werden in der Regel modale epistemische Logiken verwendet. Solche Systeme sind aber nicht geeignet, um ressourcenbeschränkte Agenten zu beschreiben, weil sie zu starke Annahmen bezüglich der Rationalität von Agenten machen. Zum Beispiel wird angenommen, dass Agenten alle logischen Wahrheiten sowie alle Konsequenzen ihres Wissens kennen. Dieses Problem ist als “logical omniscience problem” bekannt (Problem der logischen Allwissenheit). Da alle Agenten grundsätzlich nur über begrenzte Ressourcen (wie z.B. Zeit, Information, Speicherplatz) verfügen, können sie nur eine begrenzte Menge von Informationen verarbeiten. Daher müssen alternative Modelle entwickelt werden, um Agenten realistisch modellieren zu können.

Aufbauend auf früheren Arbeiten wurde ein theoretischer Ansatz ausgearbeitet, um logische Systeme für das ressourcenbeschränkte Schließen über Wissen und Glauben zu entwickeln, die auch quantitative Bedingungen über die Verfügbarkeit von Ressourcen modellieren können. Mit Hilfe dieser Logiken können Situationen beschrieben werden, wo Agenten innerhalb einer bestimmten Zeitspanne entscheiden müssen, welche Handlungen sie ausführen sollen. Der Ansatz besteht darin, epistemische Logik mit Komplexitätstheorie zu verbinden. Mit Hilfe einer Komplexitätsanalyse kann ein Agent feststellen, ob ein bestimmtes Problem innerhalb vorgegebener Zeit lösbar ist. Auf der Grundlage dieses Wissens kann er dann die für die Situation geeignete Entscheidung treffen. Damit ist es gelungen, eine direkte Verbindung zwischen dem Wissen eines Agenten und der Verfügbarkeit seiner Ressourcen herzustellen. Der theoretische Ansatz wird realisiert, indem die Aspekte des ressourcen-beschränkten Schließens über Glauben und Wissen prototypisch implementiert werden.

Bearbeiter: Dr. Ho Ngoc Duc
Student: M. Willmann

Ontology und Semantic Web

Moderne Suchmaschinen erschließen das Internet mit Hilfe von Robots. Diese Programme können zwar Worte abgleichen, aber noch keine inhaltlichen Beziehungen herstellen. Die Semantic Web Initiative des W3C hat sich zum Ziel gesetzt, Beschreibungsstandards und Technologien zu entwickeln, mit denen im Web nicht nur die Suche nach Informationen und Dokumenten verbessert werden kann, sondern auch die automatische Verarbeitung von Daten und Wissen aus unterschiedlichen Quellen unterstützt wird. Um dieses Ziel zu erreichen, werden Web-Inhalte mit semantischen Informationen versehen, damit sie für Computer interpretierbar werden.

Semantische Informationen werden mit Hilfe von standardisierten Begriffssystemen – Ontologien – dargestellt. Daher ist die Konstruktion von Ontologien ein wichtiger Schritt beim Aufbau des Semantic Web. Dabei stellt sich die Frage, ob sich Ontologien automatisch oder semi-automatisch konstruieren lassen. In Zusammenarbeit mit Forschern der Hanoi University of Technology wird der Versuch unternommen, eine WordNet-Ontologie für die vietnamesische Sprache automatisch zu entwickeln. Der Ansatz besteht darin, semantische Beziehungen zwischen Begriffen (Synonym, Hypernym usw.) mit Hilfe des englischen WordNet und der maschinenlesbaren Wörterbücher zu extrahieren, um Begriffsnetze aufzubauen.

Bearbeiter: Dr. Ho Ngoc Duc
Kooperation: Prof. Dr. Dinh Dung, Thao Nguyen, Hanoi University of Technology

Verbalisierung von Datenbanktransaktionen

Zur Erfüllung von Rechtsvorschriften, wie zum Beispiel zur Sicherstellung einer Revisionssicherheit, und aufgrund von Anwenderanforderungen ist es wünschenswert, Datenbanktransaktionen zu verbalisieren. Ziel einer solchen Verbalisierung ist es, dem Benutzer in natürlicher Sprache aufzuzeigen, welches der Effekt einer Transaktion ist. Ein einfaches Beispiel hierfür ist der Satz “Die Telefonnummer von Kunde A wurde von 123456 nach 654321 geändert” als Verbalisierung einer entsprechenden formalen Anweisung an ein zugrunde liegendes Datenbanksystem. Hierdurch soll unter anderem der Anwender, der nicht mit der zugrunde liegenden Datenbanksprache vertraut ist, in die Lage versetzt werden, auf einem hohen Abstraktionsniveau die Bedeutung einer Datenbanktransaktion zu verstehen.

Ziel ist es, aufzuzeigen, wie durch Verwendung natürlichsprachlicher Ausdrücke für Änderungen in der Datenbank diese wieder transparent gemacht werden können. Hierzu werden vom Datenbanksystem durchgeführte Transaktionen aufgezeichnet und in im Kontext korrekte verbale Ausdrücke übersetzt (Verbalisierung). Die Übersetzung in natürliche Sprache geschieht mit Hilfe von Schablonen oder regulären Grammatiken. Ferner werden Möglichkeiten für die Realisierung einer partiellen Recovery, also für das Rückgängigmachen einzelner Operationen innerhalb zurückliegender Transaktionen, betrachtet.

Es wurde ein prototypisches System zur Realisierung dieser Funktionen entworfen und implementiert.

Bearbeiter: Prof. Dr. V. Linnemann
Student: O. Buck
Kooperation: Dipl.-Ing. M. Brosius, Firma Peter Pietsch, Organisationsberatung & Informationstechnologie, Lübeck

Dynamische Datenstrukturen in einem CAFM-System

Große Unternehmen und Einrichtungen sind heutzutage aufgrund der Informationsvielfalt im Bereich der Verwaltung ihrer Liegenschaften auf den Einsatz eines CAFM-Systems angewiesen. CAFM steht hierbei für Computer Aided Facility Management. Eine wirtschaftliche Nutzung der Gebäude macht den Einsatz unterstützender Software unumgänglich. Die komplexe Materie, nachträgliche Anforderungen und Unterschiede zwischen den kundenspezifischen Gegebenheiten erfordern eine möglichst flexible Lösung. Diese sollte idealerweise ohne Änderung des Quellcodes an die Bedürfnisse des Kunden angepasst werden können.

Es wird der Entwurf und die Umsetzung einer Systemerweiterung erarbeitet, die in der Lage ist, sowohl Daten als auch Metadaten zu verwalten. Neben dem entsprechenden Klassenmodell wird ein Struktureditor vorgestellt, der es ermöglicht, ein flexibles Konstrukt aus Metaklassen und ihren Attributen aufzubauen. Weiterhin wird gezeigt, wie sich dieses dynamische Modell an das bestehende statische anbinden lässt. Durch einen integrierten Formulareditor ist es möglich, das Aussehen der dynamischen Eingabeformulare individuell anzupassen. Eine elementare Anforderung bestand darin, ein System zu entwickeln, das auch zukünftig leicht erweitert werden kann. So ist es zum Beispiel auf einfache Weise möglich, zusätzliche Datentypen zu implementieren und diese in das System einzubinden.

Ein System, welches diese Funktionen realisiert, wurde prototypisch entworfen und implementiert.

Bearbeiter: Prof. Dr. V. Linnemann
Student: A. Gode
Kooperation: Dipl.-Ing. M. Brosius, Firma Peter Pietsch, Organisationsberatung & Informationstechnologie, Lübeck

Intelligente Visualisierungs-Agenten

Grundlage dieses Projektes ist die Beobachtung, dass im betrieblichen Umfeld sowie im modernen Alltag eine Vielzahl verschiedenartiger Daten verwaltet werden muss. Die Daten können so inhomogen sein (z.B. Programme, Webseiten, Bilder), dass eine Einbettung in ein Datenbankschema schwer zu realisieren ist.

Der Ansatz dieses Projektes ist es, die Daten zunächst nicht logisch, sondern in einem virtuellen Raum (2- oder 3-dimensional) anzuordnen. Dem Menschen, der natürlicher Weise in einem 3-dimensionalen Raum lebt, soll auf diese Weise

die Orientierung im Datenraum erleichtert werden. Die Kernfragen sind dabei, wie eine Positionierung von Daten in einem Raum erfolgen kann, die konsistent mit einer eventuell vorhandenen (Teil-)Strukturierung bzw. Semantik der Daten ist, inwieweit eine intuitive Manipulation von Daten durch einen Nutzer realisiert werden kann, wie ein Zugriff auf virtuelle Datenräume über das Internet ermöglicht wird und wie ein Mehrbenutzer-Zugriff organisiert werden kann.

In einem ersten Schritt wurde ein Werkzeug zur Anordnung von Web-Bookmarks, d.h. Adressen von Objekten im Internet, entwickelt. Die Adressen können vom Benutzer in einer 2-dimensionalen Fläche über das Internet organisiert werden. Bei diesem Projekt kommen die Applet-Technologie und die graphischen und Netzwerk-Fähigkeiten der Programmiersprache Java zum Einsatz. Eine Erweiterung in Hinblick auf kollaborative Aspekte wird im Rahmen einer studentischen Arbeit bearbeitet. Ein weiteres Ziel dieses Projektes ist die Entwicklung eines Agenten, der ‚adaptive Sitemaps' generiert. Strukturkarten eines Web-Angebotes sollen dabei automatisch an die Bedürfnisse eines Nutzers angepasst werden.

Bearbeiter: Dr.-Ing. D. Kukulenz
Studenten: A. Buz, T. Bade

Erfassung zeitlicher Änderungen des Datenbestandes im Internet

Die Menge der Information im Internet unterliegt einem starken Wachstum. Andererseits geht täglich eine große Menge an Information verloren, die gelöscht oder durch aktuelle Information ersetzt wird. Die Probleme, die sich daraus ergeben sind Inkonsistenzen (z.B. Hyperlinks, die auf nicht mehr vorhandene Seiten verweisen), Suchmaschinen, die nicht mehr existierende Seiten indexiert haben und das Problem, dass verschwundene Seiten für einen Nutzer nicht mehr zugänglich sind. Beispiele für sich schnell ändernde Daten sind insbesondere in den Bereichen Nachrichten, Wetter und Wirtschaft zu finden.

Bei diesem Projekt geht es um die Entwicklung eines intelligenten Informationsagenten, der den Nutzer bei der Erfassung zeitlicher Änderungen im Internet am Beispiel des World Wide Web unterstützt. In der aktuellen Phase des Projektes wurde das Problem betrachtet, dass ein Nutzer nicht informiert ist, wann sich entfernte Quellen ändern. Das Kernproblem war also die Entwicklung von Schätzmethoden für Änderungszeitpunkte entfernter Quellen (‚remote- update-Problem'). Hierfür steht eine Vielzahl von Methoden aus der Statistik und aus dem Bereich Machine Learning zur Verfügung. In dem aktuellen Prototypen wird die Teilmenge von Web-Information betrachtet, die sich ‚regelmäßig', d.h. gemäß einer regulären Grammatik ändert.

Die entsprechenden Grammatiken werden anhand von Messdaten mit Hilfe von ‚regular inference'-Methoden ermittelt. Anhand einer geschätzten Grammatik werden dann optimale Erneuerungszeitpunkte bestimmt, um z.B. eine lokale Kopie einer entfernten Quelle auf dem neuesten Stand zu halten. Weitere Zielsetzungen dieses Projektes sind die Evaluierung verschiedener Schätzmethoden für das remote-update-Problem und die Entwicklung einer Anfragesprache für zeitliche Änderungen entfernter Quellen. Die Teilaspekte sollen in einem Software-System

Anwendung finden, das es einem Nutzer ermöglicht, zeitliche Änderungen im WWW bedarfsgerecht zu erfassen. Dies ist eine wesentliche Erweiterung aktueller Web-Browser, die nur den aktuellen Zustand des WWW berücksichtigen.

Bearbeiter: Dr.-Ing. D. Kukulenz

Konzeption und Implementierung eines datenbankgestützten Wissensspeichers für die passagierbezogenen Flughafenprozesse

Die Situation aller Flughafenbetreiber weltweit ist durch zunehmende Konkurrenz und Preisdruck geprägt, die ein Optimieren aller am Flughafen stattfindenden Prozesse notwendig machen. Es wird daher ein Wissensspeicher entwickelt, der es ermöglicht, das Wissen über die Passagierprozesse nach Prozessen und Produktvarianten strukturiert abzulegen. Als Implementierungsplattform kommt das ARIS Toolset der IDS Scheer AG zum Einsatz. Dieses aus dem Bereich des Business Process Reengineering stammende Toolset bietet die Möglichkeit, Prozesse graphisch darzustellen und Informationen in ihnen abzulegen. In dem CAPPA (Computer Assisted Passenger Process Analyzer) genannten Wissensspeicher werden die Anforderungen einiger Abteilungen der FRAPORT AG, Frankfurt/Main, an eine solche Software umgesetzt. Darunter fallen das Modellieren von Prozessen, die Ablage prozessspezifischer Informationen und die schnelle Wiedergewinnung benötigter Informationen. Darüber hinaus ermöglicht CAPPA die Simulation von Prozessen und Prozessketten, um Fehler in neu entworfenen Prozessketten zu entdecken und die Verteilung der Passagiere auf einzelne Produktvarianten zu ermitteln. Mit seinen Möglichkeiten zur Verwaltung der Prozessinformationen und zur Simulation von Prozessketten stellt CAPPA somit ein Hilfsmittel dar, das einen schnellen Überblick über die bestehende Situation sowie mögliche zukünftige Entwicklungen gibt und dadurch ein Optimieren der passagierbezogenen Prozesse erleichtert.

Bearbeiter: Prof. Dr. V. Linnemann
Student: C. Kier
Kooperation: Dipl.-Wirtsch.-Ing. L. Neugebauer, Dipl.-Wirtsch.-Ing. C. Usinger, FRAPORT AG Frankfurt/M.

Generierung validierender LL(1)-Parser für XML-Dokumente

Gegenstand dieses Vorhabens ist die Entwicklung eines Generators für optimierte XML-Parser, die die analysierten Dokumente gleichzeitig auf Gültigkeit überprüfen. Für die Problemstellung wird, aufbauend auf einem aus der Literatur bekannten Algorithmus zur Umsetzung von regulären Ausdrücken in deterministische endliche Automaten, eine Lösung entworfen. Diese Lösung, die einen LL(1)-Parser-Generator realisiert, kann sich entweder in eine bereits bestehende Implementierung einfügen oder neu umgesetzt werden. Heutige Parser können zwar verschiedene XML-Anwendungen zur Laufzeit prüfen, bestehen aber auf 1-eindeutigen Inhaltsmodellen in den zugehörigen DTDs. Die 1-Eindeutigkeit bedeutet, dass beim Lesen des nächsten Zeichens in einem XML-Dokument

eindeutig entschieden werden kann, wie im regulären Ausdruck der DTD weiter zu verfahren ist. Es ist aus der Literatur bekannt, dass diese Forderung eine Einschränkung der Allgemeinheit ist, d.h. es gibt DTDs, deren reguläre Ausdrücke nicht 1-eindeutig sind und die auch nicht in äquivalente 1-eindeutige Ausdrücke umgeformt werden können. Es wird daher hier ein Parsierverfahren genutzt, dass seit langem im Übersetzerbau mit Erfolg eingesetzt wird. Die regulären Ausdrücke der DTD werden automatisch in LL(1)-Grammatiken umgeformt und dann zu einer Grammatik zusammengefasst. Mit dieser Hilfe kann ein in Linearzeit arbeitender, einfacher und effizienter Parser für jede beliebige DTD konstruiert werden. Die Konstruktion erfolgt über die Ausgabe einer Quelldatei für den Parser-Generator JAVACC.

Bearbeiter: Dr. M. Kempa, Prof. Dr. V. Linnemann
Student: T. Mende

Automatische Umsetzung von XML-Sprachen in UML-Modelle

Ziel dieses Vorhabens ist es, die Transformation von XML-Auszeichnungssprachen in Modelle der Unified Modeling Language UML zu automatisieren. Die Elemente des XML-Dokumentes werden als Klassen repräsentiert, welche in einer Klassenbibliothek zusammengefasst werden. Auf diese Bibliothek sollen Programme, die wiederum XML-Dokumente verarbeiten, mittels eines Application Programming Interface (API) zugreifen können. Zur Definition von Auszeichnungssprachen wird hierfür explizit XML-Schema betrachtet. Ein Schema gibt die Struktur von XML-Dokumenten vor. In einem Schema wird festgelegt, welche Elemente und Attribute in einem Dokument vorkommen dürfen und wie sie eingesetzt werden. Die Darstellung der UML-Modelle erfolgt in XMI (XML Metadata Interchange). XMI wird zur textuellen Beschreibung von UML verwendet und eignet sich gut für dieses Vorhaben. Das XMI-Dokument kann von einem UML-Tool eingelesen und visualisiert werden. Die Transformation selbst erfolgt in XSLT (XML Stylesheet Language Transformation).

Bearbeiter: Dr. M. Kempa, Prof. Dr. V. Linnemann
Student: E. Özcitak

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Buck O, Linnemann V (2003) Verbalisierung von Datenbanktransaktionen In: Weikum G, Schöning H, Rahm E (eds) Datenbanksysteme für Business, Technologie und Web (BTW), 10. GI-Fachtagung, 26.-28. Februar 2003, Leipzig, pp 227-246
02. Hammerschmidt BC, Linnemann V (2003) Using customized attributed classification systems for content description in a medical education library In: Proceedings of E-Learn 2003, World Conference on E-Learning in

Corporate, Government, Healthcare and Higher Education, 7.-11.11. 2003, Phoenix, Arizona USA, pp 1594-1597

03. Hammerschmidt BC, Linnemann V, Schmitt O (2002) Media Archive and Virtual Slide Magazine - An Overview In: Schade G, Dötsch V (eds) Proceedings of the Workshop on e-Learning, HTWK Leipzig, 25. - 27.9.2002, pp 11-14
04. Hammerschmidt BC, Linnemann V, Schmidt O (2003) Using a Virtual Media Magazine to improve media extensive lectures In: ED MEDIA 2003, World Conference on Educational Multimedia, Hypermedia & Telecommunications, 23-28.6.2003, Hawaii, USA, pp 1015-1018
05. Ho Ngoc D (2002) Architectural Considerations for Web-Based Learning Systems In: Schade G, Dötsch V (eds) Proceedings of the Workshop on e-Learning, HTWK Leipzig, 25. - 27.9.2002, pp 23-28
06. Ho Ngoc D (2002) A Recursively Axiomatizable Subsystem of Levesque's Logic of Only Knowing In: Proceedings of the Third International Conference on Intelligent Technologies and Third Vietnam-Japan Symposium on Fuzzy Systems and Applications (InTech/VJFuzzy 2002), 3. - 5.12.2002 Hanoi, Vietnam, pp 67-73
07. Ho Ngoc D (2003) Knowledge, Logical Omniscience and Resource-bounded Reasoning In: Proceedings of the Fourth International Conference on Intelligent Technologies (InTech 2003), 17-19.12.2003, Chiang Mai, pp 687-693
08. Ho Ngoc D (2003) Representing Knowledge of Resource-bounded Agents In: Proceedings of the Fourth ACIS International Conference on Software Engineering, Artificial Intelligence, Networking and Parallel/Distributed Computing (SNPD'03), 16.-18.10.2003, Lübeck, pp 466-471
09. Ho Ngoc D (2003) A Recursively Axiomatizable Subsystem of Levesque's Logic of Only Knowing In: Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics, Vol. 7, Nr. 3 Fuji Technology Press, Japan, pp 283-288
10. Ho Ngoc D, Höfer H (2002) Mapping Java objects to relational databases with MPF/J In: Net.Object Days Workshops - "Java and Databases: Persistence Options" (JaDa 2002) pp 430-438; part of the conference Net.Object Days 2002 in Erfurt, 7. - 10. 10.2002
11. Ho Ngoc D, Nguyen Thi Thao (2003) Towards Building a WordNet for Vietnamese In: First International Workshop for Computer, Information and Communication Technologies, 11. Februar 2003, Hanoi, Vietnam, pp 2-6
12. Kempa M, Linnemann V (2002) Towards Valid XML Applications In: Milutinovic, V (ed) Proceedings of the 3rd International Conference on Advances in Infrastructure for Electronic Business, Education, Science and Medicin on the Internet: SSGRR, 2002w, L'Aquila, Italien, January 2002, nur erhältlich als CD (ISBN: 88-85280-62-5)
13. Kempa M, Linnemann V (2002) V-DOM and P-XML - Towards A Valid Programming Of XML-based Applications In: Special Issue on Objects, XML and Databases Information and Software Technology, Vol. 44, Issue 4, Elsevier Science BV, pp 229 - 236

14. Kempa M, Linnemann V (2002) XML-based Applications using XML Schema In: Chaudhri AB, Unland R (eds) Workshop on XML-Based Data Management (XMLDM) part of: VIII. Conference on Extending Database Technology (EDBT 2002), 24-28.3.2002, Prag, CZ, pp 209 - 218
15. Kempa M, Linnemann V (2002) XML-based Applications using XML Schema In: Chaudhri AB, Unland R, Djeraba C, Lindner W (eds) XML-Based Data Management and Multimedia Engineering – EDBT 2002 Workshops; LNCS Vol. 2490, Springer: Heidelberg, pp 67-90
16. Kempa M, Linnemann V (2002) On XML-Objects In: Informal Proceedings of the Workshop on Programming Language Technologies for XML (PLAN-X 2002) pp 44 - 54; part of the conference PLI 2002 in Pittsburgh, USA, 3.-8.10.2002
17. Kempa M, Linnemann V (2003) The XOBE Project In: Proceedings of the First Hangzhou-Lübeck Conference on Software Engineering (HL-SE'03), 1.-2.11. 2003, Hangzhou, P.R. China, pp 80-87
18. Kempa M, Linnemann V (2003) Type Checking in XOBE In: Weikum G, Schöning H, Rahm E (eds) Datenbanksysteme für Business, Technologie und Web (BTW), 10. GI-Fachtagung, 26.-28. Februar 2003, Leipzig, pp 265-274
19. Kukulenz D (2003) A tool for graphical organization of Web bookmarks In: Proceedings of the IADIS International Conference WWW/Internet 2003, 5.-8. 11. 2003, Algarve, Portugal, Volume 1+2 pp 1257-1258
20. Linnemann V, Kempa M (2002) XML-Objekte: Das Projekt XOBE Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, A-02-10, S. 1-12
21. Linnemann V, Kempa M (2002) Sprachen und Werkzeuge zur Generierung von HTML - und XML-Dokumenten. In: Informatik Spektrum. Springer: Heidelberg, Heft 25/5: 349-358

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Linnemann V (2002) Arbeitsgruppe Datenbanken und Informationssysteme der Universität Lübeck In: Datenbankspektrum - Zeitschrift für Datenbanktechnologie, dpunkt.verlag 2: 80-82

Im Berichtszeitraum
17 Referate bzw. Vorträge, 3 Poster

2.09 Institut für Mathematik

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Prestin

Professoren:

Prof. Dr. rer. nat. Lutz Dümbgen (bis 28.02.2002)
Prof. Dr. rer. nat. Bernd Fischer
Prof. Dr. rer. nat. Lutz Mattner (ab 01.09.2002)

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Birken, Philipp, Fil. mag. (01.07.2002-30.10.2003, Graduiertenkolleg)
Catinas, Daniela, Dipl.-Math. (bis 31.05.2002 und 01.10.- 31.12. 2003, EU-Projekt)
Conrad, Matthias, Dipl.-Math. (seit 01.04.2002, DFG)
Filbir, Frank, Dr. rer. nat. (bis 31.03.2002)
Freitag, Sandra, Dipl.-Stat. (bis 28.02.2002, DFG)
Hänler, Michael, Dr. rer. nat. (seit 01.04.2003)
Heldmann, Stefan, Dipl.-Inf. (seit 01.04.2003, Graduiertenkolleg)
Igl, Bernd-Wolfgang, Dipl.-Stat. (bis 28.02.2003, DFG, BMBF)
Kabus, Sven, Dipl.-Math. (seit 01.07.2003, Philips)
Keller, Karsten, PD Dr. rer. nat. (seit 01.04.2002)
Khabiboulline, Robert, Dipl.-Math. (25.09.2002-15.03.2003, Gast, Moscow State University, Moscow)
Kunis, Stefan (seit 01.09.2003, Graduiertenkolleg)
Laín Fernández, Noemí, Lic. Math. (bis 30.09.2003, Graduiertenkolleg)
Ludwig, Martin, Dipl.-Math. (seit 01.10.2002, TSH)
Mahnke, Oliver, Dipl.-Inf. (seit 01.09.2003)
Meister, Andreas, HD Dr. rer. nat. (bis 30.09.2003)
Modersitzki, Jan, PD Dr. rer. nat. (beurlaubt seit 01.09.2003)
Potts, Daniel, Dr. rer. nat.
Schuster, Reinhard, Prof. Dr. rer. nat. (Biometrisches Zentrum Nord)
Teichert, Hanns-Martin, PD Dr. rer. nat.
von Oehsen, Markus, Dipl.-Math. (bis 30.09.2002, Graduiertenkolleg)
Weinberg, Kerstin, Dr.-Ing. (bis 31.03.2002)
Wirtz, Stefan, Dipl.-Inf. (seit 01.01.2003, Graduiertenkolleg)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte sind interdisziplinär angelegt und liegen innerhalb der Mathematik in den Gebieten Analysis (insbesondere Fourier-Analysis, Ap-

proximationstheorie, orthogonale Polynome, Wavelettheorie), Numerische Mathematik (insbesondere numerische lineare Algebra, iterative Methoden großer Gleichungssysteme, Algorithmen der Waveletanalyse), Stochastik (insbesondere stochastische Ungleichungen, theoretische Statistik, Zeitreihenanalyse und dynamische Systeme) und Graphentheorie (insbesondere Summengraphen und Summenhypergraphen). Die Anwendungsfelder liegen speziell in der Signalanalyse (insbesondere medizinische Bildverarbeitung, Bildregistrierung, Texturanalyse von Kristallen und schnelle Algorithmen, Analyse evozierter Potentiale, Filterdesign), der mathematischen Simulation (insbesondere Wärmeverteilung im menschlichen Körper) sowie in der stochastischen Unterstützung klinischer und epidemiologischer Studien.

Lehre

Lehrveranstaltungen werden für alle Studiengänge der TNF angeboten. Bei der Ausbildung im Grundstudium für den Studiengang Informatik sind regelmäßig die Vorlesungen Analysis I, Analysis II, Lineare Algebra und Diskrete Strukturen I, Lineare Algebra und Diskrete Strukturen II, Einführung in die Numerische Mathematik, Einführung in die Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik innerhalb des Grundstudiums zu lesen. Im Hauptstudium wurden die Vorlesungen Numerische Mathematik II, III und IV, Netzplantechnik, Petrinetze, Wahrscheinlichkeitstheorie und Statistik II und III, Graphentheorie I und II, Computergrafik, Mathematische Methoden der Signalanalyse, Integralgleichungen -Theorie und Numerik, Numerik Linearer Gleichungssysteme, Approximationstheorie, Wavelets, Zahlentheorie und Zeitreihenanalyse abgehalten. Zu den Nebenfächern Medizininformatik bzw. Bioinformatik/Biomathematik wurden Medizinische Statistik I und II sowie Elliptische Funktionen, Biomathematik und Einführung in die Biomathematik gelesen. Für den seit Winter 2001 existierenden Studiengang Molekulare Biotechnologie wird die Analysis- und Stochastik-Vorlesung mitangeboten. Die seit Winter 2002 immatrikulierten Studierenden des Bachlor- Studiengangs Computational Life Science hörten zusätzlich zu den aufgezählten Veranstaltungen des Grundstudiums die Vorlesungen Optimierung und Angewandte Analysis.

Im Berichtszeitraum wurden darüber hinaus 12 Seminare und 2 Proseminare angeboten. Zur Vorbereitung auf das erste Semester wurde jeweils im Oktober 2002 und 2003 ein einwöchiger "Vorkurs Mathematik" durchgeführt.

Fortbildungsveranstaltungen

- Kompaktkurs "Fast Fourier transforms for nonequispaced data and applications" Universität Lund, Schweden, 22.09.03-26.09.03
- Kompaktkurs "Iterative Gleichungssystemlöser und parallele Algorithmen", 07.10. 02-11.11.02
- Kompaktkurs "Iterative Gleichungssystemlöser und Parallelisierung", Universität Stuttgart, 24.02.03-28.02.03

Kongresse • Tagungen • Symposien

- "Spherical Wavelets and their Applications in Geosciences, "Workshop im Rahmen der IAMG-Jahrestagung in Berlin, 19. 09.02
- "Image Registration" Minisymposium im Rahmen der GAMM-Jahrestagung 2003 in Padua, 24.03.03
- 24. Norddeutsches Kolloquium über Angewandte Analysis, 09.05.03-10.05.03 Mecklenburger Workshop "Approximationsmethoden und schnelle Algorithmen", Schloß Hasenwinkel, 04.07.03-06.07.03
- Minisymposium und Sektion Numerik im Rahmen der DMV-Jahrestagung, Rostock, 17.09.03

Herausgebertätigkeit

Prof. Fischer: Journal of Applied Numerical Analysis and Computational Mathematics

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

Mitgliedschaften

Prof. Dümbgen: • Deutsche Mathematiker-Vereinigung (DMV) • Institute of Mathematical Statistics (IMS)

Prof. Fischer: • Gesellschaft für Angewandte Mathematik und Mechanik (GAMM) • Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM)

Dr. Keller: • Deutsche Mathematiker-Vereinigung (DMV) • International Society of Difference Equations

Prof. Mattner: • American Mathematical Society (AMS) • Bernoulli Society • Deutsche Mathematiker-Vereinigung (DMV) • Institute of Mathematical Statistics • (IMS) • Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM)

Prof. Prestin: • Deutsche Mathematiker-Vereinigung (DMV) • Mathematik-Olympiaden e.V. (MO) • Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM)

Dr. Meister: • Februar 2002: Berufung auf eine Hochschuldozentur (C2) an der Universität zu Lübeck • Oktober 2003: Berufung auf eine Professur (C4) an der Universität Kassel • Preis für Mentorship 2002 der Clausen-Simon-Stiftung

Einzelprojekte

Multiresolution in Geometric Modelling

Im Rahmen eines EU-Projektes wurden rationale Spline-Wavelets auf der Sphäre eingeführt. Die Konstruktion gelang durch Übertragung linearer stetiger Spline-Wavelets über planaren Triangulierungen auf die Topologie der Sphäre. Für die sphärischen Wavelets konnten approximationstheoretische Grundaussagen bewiesen werden.

Bearbeiter: Dipl.-Math. D. Catinas, Prof. Dr. J. Prestin
Förderung: EU

"Reset" und Konsolidierung des Glukose-Setpoints im Schlaf bei Gesunden und Diabetikern: Eine mathematische Modellbildung anhand experimenteller Daten

Basierend auf einem neu entwickelten physiologischen Modell wurde ein dynamisches System hergeleitet und mathematisch in Form von Differentialgleichungen ausformuliert. Mit Hilfe dieses mathematischen Modells lassen sich verschiedenste physiologische Zustände simulieren und Konzentrationen der beteiligten Substrate und Hormone, sowie deren Setpoints darstellen. Es werden zusätzlich Optimierungmethoden bereitgestellt, um die im Modell beteiligten Parameter zu schätzen und deren Einfluss physiologisch und mathematisch zu interpretieren.

Bearbeiter: Dipl.-Math. M. Conrad, Prof. Dr. B. Fischer
Kooperation: Prof. Dr. A. Peters, Medizinische Klinik I, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: DFG-Forschergruppe "Gedächtnisbildung im Schlaf"

Polynomiale Wavelets mit Anwendungen auf EEG-Signale

Bei der Konstruktion von Wavelets wird üblicherweise angenommen, dass das zu untersuchende Signal eine unendliche Länge hat. In der Praxis ist diese Annahme, wie etwa bei EEG-Signalen, nicht erfüllt. So erzeugen die klassischen Wavelets häufig Artefakte an den "Enden" eines zeitlich begrenzten Signals. Im Rahmen dieses Projektes wurde eine völlig neue Klasse von Wavelets, die sogenannten polynomialen Wavelets, eingeführt und analysiert. Diese Wavelets sind speziell auf endliche Signale abgestimmt. Überdies hinaus hat sich herausgestellt, dass es diese Klasse von Wavelets ermöglicht, die einzelnen Zerlegungsskalen im voraus auf bestimmte Frequenzbänder einzustellen. Eine Eigenschaft, die sich als sehr nützlich bei der Untersuchung von EEG-Signalen herausgestellt hat.

Bearbeiter: Prof. Dr. B. Fischer
Kooperation: Dr. O. A. Rosso,Universität Buenos Aires, Dr. W. Themistoclakis, Universität Neapel
Förderung: DAAD

Volumenerhaltende Registrierung medizinischer Bilddaten

Das Registrieren von Bildern ist ein fundamentales Problem der modernen Bildverarbeitung. Die Aufgabe besteht darin, für zwei gegebene Bilder eine geometrische Transformation zu finden, die ein Bild derart transformiert, so dass es möglichst ähnlich dem anderen ist. Speziell in medizinischen Anwendungen ist man daran interessiert, dass sich die Volumen der dargestellten Objekte durch die geometrische Transformation nicht ändern. So sollen z.B. Tumore nicht künstlich wachsen oder schrumpfen. Das Ziel ist die Entwicklung vollautomatischer Registrierungsverfahren, die nicht-lineare Transformationen zulassen, ohne das Volumen der im Bild enthaltenen Objekte zu ändern.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. S. Heldmann, Prof. Dr. B. Fischer, PD Dr. J. Modersitzki
Förderung: Graduiertenkolleg

Bildregistrierung unter Einbeziehung von Gewebeeigenschaften

Dieses Projekt befasst sich schwerpunktmässig mit Bildregistrierung unter Berücksichtigung von lokalen Objekteigenschaften, beispielsweise unter Hinzunahme von lokal unterschiedlichen Materialeigenschaften und vorgegebenen Landmarken. So hat z.B. ein Knochen ein anderes elastisches Verhalten als das ihn umschliessende Weichgewebe. Die erzielten Ergebnisse sollen insbesondere auch auf den multimodalen Fall sowie auf Robustheit gegenüber Bildrauschen angewendet werden. Es ist geplant den Algorithmus auf die Registrierung von durch "brain shift" hervorgerufenen Verformungen anzuwenden.

Bearbeiter: Dipl.-Math. S. Kabus, Prof. Dr. B. Fischer, PD Dr. J. Modersitzki
Förderung: Philips Med. Syst.

Komplexe Dynamik und die Kombinatorik abstandsverdoppelnder Abbildungen

Die Iteration quadratischer holomorpher Abbildungen steht seit langer Zeit im Zentrum der Untersuchung holomorpher dynamischer Systeme. Entscheidend für das Verstehen der Struktur des Systems dieser Abbildungen ist seine Beziehung zu winkelverdoppelnden Abbildungen auf dem Kreis. Betrachtet man allerdings das antiholomorphe Gegenstück zu den quadratischen Abbildungen, so treten gegenüber dem holomorphen Fall völlig neue und überraschend komplizierte Phänomene auf. Durch die gemeinsame Betrachtung des holomorphen und des antiholomorphen Falls und mit Hilfe der Untersuchung der Kombinatorik abstandsverdoppelnder Abbildungen auf dem Kreis konnten interessante Einsichten in den antiholomorphen Fall gewonnen werden.

Bearbeiter: PD Dr. K. Keller

Symbolische Analyse hochdimensionaler Zeitreihen

Um schnelle und robuste Methoden zum Extrahieren und zur Visualisierung qualitativer Information für hochdimensionale Zeitreihen zu erhalten, wurden Methoden der symbolischen Dynamik und der Informationstheorie sowie der nominalen Statistik kombiniert. Das Ziel des Projektes ist die Identifikation, die Klassifikation und die Unterscheidung von Teilen von Zeitreihen, die besonderen Zuständen eines unterliegenden Systems entsprechen. Insbesondere wurden neue Verfahren entwickelt, die auf der ordinalen Struktur von Zeitreihen begründet sind. Die Ergebnisse finden Anwendung in der Analyse von EEG-Zeitreihen, insbesondere bezüglich epileptischer Aktivität, und fließen in das gemeinsame Softwareprojekt "MultiSymb" zur EEG-Analyse in der klinischen Praxis ein.

Bearbeiter: PD Dr. K. Keller
Doktorandin: K. Wittfeld
Kooperation: Prof. Dr. H. Lauffer, Dr. N. Utzig, Universität Greifswald, Dr. O.A. Rosso, Universität Buneos Aires, A. Teumer, DECODON Greifswald

Hermite- und Laguerre-Polynomentwicklungen zur Singularitätenerkennung

Aufbauend auf Resultaten für Jacobi-Polynome auf (-1,1) konnten Polynomoperatoren auf der reellen Achse bzw. Halbachse konstruiert werden, die Unstetigkeitsstellen beliebiger höherer Ableitungen einer Funktion aus ihren gegebenen Fourier-Koeffizienten detektiert. Die Güte der Lokalisation kann quantitativ durch die Glattheit benutzter Fensterfunktionen gesteuert werden. Die Beweise beruhen auf asymptotischen Aussagen für Hermite- und Laguerre-Polynome.

Bearbeiter: Dipl.-Math. R. Khabiboulline, Prof. Dr. J. Prestin
Kooperation: Prof. Dr. A. Aptekarev, Universität Moskau
Förderung: DAAD

Schnelle sphärische Fourier-Transformationen

Die schnellen Algorithmen zur FFT auf der Sphäre wurden weiterentwickelt und mit anderen Algorithmen (bezüglich Laufzeit und Fehlerverhalten) verglichen. Insbesondere entstanden neue approximative Algorithmen, die eine FFT auf der Sphäre an beliebigen Knoten erlauben.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. S. Kunis, Dr. D. Potts
Förderung: Graduiertenkolleg

Iterative Fourier-Rekonstruktion

In diesem Projekt wurden Verfahren zur iterative Fourier-Rekonstruktion entwickelt. Die Zusammenhänge der Interpolation mit radialen Basisfunktionen wurden herausgearbeitet und die Gemeinsamkeiten der neuen Algorithmen und der bereits bekannten Algorithmen untersucht. Testrechnungen und Fehlerab-

schätzungen wurden durchgeführt. Neben der Konstruktion von Vorkonditionierern werden die entwickelten Verfahren für konkrete Anwendungen benutzt, so z.B. für die Rekonstruktion von MRT-Bildern. In diesem Zusammenhang ist eine neue Version der NFFT 1.0 (eine C-Bibliothek für die Nichtäquidistante FFT) in Vorbereitung.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. S. Kunis, Dr. D. Potts
Kooperation: Prof. Dr. G. Steidl, Universität Mannheim
Förderung: Graduiertenkolleg

Unschärfebeziehungen für periodische Funktionen

Bei der Übertragung der Heisenbergschen Unschärferelation auf Funktionen auf dem Torus treten eine Reihe interessanter Probleme auf. Dazu zählen insbesondere die Konstruktion bestmöglich zeit-frequenz-lokaler Funktionen und trigonometrischer Polynome. In diesem Projekt konnte ein Zusammenhang zwischen den Unschärfeprinzipien auf der Achse und dem Torus über eine Grenzwertbeziehung gezeigt werden. Darauf basierend lassen sich sehr gut lokalisierte periodische Funktionen konstruieren. Erste Ergebnisse zur Übertragung auf höherdimensionale Sphären liegen vor.

Bearbeiter: Lic. Math. N. Laín Fernández, Prof. Dr. J. Prestin
Kooperation: Dipl.-Math. H. Rauhut, TU München, Dr. E. Quak, SINTEF, Oslo
Förderung: Graduiertenkolleg, EU

Fundamentalsysteme für die Kugeloberfläche

Zur Konstruktion von polynomialen Basen auf der Einheitssphäre benutzt man Lagrangesche Fundamentalinterpolanten, die durch ein Punktesystem auf der Sphäre definiert sind. Im Rahmen dieses Projektes wurden spezielle Punktesysteme gefunden, die eine Reihe nützlicher Eigenschaften aufweisen. Diese ermöglichen insbesondere die Verwendung schneller Algorithmen und die Übertragung von Multiskalenideen zur Konstruktion von Wavelets.

Bearbeiter: Lic. Math. N. Laín Fernández, Prof. Dr. J. Prestin
Förderung: Graduiertenkolleg

Entwicklung eines Verfahrens zur virtuellen Simulation von Wärmetherapien bei Früh- und Neugeborenen

Es wurde ein mathematisches Modell hergeleitet, welches die Thermoregulation eines Früh- oder Neugeborenen unter Inkubatorbedingungen beschreibt. Dabei wurden die Prozesse der molekularen Wärmeleitung, der Wärmeproduktion, des Blutflusses, der Evaporation, der Radiation, der Konvektion sowie der Konduktion berücksichtigt. Ziel ist die Entwicklung eines Softwaretools, welches dieses Modell zeitgenau und dreidimensional implementiert und dessen Ergebnisse visualisiert.

Bearbeiter: Dipl.-Math. M. Ludwig, Prof. Dr. B. Fischer
Kooperation: Prof. Dr. A. Meister, Universität Kassel, Dr. P. Ahrens, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck, Dr. J. Koch, Drägerwerk AG, Lübeck
Förderung: TSH

Variationelle multimodale Bildregistrierung

Eine Problemstellung mit zunehmender Bedeutung im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung ist die Registrierung von Aufnahmen verschiedener Modalitäten. So sollen beispielweise CT- und PET-Aufnahmen optimal aufeinander abgebildet werden. Aufgrund der unterschiedlichen Modalitäten liefern einfache Maße wie die L2-Norm in diesem Fall keinen sinnvollen Distanzbegriff. Durch die Interpretation von Bildern im Kontex der Informationstheorie können jedoch stochastische Distanzmaße wie Mutual Information verwendet werden. Eine wichtige Aufgabe ist die Integration dieser Maße in den Rahmen variationeller Verfahren zur Bildregistrierung. Dies ermöglicht eine nicht-lineare Registrierung ohne Einschränkung auf spezielle Funktionenräume, wie beispielsweise affine Transformationen oder B-Splines.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. O. Mahnke, Prof. Dr. B. Fischer, PD Dr. J. Modersitzki

Algebraische Wahrscheinlichkeitstheorie, insbesondere Charakterisierung von Kumulanten

Kumulanten (Erwartungswert, Varianz, u.s.w.) sind seit mehr als einem Jahrhundert unverzichtbare Hilfsmittel bei vielen Problemen der Wahrscheinlichkeitsrechnung, ohne dass es bisher eine zufriedenstellende Erklärung dafür gab. Es wurde nun grob gesprochen gezeigt, dass die Kumulanten durch ihre ständig verwendeten Homomorphie-Eigenschaften (einfachstes typisches Beispiel: die Varianz einer Faltung ist die Summe der Varianzen) und eine schwache Stetigkeitsannahme bereits charakterisiert sind.

Bearbeiter: Prof. Dr. L. Mattner

Stochastische Ordnungen spezieller Verteilungen

Stochastische Ordnungen finden wichtige Anwendungen in verschiedenen Bereichen der Mathematischen Statistik (z.B. Konzentrationsvergleich von Schätzern) und der Angewandten Wahrscheinlichkeitsrechnung (z.B. Vergleich von Risiken in der Versicherungsmathematik). Dementsprechend existiert eine ausgedehnte Literatur, in der jedoch wichtige spezielle Verteilungen nur recht unvollständig behandelt werden. Die Literatur gibt zum Beispiel kein explizites und einfaches Kriterium für die gewöhnliche stochastische Ordung zweier Binomialverteilungen (mit unterschiedlichen Parametern "n"). Ein solches wurde nun gemeinsam mit Abram M. Kagan und Sergei V. Nagaev gefunden und soll unter anderem auf hypergeometrische Verteilungen ausgedehnt werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. L. Mattner
Kooperation: Prof. Dr. A. M. Kagan, University of Maryland, Prof. Dr. S.V. Nagaev, Sibirische Akademie der Wissenschaften

Wahrscheinlichkeitsungleichungen, insbesondere für Summen unabhängiger Zufallsvariablen

Viele in den verschiedensten Anwendungen vorkommende Zufallsvariablen sind als Summen unabhängiger Zufallsvariablen darstellbar oder durch letztere gut approximierbar. Daher ist ein wichtiges Problem der Wahrscheinlichkeitsrechnung die Beschreibung der Verteilungen von Summen unabhängiger Zufallsvariablen mittels einiger einfacher Funktionale der Verteilungen ihrer Summanden. In Bezug auf Grenzwertsätze, Konvergenzratenbestimmungen und asymptotische Entwicklungen ist dieses Ziel bekanntlich längst erreicht. Schwieriger und nützlicher ist jedoch die Frage nach optimalen expliziten Ungleichungen. Hier wurde eine optimale Version der Hornich-Ungleichung bewiesen. Aktuell wird in Kooperation mit Prof. U. Rösler (Universität Kiel) versucht, derartige Ungleichungen auch für die grössere und in der stochastischen Modellierung viel flexibler einsetzbare Klasse der Submartingaldifferenzen, an Stelle von unabhängigen Zufallsvariablen, aufzustellen.

Bearbeiter: Prof. Dr. L. Mattner
Kooperation: Prof. U. Rösler, Universität Kiel

Numerik kavitierender Strömungen

Das Projekt befasst sich mit der Entwicklung neuartiger Methoden zur numerischen Simulation von Kavitationsprozessen in hydraulischen Rohrleitungen. Ziel ist hierbei neben der Verfahrensent-wicklung auch die Erweiterung des Verständnisses der thermodynamischen Eigenschaften des Fluids innerhalb derartiger Mehrphasengebiete unter der Zuhilfenahme numerischer und experimenteller Methoden.

Bearbeiter: HD Dr. A. Meister
Kooperation: Dipl.-Math. A. Berg, Bosch, Stuttgart
Förderung: Bosch

Asymptotische Methoden für Strömungen kleiner Mach-Zahlen

Ziel der Arbeit war es, asymptotische Methoden auf die kompressiblen Euler-Gleichungen, welche um einen Verbrennungsquellterm ergänzt wurden, anzuwenden und zu verbessern bzw. zu erweitern. Neben numerischen Simulationen wurden durch die Ansätze Resultate über das Verhalten der numerischen Verfahren gefunden.

Bearbeiter: HD Dr. A. Meister, Fil. mag. P. Birken
Förderung: Graduiertenkolleg

Effiziente Lösung restringierter Least-Squares Probleme

In dieser Arbeit wurden restringierte und nichtrestringierte lineare Least-Squares Probleme betrachtet, bei denen die Ausgleichsmatrizen speziell aus dem Anwendungsgebiet der Parameteroptimierung in TSK-Fuzzy-Systemen stammen, die im Kontext der Hochwasserprognose auftreten.

Bearbeiter: HD Dr. A. Meister
Doktorand: O. Weinhold

Mathematische Modellierung: Eine Brücke zwischen Universität und Schule

Auf der Grundlage der mathematischen Modellierung physikalischer Sachverhalte wurde eine gezielte Erweiterung der Schulmathematik unter intensiver Mitwirkung von Studierenden des Lehramtes in Kooperation mit Schülerinnen und Schülern verschiedener Hamburger Gymnasien und deren Lehrer entwickelt.

Bearbeiter: HD Dr. A. Meister

Schnelle Poisson-Löser für nichtäquidistante Gitter

In diesem Projekt wurden Poisson-Löser für nichtäquidistante Gitterpunkte entwickelt. Neue gitterlose Methoden basierend auf der NFFT wurden im R3 benutzt, um die Verfolgung von Elektronenstrahlen in Teilchenbeschleunigern zu simulieren.

Bearbeiter: Dr. D. Potts
Kooperation: Dr. G. Pöplau, Institut für allgemeine Elektrotechnik, Universität Rostock

Wavelet-Darstellungen in der Texturanalyse von Kristallen

In der Texturanalyse von Metallen und Gestein spielt die Bestimmung und Interpretation der statistischen Verteilung von Kristall-Orientierungen eine wichtige Rolle. Mit Textur-Goniometern wird durch Beugung von Röntgenstrahlen eine Orientierungsdichtefunktion gemessen. Daraus lassen sich sogenannte Pol-Dichte-Figuren berechnen, für die es bisher keine automatischen Auswerte-Verfahren gab. Für den Anwender interessant sind jetzt Algorithmen für die adaptive Verfeinerung von Pol-Dichte-Figuren. Dazu wurden Wavelet- und Multiskalen-Techniken herangezogen. Von besonderer Bedeutung ist dabei, die Gesamtzahl der experimentellen Messungen möglichst klein zu belassen, insbesondere geht es um die adaptive Verfeinerung des Datennetzes auf der Kugel in Regionen, wo die Orientierungsdichtefunktion starke Änderungen aufweist.

Bearbeiter: Dr. D. Potts, Prof. Dr. J. Prestin
Kooperation: Cand. math. M. Conrad, Universität Hamburg, Prof. Dr. H. Schaeben, TU Bergakademie Freiberg
Förderung: DFG

Tomographische Bildrekonstruktion mit Hilfe der Fourier-Transformation für nichtäquidistante Daten

Die gefilterte Rückprojektion ist ein Algorithmus, der wohl auf allen kommerziellen Computertomographen implementiert ist, welcher aus den gemessenen Daten (Sinogramm) das Originalbild rekonstruiert. Ziel war die Entwicklung von schnelleren Algorithmen, welche die gleiche Bildqualität wie die gefilterte Rückprojektion liefern. Dazu wurden die kürzlich entwickelten Algorithmen zur schnellen Fourier-Transformation für nichtäquidistante Daten benutzt (NFFT).

Bearbeiter: Dr. D. Potts
Kooperation: Prof. Dr. G. Steidl, Universität Mannheim

Untersuchungen zur Summenzahl von Hypergraphen

Im Zusammenhang mit der Speicherung von Graphen auf Computern werden seit Ende der Achtziger Jahre Strukturen von Summengraphen bzw. Summenzahlen bestimmter Graphenklassen analysiert. Die Verallgemeinerung dieses Konzepts liefert folgende Definition: Ein Hypergraph H ist ein Summenhypergraph, wenn seine Knoten derart mit paarweise verschiedenen positiven ganzen Zahlen markiert werden können, dass eine Teilmenge von Knoten genau dann eine Kante des Hypergraphen ist, wenn die Summe ihrer Markierungen wiederum eine Knotenmarkierung von H ist. Für einen beliebigen Hypergraphen ist die Summenzahl definiert als minimale Anzahl isolierter Knoten, durch deren Hinzufügen der Hypergraph zu einem Summenhypergraphen wird. Es wird untersucht, ob und auf welche Weise sich die bei Graphen gewonnenen Resultate auf Hypergraphen verallgemeinern lassen; dabei ist insbesondere die Bestimmung der Summenzahl für bestimmte Klassen von Hypergraphen von Interesse.

Bearbeiter: PD Dr. H.M. Teichert
Kooperation: PD Dr. M. Sonntag, TU Bergakademie Freiberg

Untersuchung eines Hypergraphenmodells zur Beschreibung der Konkurrenzbeziehungen in Nahrungsnetzen

Im Zusammenhang mit dem Studium von Nahrungsnetzen führte J.E. Cohen 1968 den Konkurrenzgraphen ein; dies war der Ausgangspunkt für bis in die Gegenwart andauernde Forschungsaktivitäten über graphentheoretische Modelle zur Beschreibung von Konkurrenzbeziehungen in Nahrungsnetzen. Der von uns betrachtete Konkurrenzhypergraph verallgemeinert Cohens Konzept und liefert in vielen Fällen eine detailliertere Beschreibung der Konkurrenzbeziehungen als das Graphenmodell. Es wurden Eigenschaften und Modifikationen des neuen Hypergraphenmodells untersucht und dabei insbesondere Verbindungen zu entsprechenden Resultaten für Konkurrenzgraphen diskutiert.

Bearbeiter: PD Dr. H.M. Teichert
Kooperation: PD Dr. M. Sonntag, TU Bergakademie Freiberg

Registrierung von Serienschnitten

Die Registrierung von Serienschnitten findet Anwendung im Human Neuro Scanning Project. Dort wird ein in Paraffin eingegossenes Gehirn in hauchdünne Scheiben zerschnitten, die dann einzeln auf einen Objektträger aufgebracht und eingefärbt werden. Anschließend werden diese Schnitte hochauflösend gescannt. Die beim Hobeln, Aufbringen auf den Träger und Färben entstandenen Deformationen sollen zurückgerechnet werden, um somit eine dreidimensionale Rekonstruktion zu ermöglichen. Die enorme Größe des Datenvolumens (ca. 5000 Schnitte a 10.000x20.000 Pixel) erfordert den Einsatz neuartiger effizienter numerischer Algorithmen unter optimaler Ausnutzung der gegebenen Hardware.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. S. Wirtz, Prof. Dr. B. Fischer, PD Dr. J. Modersitzki
Kooperation: PD Dr. O. Schmitt, Anatomie der Universität Rostock
Förderung: Graduiertenkolleg

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. D'Agostino E, Fischer B, Modersitzki J (2003) Free-form registration using mutual information and curvature regularization, biomedical image registration. Second International Workshop, WBIR 2003, Springer LNCS 2717: 11-20
02. Berg A, Iben U, Meister A (2002) Simulation of cavitation in thermodynamic equilibrium. Proc of the Ninth Int Conf on Hyperbolic Problems, Pasadena: pp 735-744
03. Berg A, Iben U, Meister A (2002) Modeling and numerical simulation of cavitation for compressible liquid flow. Proc der GAMM-Jahrestagung, Augsburg
04. Berg A, Iben U, Meister A (2003) Second order methods for the simulation of pressure waves and cavitation of water. Proc of the Int Conf On Waves, Jyväskylä: pp 535-540
05. Breuss M, Fischer B, Meister A (2002) The numerical simulation of unsteady heat conduction in a premature infant. Int J on Numerical Methods in Fluids 40: 253-261
06. Breuss M, Fischer B, Meister A (2002) An application of a blood flow model, Proceedings of the International Symposium on Algorithms for Approximation IV. Huddersfield, pp 428-436
07. Brewer A, Bavelier D, Dougherty R B, Fischer B, Koch V , Neville H J, Wandell B A (2003) Visual field representations and locations of visual areas V1/2/3 in human visual cortex. Vision 3: 586-598
08. Burchard H, Deleersnijder E, Meister A (2003) A higher-order conservative Patankartype discretization for stiff systems of production-destruction equations. Appl Numer Math 47: 1-30
09. Conrad M, Prestin J (2002) Multiresolution on the sphere, In: Iske A, Quak, E, Floater MS (Eds) Summer School Lecture Notes on "Principles of Multi-

resolution in Geometric Modelling", Munich, August 22-30, 2001 Springer: Heidelberg, pp 165-202
10. Fischer B, Themistoclakis W (2002) Orthogonal polynomial wavelets, Numerical Algorithms 30: 37-58
11. Fischer B, Modersitzki J (2002) Fast diffusion registration Contemporary Mathematics 313, Inverse Problems, Image Analysis, and Medical Imaging, AMS: 117-129
12. Fischer B, Modersitzki J (2002) Fast curvature based registration of MR-mammography images. Springer: Heidelberg, pp 139-143
13. Fischer B, Modersitzki J (2002) Curvature based registration with applications to MR-mammograph. LNCS 2331: 202-206
14. Fischer B, Modersitzki J (2003) Curvature based image registration. J Math Imaging Vis 18: 81-85
15. Fischer B, Modersitzki J(2003) Combining landmark and intensity driven registrations. PAMM: 332-335
16. Fischer B, Modersitzki J (2003) Fast image registration: A variational approach. Proceedings of the International Conference on Numerical Analysis and Computational Mathematics (NACoM). Wiley. Weinheim, pp 69-74
17. Fischer B, Modersitzki J (2003) Combination of automatic non-rigid and landmark based registration: the best of both worlds. Proceedings of SPIE 5032: 1037- 1048
18. Fischer B, Modersitzki J (2003) FLIRT: A flexible image registration toolbox, biomedical image registration. Second International Workshop, WBIR 2003. Springer LNCS 2717: 261-270
19. Fischer B, Modersitzki J (2003) Optimal image registration with a guaranteed one-to-one point match. Bildverarbeitung für die Medizin. Springer: Heidelberg, pp 1-5
20. Grahs T, Meister A, Sonar T (2002) Image processing for numerical approximation of conservation Laws. SIAM J on Sci Comput 23: 1439-1455
21. Keller K, Lauffer H (2003) Symbolic analysis of high-dimensional time series. Int J Bifurcation Chaos 13: 2657-2668
22. Kunis S, Potts D (2003) Fast spherical Fourier algorithms. J Comput Appl Math 161: 75-98
23. Laín Fernández N, Prestin J (2003) Localization of the spherical Gauss-Weierstrass kernel. In: Bojanov B (ed) Constructive Function Theory, Varna 2002. DARBA: Sofia, pp 267-274
24. Meister A, Witzel J (2002) Krylov subspace methods in computational fluid dynamics. Surv Math Ind 10: 231-267
25. Meister A (2003) Asymptotic based preconditioning technique for low Mach number flows. ZAMM 83: 3-25
26. Meister A (2003) Viscous fluid flow at all speeds: analysis and numerical simulation. J Appl Math Physics 1010-1049
27. Potts D, Steidl G (2002) Fourier reconstruction of functions from their non-standard sampled Radon transform. J Fourier Anal Appl 8: 513-533
28. Potts D, Ng MK (2002) Fast iterative methods for sinc systems. SIAM J Matrix Anal Appl 24: 581-598

29. Potts D, Steidl G, Tasche M (2003) Numerical stability of fast trigonometric transforms -a worst case study. J Concrete Appl Math 1: 1-36
30. Potts D (2003) Fast algorithms for discrete polynomial transforms on arbitrary grids. Linear Algebra Appl 366: 353-370
31. Potts D, Steidl G (2003) Fast summation at nonequispaced knots by NFFTs. SIAM J Sci Comput 24: 2013-2037
32. Prestin J, Quak E, Selig K, Rauhut H (2003) On the connection of uncertainty principles for functions on the circle and on the real line. J Fourier Anal Appl 9: 387-409

33. Schmitt O, Wree A, Dümbgen L, Modersitzki J, Hömke L, Heldmann S, Bock S, Heide J W, Kömpf D (2003) Spatical location of the human frontal eye field. Ann Anat 185: 320-321

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Böhme M, Potts D (2003) A fast algorithm for spherical filtering on arbitrary grids, Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, Bericht A-03-11
02. Dümbgen L, Freitag S, Jongbloed G (2002) Consistency of concave regression with an application to current-status data. Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, Bericht A-02-12
03. Dümbgen L, Freitag S, Jongbloed G (2003) Estimating a unimodal distribution from interval-censored data. Schriftenreihe der Institute für Informatik/ Mathematik, Bericht A-03-13
04. Fenn M, Potts D (2002) Fast summation based on fast trigonometric transforms at nonequispaced nodes. Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, Bericht A-02-22
05. Fischer B, Modersitzki J (2002) A unified approach to fast image registration and a new curvature based registration technique. Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, Bericht A-02-07
06. Kalwat N, Prestin J (2002) Shift-invariant spaces on the torus. Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, Bericht A-02-24
07. Laín Fernández N (2002) Localized polynomial bases on the sphere. Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, Bericht A-02-25
08. Laín Fernández N (2002) Polynomial bases on the sphere. Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, Bericht A-02-14
09. Meister A, Struckmeier J (2002) Hyperbolic Partial Differential Equations: Theory, Numerics and Applications. Vieweg: Wiesbaden
10. Modersitzki J (2003) Numerical Methods for Image Registration. Oxford University Press
11. Nieslony A, Potts D, Steidl G (2002) Rapid evaluation of radial functions by fast Fourier transforms at nonequispaced knots. Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, Bericht A-02-11

12. Oehsen von M (2002) Inauguraldissertation: Multiscale Methods for Variational Image Denoising. Logos-Verlag: Berlin, pp 1-176
13. Sonntag M, Teichert HM (2002) Competition hypergraphs. Schriftenreihe der Institute für Informatik/Mathematik, Bericht A-02-21

Im Berichtszeitraum:
140 Referate oder Vorträge, 4 Poster

2.10 Institut für Medizinische Informatik (IMI)

Direktor:

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Dr. med. habil. S. J. Pöppl

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Beck, Florian, Dipl.-Inf. (Projekt „medin" / BMBF)
Ehrhardt, Jan, Dipl.-Inform.
Günther, Timm, Dipl.-Inf. (Projekt VIRTOPS)
Handels, Heinz, PD Dr. rer. nat. habil. (bis 30.09.2003)
Illig, Helge, Dipl.-Inf.
Ingenerf, Josef, Dr. rer. nat.
Katalinic, Gabriele, Dr. rer. biol. hum.
Linder, Roland, Dr. med.
Reinecke, Christoph, Dipl.-Inform.
Sagbas, Engin, Dipl.-Inf. (Projekt “medin” / BMBF)
Schmidt, Heike, Dipl.-Inf. (Projekt “medin” / BMBF)
Seik, Bettina, Dipl.-Inform.
Wrage, Jan-Heinrich, Dipl.-Inform. Dr. med.

Gesamtdarstellung-Leistungsbericht

Zusammenfassende Darstellung der Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte des Institutes decken ein breites Spektrum aus dem Fachgebiet der Medizinischen Informatik ab. Die klassischen Gebiete „Medizinische Dokumentation" „Krankenhausinformationssysteme" sowie „Medizinische Signal- und Bildverarbeitung" werden ergänzt durch die „Telemedizin", „Medizinische Entscheidungsunterstützung" sowie „Lern- und Lehrsysteme".

Lehre

Vorlesungen • Seminare • Praktika im Studiengang Informatik

• Grundlagen der Medizinischen Informatik (2 SWS) • Grundlagen medizinischer Bild- und Signalanalyse I: Digitale Signalverarbeitung (2 SWS) • Grundlagen medizinischer Bild- und Signalanalyse II: Digitale Bildverarbeitung und Mustererkennung (2 SWS) • Krankenhausorganisation und Krankenhausbetriebslehre (1 SWS) • Medizinische Informatik I (1 SWS) • Medizinische Informatik II (1 SWS) • Hauptseminar Medizinische Bildverarbeitung und Mustererkennung (2 SWS) • Praktikum Bildverarbeitung (6 SWS) • Betriebs- und Kommunikationssysteme (WS 02/03) (2 SWS)

Vorlesungen im Studiengang Humanmedizin

- Ökologischer Kurs, Teil V Medizinische Informatik (2 SWS) (bis WS 2002/03)
  Ab WS 2003/04: Vorlesung „Medizinische Informatik" im Querschnittsbereich „Epidemiologie, Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik"

- Personalcomputerkurs für Mediziner (2 SWS) (bis SS 2003)
  Ab WS 2003/04 Praktikum zur Vorlesung „Medizinische Informatik" im Querschnittsbereich „Epidemiologie, Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik"

Fernstudium Medizinische Informatik der Fernuniversität in Hagen

• Grundlagen der Medizinischen Informatik • Informatik im Gesundheitswesen • Medizinische Bild- und Signalverarbeitung • Gesundheitstelematik • Für alle Studierenden: Anleitung zu wissenschaftlicher Arbeit und wissenschaftliches Kolloquium

Herausgebertätigkeit

• Meiler M, Saupe D, Kruggel F, Handels H, Lehmann T (Hrsg) (2002) Bildverarbeitung für die Medizin 2002, Informatik aktuell. Springer: Berlin

• Wittenberg T, Hastreiter P, Hoppe U, Handels H, Horsch A, Meinzer HP (Hrsg) (2003) Bildverarbeitung für die Medizin 2003, Informatik aktuell, Springer: Berlin

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen Mitgliedschaften • Preise

PD Dr. rer. nat. Heinz Handels wurde zum 01.10.2003 auf die C4-Professur Medizinische Informatik an die Universität Hamburg-Eppendorf berufen.

Dr. rer. nat. Josef Ingenerf wurde am 28.08.2003 auf die C3-Professur Medizinische Informatik an die Fachhochschule Bonn-Rhein-Sieg berufen. Herr Ingenerf hat diesen Ruf abgelehnt.

Prof. Pöppl
• Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (2002 und 2003) • Gutachter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (2002) • Mitglied der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Mustererkennung (DAGM 2002). Seit 2003 Ehrenmitglied dieser Gesellschaft • Mitglied der Arbeitsgruppe Bildverarbeitung für die Medizin (BVM 2002). Seit 2003 Ehrenmitglied dieser Arbeitsgruppe • Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Firma Intercomponentware, Heidelberg (2002 und 2003) • Mitglied des Beirats der FernUniversität in Hagen für das Fernstudienprojekt Nebenfach Medizinische Informatik (2002 und 2003) • Mitglied des Beirats der FernUniversität in Hagen für das BMBF-Fernstudienprojekt Multimediales Fernstudium Medizinische Informatik (2002 und 2003)

PD Dr. Handels
• Gutachter für das ISPRS Journal of Photogrammetry & Remote Sensing seit 2002 • Mitglied im Programmkomitee der 7. Arbeitstagung TELEMED 2002, Berlin 2002 • Mitglied im Programmkomitee des Workshops Bildverarbeitung für die Medizin 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003 und 2004 der mit Unterstützung der GI, GMDS, DAGM und IEEE-EMB durchgeführt wird • Mitglied des Programmkomitees der 1. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie, CURAC 2002, Leipzig 2002 • Gutachter für das IMIA Yearbook of Medical Informatics 2002 • Gutachter für die Medical Informatics Europe Conference, St. Malo 2003 • Mitglied des Editorial Boards des Journals Methods of Information in Medicine seit 2003 • Gutachter für das IMIA Yearbook of Medical Informatics 2003 • Mitglied im Programmkomitee der 8. Nationalen Arbeitstagung TELEMED 2003, Berlin 2003 • Mitorganisation des Workshops Bildverarbeitung für die Medizin 2002, Universität Leipzig und MPI für neuropsychologische Forschung, Leipzig 10.-12.3.2002 • Mitorganisation des Workshops Bildverarbeitung für die Medizin 2003, Universität Erlangen, Erlangen 9.-11.3.2003.

Dr. Ingenerf
• Stellv. Leiter der Arbeitsgruppe Medizinische Dokumentation und Klassifikation der GMDS (Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie) • Stellv. Obmann der Fachgruppe Terminologie des Fachbereiches G Medizinische Informatik im DIN-Normenausschuss Medizin (NAMed)

Dr. Wrage
• Mitglied in der Arbeitsgruppe cbt Computerunterstützte Lehr- und Lernsysteme in der Medizin der GMDS, Deutsche Gesellschaft für Medizinischen Informatik, Biometrie und Epidemiologie • Mitglied in der Arbeitsgruppe E-Learning der GI Gesellschaft für Informatik

• Auszeichnung mit dem 3. BVM-Preis 2002 in der Kategorie 'Beste wissenschaftliche Arbeit' für den Beitrag "Bildgestützte Telediagnostik und 3D-Teleimaging in Java", Leipzig, 12.3.2002 • Auszeichnung mit dem BVM-Preis 2003 für die beste wissenschaftliche Arbeit für den Beitrag "Analyse kleiner pigmentierter Hautläsionen für die Melanomfrüherkennung", Erlangen, 11.3.2003

Forschungsschwerpunkte

Informationssysteme im Gesundheitswesen

Vor dem Hintergrund der Fusion der Lübecker und Kieler Universitätskliniken zum UK S-H wurde im Berichtszeitraum die Brückenfunktion des Instituts für Medizinische Informatik zwischen Technisch-Naturwissenschaftlicher und Medizinischer Fakultät eingestellt. Das operative Rechenzentrum wurde im Oktober 2002 übergeben und unter die Aufsicht des Klinikumsvorstandes gestellt.

Zusätzlich wurde im Mai 2003 die bis dahin konfigurierte und vollständig ausgetestete 16-Prozessor-Anlage mit lauffähigem KKS ebenfalls an das Klinikum

abgegeben. Darüberhinaus wurde die Übergabe der bis dahin vom Institut verantworteten Aufgaben inklusive der entwickelten Verfahren zur Administration der Klinikdatenbanken und der verteilten Anwendungssysteme vollzogen. Aufgrund des nicht mehr vorhandenen Zugangs zu den Anwendungssystemen sind bis dahin durchgeführte Entwicklungsarbeiten zur Unterstützung konkreter klinischer Problemstellungen nun nicht mehr möglich. Gleichwohl wurden und werden im Zusammenhang mit dem Lübecker Krankenhauskommunikationssystem weiterhin folgende Aufgabenstellungen im strategischen aber auch operativen Bereich bearbeitet:
• Erprobung neuer Netzwerk-Technologien sowie Entwicklung von Werkzeugen für Administration und Monitoring unter besonderer Beachtung eines Quality of Service • Portierung und Performancemessungen eines KKS-Systems mit besonderer Beachtung der für die einzelnen Module erforderlichen Datenbankzugriffe • Bereitstellung flexibler Auswertungsfunktionen von Patientendaten im Zusammenhang mit wissenschaftlichen Funktionen • Integration von Anwendungssystemen, u.a. im Kontext des UNHS-Projektes (Universelles Neugeborenen-Hörscreening), inkl. einer HL7-Kopplung an das KIS-System • Entwicklung und Erprobung eines mobilen Dokumentationswerkzeugs für standardisierte Prozessabläufe im Notfallbereich.

Gesundheitsökonomie

Mit der Entscheidung zur Einführung des pauschalierten Entgeltsystems „G-DRGs" (German refined Diagnosis related Groups) für die stationäre Krankenversorgung in Deutschland stehen die Krankenhäuser vor einer Reihe von Herausforderungen. Zunächst können nur mit einer ausreichenden Dokumentationsqualität – insbesondere der Kodierung von Diagnosen und Prozeduren – die Erlöse eines Krankenhauses sichergestellt werden. Zu diesem Thema wurden und werden eine Reihe von Projekten des Institutes ausgeführt, u.a. die Entwicklung von Berichts- und Analysewerkzeugen zur Kodierqualität. Im Berichtszeitraum wurde darauf aufgesetzt ein zweites DRG-relevantes Thema bearbeitet, nämlich das einer kompetenten und korrekten Ausführung einer Fallkostenkalkulation. Basierend auf einem Kalkulationsschema (siehe zuständiges InEK-Institut) wurden in Kooperation mit den Kollegen/Kolleginnen des medizinischen Controllings die dazu notwendigen Software-Werkzeuge konzipiert und entwickelt. Die für eine solche Kalkulation erforderlichen Leistungsdaten werden ausgehend von der Kostenarten- und -stellenrechnung im SAP-Verwaltungssystem über zahlreiche „Integratoren" aus verschiedensten weiteren Anwendungsystemen (Leistungsdaten-Lieferanten wie die Radiologie) „importiert". Die berechneten Kalkulationsergebnisse werden in weiteren Berichts- und Analysewerkzeugen für verschiedenste Zwecke in der Routine verwendet. Zunächst handelt es sich gemäß dem obigen Kalkulationsschema um generierte „Kostenmodule", die primär von Controllern interpretiert und verwendet werden. Ein adäquates Werkzeug für die eigentlichen Leistungserbringer in der Klinik, d.h. die Ärzteschaft und den Pflegedienst, fehlt bislang. Alternativ zur Kostenbetrachtung wurde auf der Basis des verfügbaren umfangreichen Datenkörpers eine Anwendung entwickelt, mit der die „hinter" den Behandlungsabläufen sich verbergenden Prozesse über die Zeit inklu-

sive der Leistungsinanspruchnahme visualisiert und analysiert werden können. Für eine DRG-orientierte Selektion von Fällen sowie von auffälligen Einzelfällen kann jede Fachabteilung „ihre" IST-Abläufe studieren. Verfügbare Merkmale wie Alter, Geschlecht, Verweildauer, OP-Datum, Ärzte- und Pflegezeiten sowie getätigte diagnostische und therapeutische Maßnahmen (z.B. Labor, Radiologie, Kardiologie) können betrachet und gegenübergestellt werden. Damit ist eine Voraussetzung für die Definition von SOLL-Prozessen (sogenannte klinische Pfade) geschaffen worden.

Medizinische Entscheidungsunterstützung

Zur Unterstützung ärztlicher Entscheidungen, insbesondere in den Bereichen „Diagnostik" und „Therapie", zählen im allgemeinen Sinne auch die anderen Forschungsschwerpunkte, etwa eine adäquate Bereitstellung von Patientendaten unter 1., von ökonomisch orientierten Werkzeugen unter 2., sowie der verschiedenen Verfahren der Bild- und Signalverarbeitung unter 4. Im engeren Sinne geht es hier um die Bereitstellung von medizinischem Wissen. Hier sollte man wiederum unterscheiden zwischen wissensbasierten Systemen und Fachinformationssystemen. Erstere repräsentieren für eine spezielle Domäne das Wissen explizit unter Nutzung verschiedenster Wissensrepräsentationsmethoden (z.B. Regeln, semantische Netzwerke, neuronale Netze). Implementierte Schlussfolgerungsalgorithmen interpretieren dabei „aktiv" vorhandene Patientendaten und generieren Entscheidungsvorschläge. Dagegen wird in Fachinformationssystemen das medizinische Wissen primär textuell repräsentiert und ist patientenunabhängig. In diesem Fall ist eine möglichst intelligente Recherche relevanter Dokumente bzw. Teildokumente für eine gegebene Problemstellung erforderlich (z.B. MEDLINE-Literaturdatenbank, Leitlinien, Arzneimitteldatenbanken). Der Zugriff auf Patientendaten am klinischen Arbeitsplatz dient dabei ausschließlich als (terminologischer) Ausgangspunkt für eine Recherche, deren Ergebnis eine möglichst gezielte Information zum Behandlungskontext darstellt.

Im Bereich der wissensbasierten Systeme wurden im Berichtszeitraum die bereits entwickelten Methoden aus dem Bereich der selbstlernenden neuronalen Netze weiter ausgebaut und verfeinert. Für zahlreiche Klassifikationsaufgaben im klinischen Umfeld konnten diese Verfahren angewandt und erprobt werden.

Im Bereich „Fachinformationssysteme" wurde aufgesetzt auf eine frühere ICD-10-basierte Kopplung einer MEDLINE-Recherche, d.h. eine automatisierte Konvertierung des am klinischen Arbeitsplatz verfügbaren ICD-10-Kodes auf einen in MEDLINE verwendeten MeSH-Kode unter Verwendung der sogenannten UMLS-Metaterminologie (Unified Medical Language System, siehe www.nlm.nih.gov) und einer darauf basierenden automatisierten Generierung einer webbasierten Anfrage an das MEDLINE-Recherchesystem „pubmed.org". In einem neuen Projekt wurden die mittlerweile im KKS-Routinesystem verfügbaren SNOMED-Kodes extrahiert (siehe letzter Forschungsbericht), um im Vergleich zu den ICD-10-Kodes eine effektivere Konvertierung zum MeSH-Thesaurus zu erzielen. Gleichzeitig erlaubt dieser Ansatz erheblich mehr Möglichkeiten zur Recherche von Patientendaten, als das bisher im KKS-System möglich ist. Eine Nutzung des entsprechenden JAVA-basierten Systems „SNO-WeP", insbeson-

dere für wissenschaftliche Auswertungen der KKS-Daten im UK S-H Campus Lübeck, hängt von der unter 1. erwähnten Zusammenarbeit zwischen Klinikum und Universität ab.

Medizinische Bildverarbeitung, Visualisierung und Mustererkennung

Die Forschungsarbeiten im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung, Visualisierung und Mustererkennung dienen der Entwicklung von Methoden und Systemen für die computergestützte Diagnostik und Operationsplanung, die in Zusammenarbeit mit Ärzten des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, erarbeitet werden. Den methodischen Aufgabenschwerpunkt bildet die Entwicklung von Verfahren zur 3D-Bildanalyse und ihre Verknüpfung mit Methoden der Registrierung, Mustererkennung und Visualisierung, die für die Entwicklung diagnoseunterstützender Bildanalysesysteme und Operationsplanungssysteme von zentraler Bedeutung sind. Der Einsatz von Registrierungsalgorithmen ermöglicht die kombinierte Visualisierung multimodaler Bildinformationen (CT, MR etc.). Neue Ansätze zur Datenanalyse und Bildinterpretation wie neuronale Netze, genetische Algorithmen oder fraktale Bildanalyseverfahren sowie die Verwendung von Atlanten für die automatische Bilderkennung werden anhand medizinischer Problemstellungen untersucht und weiterentwickelt. Mit CYPRIS wurde weiterhin ein Telemedizinsystem entwickelt, mit dem medizinische Bilddaten eingelesen, angezeigt, bearbeitet, verschlüsselt über ein Netzwerk verschickt und in kooperativen Sitzungen synchron analysiert werden können.

Content-Management für multimediales, interaktives Lernen

Für das Nebenfach „Medizinische Informatik" im Diplom-Studiengang „Informatik" an der FernUniversität in Hagen wurden über 20 umfangreiche Kurse verfasst. Diese werden bereits konventionell durch Bereitstellung der Dokumente verbunden mit einem online durchgeführten Übungsbetrieb angeboten. Im Rahmen eines nachfolgenden Projektes „medin" werden diese Kurse multimedial aufbereitet, um den Vorlesungsbetrieb auch web-basiert in Ergänzung zu den Printmaterialien durchzuführen. Dazu werden die Kurse basierend auf einer zentralen DTD in ein XML-Format überführt, um daraus wiederum sowohl konventionelle Print-Produkte als auch Web-Präsentationen anbieten zu können. Aufgrund des Umfangs der Kursinhalte, deren Heterogenität hinsichtlich Layout und Inhalt sowie der Änderungsdynamik ist eine durchdachte und konsistente Definition der Metastrukturen sowie ein Content-Management der Inhalte erforderlich. Dazu gehört eine Bibliothek verschiedenster Formattransformationen von Doku menttypen (z.B. TeX, Winword, PDF, HTML), Formeln (z.B. MathType) und andere Medien sowie ein Versionsmanagement. Die Hauptmotivation hinter einem solchen Content-Managementsystem ist die Sicherstellung des laufenden Routine-Lehrbetriebs (hier in der FernUniversität in Hagen).

Weiterhin werden zu den Online-Kurstexten geeignete Lehrinhalte des Stoffgebietes „Medizinische Informatik" fachdidaktisch und medientechnisch anspruchsvoll durch verschiedene interaktive Lehrprogramme aufbereitet. In diesem Bereich sind vor allem FLASH-basierte Lehrmodule für den Bereich der

„Informationssysteme im Gesundheitswesen" sowie das JAVA-basierte Labor „JAMIP" für die Bildverarbeitung zu nennen. Schliesslich erlaubt die oben genannte medin-DTD eine XML-basierte explizite Vernetzung der Kurse untereinander sowie eine Indexierung unter Verwendung des MeSH-Thesaurus. Das wiederum ermöglicht dem Lehrenden eine qualitative Recherche im Online-Kursmaterial sowie ein Navigieren entlang der explizit definierten „Kanten" oder der implizit über die MeSH-Kodes „berechneten Kanten" zwischen den Kurseinheiten.

Einzelprojekte

Informationssysteme im Gesundheitswesen

• Neues 10 Gbit/s Netzwerk der Universität zu Lübeck

Im Rahmen der Installation eines neuen Teilnetzes im Neubau Informatik ist ein Accounting über sFlow nach RFC3176 möglich. sFlow liefert detailliertere Informationen als herkömmliche Managementprotokolle. Durch den Einsatz von ASICs (application-specific integrated circuit) werden die Informationen außerdem ohne Performanceverlust gewonnen. Untersucht wird, wie mit sFlow das Sicherheitsmanagement durch Fehler- und Angriffserkennung erhöht werden kann. Diese neu gewonnenen Informationen fließen in das am Institut für Medizinische Informatik implementierte Framework zum Einsatz von dynamischen QoS (quality of service) mit Echtzeitüberwachung ein.

Bearbeiter:	Dipl.-Inform. C. S. Reinecke
Nichtwiss. Mitarbeiter:	Dipl.-Ing. H. Süfke
Wissenschaftl. Hilfskräfte:	Cand.-Inf. S. Schmaler, Cand.-Inf. D. Zach

• Portierung eines KKS und Performance-Analysen auf Multiprozessorsysteme

Am Beispiel des im Institut für Medizinische Informatik mit entwickelten KKS-Systems wird die Portierung auf Multiprozessorsysteme untersucht. Anhand von Wisconsin- und diversen TPC-Benchmarks wird eine Optimierung der verwendeten Ingres II Datenbank angestrebt. Besonders wurde auf die spezielle ccNUMA-Architektur der Compaq GS160 Rücksicht genommen und die damit einhergehende Konfiguration des TruAvailability Clusters für den Einsatz im Klinikum erarbeitet. Darüber hinaus ist das Verhalten und Tuning der Applikation und der Datenbank auf dem neuen Hochleistungsparallelrechner SF15k der Firma SUN Ziel weiterer Untersuchungen.

Bearbeiter:	Dipl.-Inf. H. Illig, Dr. G. Katalinic
Studien-arbeiter:	Cand.-Inf. S. Hädel
Diplomand:	Cand.-Inf. M. Runge
Nichtwiss. Mitarbeiter:	Dipl.-Ing. F. Garnath

Wissenschaftl.
Hilfskraft: Cand.-B.sc. S. Schwalbach

• Recherche von in der KKS-Datenbank gespeicherten Patientendaten

Seit 12/1994 werden Patientenstammdaten, aber auch Diagnosen, Prozeduren, Entlassungsarten u.v.a.m. elektronisch in der Datenbank des Krankenhauskommunikationssystems (KKS) gespeichert. Nahezu alle Kliniken des UKSH Campus Lübeck haben das IMI in den letzten Jahren mit entsprechenden Datenbankrecherchen beauftragt, pro Monat waren dies 3 bis 4 Anfragen. Seit Mitte 2003 ist dem IMI eine Fortführung dieser personenspezifischen Forschung seitens des UKSH untersagt worden, so dass dieser Service eingestellt werden musste.

Bearbeiter: Dr. R. Linder

• Universelles Neugeborenen Hörscreening (UNHS) in Schleswig-Holstein

Für die jährlich ca. 27.000 Neugeborenen in Schleswig-Holstein wird ein Screening-Programm implementiert, um angeborene Hörstörungen frühzeitig zu entdecken und einer Therapie zuzuführen. Im Unterschied zu vergleichbaren Programmen zeichnet sich das Lübecker Vorhaben durch eine multidisziplinäre Herangehensweise aus, welche neben der Pädaudiologie, HNO-Heilkunde, Frauenheilkunde und Geburtshilfe sowie Pädiatrie auch die hiesige Medizinische Informatik und Sozialmedizin einbezieht. Eine Qualitätssicherung wird durch die Kassenärztliche Vereinigung, die Deutsche Krankenhausgesellschaft und das Gesundheitsamt Lübeck unterstützt. Mit der Einwilligung der Eltern werden personenidentifizierende Daten und Befunde per Post oder in verschlüsselter Form auf Datenträger, als Email-Anhang oder via Internet (http upload) an die zentrale Meldestelle in Lübeck übersandt. Nach einem FTP-Transfer zu einem zugriffsgeschützten und ausfallsicheren Server werden die Daten entschlüsselt und in eine passwortgeschützte Datenbank eingelesen. Für die Datenerhebung, -übermittlung, und –nachverfolgung (Tracking) sowie epidemiologische Auswertungen und das Qualitätsmanagement wurde und wird entsprechende Software entwickelt.

Bearbeiter: Dr. R. Linder, Dipl.-Inform. B. Seik
Kooperation: Prof. Dr. R. Schönweiler, Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie, PD Dr. U. Thyen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dr. A. Katalinic, Institut für Sozialmedizin, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: Friedrich Bluhme Stiftung, Else Jebsen-Stiftung

• Integration der UNHS-Datenerfassung ins Lübecker KKS

Im Zusammenhang mit dem vorbeschriebenen universellen Neugeborenen Hörscreening (UNHS) sind u.a. im Kinderzimmer der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe des UKSH Campus Lübeck personenidentifizierende Daten zu erfassen, welche im Krankenhauskommunikationssystem (KKS) großteils bereits

verfügbar sind. Zur Vermeidung von Doppelerfassungen wird eine entsprechende HL7-Kopplung entwickelt und implementiert.

Bearbeiter: Dr. R. Linder, Dipl. Inform. B. Seik, Dr. J. Ingenerf
Studien-
arbeiterin: Cand.-Inf. K. Knof

• Mobile Notfallprozessplan-Dokumentation

Dieses Projekt befasst sich mit der mobilen Dokumentation standardisierter Prozessabläufe in der Interdisziplinären Notaufnahme (INA) des UK-SH, Campus Lübeck, mit Hilfe von PDAs und eines serverseitigen Systems. Im Zusammenhang mit den dort eingeführten Notfallprozessplänen (NOPs) wurde das vorhandene papiergestützte Dokumentationssystem in ein mobiles IT-gestütztes Dokumentationssystem überführt. So können die Statusinformationen der geplanten Aktivitäten sowie die erbrachten Leistungen mit einer synchronisierten PDA- / Server-Anwendung erfasst werden. Mittels eines XML-Dokuments, das zur Generierung der GUI verwendet wird, erfolgt die Beschreibung der Dokumentationsbögen. Es ist vorgesehen, das System zur Übernahme der Patienten- Aufnahmedaten mittels HL7 an das KKS anzubinden und so zu erweitern, dass allgemeine klinische Pfade spezifiziert und dokumentiert werden können.

Bearbeiter: Dr. J. Ingenerf
Studien-
arbeiter: Cand.-Inf. S. Schlichting
Kooperation: D. Meier, M. Burow , Interdisziplinäre Notaufnahme

Gesundheitsökonomie

• DRG-orientierte Fallkalkulation für das UKSH, Campus Lübeck

Basierend auf einem national vereinbarten Kalkulationsschema wurden in Kooperation mit dem Medizin-Controlling Softwarewerkzeuge zur DRG-orientierten Fallkalkulation entwickelt (Kostenträgerrechnung). Neben der algorithmischen Komplexität besteht das Hauptproblem darin, dass die erforderlichen Ausgangsdaten aus verteilten Anwendungssystemen mit heterogenen Datenstrukturen zu integrieren sind. Die inhaltliche Korrektheit und Plausibilität der Daten sowie der Umrechnungsfaktoren der Leistungen auf einen Behandlungsfall bzw. einer DRG-Fallgruppe wurde in zahlreichen Sitzungen mit dem Medizin-Controlling geprüft und angepasst. Darauf basierend wurden ein komplexes Berichtswesen sowie Analysewerkzeuge entwickelt, die in der Routine eingesetzt und fortentwickelt werden.

Bearbeiter: Dipl.-Inform. B. Seik, Dr. J. Ingenerf
Kooperation: Medizinisches Controlling des UKSH, Campus Lübeck, R. Schreiber, A.-K. Heinemeier

• Generische Visualisierung kalkulierter Patientenfalldaten

Ausgangspunkt für das entwickelte Softwaresystem „VIKAP" ist die im oben beschriebenen Kalkulationsprojekt entstandene Datenbank mit anonymisierten Patientendaten stationärer Kliniksaufenthalte. Alternativ zu einer aggregierten Betrachtung von Kosten für den Controller werden für den klinischen Anwender die hinter den Kosten sich verbergenden, DRG-orientierten Behandlungsprozesse visualisiert. Entlang einer Zeitachse werden die wesentlichen Ereignisse, die in Anspruch genommenen Einzelleistungen und Personalzeiten sowie die wichtigsten Merkmale ergonomisch anspruchsvoll dargestellt. Diese Angaben werden für definierbare Populationen statistisch ermittelt und kumuliert dargestellt. Einer solchen Gruppe lassen sich dann interessierende Einzelfälle etwa mit einer auffällig hohen Verweildauer gegenüberstellen.

Bearbeiter: Dipl.-Inform. B. Seik, Dr. J. Ingenerf
Diplomand: Cand-inform. F. Gerdsen
Kooperation: Medizinisches Controlling UKSH, Campus Lübeck, R. Schreiber, A.-K. Heinemeier

Medizinische Entscheidungsunterstützung

• Entscheidungsunterstützung für effizientes Antisense-Targeting

Eine der Hauptaufgaben bei der Entwicklung von Antisense-Wirkstoffen für die molekulare Medizin besteht darin, durch den Einsatz computergestützter Analysen von RNA-Targets lokale Sekundärstrukturmotive zu identifizieren, die für den Angriff von Antisense-Molekülen zugänglich sind. Um die entsprechenden Antisense-Oligonukleotide (asON) schnell und automatisch zu identifizieren, sollen selbstlernende neuronale Netzwerke eingesetzt und evaluiert werden.

Bearbeiter: Dr. R. Linder
Kooperation: Prof. Dr. G. Sczakiel, Dr. R. Kretschmer-Kazemi Far, Dr. J. Warnecke, M. Schütt, Institut für Molekulare Medizin, UKSH, Campus Lübeck

• Analyse von Microarrays mittels künstlicher neuronaler Netzwerke

Microarrays sind Glasträger, auf denen kurze DNA-Sequenzen punktgenau aufgebracht sind. Sie dienen zur Erfassung des mRNA Gehalts einer Zelle und liefern pro Messung bis zu 30.000 Einzelinformationen. Die am IMI entwickelte prototypische Software ACMD (Approximation und Klassifikation Medizinischer Daten) wird auf ihre Eignung insbesondere für Microarray-basierte Mehrklassenprobleme hin untersucht.
Bearbeiter: Dr. R. Linder
Kooperation: Dr. M. Wagner, Institut für Pathologie der Universitätskliniken des Saarlandes

• Klassifikation von Signalen einer elektronischen Nase

Im Rahmen von Machbarkeitsstudien wird evaluiert, ob sich anhand der Ausatemluft von Probanden auf Krankheiten wie den Typ 2 Diabetes oder eine chronische Nasennebenhöhlenentzündung schließen lässt. Dazu wird die Ausatemluft über ein Array aus Halbleitergassensoren (elektronische Nase) geleitet. Die resultierenden Veränderungen des elektrischen Widerstands der Sensoren werden anschließend genutzt, um ein künstliches neuronales Netz zu spezifizieren / zu testen.

Bearbeiter: Dr. R. Linder
Kooperation: Prof. Dr. E. I. Mohamed, Abteilung für Humanphysiologie der Universität Tor Vergata, Rom

• SNOMED-basierte Recherche von Patientendaten und medizinischem Wissen

Aufgrund einer im letzten Berichtszeitraum vorgestellten adäquaten Integration der Kodiersoftware „ID DIACOS" im Lübecker Krankenhauskommunikationssystem (KKS) stehen seit ca. zwei Jahren mit jeder DIACOS-Kodierung alternativ zur ICD-10- und OPS-301-Kodierung auch differenziertere SNOMED-Kodes in der Patientendatenbank zur Verfügung. In diesem Projekt wurde basierend auf einer MySQL-Datenbank mit anonymisierten Beispielsfällen eine JAVA-Applikation entwickelt, die das Navigieren in allen drei Terminologien in der Art erlaubt, dass interessierende Anfragen inklusive einer booleschen Verknüpfung generiert werden können. Außerdem wurden JAVA-RMI-Methoden für Softwaredienste der UMLS (Unified Medical Language System)-API der NML (National Library of Medicine, USA) implementiert, mit denen SNOMED-Kodes in solche MeSH-Codes (Medical Subject Headings) abgebildet werden, die für terminologiegestützte Recherchen in der MEDLINE-Literaturdatenbank bzw. der Cochrane-Datenbank benötigt und entsprechend in Web-basierte Anfragen umgesetzt werden.

Bearbeiter: Dr. J. Ingenerf
Diplomand: Cand-Inf. O. Nee
Kooperation: ID GmbH, Berlin

Medizinische Bildverarbeitung, Visualisierung und Mustererkennung

• Virtuelle Konstruktion von Beckenteilersatzprothesen

Ziel dieses vom Land Schleswig-Holstein geförderten Drittmittelprojektes ist die Entwicklung einer Softwareplattform für die computergestützte, dreidimensionale Konstruktion anatomisch angepasster Beckenteilersatzprothesen. Die virtuelle Konstruktionsumgebung soll die Anfertigung von kostenintensiven Hartschaummodellen, welche bisher zur Prothesenkonstruktion verwendet werden, unnötig machen. Die verschiedenen Phasen der Prothesenkonstruktion werden mit Hilfe

speziell adaptierter Methoden aus den Bereichen Virtuelle Realität und Medizinische 3D- Bildverarbeitung unterstützt.

Bearbeiter: Dipl.-Inform. T. B. Günther, Dipl.-Inform. J. Ehrhardt, Prof. Dr. H. Handels, (jetzt UKE Hamburg)
Kooperation: Fa. ESKA Implants, Lübeck, Klinik für Orthopädie, UKSH, Campus Lübeck, Technikzentrum Lübeck

• Atlasbasierte Erkennung anatomischer Strukturen und Landmarken der Hüfte

Es wird ein digitaler anatomischer Atlas der menschlichen Hüfte für die Unterstützung der orthopädischen Operationsplanung erstellt und Methoden zur automatischen Übertragung der Atlasinformationen auf individuelle Patientendatensätze entwickelt. Ziel dieser Verfahren ist es, anhand der Atlasinformationen automatisch relevante anatomische Strukturen und Landmarken in Patientendatensätzen zu segmentieren und somit die Interaktion bei der Vorverarbeitung von Bilddaten für die virtuelle 3D-Operationsplanung wesentlich zu reduzieren.

Bearbeiter: Dipl.-Inform. J. Ehrhardt, Prof. Dr. H. Handels (jetzt UKE Hamburg)
Kooperation: Prof. Dr. W. Plötz, Klinik für Orthopädie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München

• Automatische Berechnung orthopädischer Kenngrößen der Hüfte

Es wird ein Softwaresystem zur automatischen Berechnung und Visualisierung orthopädischer Maßzahlen der Hüfte entwickelt. Grundlage dieser Berechnung sind virtuelle 3D-Modelle der Knochenstrukturen, welche aus CT-Bildfolgen gewonnen werden. Dadurch wird die korrekte Erfassung der dreidimensionalen Lagebeziehungen ermöglicht, und auf Projektionsfehlern beruhende Ungenauigkeiten werden vermieden. Zusätzlich können neue dreidimensionale Maßzahlen berechnet werden.

Bearbeiter: Dipl.-Inform. J. Ehrhardt, Prof. Dr. H. Handels (UKE Hamburg)
Kooperation: Prof. Dr. W. Plötz, Klinik für Orthopädie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, München
Studienarbeiter: Cand.-Inf. T. Hahn, Cand.-Inf. O. Schmidt, Cand.-Inf. M. Busse
Förderung: BMBF-Projekt „Multimediales Fernstudium, Medizinisch Informatik" (medin)

• Projekt CYPRIS

CYPRIS ist ein Telemedizinsystem, mit dem medizinische Bilddaten eingelesen, angezeigt, bearbeitet, verschlüsselt über ein Netzwerk verschickt und in kooperativen Sitzungen synchron analysiert werden können. Unter Nutzung kryptogra-

phischer Verfahren für die Datenverschlüsselung wurde dabei ein PGP-ähnliches hybrides System für den sicheren Transport der Bilder über ein Netzwerk integriert. Durch die Verwendung der Java-Technologie gewährleistet das System die Unabhängigkeit von den zugrundeliegenden Plattformen und Betriebssystemen.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. H. Schmidt, Prof. Dr. H. Handels (UKE Hamburg)
Kooperation: PD Dr. G. Seidel, Klinik für Neurologie, Dr. U. Knopp, Klinik für Neurochirurgie, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: Förderinitiative Informationsgesellschaft Schleswig-Holstein

Content-Management für multimediales, interaktives Lernen

• Fernstudienprojekt „Nebenfach Medizinische Informatik"

Im Rahmen eines von der Bund-Länder-Kommission für Bildungsplanung und Forschungsförderung (BLK) mit ca. 1,3 Mio. DM geförderten Fernstudienprojekts (dreijährige Projektlaufzeit 1999-2001) wird das an der Universität zu Lübeck als Direktstudienangebot durchgeführte Nebenfach Medizinische Informatik in das Informatik-Diplomstudium der FernUniversität in Hagen eingeführt. Grundlage für das Projekt ist eine Kooperationsvereinbarung zwischen den beiden Universitäten, wodurch die Universität zu Lübeck selbst zur Fernlehreinrichtung wird. Das Nebenfach Medizinische Informatik wird seit dem WS 2000/01 über die Fernuniversität in Hagen angeboten und hat mit über 500 Studierenden eine überaus hohe Resonanz gefunden. Neben 380 eingeschriebenen Nebenfachstudenten haben sich über 140 Gasthörer bei den im ersten Semester angebotenen Kursen angemeldet.

Das Projekt unter der Leitung des Instituts für Medizinische Informatik umfasst die Entwicklung und Erprobung von teilweise multimedial angereicherten Fernlehrmaterialien eines kompletten Nebenfachs mit einem Kursangebot – einschließlich des Wahlpflicht-Bereichs - von insgesamt 50 Semesterwochenstunden (SWS). Hierzu wurden Werkverträge überwiegend mit den Dozenten des Lübecker Präsenzstudiums geschlossen. Bei einigen Spezialthemen konnten Dozenten anderer Universitäten für eine Autorentätigkeit gewonnen werden. Die Entwicklung des Fernstudienangebotes wird von einem wissenschaftlichen Beirat begleitet. Die Kurse sollen auch online innerhalb des Systems "Lernraum Virtuelle Universität" der FernUniversität in Hagen angeboten werden, das den Studierenden vielfältige Informations- und Kommunikationsmöglichkeiten eröffnet. Die Digitalisierung und multimediale Aufbereitung der Materialien wird durch das Institut für Multimediale und Interaktive Systeme der Universität zu Lübeck umgesetzt.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. S. J. Pöppl (Projektleiter), Prof. Dr. H. Handels (jetzt UKE Hamburg), Dr. J.-H. Wrage (Projektkoordinatoren)
Kooperation: Dr. M. Bossow, Projektkoordination und Geschäftsstelle des Projektes, Zentrum für Fernstudium und Weiterbildung, Prof. Dr. E. Konecny, stellv. Projektleiter, Institut für Medizintechnik, Prof. Dr. M. Herczeg, Dipl.-Biol. J. de Wall, Institut für Multimediale und Interaktive Systeme, Universität Lübeck

• Verbundprojekt „medin" (Multimediales Fernstudium Medizinische Informatik)

„medin" ist ein Verbundprojekt zur multimedialen Aufbereitung der Inhalte des gesamten Nebenfachstudienangebotes „Medizinische Informatik" der Universität zu Lübeck. Neben der Universität zu Lübeck, die die Federführung in dem Projekt hat, sind die RWTH Aachen, die FH Dortmund, die FernUniversität in Hagen und die TU Ilmenau beteiligt. Innerhalb von medin hat das IMI – neben der fachdidaktischen Gesamtkoordination – mehrere „Teilprojekte" durchgeführt mit dem Ziel, die multimedialen Studienmaterialien in die „Virtuelle Universität" (VU) der FernUniversität in Hagen zu integrieren. Die VU-Plattform verfügt über eine Benutzerverwaltung mit individueller Zugriffssteuerung, so dass nur die Studierenden auf Kursunterlagen zugreifen können, die die Kurse offiziell belegt haben. Weiterhin wird bereits im laufenden Studiengang das Online-Übungssystem „WebAssign" der FernUniversität in Hagen genutzt.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. F. Beck, Dipl.-Inf. E. Sagbas, Dipl.-Inf. H. Schmidt, Dr. Dipl.-Inform. J.-H. Wrage, Dr. J. Ingenerf, Prof. Dr. H. Handels (jetzt UKE Hamburg)

• medin-Teilprojekt: XML-Produktionstechnik

Im Rahmen von medin werden die vorhandenen schriftlichen Studienbriefe des Nebenfachangebotes „Medizinische Informatik" in ein einheitliches XML-Format übertragen. Grundlage hierfür ist eine mit allen Projektpartnern abgestimmte „medinDTD", die insbesondere auch didaktische Anforderungen berücksichtigt. Es werden Verfahren entwickelt bzw. implementiert, um aus diesen XML-Darstellungen der Kurse inhaltlich konsistente Papier- und Online-Versionen zu generieren. Aufgrund des Umfangs der Kursinhalte, deren Heterogenität hinsichtlich Layout und Inhalt sowie der Änderungsdynamik ist eine durchdachte und konsistente Definition der Metastrukturen sowie ein Content-Management der Inhalte erforderlich. Dazu gehört eine Bibliothek verschiedenster Formattransformationen von Dokumenttypen (z.B. TeX, Winword, PDF, HTML), Formeln (z.B. MathType) und andere Medien sowie ein Versionsmanagement. Nur so ist eine dauerhafte Pflege der Inhalte auch über geförderte Projektphasen hinaus möglich.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. F. Beck, Dr. Dipl.-Inform. J.-H. Wrage

• medin-Teilprojekt: JAMIP - Virtuelles Bildverarbeitungslabor für die Lehre

JAMIP (Java based Medical Image Processing Tool) ist ein virtuelles Bildverarbeitungslabor, mit dem die in den Vorlesungen vorgestellten Bildverarbeitungsalgorithmen erlernt und demonstriert werden sollen. Dafür sind diese Routinen in die Java-basierte Anwendung in verschiedenen Modi integriert. Neben der „einfachen" Anwendung existieren verschiedene Sichten, die den Ablauf einer Operation illustrieren.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. H. Schmidt, Prof. Dr. H. Handels (jetzt UKE Hamburg)
Wissenschaftl. Hilfskraft: Cand.-Inf. O. Burmeister

• medin-Teilprojekt: FLASH-basierte interaktive Lehrprogramme

In diesem Teilprojekt wurden FLASH-basierte Lehrprogramme entwickelt, die verschiedene Lehrinhalte im Bereich „Klinische Anwendungssysteme" multimedial aufbereiten und ein interaktives, möglichst praktisches Erlernen von Anwendungswissen erlauben. So wurden für die Themen „MEDLINE-Literaturrecherche", „SQL-Datenbankanfragen" und „KKS-Anwendungssystem" realistische Anwendungsdialoge simuliert und mit kontextspezifischen Informationen angereichert. Der Benutzer kann so ohne Internet-Zugang bzw. ohne Installation komplexer Software einen realistischen Umgang mit der Anwendungssoftware erlernen. Weitere Lehrprogramme mit direktem Zugriff auf Datenbanken erlauben die Realisierung dynamischer Lehrinhalte. Schließlich sei das GEBAND-Lehrprogramm zur Visualisierung von „realen" Behandlungsprozessen von der Aufnahme bis zur Entlassung eines Krankenhausfalles genannt. Ausgehend von hierarchisch präsentierten Prozessdiagrammen lässt sich gezielt auf Informationen und Medien zur jeweiligen Aktivität zugreifen. Zur Verfügung stehen u.a. Filmsequenzen, die für einen „fiktiven" Beispielsfall „Akute Bauchschmerzen" im Klinikum Lübeck gedreht wurden, sowie korrespondierende Auszüge aus der Krankenakte, d.h. digitalisierte Papierakten als auch rechnergestützte „Anteile". Die Besonderheit dieses Ansatzes besteht darin, dass ausgehend von UML-Aktivitätsdiagrammen über einen XMI-Export über mehrere Schritte die genannten hierarchischen Prozessdiagramme innerhalb des FLASH-Lehrprogrammes automatisch generiert und für gewünschte (Teil-)-Aktivitäten die genannten Informationen und Medien automatisch referenziert werden. Es sei erwähnt, dass die genannten Lehrprogramme nicht nur für Studenten, sondern auch für Mitarbeiter-Schulungen nachgefragt werden.

Bearbeiter: Dr. J. Ingenerf, Dr. G. Katalinic
Diplomand: Cand-inform. E. Özcitak
Wissenschaftl. Hilfskraft: Cand.-inform. D. Krüger
Kooperation: F. Stellmacher, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck

• medin-Teilprojekt: MeSH-basierte kursübergreifende Vernetzung von Kurstexten

Für die im medin-Projekt entwickelten Online-Versionen der ca. 20 Kurstexte wurde angestrebt, den Studenten einen kursübergreifenden Überblick sowie eine Navigation zwischen den Kurstexten bereitzustellen. Hierzu wurden explizite Relationen zwischen semantischen Einheiten verschiedener Kurstexte definiert. Weiterhin wurde begonnen, die Inhalte auf einem geeigneten Abstraktionsniveau gemäß dem MeSH-Thesaurus zu indexieren. Die oben erwähnte „medinDTD" stellt entsprechende Tags bereit. Es wurde ein KURNOMI-Navigationsinstrument

entwickelt, welches den MeSH-Thesaurus sowie die Ortsinformationen der Kodierungen aus den XML-Lehrtexten in eine Datenbank exportiert. Über eine Navigation entlang der MeSH-Hierarchie sowie entlang verwandter Begriffe können mit dem KURNOMI-Werkzeug nachgewiesene Verweise in Lehrtexte verfolgt werden. Verweise zwischen Lehrtexten sowie auf externe Angebote außerhalb des Kursmaterials werden angezeigt und können ebenfalls verfolgt werden.

Bearbeiter: Dr. J. Ingenerf, Dipl-Inf. E. Sagbas, Dipl.-Biol. K. Kulbe

---

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Egmont-Petersen M, de Ridder D, Handels H (2002) Image Processing with Neural Networks – A Review. Pattern Recognition, 35: 2279-2301
02. Ehrhardt J, Handels H, Malina T, Strathmann B, Plötz W, Pöppl SJ (2003) Atlas-based Recognition of Anatomical Structures and Landmarks to Support the Virtual Three-dimensional Planning of Hip Operations In: Ellis RE, Peters TM (eds), 6th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention - MICCAI 2003, Montreal, Part I. Springer: Berlin, pp 17-24
03. Ehrhardt J, Handels H, Pöppl SJ (2003) Atlas-based Determination of Anatomical Landmarks to Support the Virtual Planning of Hip Operations. In: Lemke HU, Vannier MW, Inamura K, Farman AG, Doi K, Reiber JHC, (eds). Computer Assisted Radiology and Surgery, CARS 2003, London, Elsevier: New York Oxford Amsterdam, pp 99-104
04. Ehrhardt J, Handels H, Pöppl SJ (2003) Atlasbasierte Erkennung anatomischer Landmarken. In: Wittenberg T, Hastreiter P, Hoppe U, Handels H, Horsch A, Meinzer HP (Hrsg.), Bildverarbeitung für die Medizin 2003, Informatik aktuell, Springer: Berlin, 393-397
05. Ehrhardt J, Malina T, Handels H, Strathmann B, Plötz W, Pöppl SJ (2003) Automatische Berechnung orthopädischer Maßzahlen auf der Basis virtueller dreidimensionaler Modelle der Hüfte. In: Wittenberg T, Hastreiter P, Hoppe U, Handels H, Horsch A, Meinzer HP (Hrsg) Bildverarbeitung für die Medizin 2003, Informatik aktuell, Springer: Berlin, 303-307
06. Handels H (2003) Medical Image Processing: New Perspectives in Computer Supported Diagnostics, Computer Aided Surgery and Medical Education and Training, Synopsis. Yearbook of Medical Informatics, Schattauer: Stuttgart, pp 503-505
07. Handels H, Ehrhardt J, Strathmann B, Plötz W, Pöppl SJ (2003) 3D Image Processing, Virtual Operation Planning and Computer Supported Construction of Endoprostheses in Orthopaedic Surgery. Proceedings of the 3th International Workshop on 3D Imaging and Virtual Endoscopy, Rome Springer: Heidelberg
08. Handels H, Ehrhardt J, Strathmann B, Plötz W, Pöppl SJ (2003) Automatic Recognition of Hip Structures and Anatomical Landmarks Using an Atlas

based Approach. 7th Germany-Korea Joint Workshop on Advanced Medical Image Processing, Proceedings, Ewha Womans University, Seoul
09. Handels H, Schmidt H, Pöppl SJ (2002) Java based Teleimaging for Computer Supported Cooperative Telediagnostics and Teleteaching. Proceedings of the 6th Korea-Germany Joint Workshop on Advanced Medical Image Processing, Heidelberg. DKFZ Heidelberg
10. Ingenerf J, Stellmacher F, Stausberg J, Seik B, Pöppl SJ, Bruch HP, Bürk C (2002). Analyse der rechnergestützten Kodierqualität durch Vergleich mit der konventionellen Krankenakte: Bewertung der klinischen und ökonomischen Qualität (DRG-System). 47. Jahrestagung der GMDS in Köln. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 33 (2-3): 174
11. Leischner C, Handels H, Kreusch J, Pöppl SJ (2003) Analyse kleiner pigmentierter Hautläsionen für die Melanomfrüherkennung. In: Wittenberg T, Hastreiter P, Hoppe U, Handels H, Horsch A, Meinzer HP (Hrsg), Bildverarbeitung für die Medizin 2003, Informatik aktuell. Springer: Berlin, pp 220-224
12. Linder R, Dinser R, Wagner M, Krueger GRF, Hoffmann A (2002) Generation of Classification Criteria for Chronic Fatigue Syndrome Using an Artificial Neural Network and Traditional Criteria Set. in vivo 16: 37-44
13. Linder R, Ingenerf J, Pöppl SJ (2003) Dokumentation und Kommunikation im Gesundheitswesen: eine Einführung. E-Learning Modul im Vertiefungsbereich "Natur und Technik" des Diplomstudiengangs „Gesundheitswissenschaften" der University of Applied Sciences sowie im Verbundprojekt „Hochschulen für Gesundheit". Hamburg: University of Applied Sciences
14. Linder R, Pöppl SJ (2003) A new neural network approach classifies olfactory signals with high accuracy. Food Qual Pref 14: 435-440
15. Linder R, Theegarten D, Mayer S, Anhenn O, Ebsen M, Schwarze J, Neesen J, Sudhoff H, Pöppl SJ, Wagner M (2003) Der Einsatz eines Modifizierten Causal Index erleichtert die Interpretation des Antwortverhaltens eines mit Daten einer Whole-Body Plethysmographie an einem Knock Out Mausmodell trainierten Artifiziellen Neuronalen Netzwerks (ANN). Atemw-Lungenkrkh 29: 340-343
16. Mohamed EI, Bruno E, Linder R, Alessandrini M, Di Girolamo A, Pöppl SJ, Puija A, De Lorenzo A (2003) A novel method for diagnosing chronic rhinosinusitis based on an electronic nose. An Otorrhinolaringol Ibero Am 30: 447-457
17. Mohamed EI, Linder R, Perriello G, Di Daniele N, Pöppl SJ, De Lorenzo A (2002) Predicting Type 2 diabetes using an electronic nose-based artificial neural network analysis. Diab Nutr Metab 15: 215-221
18. Mohamed EI, Maiolo C, Linder R, Pöppl SJ, De Lorenzo A (2003) Artificial Neural Network Analysis: A Novel Application for Predicting Site-Specific Bone Mineral Density. Acta diabetologica Suppl 1: 19-22
19. Mohamed EI, Maiolo C, Linder R, Pöppl SJ, De Lorenzo A (2003) Predicting the Intracellular Water Compartment using Artificial Neural Network Analysis. Acta diabetologica Suppl 1: 15-18

20. Rexilius J, Handels H, Nabavi A, Kikinis R, Warfield SK (2002) Automatic Nonrigid Registration for Tracking Brain Shift during Neurosurgery. In: Meiler M, Saupe D, Kruggel F, Handels H, Lehmann T (Hrsg), Bildverarbeitung für die Medizin 2002, Informatik aktuell. Springer: Berlin, pp 135-138
21. Sagbas ET, Ingenerf J, Kulbe K, Pöppl SJ (2003). Kursübergreifende Recherche und Navigation von XML-basierten Online-Kursen zur „Medizinischen Informatik" unter Verwendung einer Erweiterung des MeSH-Thesaurus. 48. Jahrestagung der GMDS in Münster. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 34: 565-567
22. Schmidt H, Handels H, Schößler T, Knopp U, Seidel G, Pöppl SJ (2003) Cypris – Java-basierte Telediagnostik und Teleimaging. In: Jäckel A (Hrsg) Telemedizinführer 2003, Medizin Forum: Bad Nauheim, pp 180-183
23. Schmidt H, Handels H, Schwidrowski K, Schmidt O, Hahn T, Burmeister O, Busse M, Maciak A, Pöppl SJ (2003) Das virtuelle Bildverarbeitungslabor JAMIP. In: Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie, GMDS-Tagungsband, September 2003, Abstraktnr.44/3, 412-414
24. Schmidt H, Handels H, Schwidrwoski K, Schmidt O, Hahn T, Pöppl SJ (2002) Java Based Medical Image Processing for Distance Learning and Teleteaching. In: Steyer G, Löhr KP, Tolxdorff T (Hrsg) Tagungsband zur TELEMED 2002-Telematik im Gesundheitswesen, FU Berlin: Berlin, pp 198-202
25. Schmidt H, Handels H, Knopp U, Seidel G, Pöppl SJ (2002) Bildgestützte Telediagnostik und 3D-Teleimaging in Java. In: Meiler M, Saupe D, Kruggel F, Handels H, Lehmann T (Hrsg) Bildverarbeitung für die Medizin 2002, Informatik aktuell. Springer: Berlin, pp 225-228
26. Seik B, Ingenerf J, Linder R, Pöppl SJ (2002). Berichtswesen und Data-Mining-Werkzeuge zur Analyse und Präsentation von DRG-Daten. 47. Jahrestagung der GMDS in Köln. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 33 (2-3): 98
27. Stausberg J, Koch D, Ingenerf J, Betzler M (2002). Konventionelle Krankenakte versus rechnergestützte Basisdokumentation: Wo liegt der Goldsstandard der klinischen Dokumentation? 47. Jahrestagung der GMDS in Köln. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 33 (2-3): 76
28. Stausberg J, Koch D, Ingenerf J, Betzler M (2003) Comparing paper-based with electronic patient records: lessons learned during a study on diagnosis and procedure codes. J Am Med Inform Assoc 10: 470-477
29. Thurmayr GR, Thurmayr R, Ingenerf J (2002) Womit beschäftigt sich zurzeit die Medizinische Informatik? Eine MEDLINE-Analyse. 47. Jahrestagung der GMDS in Köln. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 33 (2-3): 100
30. von Jan U, Ehrhardt J, Maas S, Overhoff HM (2002) Konzeption und Anwendung objektorientierter Klassenbibliotheken für die Verarbeitung und Visualisierung medizinischer Bildvolumina. In: Meiler M, Saupe D, Kruggel F, Handels H, Lehmann T (Hrsg) Proceedings zum Workshop Bildverarbeitung für die Medizin in Leipzig. Springer: Berlin, pp 366-369

31. Wrage JH, Handels H, Ingenerf J, Beck F, Sagbas E, Schmidt H, Spreckelsen C, Pöppl SJ (2002) Entwicklung eines multimedialen Fernstudiums Medizinische Informatik. 47. Jahrestagung der GMDS in Köln. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 33 (2-3): 262
32. Zaiß A, Ingenerf J, Schulz S, Lochmann U, Leiner F, Graubner B, Schrader U (2002) Medizinische Dokumentation und Terminologie. In: Lehmann T, Meyer zu Bexten E (Hrsg) Handbuch der Medizinischen Informatik. München: Hanser, pp 45-102

Buch, Buchbeitrag, Übersichtsartikel, Review

---

01. Ingenerf J, Linder R, Pöppl SJ (2002) Medizinische Informatik I: Informatik im Gesundheitswesen. Pflicht-Lehreinheit im Nebenfach "Medizinische Informatik" im Diplomstudiengang "Informatik" der Fern-Universität Hagen (Kurs-Nr. 09342). Hagen: Fern-Universität (500 S.)
02. Ingenerf J, Linder R, Pöppl SJ (2002) Medizinische Informatik I: Informatik im Gesundheitswesen. Pflicht-Lehreinheit im Nebenfach "Medizinische Informatik" im Diplomstudiengang "Informatik" der FernUniversität in Hagen (Kurs-Nr. 09342). Hagen: Fern-Universität (500 S.)
03. Ingenerf J, Pöppl S J (2002). Gesundheitstelematik: Datenmodelle und notwendige Infrastrukturen. Wahlpflicht-Lehreinheit im Nebenfach "Medizinische Informatik" im Diplomstudiengang "Informatik" der FernUniversität in Hagen (Kurs-Nr. 09362). Hagen: Fern-Universität (350 S.)
04. Linder R, Pöppl SJ, Schönweiler R (2002) Psychoakustische Skalierung akustischer Heiserkeitsparameter einschließlich GNE mittels Künstlicher Neuronaler Netze. In: Gross M (Hrsg) Aktuelle phoniatrisch-pädaudiologische Aspekte 2002/2003, Band 10. Median-Verlag: Heidelberg, pp 85-89
05. Linder R, Dodt C, Kurowski V, Djonlagic H (2003) Vorteil eigenständiger Stationen. Deutsches Ärzteblatt 26: 1490-1491
06. Linder R, Reinhold-Keller E, Gross WL (2003) Use of an artificial neural network to predict cancer development in patients with inflammatory myopathy: comment on the letter by Selva O'Callaghan et al. Arthritis Rheum 48: 1168-1169
07. Linder R, Mohamed EI, De Lorenzo A, Pöppl SJ (2003) About the Capabilities of Artificial Neural Networks in Body-Composition Research. Acta diabetologica Suppl 1: 9-14
08. Linder R (2003) Künstliche Neuronale Netze in der Medizin, Forum der Medizin-Dokumentation und Medizin-Informatik (mdi) 5: 112-118

Im Berichtszeitraum

20 Kurzmitteilungen oder Abstracts, 25 Referate oder Vorträge, 6 Poster, 3 Filme/Software-Demo

2.11 Institut für Multimediale und Interaktive Systeme (IMIS)

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Michael Herczeg

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Darolti, Cristina, Dipl.-Wirt.-Inform.(seit 19.08.2002)
Hadley, Lia, Dipl.-Ing. (seit 01.02.2003)
Hartwig, Ronald, Dipl.-Inform.
Henkensiefken, Claus, Dipl.-Wirt.-Ing. (seit 01.08.2002)
Hoffmann, Peter, Dipl.-Ing. (seit 01.10.2002)
Janfeld, Bert, Dr. rer. nat. (bis 31.03.2002)
Kleinen, Barbara, Dipl.-Inform.
Kritzenberger, Huberta, Prof. Dr. phil. (bis 28.02.2002)
Melzer, André, Dr. rer. nat. (seit 01.05.2003)
Schelske, Andreas, Dr. phil.
Schön, Inga, Dipl.-Päd.
Triebe, Johannes K., Dr. phil. (bis 31.12.2002)
Winkler, Thomas, Dr. phil.
Wittstock, Marion, Dipl.-Psych. (bis 31.03.2002)

Medienproduktion und Design:

Arend, Sonja
Gollon, Stefanie
Michelsen, Christiane (seit 01.01.2002)
de Wall, Jürgen, Dipl.-Biol.

Technik:

Dipl.-Ing. Holger Czelk
Dipl.-Phys. Jork Milde

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Das Institut für Multimediale und Interaktive Systeme (IMIS) wurde am 1. Februar 1997 gegründet. Es wird seitdem von Prof. Dr. Michael Herczeg geleitet.
Die Arbeiten des IMIS beschäftigen sich mit der benutzer- und anwendungsgerechten Gestaltung und Bewertung von Benutzungsschnittstellen (Mensch-Maschine-Schnittstellen, User Interfaces) multimedialer und interaktiver Computersysteme.

Die Arbeitsweise des IMIS ist aufgrund der Thematik stark interdisziplinär geprägt. Neben informatischen und medientechnischen Grundlagen werden vor allem physiologische, psychologische, pädagogische, soziologische und gestalterische Fragestellungen in die Arbeit einbezogen. Der Computer wird dabei als die bislang flexibelste Extension des Menschen im McLuhan'schen Sinne und damit als eine neue Kulturtechnik begriffen. Der Mensch wird in den verschiedensten gesellschaftlichen Kontexten, vor allem in Arbeit, Bildung und Freizeit gesehen. Informations- und Kommunikationstechnologien werden soweit wie möglich un-

sichtbar und nahtlos in die individuellen und sozialen Kontexte ihrer Benutzer eingebettet.

Das IMIS erforscht Theorien, Kriterien und Modelle sowie Methoden, Werkzeuge und Prozesse zur Bewertung und zur Entwicklung interaktiver und multimedialer Computeranwendungen. Es berät private und öffentliche Institutionen bei der Entwicklung und Anwendung multimedialer und interaktiver Systeme.

Forschungsschwerpunkte

• Software-Ergonomie und Usability-Engineering • Informations- und Lernräume • Physikalische und Virtuelle Räume • Virtuelle Gemeinschaften und Kooperationsräume • Emotionale Computersysteme und Experience-Design • Sicherheitskritische Mensch-Maschine-Systeme

Kongresse • Tagungen • Symposien

Prof. Herczeg: Konferenz Mensch und Computer 2002 als Vorsitzender des Programmkomitees.
Prof. Herczeg: Mitglied in vielen internationalen Programmkomitees.

Gründungen

Durch wesentliche Mitwirkung von Prof. Herczeg und des IMIS entstand in Form der Media Docks Lübeck ein modernes, international ausgerichtetes Weiterbildung-, Forschungs- und Wirtschaftszentrum für Digitale Medien, in dem auch das Institut seinen Sitz hat.

Ein wichtiger Teil der Media Docks ist die neue ISNM International School of New Media, ein An-Institut der Universität zu Lübeck mit seinem Masterstudiengang "Digitale Medien". Die ISNM wurde von Prof. Herczeg mitbegründet.

Lehre

In der Lehre wirkt das IMIS an den Studiengängen der Informatik mit. Zuständig ist das Institut insbesondere für die Konzeption und die Durchführung des Nebenfachs Medieninformatik. Das Institut bietet im Grund- und Hauptstudium des Diplom- und des Bachelor-Studiengangs Informatik Vorlesungen, Seminare und Praktika auf dem Gebiet multimedialer und interaktiver Systeme an. Zu den Themengebieten gehören Arbeits- und Medienpsychologie, Wahrnehmungs- und Kognitionspsychologie, Mensch-Maschine-Kommunikation, Hypermedia, Multimediasysteme, computerbasierte Telekooperation, computerunterstütztes Lehren und Lernen, Computergraphik, virtuelle Realität, Prozessführungssysteme und künstliche Intelligenz an. Ergänzt wird die Lehre durch Themen in Forschungsbereichen der Mediensoziologie, Semiotik, Computerlinguistik, Internetökonomie als auch der Designtheorie.

In den vier Semestern des Berichtzeitraums wurden folgende Lehrveranstaltungen angeboten:

SS 2002

Vorlesungen: • Computergestützte Kooperation • Computergraphik I • Computerunterstütztes Lehren und Lernen • Multimediasysteme • Software-Ergonomie • Wahrnehmungs- und Kognitionspsychologie • Computer- und Medienkunst • Medienproduktion

Praktika: Interaktions- und Mediengestaltung
Seminare: Oberseminar Semiotik

WS 2002/2003

Vorlesungen: • Arbeits- und Medienpsychologie • Einführung in die Medieninformatik • Grundlagen der Multimediatechnik • Hypermediasysteme • Interaktionsdesign • Autorensysteme • Computergestützte Kooperation • Kommunikationstheorie und Semiotik

Seminare: Oberseminar Experience Design

SS 2003

Vorlesungen: Computer- und Medienkunst • Medienproduktion • Medientheorie und Medienpädagogik • Multimedia-Programmiersprachen und -Konzepte • Musik und Computer – Elektronische Musik • Multimediasysteme • Software-Ergonomie • Wahrnehmungs- und Kognitionspsychologie • Systemarchitekturen für Multimedia • Kommunikationssysteme für Multimedia-Anwendungen

Praktika: Interaktions- und Mediengestaltung
Seminare: Mediensoziologie • Virtual Communities

WS 2003/2004

Vorlesungen: Arbeits- und Medienpsychologie • Einführung in die Medieninformatik • Interaktionsdesign • Hypermediasysteme • Mediensoziologie und Informationsgesellschaft

Seminare: Oberseminar Potentiale neuer Kommunikationstechnologien

Herausgebertätigkeit

- M. Herczeg: i-com - Zeitschrift für interaktive und kooperative Medien, Fachbereichsorgan des Fachbereichs "Mensch-Computer-Interaktion" der Gesellschaft für Informatik
- M. Herczeg: Lehrbuchreihe "Digitale Medien" im Oldenbourg-Verlag München

Mitgliedschaften

• AAAI American Association for Artificial Intelligence • AACE Association for the Advancement of Computing in Education • ACM Association for Computing Machinery • GI Gesellschaft für Informatik • IEEE Institute of Electrical and Electronic Engineering

Forschungsschwerpunkte

Software-Ergonomie und Usability-Engineering

Interaktive Computersysteme erlauben über ihre Benutzungsschnittstellen den Zugriff auf digitale und physikalische Ressourcen und Funktionen. Der Computer kann dabei je nach Anwendungsgebiet und Zielgruppe verschiedene Formen bzw. Rollen annehmen, wie zum Beispiel Werkzeug, Assistent oder Medium (Kommunikationsparadigmen). Die benutzer- und anwendungsgerechte Gestaltung von Benutzungsschnittstellen unter Berücksichtigung dieser Kommunikationsparadigmen sowie der Fähigkeiten, Erwartungen und Kontexte der Benutzer ist entscheidend für die effektive, effiziente und zufrieden stellende Nutzbarkeit der Systeme.

Die Software-Ergonomie liefert Theorien, Kriterien und Modelle für interaktive Systeme. Sie bedient sich wahrnehmungs- und kognitionspsychologischer Erkenntnisse und schafft damit die Grundlage Computersysteme an die ihre Benutzer anzupassen. Dies reicht bis zu Konzepten intelligenter Benutzungsschnittstellen, die durch maschinelle Wissensrepräsentation versuchen, Benutzer und ihre Kontexte zu modellieren, um sich so unterstützend wie möglich verhalten zu können.

Im Rahmen von Usability-Engineering werden benutzerzentrierte Entwicklungsprozesse definiert, die es erlauben, interaktive Anwendungssysteme in systematischer und qualitätsgesicherter Weise nach software-ergonomischen Kriterien zu entwickeln. Die Forschungsziele des IMIS in diesem Bereich sind

- die Weiterentwicklung von Theorien und Modellbildungen für die Mensch-Computer-Kommunikation und Mensch-Computer-Interaktion zur verbesserten Analyse und Gestaltung multimedialer und interaktiver Anwendungssysteme,
- Entwicklungsprozesse für benutzer- und aufgabengerechte multimediale und interaktiver Anwendungssysteme,
- Methoden und Werkzeuge zur Unterstützung prozessorientierter Systementwicklung, insbesondere Analyse- und Design-Repositories,
- werkzeugbasierte Benutzermodellierung als Grundlage für Analyse und Gestaltung benutzergerechter Systeme sowie für die Adaption von Systemen an ihre Benutzer zur Systemlaufzeit und
- intelligente Benutzungsschnittstellen mit explizit (reflexiv) repräsentiertem Wissen über Benutzer, Kontexte und Systemfunktionalität für verbesserte Unterstützung der Benutzer.

Das IMIS und seine Mitarbeiter beraten seit Jahren private und öffentliche Unternehmen in der Entwicklung und Anwendung multimedialer und interaktiver

Systeme in Anwendungsbereichen wie beispielsweise kaufmännischer DV, CAD/CAE, Telekommunikation, Schifffahrt, Medizin und Kernkraft.

Informations- und Lernräume

Computerunterstütztes Lehren und Lernen, auch E-Learning genannt, blickt auf eine etwa 30-jährige Geschichte mit unterschiedlichen technologischen und gestalterischen Voraussetzungen hinsichtlich der jeweils verwendeten Lehr- und Lernmedien zurück. Gegenwärtig werden die Gestaltungsanforderungen an computerunterstütztes Lehren und Lernen vor allem durch zwei Entwicklungen geprägt. Zum einen durch die heterogenen Anforderungen und Bedingungen des lebenslangen Lernens und zum anderen durch die Entwicklung multimedialer Systeme und leistungsfähiger Kommunikationsnetze. So sind insbesondere in den letzten Jahren wichtige organisatorische und technologische Grundlagen für neue Lehr- und Lernformen geschaffen worden (z.B. Teleseminare, multimediale Vorlesungen, verteilte Vorlesungen, web-basiertes Lernen, computerunterstütztes kooperatives Lernen)

Die unter den gegenwärtigen technologischen Möglichkeiten entstandenen neuen Lehr- und Lernformen müssen durch geeignete didaktisch-pädagogische Konzepte und durch ergonomisch-gestalterische Konzepte untermauert werden. Grundlagen hierfür werden beim Aufbau interaktiver, multimedialer Lehr- und Lernumgebungen für das multimediale Fernstudium geschaffen. Darüber hinaus wird an der Entwicklung und Bereitstellung geeignet aufbereiteter Lehr- und Lernmaterialien in multiperspektivisch erschließbaren Wissensarchiven gearbeitet, die eine wichtige Voraussetzung für die Unterstützung verteilter Lerngruppen (CSCL) darstellen. Die Forschungsthemen des IMIS in diesem Bereich sind

- neue Methoden des Instruktionsdesigns,
- Entwicklungsprozesse für E-Learning sowie
- Evaluation und Qualitätssicherungsmaßnahmen für E-Learning-Systeme.

Das IMIS konzipiert und entwickelt seit mehreren Jahren E-Learning-Anwendungen. Dabei entstehen u.a. Fernstudiengänge, Beratungsangebote und Modelle zum Blended-Learning.

Im Rahmen der Entwicklung von E-Learning-Anwendungen wurden Entwicklungsprozesse für E-Learning-Anwendungen definiert und angewandt. Dabei sind Werkzeuge und Qualitätssicherungssysteme entstanden, die von anderen Institutionen übernommen und ebenfalls erfolgreich eingesetzt wurden. Die größten Projekte am IMIS, die die Methoden und Werkzeuge anwenden, sind die BMBF-Projekte "Bundesleitprojekt Virtuelle Fachhochschule VFH" mit insgesamt über 150 Entwicklern sowie die Projekte medin (Fernstudium Medizinische Informatik) und WissPro (Projektorientiertes Informatikstudium).

Im Bereich des Instruktionsdesigns werden die Methoden der Narration und Dramaturgie auf E-Learning-Systeme übertragen und in Form des Digital Storytellings instrumentalisiert.

Physikalische und Virtuelle Räume

In unserer täglichen Welt vermischen sich zunehmend physikalische und digitale Systeme. In vielen Fällen wird der Unterschied kaum noch wahrgenommen, während in anderen Fällen tiefe Klüfte zwischen diesen Welten liegen. Künftige digitale Systeme müssen auf die physischen und psychischen Fähigkeiten ihrer Benutzer abgestimmte Erscheinungsformen und Anbindungen an die Welt ihrer Benutzer aufweisen.

Unter dem Motto "Connecting Bits to Atoms" drückt sich die Vision einer tief gegründeten und eng verknüpften Beziehung unserer bisherigen physikalischen Welt mit der neuen digitalen Welt in Form so genannter "Tangible Media" an. Forschung und Technologien stehen hier noch ganz am Anfang einer beliebig weitreichenden neuen Welt, für die auch eine völlig neue Medienkompetenz für Entwickler und Anwender geschaffen werden muss.

Mixed, Augmented und Virtual Realities beschreiben verschiedene Formen der Mischung aus physikalischer und digitaler Welt. Die Bezeichnungen sind dabei phänomenologisch aus Sicht der Benutzer zu begreifen und nicht etwa aus Sicht der verwendeten Technologien.

Die Forschungsthemen des IMIS in diesem Bereich umfassen

- Theorien und Modellbildungen für eng verzahnte physische und virtuelle Realitäten,
- individuelle, soziale und gesellschaftliche Wahrnehmungen, Verhaltensweisen und Kultivierungen von digitalen virtuellen Räumen, Objekten und Subjekten (Avatare, Virtual Humans),
- Verknüpfung und gegenseitige Abbildung physikalischer und digitaler Realitäten (Tangible Media, Mixed Reality, Augmented Reality) sowie
- neue Formen der Medienkompetenz bei Kindern und Erwachsenen für die Nutzung und Gestaltung gemischter physischer und virtueller Räume.

Das IMIS hat im Rahmen von Projekten in Schulen Mixed-Reality-Anwendungen zusammen mit Schülern und Lehrern entwickelt und im schulischen Kontext erprobt (Projekt ArtDeCom). Dabei hat sich die besondere Bedeutung von Mixed-Reality und Programmierung von Medien für naive Benutzer von Computersystemen (z.B. Kinder ab 8 Jahre) gezeigt. Das enge Zusammenspiel von Physikalität, Körperlichkeit, Ästhetik und programmierter digitaler Virtualität zeigt sich nicht nur als zukunftsorientiertes Gestaltungskonzept sondern muss als Grundlage einer wirkungsvolleren und natürlicheren Mensch-Computer-Beziehung angesehen werden. Dieses sehr grundlegende Modell wird vom IMIS auch zum Rahmen für die Vermittlung von informatischen und ästhetischen Bildungsinhalten erhoben und in Schule und Hochschule vermittelt.

In Form von künstlerischen Tangible-Media-Anwendungen wird im IMIS das Potenzial von Mixed-Reality-Anwendungen weiter ausgelotet. Dabei werden verschiedene statische und zeitbasierte Medien durch Programmierung gesteuert und mit der physischen Umgebung verknüpft.

Virtuelle Gemeinschaften und Kooperationsräume

Durch die allgemeine Verfügbarkeit von vernetzten Computersystemen besteht die Möglichkeit zur zeitlich und räumlich flexiblen Form der Kommunikation, Koordination und Kooperation. Dies findet in vielfältiger Form im Rahmen von Arbeit, Bildung und Freizeit statt. Dabei entstehen mehr oder weniger offene soziale Strukturen, in denen Menschen gemeinsam arbeiten, lernen oder spielen. Diese virtuellen Gemeinschaften und ihre digitalen Kommunikationsmittel sind ein Ausdruck neuer sozialer Modelle einer zunehmend globalisierten Gesellschaft. Die Kommunikationsplattformen erlauben synchrone und asynchrone Kommunikation jenseits bekannter räumlicher und zeitlicher Begrenzungen.

Die Auswirkungen virtueller Gemeinschaften ergänzend oder im Ersatz zu lokalen Gemeinschaften verändern die Gesellschaft in vielfältiger Hinsicht. Dies reicht von gravierenden wirtschaftlichen Auswirkungen bis hin zu ethischen Fragen grenzenloser und unkontrollierbarer Kommunikation. Die Entwicklung der Kommunikationsplattformen und Socialware setzt ein tiefes Verständnis sozialer und organisatorischer Prozesse voraus.

Die Forschungsthemen des IMIS in diesem Bereich sind

- Randbedingungen für das Entstehen und Auflösen von wirkungsvollen Virtuellen Gemeinschaften,
- Gestaltung von Kooperationssystemen, Kooperationsräumen und Socialware,
- Group Awareness sowie
- gesellschaftliche Folgen globaler virtueller Gemeinschaften.

In mehreren Projekten entwickelte das IMIS Kooperationsplattformen und Kooperationsanwendungen. Dabei werden insbesondere hinsichtlich ihrer Strukturiertheit offene Communities betrachtet, die sich laufend neu definieren und verändern und daher auch flexible Plattformen für ihre Kommunikation und Zusammenarbeit benötigen. Zu diesem Zweck sind in Form einer "Cooperation Infrastructure (CI)" und einer "Knowledge Infrastructure (KOIN)" Kommunikations- und Kooperationssysteme modelliert und entwickelt worden, die in verschiedenen Kooperationssituationen eingesetzt und erprobt wurden. So wurde im Bereich der Druck- und Medienindustrie in Zusammenarbeit mit der Telekommunikationsindustrie eine offene Kooperationsplattform für Produktionsketten mit mehreren Unternehmen erprobt.

Emotionale Computersysteme und Experience-Design

In vielen Anwendungsbereichen interaktiver Computersysteme spielen zunehmend Motivationen und Emotionen eine entscheidende Rolle. Dies gilt nicht nur für Computerspiele sondern beispielsweise auch für E-Commerce-Systeme.

Die Benutzungsschnittstellen emotionaler Computersysteme adressieren einerseits durch entsprechende semiotische und ästhetische Modelle und andererseits durch das besondere Verhalten dieser Systeme unterbewusste motivations- und emotionsgesteuerte Wahrnehmungs- und Verhaltensmuster. Die Kommunikation verläuft dabei auf mehreren Kommunikationsebenen gleichzeitig.

Die systematische Adressierung menschlicher Motivationen und Emotionen kann erfahrungsgemäß über das Erzählen von Geschichten erfolgen. Unter Verwen-

dung kultur- und medienhistorischer dramaturgischer Modelle, können Benutzer über definierte Zeiträume zur Auseinandersetzung mit Computeranwendungen motiviert werden. "Digital Storytelling" versucht diese bekannten Methoden auch für die Ablaufsteuerung von Computeranwendungen einzusetzen.

Experience-Design für multimediale und interaktive Systeme möchte die Aufmerksamkeit der Individuen lenken und binden. Um diese Anforderung zu erfüllen, übernimmt Experience-Design folgende Funktionen:

- es ist erlebnisorientiert und ermöglicht individuelle Erfahrung,
- es öffnet sich der Erwartungshaltung des Benutzers über die Grenzen des Produkts oder der Dienstleistung hinaus,
- es schafft die interpersonale Beziehungen des Vertrauens und der Privatheit,
- es vermeidet Stereotypen durch Personalisierung,
- es zielt auf den kommunikativen und handlungsorientierten Beziehungsaspekt einer Identifikation in und mit der jeweiligen Community,
- es motiviert Benutzer zum kommunikativen und ökonomischen Handeln,
- es bietet unmittelbares Feedback und direkt manipulative Operatoren, um den Erlebnisstrom (Flow) nicht abreißen zu lassen,
- es leistet die Funktion einer intuitiv verständlichen und intelligent angelegten Navigation.

Um dieses Ziel einer wirkungsvollen Wissensvermittlung und Verhaltenssteuerung zu erreichen, stützen sich die erarbeiten Methoden auf eine interdisziplinär angelegte Forschung. Zu den wissenschaftlichen Disziplinen gehören Ansätze und Erkenntnisse der pädagogisch gestützten Dramaturgie, der Aufmerksamkeitsökonomie, der Narration, der Wahrnehmungspsychologie, des Spielens sowie des Social-Designs.

Die Forschungsthemen des IMIS in diesem Bereich sind:

- Definitionen, Kriterien, Methoden, Wirkungen und Anwendungsbereiche von Experience-Design,
- narrative Systeme (Digital-Storytelling),
- steuerbare synthetische Charaktere und Plots (Cinematic-Computing) sowie
- emotionale computerbasierte Verhaltensmodelle (Affective-Computing).

Im Bereich Experience-Design arbeitet das IMIS an Analysen und Methoden, hinsichtlich der intensivierten und motivierenden Vermittlung multimedialer Inhalte. Das Ziel besteht darin, Informationen so aufzubereiten, dass es Anwendern ermöglicht ist, sich mit multimedial angeboten Inhalten anhaltend und wirkungsvoll zu beschäftigen.

Neue Methoden des Digital-Storytellings sollen im Bereich E-Learning in Abhängigkeit vom Wissens, von den Zielen und von den Kontexten der Benutzer modularisierte und semantisch ausgezeichnete Lernmodule in bedarfsorientierte und motivierende Zusammenhänge verketten.

Sicherheitskritische Mensch-Maschine-Systeme

Sicherheitskritische Technologien sind inzwischen vielfältig mit unserem täglichen Leben verwoben. Komplexe Transportmittel, medizintechnische Systeme, Tele-

kommunikationssysteme sowie verfahrens- und energietechnische Anlagen bestimmen unser tägliches Leben.

Diese Technologien basieren zunehmend direkt oder indirekt auf Computersystemen. Wir müssen davon ausgehen können, dass all diese Systeme mit den höchst möglichen Sicherheitsstandards betrieben werden und dass über die gesellschaftlich kommunizierten und akzeptierten Restrisiken hinaus keine vermeidbaren weiteren Risiken entstehen. Dies setzt voraus, dass die bei Herstellern und Betreibern, Zulieferern und Entsorgern, Zulassungsstellen, Aufsichtsbehörden beteiligten Personen, deren Organisationsstrukturen sowie dort eingesetzten Technologien geeignete Randbedingungen erfüllen.

Viele Störfälle und Unfälle zeigen, dass diese Erwartungen nicht immer erfüllt werden und in Form von fälschlicherweise so genanntem menschlichem oder technischem Versagen die erwarteten Sicherheitsniveaus unterschritten und damit Restrisiken überschritten werden.

Die Forschungsthemen des IMIS in diesem Bereich sind:

- organisatorische Strukturen und Prozesse für die Entwicklung und den Betrieb sicherheitskritischer Systeme,
- Situational-Awareness für Operateure,
- diagnostische Prozesse und Handlungsstrukturen bei Anomalien und Störfällen,
- kooperatives Problemlösen bei Anomalien und Störfällen,
- Supervisory-Control und andere Formen der Arbeitsteilung zwischen Mensch und Maschine sowie
- Intelligente Assistenzfunktionen.

Das IMIS berät und begutachtet seit Jahren Institutionen, die Technologien im Bereich sicherheitskritischer Anwendungen entwickeln (z.B. Systemhersteller), einsetzen (z.B. Luftfahrtunternehmen) oder überwachen (z.B. Aufsichtsbehörden). Dabei werden die Analysen, Konzepte und Gutachten im Kontext von Mensch, Technik und Organisation erarbeitet. In jüngster Zeit wurden Störfallanalysen und Gutachten zum Betreiberverhalten (Human Factors) im Bereich der Kernkraft durchgeführt.

In Bezug auf die Modelle der Mensch-Technik-Interaktion werden Konzepte für die Führung komplexer Prozesse auf der Grundlage hierarchischer Prozessmodellierung entwickelt. Hierbei sind Modellierungen und Benutzungsschnittstellen in verschiedenen Anwendungsbereichen entstanden. Im Anwendungsbereich Medizintechnik wurde ein Patent zu einer besonderen Form der hierarchischen Prozessmodellierung für das Anästhesiemonitoring angemeldet.

Für die diagnostische Phase der Prozessführung wurde ein Repository für die kollaborative Bearbeitung von Systemanomalien und Störfällen modelliert, das sowohl computergestützt als auch in Notfällen manuell angewandt werden kann. Zur Analyse von Arbeitskontexten wurde eine Methode entwickelt, die es erlaubt, Benutzer, Rollen, Aufgaben und Systemressourcen für Systemanalyse und Systemgestaltung zu modellieren.

Einzelprojekte

Virtuelle Fachhochschule (VFH)

Als Konsortialpartner im Projekt "Virtuelle Fachhochschule" war das IMIS beratend für die "Usability" der entstehenden Lernmodule zuständig. Es hat hierfür ein "Handbuch Ergonomie", einen "Styleguide" und einen Leitfaden zur Qualitätssicherung entwickelt sowie Ergonomie-Reviews und formative und summative Evaluationen durchgeführt. Für das VFH-Lehrangebot wurden zwei Lehreinheiten zur "Mensch-Computer-Kommunikation" entwickelt.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Herczeg, Dipl.-Inform. R. Hartwig, Dr. J.K. Triebe
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Gollon, Mediendesign
Kooperation: Konsortium von 10 Fachhochschulen und 2 Universitäten unter der Federführung der Fachhochschule Lübeck
Förderung: Das Projekt wurde als Bundesleitprojekt vom BMBF im Rahmen des Themenfeldes "Nutzung des weltweit verfügbaren Wissens für Aus- und Weiterbildung und Innovationsprozesse" gefördert.
Weitere Informationen: http://www.vfh.de

Multimediales Fernstudium Medizinische Informatik (medin)

Auf der Basis des Fernstudienvorhabens "Multimediales Fernstudium Medizinische Informatik" (medin) wird für ein komplettes Nebenfach Medizinische Informatik eine interaktive und multimediale Lernumgebung geschaffen. Das Nebenfach kann an der Fernuniversität Hagen internet-basiert studiert werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Herczeg, Dipl.-Ing. L. Hadley, Dipl.-Päd. I. Schön, Dipl.-Biol. J. de Wall
Nichtwiss. Mitarbeiter: Graph.-Design. C. Michelsen, Dipl.-Ing. H. Czelk, M. Schirren, S. Weiland
Kooperation: Institut für Medizinische Informatik, Fernstudienzentrum, Universität zu Lübeck, Fernuniversität Hagen, RWTH Aachen, Universität Erfurt, Fachhochschule Dortmund
Förderung: Das Projekt wird im Rahmen des Förderprogramms "Neue Medien in der Bildung" vom BMBF gefördert.
Weitere Informationen: http://www.medin.info

Wissensprojekt Informatiksysteme im Kontext (WissPro)

Ziel des Projektes WissPro war der Aufbau und die Unterstützung vernetzter Lerngemeinschaften in gestaltungs- und IT-orientierten Studiengängen. Am IMIS wurden hierzu Wissensarchive sowie eine kooperative Lernplattform konzipiert und realisiert. Zur Unterstützung der Lehre insbesondere im Studienschwerpunkt Me-

dieninformatik wurde die Erstellung von insgesamt über 250 Lehrmodulen unterstützt sowie über ein Portal verfügbar gemacht.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Herczeg, Dipl.-Inform. B. Kleinen
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Arend (Multimediaproducerin)
Kooperation: Universität Hamburg, Fachbereich Informatik (Konsortialführung), Fachbereich Erziehungswissenschaft, Musikhochschule Lübeck, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Wilhelm-Schickard-Institut für Informatik, Internationales Institut für Sozio-Informatik, Bonn
Förderung: Das Projekt wird im Rahmen des Förderprogramms "Neue Medien in der Bildung" vom BMBF unterstützt.
Weitere Informationen: http://www.wisspro.de

ArtDeCom

Das BLK-Forschungsprojekt ArtDeCom beschäftigte sich von Januar 2001 bis Dezember 2003 mit der Theorie und Praxis ästhetisch und informatisch geprägter Kompetenzbildung im Hinblick auf einen aktiven, gestaltungsorientierten Umgang mit digitalen Medien im Schulkontext.

Ziel des Modellversuchs war die Förderung einer zeitgemäßen und innovativen Medienkompetenz auf Grundlage fächerverbindender, ästhetisch-informatischer Gestaltung, wie sie bisher in der schulischen Praxis nicht realisiert wird. Hauptziel war es Modelle auszuarbeiten, zu erproben, zu evaluieren, zu dokumentieren und schließlich curriculare Empfehlungen auszusprechen.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Herczeg, Dr. T. Winkler
Nichtwiss. Mitarbeiterin: B. Liermann
Kooperation: Forum für interdisziplinäre Studien und Forschung der Muthesius-Hochschule für Kunst und Gestaltung in Kiel, Kunsthistorisches Institut der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
Förderung: Dieses Projekt wurde von der Bund-Länder-Kommission für Bildungsplanung und Forschungsförderung (BLK) im Rahmen der Fördermaßnahme KuBiM (Kulturelle Bildung im Medienzeitalter) gefördert.
Weitere Informationen: http://artecom.mesh.de

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Hartwig R (2003) Integration des Requirements-Engineering im Feld der multimedialen interaktiven Lehrmedien. In: Peissner M, Räse, K (Hrsg) Usability Professionals 2003. Berichtband des ersten Workshops des German Chapters der Usability Professionals Association - Stuttgart 2003. German Chapter der UPA: Stuttgart, pp 44-48

02. Hartwig R, Darolti C, Herczeg M (2003) Lightweight Usability Engineering Scaling Usability-Evaluation to a Minimum. In: Jacko J, Stephanidis C (Hrsg) Human Computer Interaction – Theory and Practice (Part I) Lawrence Erlbaum Associates Publishers: London, pp 474-478
03. Hartwig R, Hadley L, Herczeg M (2003) An Integrated Development and Quality Assurance Environment for E-Learning Applications. In: Proceedings of ED-MEDIA 2003, Honolulu, Hawaii, USA. AACE: Norfolk, VA, pp 48-51
04. Hartwig R, Herczeg M (2003) A Process Repository for the Development of E-Learning Applications. In: Proceedings of IEEE ICALT 2003, IEEE Computer Society Press: Los Alamitos, pp 346-347
05. Hartwig R, Herczeg M (2003) XMendeL – Web-gestützte objektorientierte Datenhaltung in Usability-Engineering-Prozessen. In: Ziegler J, Szwillus G (Hrsg) Mensch & Computer 2003: Interaktion in Bewegung. Teubner: Stuttgart, pp 267-276
06. Hartwig R, Herczeg M (2003) Using a Semantic Web for Process Information and Quality Management. In: Proceedings of the ACIS Fourth International Conference on Software Engineering, Artificial Intelligence, Networking and Parallel/Distributed Computing (SNPD '03), October 16-18, 2003. ACIS: Mt Pleasant, pp 106-113
07. Hartwig R, Herczeg M, Hadley L (2003) XMendeL - A web-based semantic Web Tool for e-Learning Production Processes. In: Proceedings to ICCE 2003, Hong Kong. AACE: Norfolk, VA, pp 556-563
08. Hartwig R, Kritzenberger H, Herczeg M (2002) Entwicklungsprozesse für web-basierte Lernumgebungen. i-com – Zeitschrift für interaktive und kooperative Medien 1: 18-24
09. Hartwig R, Schön I, Herczeg M (2003) Usability Engineering in Computer Aided Learning Contexts – Results from usability tests and questionnaires? In: Jacko J, Stephanidis C (Hrsg) Human Computer Interaction – Theory and Practice (Part I). Lawrence Erlbaum Associates Publishers: London, pp 946-950
10. Hartwig R, Triebe JK, Herczeg M (2002) Usability Engineering as an Important Part of Quality Management for a Virtual University. In: Proceedings of Networked Learning 2002 - Challenges and Solutions for Virtual Education. Technical University of Berlin, Germany, May 1-4, 2002. ICSC-NAISO Academic Press: Canada/The Netherlands. Abstract p 92, full paper enclosed on CD-ROM
11. Hartwig R, Triebe JK, Herczeg M (2002) Software-ergonomische Evaluation im Kontext der Entwicklung multimedialer Lernmodule für die virtuelle Lehre. In: Herczeg M, Prinz W, Oberquelle H (Hrsg) Mensch & Computer 2002: Vom Interaktiven Werkzeug zu kooperativen Arbeits- und Lernwelten. Teubner: Stuttgart, pp 313-322
12. Herczeg M (2002) Die neuen digitalen Medien begreifen und gestalten – Neue Wege zur medialen Kompetenz. FOCUS MUL 19: 72-73
13. Herczeg M (2002) Die IT-Realität hat die Sciencefiction überholt. Computer Zeitung 33: 19

14. Herczeg M (2002) Intention-Based Supervisory Control - Kooperative Mensch -Maschine-Kommunikation in der Prozessführung. In: Grandt M, Gärtner KP (Hrsg) Situation Awareness in der Fahrzeug- und Prozessführung, DGLR-Bericht 2002-04, Deutsche Gesellschaft für Luft- und Raumfahrt: Bonn, pp 29-42
15. Herczeg M (2003) Sicherheitskritische Mensch-Maschine-Systeme: Rahmenbedingungen für sicherheitsgerichtetes Handeln. Jahrestagung Kerntechnik 2003. Fachsitzung Sicherheitsmanagement - Status und neuere Entwicklungen. Deutsches Atomforum e.V., Berlin (Hrsg). INFORUM Verlags- und Verwaltungsgesellschaft: Berlin, pp 97-111
16. Herczeg M (2003) Diagnostische Repositorien zur Unterstützung kollaborativer Entscheidungsprozesse. In: Grandt M (Hrsg) Entscheidungsunterstützung für die Fahrzeug- und Prozessführung. DGLR-Bericht 2003-04. Deutsche Gesellschaft für Luft- und Raumfahrt: Bonn, pp 117-131
17. Hoffmann P, Herczeg M (2003) Distributed Storytelling for Narrative in Spacious Areas. In: Proceedings zur TIDSE, 1st International Conference on Technologies for Interactive Digital Storytelling and Entertainment, Darmstadt, 24.-26. März 2003. Fraunhofer IRB-Verlag: Stuttgart, pp 346-350
18. Kleinen B (2003) Objects for Users End-User Development of a Cooperative Information Model. In: Proceedings of Workshop on End-User- Development, ACM SIGCHI 2003. ACM: Ft. Lauderdale, pp 47-50
19. Kleinen B, Herczeg M (2003) Handling material in learning activities. The Knowledge Infrastructure KOIN. In: Proceedings of ED-MEDIA 2003, Honolulu, Hawaii, USA. AACE: Norfolk, VA, pp 640-643
20. Reimann D, Winkler T, Herczeg M, Höpel I (2003) Exploring the Computer as a Shapeable Medium by Designing Artefacts for Mixed Reality Environments. In: Proceedings of ED-MEDIA 2003, Honolulu, USA. AACE, Norfolk, VA, pp 915-921
21. Reimann D, Winkler T, Herczeg,M, Höpel I (2003) Gaining Computational Literacy by Creating Hybrid Aesthetic Learning Spaces. In: Proceedings of IEEE ICALT 2003, IEEE Computer Society Press, Los Alamitos, pp 384-385
22. Schelske A (2002) Vertrauen in Socialware für multimediale Systeme, Was leistet Vertrauen für die Informationstechnologie? In: Herczeg M, Prinz W, Oberquelle H (Hrsg) Mensch & Computer 2002: Vom interaktiven Werkzeug zu kooperativen Arbeits- und Lernwelten. Teubner: Stuttgart, pp 333 -342
23. Schelske A (2003) Wo entwickelt sich die Seriosität der Netizens? In: Beyer L, Frick D, Gadatsch A, Maucher I, Paul H (Hrsg) Vom E-Business zur E-Society. New Economy im Wandel. Hampp: München und Mering, pp 131-152
24. Schön I, Hoffmann P, Herczeg M (2003) Changes in the Production Process - for E-Learning-Systems Using the Combination of Instructional and Narrative Models. In: Proceedings of ED-MEDIA 2003, Honolulu, USA. AACE, Norfolk, VA, pp 2674-2477
25. Schön I, Hoffmann P, Herczeg M (2003) The Combination of Instructional and Narrative Models for e-Learning. In: Proceedings zur TIDSE, 1st Inter-

national Conference on Technologies for Interactive Digital Storytelling and Entertainment, Darmstadt, 24.-26. März 2003. Fraunhofer IRB-Verlag: Stuttgart, pp 176-186

26. Schön I, Hoffmann P, Herczeg M (2003) Instruktionstheoretische und Narrative Modelle am Beispiel des Projektes "medin". In: Bode, Desel, Rathmayer, Wessner (Hrsg) DeLFI 2003 - Die 1. e-Learning Fachtagung Informatik, Tagung der Fachgruppe e-Learning der Gesellschaft für Informatik e.V. (GI), 16.-18. September 2003 in Garching bei München, Lecture Notes in Informatics (LNI)-Proceedings, Volume P-37, Köllen Druck+Verlag GmbH: Bonn, pp 311-320
27. Winkler T, Kritzenberger H, Herczeg M (2002) Collaborative and Constructive Learning of Elementary School Children in Experimental Learning Spaces along the Virtuality Continuum. In: Herczeg M, Prinz W, Oberquelle, H (Hrsg) Mensch & Computer 2002: Vom interaktiven Werkzeug zu kooperativen Arbeits- und Lernwelten. Teubner: Stuttgart, pp 115-124
28. Winkler T, Kritzenberger H, Herczeg M (2002) Mixed Reality Environments as Collaborative and Constructive Learning Spaces for Elementary School Children. In: Proceedings of ED-MEDIA 2002, Denver, Colorado, USA. AACE: Norfolk, VA, pp 1034-1039
29. Winkler T, Reimann D, Herczeg M, Höpel I (2003) Creating digital augmented multisensual learning spaces - Transdisciplinary education at school between aesthetic creating and building concepts in computer science. In: Ziegler J, Szwillus G (Hrsg) Mensch & Computer 2003: Interaktion in Bewegung. Teubner: Stuttgart, pp 307-316

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Hartwig R, Triebe JK, Herczeg M (2002) (Hrsg) Styleguide – Richtlinien zur Qualitätssicherung bei der Realisierung von Studienmodulen im Projekt VFH. Universität zu Lübeck - Institut für Multimediale und Interaktive Systeme
02. Hartwig R, Triebe JK, Herczeg M (2002) (Hrsg) Ergonomie-Handbuch zur Gestaltung virtueller Lerneinheiten – Version 1.0.4. Universität zu Lübeck – Institut für Multimediale und Interaktive Systeme
03. Reimann D, Winkler T, Herczeg M, Höpel I (2003) ArtDeCom. Handbuch Medien: Medienkompetenz. Modelle und Projekte. Bergmann S, Lauffer J, Mikos L, Thiele G, Wiedemann D (Hrsg) Bundeszentrale für politische Bildung – Koordinierungsstelle Medienpädagogik, Bonn

Im Berichtszeitraum:
2 CD-Produktionen

2.12 Institut für Neuro- und Bioinformatik (INB)

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Martinetz

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Barth, Erhardt, Dr.-Ing.
Binder, Thomas, Dr. rer. nat. (seit 01.04.2003)
Böhme, Martin, Dipl.-Inf. (seit 01.10.2003, BMBF)
Decaën, Gautier, Dipl.-Ing. (seit 15.04.2003, BMBF)
Kim, Jan T., Dr. rer. nat.
Krause, Christopher, Dipl.-Inf. (seit 01.11.2002)
Madany, Amir, Dipl.-Inf. (seit 15.07.2002)
Mota-Cavalcante, Cicero, Dr. Sc. (seit 01.08.2003, DFG)
Polani, Daniel, Dr. rer. nat. (bis 30.04.2002)
Puociauskas, Mantas, B.S., Eng. Deg., M.S., M.S. (seit 01.11.2003, BMBF)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Forschung

Das INB befasst sich mit den verschiedensten Aspekten der Informationsverarbeitung in biologischen Systemen. Einerseits möchte man die in der Biologie entstandenen Informationsverarbeitungsprinzipien besser verstehen und möglichst präzise durch mathematische Modelle beschreiben, zum anderen können wir Prinzipien aus der Natur verwenden, um komplexe Problemstellungen durch technische Systeme zu behandeln.

Etablierte Forschungsschwerpunkte: • Maschinelles Lernen und Neuronale Netze • Human and Computer Vision • Prozessoptimierung • Genregulation, Morphogenese und Evolution.

Kongresse • Tagungen • Symposien

• Mitglied im Programmkomitee des Workshops “Selbstorganisation von adaptivem Verhalten” (SOAVE) • Organizing Committee des German-American Frontiers of Science Symposiums der Humboldt Stiftung und der US National Academy of Sciences • Program and Organizing Committee bei der “European Conference on Artificial Life 2003” (Martinetz, Kim).

Lehre

Das INB ist verantwortlich für das Nebenfach Bioinformatik im Diplom- und Bachelorstudiengang Informatik und bietet Vorlesungen, Übungen, Seminare und Praktika auf dem Gebiet der Neuro- und Bioinformatik an. Im speziellen wurden einführende und weiterführende Vorlesungen und Übungen auf dem Gebiet der Neuro-

informatik und Bioinformatik gehalten. Als **Seminare** wurden angeboten: • Artificial Life • Ausgewählte Themen zur Molekularen Bioinformatik • Algorithmen und Sprachen in der Biologie • Biological Vision • Data Analysis in High-Dimensional Spaces • Neural and Computational Aspects of Vision • Als **Praktika** wurden angeboten: • Adaptive Agenten • Bildverarbeitung • Human and Machine Vision • • Modellierung biologischer Systeme.
Auf den genannten Gebieten laufen ständig Studien- und Diplomarbeiten, teils in Zusammenarbeit mit industriellen Partnern und Universitäten im In- und Ausland. Im Wintersemester 2003/04 wurde die Grundvorlesung Informatik I/A für Studierende der drei Studiengänge Informatik, Computational Life Sciences und Molekulare Biotechnologie vom Institut für Neuro- und Bioinformatik gehalten.

Herausgebertätigkeit

Associate Editor der ”IEEE-Transactions on Neural Networks • Mitglied im Advisory Board der Springer Buchreihe “Natural Computing”.

Mitgliedschaften

Vorsitz (Martinetz) und Geschäftsführung (Barth) des “German Chapters of the European Neural Network Society” (GNNS) • Mitglied im Steering Committee des ”MTBio-Network Modelling and Theory in the Biosciences” (Kim) • European Neural Network Society (ENNS) • VDI/VDE-Fachausschuss “Neuronale Netze” • GI-Fachgruppe “Informatik in den Biowissenschaften” • IEEE • Deutsche Physikalische Gesellschaft • Association for the Advancement of Science (AAAS)

Forschungsschwerpunkte

Maschinelles Lernen und Neuronale Netze

Methoden des Maschinellen Lernens finden verstärkt Eingang in industrielle Anwendungen. Insbesondere Neuronale Netze als biologisch motivierte Verfahren des Maschinellen Lernens sind in vielen Anwendungsgebieten zu Standardmethoden geworden. Basierend auf sogenannten Trainingsdaten sollen adaptiv Klassifikationsaufgaben gelöst oder unbekannte Zusammenhänge zwischen Einflussfaktoren und Zielgrößen modelliert werden. Neuronale Netze sind vor allem dann geeignete Lösungsverfahren, wenn die Zahl der zur Verfügung stehenden Trainingsdaten hoch ist im Vergleich zur inhärenten Dimensionalität und Komplexität des zu modellierenden Zusammenhangs. Dies ist allerdings in praktischen Anwendungen in der Regel typischerweise nicht ausreichend der Fall. In solchen Anwendungen ist die Zahl der Einflussfaktoren und damit die intrinsische Dimensionalität des Problems derartig hoch, dass die Zahl der Trainingsdaten immer vergleichsweise klein bleibt.

Am Institut für Neuro- und Bioinformatik werden Methoden des Maschinellen Lernens, basierend auf Ansätzen aus der Neuroinformatik, entwickelt, die dieser Problematik Rechnung tragen. Im Berichtszeitraum wurde unter anderem eine stark simplifizierte Modifikation der "Support-Vector-Machine" entwickelt. Ebenso

werden auch komplett neue Ansätze entworfen, die die für die Praxis wichtige Robustheit, online Adaptierbarkeit und einfache Handhabbarkeit für den Anwender besitzen.

Auch komplexe Systeme wie z.B. Sinneswahrnehmungen können mit Hilfe von selbst-organisierenden Methoden untersucht und vereinfacht werden. Da Wahrnehmung noch immer ein wenig verstandenes Phänomen ist, ist es eine große Herausforderung, nur basierend auf verbalen Beschreibungen Modelle für die Struktur und Ordnung von Wahrnehmungsprozessen wie z.B. das Riechen oder das Farbensehen zu entwickeln. Basierend auf Datenbanken über die Geruchsqualität diverser Chemikalien wurde am Institut für Neuro- und Bioinformatik eine Geruchskarte aufgebaut, die es ähnlich dem Farbkreis ermöglicht, Geruchswahrnehmungen zueinander in Relation zu setzen.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. A. Madany Mamlouk, Cand.-Inf. K. Labusch
Kooperation: Prof. J.M. Bower, Ph.D., Research Imaging Center and Cajal Neuroscience Center, University of Texas at San Antonio, TX, USA, Dr. C. Chee-Ruiter, Psychophysics Laboratory, California Institute of Technology, CA, USA, Dr. Y. Hel-Or, Department of Computer Science, The Interdisciplinary Center, Herzliya, Israel

Human and Computer Vision

Die Informationsverarbeitung in biologischen visuellen Systemen ist in vielerlei Hinsicht optimal und damit für technische Anwendungen vorbildlich. Umgekehrt können mathematische Methoden und Simulationen helfen, die biologischen Systeme besser zu verstehen. Ziel dieses Schwerpunktes ist die Erweiterung der theoretischen Grundlagen des künstlichen Sehens mit Anwendungen in der Sehforschung und in der Bildverarbeitung. Einen Schwerpunkt bildet die Entwicklung einer neuen visuellen Kommunikationsform unter Berücksichtigung der Blickrichtung, welche sowohl gemessen als auch beeinflusst wird. Damit sind die übermittelten Nachrichten besser definiert und es ergeben sich Schnittstellen zum künstlichen Sehen. Mit Industriepartnern entwickeln wir Fahrerassistenzsysteme, welche Müdigkeit, Aufmerksamkeit und Sitzbelegung erfassen.

Bearbeiter: Dr.-Ing. E. Barth, Dr. C. Mota, Dipl.-Inf. M. Böhme, Dipl.-Inf. C. Krause
Studentische Mitarbeiter: Cand.-Inf. M. Dorr, Cand.-Inf. M. Wille
Kooperation: Prof. Dr.-Ing. T. Aach, Dipl.-Inf. I. Stuke, Dipl.-Phys. D. Toth, Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechentechnik (ISIP), Dr. A. J. Ahumada, NASA Ames, USA, Prof. G. Boccignone, Universität von Salerno, Italien, Prof. V. Buzuloiu, Politechnische Universität Bukarest, Rumänien, Prof. G. Deco, SIEMENS Forschung, München, Prof. M. Ferraro, Universität Turin, Italien, Prof. K. Gegenfurtner, Universität Giessen, Prof. B. Jähne, Universität Heidelberg, Dr.-Ing. P. Meijer, Philips Forschung Eindhoven, Niederlande, Prof. Dr.-Ing. R. Mester, Universität Frankfurt, Dr. J. Mul-

ligan, NASA Ames, USA, Prof. I. Rentschler, Ludwig-Maximilians-Universität München, Prof. M. Rumpf, Universität Duisburg, Dr. H. Scharr, Forschungszentrum Jülich, Prof. V. Spokoiny, Weierstrass Institut Berlin, PD Dr. M. Stetter, SIEMENS Forschung, München, Prof. P. Stoerig, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Dr. A.B. Watson, NASA Ames, USA, SensoMotoric Instruments GmbH, Teltow

Förderung: DFG (Ba1176/7-2), BMBF/ModKog, Industrieprojekte BMBF/ ModKog

Prozessoptimierung (Decision Support)

Unternehmen und Organisationen, besonders in den Bereichen Vertrieb, Logistik, Fertigung und Distribution, sind darauf angewiesen, ihre meist komplexen und stark vernetzten Produkte und Dienstleistungen auf Nutzen und Abhängigkeiten hin zu untersuchen und entsprechende Prozesse aufeinander abzustimmen und zu optimieren. Mit voranschreitender Globalisierung der Märkte und steigender Komplexität wachsen nicht nur die Anforderungen an Unternehmen und Unternehmer, auch Entscheidungsträger aus der Politik sehen sich mit immer weniger transparenten und immer stärker vernetzen Problemen konfrontiert.

Auf der Suche nach mehr Transparenz und vor allem mehr Planungssicherheit ist die Unterstützung durch moderne Computersysteme unumgänglich. Computersimulationen entwickeln sich zu einem immer festeren Bestandteil von Entscheidungsprozessen, da man mit ihnen Entscheidungen überprüfen kann und somit zukünftigere Prozesse auf einer sichereren Basis planen kann. Ist die Simulation robust und zuverlässig, können durch die gesteigerte Transparenz nicht nur neue Lösungsansätze erkannt werden, es können auch Investitionsrisiken minimiert sowie potentielle Entscheidungen gesichert werden.

Im Rahmen dieses Schwerpunktes soll ein praxisorientiertes Entscheidungshilfe-System entwickelt werden. Weiterhin soll mit Partnern aus dem gesamten Baltikum ein thematisches Wissensnetz entstehen, das speziell bei Analysen in Bereichen wie Logistik und regionaler Entwicklung Entscheidungsträger aus Politik (z.B. Ministerien und Planungsbehörden) und Wirtschaft unterstützen soll. Auf der Basis eines fruchtbaren Erfahrungsaustausches zwischen den beteiligten Partnern sollen Probleme und Nachteile vorhandener Systeme diskutiert und neue Techniken und Ansätze ausgetauscht und weiterentwickelt werden.

Bearbeiter: Dr. T. Binder, Dipl.-Ing. G. Decaën

Kooperation: Prof. Dr. W. Dosch, Dipl.-Met. M. Bornemann, Dipl.-Math. A. Vox, Institut für Softwareentwicklung und Programmiersprachen (ISP) K. Bentzen, FDT – Association of Danish Transport Centres, Dipl. -öko. F. Grimm, TZL, Dr. I. Hussla, IZET, Itzehoe, Dr. R. Mildner, TZL, Dr. M.G.E. Svensson, Centre for Environmental Studies, MICLU, Lund University

Förderung: EU, Interreg III B

Genregulation, Morphogenese und Evolution

Die Überlebens- und Reproduktionschancen werden bei allen höheren Lebensformen durch die morphologische Struktur maßgeblich mitbestimmt. Die Morphologie eines Lebewesens ist wiederum durch sein Genom festgelegt. Die Umsetzung dieser genetischen Information in einen Morphogeneseprozeß erfolgt durch molekularbiologische Prozesse von erheblicher räumlicher und zeitlicher Komplexität. Die Entstehung der genetischen Information zur Steuerung der Morphogenese von Organismen erfolgt dabei durch Evolution. Das INB strebt ein integratives und systemares Verständnis dieser Komplexität an und beschäftigt sich daher mit diesem Thema auf verschiedenen Ebenen biologischer Organisation.Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die sich an bestimmte Positionen auf der DNA, den sogenannten Bindungsstellen, anlagern können. Die Bindungsstellen werden dabei anhand kurzer Sequenzabschnitte erkannt. Dieser Prozeß ist die molekulare Grundlage der Genregulation. Anhand informationstheoretischer Untersuchungen konnte am INB ein empirisch seit längerem bekannter Zusammenhang zwischen Positionsinformation (der Bindungsstellen) und Sequenzinformation (der erkannten Sequenzen) nunmehr prinzipienbasiert als Resultat eines evolutionären Gleichgewichts erklärt werden.

Die Erkennung von Bindungsstellen ist bei der Analyse von Sequenzdaten von fundamentaler Bedeutung, und sie ist daher zu einer wesentlichen Herausforderung der Bioinformatik geworden. Das INB hat durch den Einsatz von Konzepten aus dem maschinellen Lernen ein algorithmisches Verfahren zur Detektion von Bindungsstellen entwickelt, welches dem derzeitigen Standardverfahren überlegen ist.

Transkriptionsfaktoren werden von Genen encodiert, und die Expression dieser Gene wird ihrerseits durch Transkriptionsfaktoren gesteuert. Transkriptionsfaktoren und ihre Gene bilden somit Netzwerke, die als regulatorische Netzwerke bezeichnet werden. Zur Untersuchung vollständiger regulatorischer Netze arbeitet das INB an der Entwicklung des Computermodells transsys, mit dem regulatorische Netzwerke in formaler Weise beschrieben und die räumlich-zeitliche Dynamik bei der Musterbildung und Morphogenese simuliert werden kann. In Ergänzung zur Modellbildung arbeitet das INB zusammen mit Dr. Repsilber an der Entwicklung von Verfahren zur Rekonstruktion regulatorischer Netzwerke auf der Grundlage genomweiter Expressionsdaten (microarrays).

Mit den Lindenmayer-Systemen gibt es weit entwickelte Verfahren für die Modellierung der Pflanzenmorphogenese auf der makroskopisch-phänotypischen Ebene. Diese berücksichtigen die molekulargenetische Ebene bisher aber in keiner Weise. Daher werden Lindenmayer-Systeme durch Kombination mit transsys um eine explizite Repräsentation der molekularbiologischen Ebene ergänzt. In längerfristiger Perspektive werden Kombinationen von transsys mit weiteren Verfahren zur Modellierung räumlich ausgedehnter Systeme sowie eine Integration evolutionsbiologischer Aspekte in die Modellbildung angestrebt.

Bearbeiter: Dr. J.T. Kim, Dr. D. Polani, Dipl.-Inf. J.E. Gewehr
Studentische Mitarbeiter: Cand.-Inf. S. Klatt, Cand.-Inf. D. F. Schwarz

Kooperation: Dr. D. Repsilber, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Prof. Dr. H. Liljenström, Department of Biometrics and Informatics, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala

Einzelprojekte

Theoretische und technologische Grundlagen einer neuen Kommunikations- und Interaktionstechnik auf Basis des aktiven Sehens

Die von einem Bild übermittelte Nachricht hängt in hohem Maße davon ab, wie durch Augenbewegungen die Information im Bild ausgelesen wird. Um diese aktive Rolle des Sehens zu berücksichtigen, entwickeln wir (i) interaktive Displays, die Bildfolgen abhängig von der Blickrichtung darstellen und damit das Blickmuster des Beobachters gezielt verändern und (ii) eine mobile Sehhilfe mithilfe derer die Aufmerksamkeit auf bestimmte Merkmale und Ereignisse gelenkt werden kann.

Bearbeiter: Dr.-Ing. E. Barth, Dipl.-Inf. M. Böhme, Dipl.-Inf. C. Krause
Studentische Mitarbeiter: Cand.-Inf. M. Dorr, Cand.-Inf. M. Wille, Cand.-Inf. J. Drewes, Cand.-Inf. J. Keiner
Kooperation: Prof. G. Boccignone, Universität von Salerno, Italien, Prof. K.R. Gegenfurtner, Institut für Psychologie, Justus-Liebig-Universität Gießen, SensoMotoric Instruments GmbH, Teltow, SIEMENS AG, München
Förderung: BMBF Projektvorhaben “Neue Verfahren der Informationsverarbeitung auf der Basis neurokognitiver Modellierung (ModKog)”

Nonlinear analysis of multi-dimensional signals: Local adaptive estimation of complex motion and orientation patterns (LOCOMOTOR)

Ziel des LOCOMOTOR Projektes ist es, die Grundlagen für neue Verfahren zur Detektion und exakten Quantifizierung von Bewegung, Orientierung und Symmetrie in Bildfolgen zu schaffen und damit die technische und wissenschaftliche Anwendbarkeit von Techniken der Bildfolgenanalyse zu erhöhen. Am INB liegt der Schwerpunkt auf der Schätzung transparenter und verdeckter Bewegungen, sowie der Untersuchung des Informationsgehaltes von unterschiedlichen dynamischen Merkmalen.

Bearbeiter: Dr.-Ing., E. Barth, Dr. Sc. C. Mota-Cavalcante
Studentische Mitarbeiter: Cand.-Inf. M. Haker, Cand.-Inf. M. Dorr
Kooperation: Prof. Dr.-Ing. T. Aach, Dipl.-Inf. I. Stuke, Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechentechnik (ISIP), Prof B. Jähne, Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen Heidelberg, Prof R. Mester, Universität Frankfurt, Institut für Angewandte Physik, Prof. M. Rumpf, Universität Duisburg, Dr. H.

Scharr, Kernforschungszentrum Jülich, Institut Phytosphäre, Prof. V. Spokoiny, Weierstrass Institut Berlin

Förderung: DFG (Ba1176/7) im DFG Schwerpunktprogramm 1114: Mathematische Methoden der Zeitreihenanalyse und digitalen Bildverarbeitung

Informationstheorie der Genregulation

Transkriptionsfaktoren sind Proteine, die sich an bestimmte Positionen auf der DNA, den sogenannten Bindungsstellen, anlagern können. Die Bindungsstellen werden dabei anhand kurzer Sequenzabschnitte erkannt. Dieser Prozess ist die molekulare Grundlage der Genregulation. Am INB wurde dieser auf der Grundlage der Informationstheorie untersucht. Dabei konnte eine seit langem bekannte Korrelation zwischen Positionsinformation und Sequenzinformation durch biologische und informationstheoretische Prinzipien erklärt werden.

Bearbeiter: Dr. J.T. Kim, Dipl.-Inf. J.E. Gewehr

Erkennung von Transkriptionsfaktorbindungsstellen

Die Erkennung von Transkriptionsfaktorbindungstellen in Sequenzdaten ist aufgrund der erheblichen biologischen Bedeutung dieser Bindungsstellen eine entsprechend bedeutende Aufgabe der Bioinformatik. Das INB hat sich dieser Aufgabe gewidmet und dabei durch Rückgriff auf Konzepte des maschinellen Lernens ein algorithmisches Verfahren zur Detektion von Bindungsstellen entwickelt, welches dem derzeitigen Standardverfahren überlegen ist.

Bearbeiter: Dr. J.T. Kim, Dr. D. Polani

Netzwerke regulatorischer Gene

Zur Untersuchung vollständiger regulatorischer Netze arbeitet das INB an der Entwicklung des Computermodells transsys, mit dem regulatorische Netzwerke in formaler Weise beschrieben und die räumlich-zeitliche Dynamik bei der Musterbildung und Morphogenese simuliert werden kann. In Ergänzung zur Modellbildung arbeitet das INB zusammen mit Dr. Repsilber an der Entwicklung von Verfahren zur Rekonstruktion regulatorischer Netzwerke auf der Grundlage genomweiter Expressionsdaten (microarrays).

Bearbeiter: Dr. J.T. Kim

Studentische Mitarbeiter: Cand.-Inf. S. Klatt, Cand.-Inf. D.F. Schwarz

Kooperation: Dr. D. Repsilber, Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Prof. Dr. H. Liljenström, Department of Biometrics and Informatics, Swedish University of Agricultural Sciences, Uppsala

Steuerung der Morphogenese durch regulatorische Netzwerke

Mit den Lindenmayer-Systemen gibt es weit entwickelte Verfahren für die Modellierung der Pflanzenmorphogenese auf der makroskopisch-phänotypischen Ebene. Diese berücksichtigen die molekulargenetische Ebene bisher aber in keiner Weise. Daher werden Lindenmayer-Systeme durch Kombination mit transsys um eine explizite Repräsentation der molekularbiologischen Ebene ergänzt. In längerfristiger Perspektive werden Kombinationen von transsys mit weiteren Verfahren zur Modellierung räumlich ausgedehnter Systeme sowie eine Integration evolutionsbiologischer Aspekte in die Modellbildung angestrebt.

Bearbeiter: Dr. J. Kim

Evolution: Entstehung biologischer Information

Das INB beschäftigt sich mit der Modellierung und Analyse von Evolutionsprozessen. Einen Schwerpunkt bildet dabei die Entwicklung von Computermodellen. Solche Modelle schaffen zum einen eine Grundlage für das Verständnis des biologischen Kontexts, in dem andere Prozesse, wie z.B. regulatorische Netzwerke, ihre biologische Funktion entfalten. Weiterhin werden anhand von Computermodellen die Auswirkungen von zeitlichen Veränderungen in der Fitnesslandschaft sowie der Energieabhängigkeit von Mechanismen zur Kontrolle der Mutationsraten auf die Dynamik von Evolutionsprozessen untersucht.

Bearbeiter: Dr. J. Kim, Dr. D. Polani

Decision Support

BSR (Baltic Sea Region)-network for the improvement of the trans-regional planning process by improving the communication and the decision structure/Decision Support

Das Projekt "Decision Support" beschäftigt sich mit der Entwicklung von Software-Werkzeugen zur Unterstützung von Entscheidungsprozessen in komplexen Umgebungen. Die hierbei angewendete Methode heißt System Dynamics; sie modelliert zyklische Abhängigkeiten bestimmter Faktoren. Darauf aufbauend lassen sich Systeme gewöhnlicher Differentialgleichungen in der Zeit simulieren. Bedarf an solcher Unterstützung besteht vor allem bei Entscheidungsträgern in Politik und Wirtschaft.

Bearbeiter: Dr. T. Binder, Dipl.-Ing. G. Decaën
Kooperation: Dipl. met. M. Bornemann, Dipl. math. A. Vox, Institut für Softwaretechnik und Programmiersprachen, Dipl. öko. F. Grimm, Technik Zentrum Lübeck
Förderung: EU-Interreg III B

KFZ-Assistenz-Systeme

Assistenzsysteme im Fahrzeug werden derzeit einerseits durch die wachsende Komplexität des Cockpits aber auch durch wachsende Anforderungen an die Sicherheit von den Automobilherstellern verstärkt entwickelt und evaluiert. Wir sind an der Entwicklung von Systemen beteiligt, welche die Müdigkeit und Aufmerksamkeit des Fahrers messen, sowie die Auslösung des Airbags in Abhängigkeit von der Sitzbelegung steuern sollen.

Bearbeiter: Dr.-Ing. E. Barth, M. Puociauskas, B.S.
Studentischer Mitarbeiter: Cand.-Inf. B. Anastasiu
Förderung: Mittelständische Firma

Seeing with sound

Dr. Meijer von den Philips Research Labs hat ein System entwickelt, mithilfe dessen das Signal einer Videokamera in Ton umgewandelt wird, so dass Blinde damit über Kopfhörer "sehen" lernen können. Herr Simon Vogt hat im Rahmen seiner Bachelorarbeit das System von Herrn Meijer an einen Eye-Tracker gekoppelt und untersucht derzeit, ob die dadurch mögliche aktive Steuerung des Systems über die Blickrichtung einen Vorteil bei der Mustererkennung bringt.

Bearbeiter: Dr.-Ing. E. Barth
Studentischer Mitarbeiter: Cand.-Inf. S. Vogt
Kooperation: Prof. P. Stoerig, Universität Düsseldorf, Dr. P. Meijer, Philips Forschung Eindhoven, Niederlande

Optimierung biometrischer Identifikationssysteme / Weiterentwicklung maschineller Lernverfahren

Aktuelle Verfahren zur biometrischen Identifikation hängen zum einen von der Merkmalsextraktion und Vorverarbeitung ab, zum anderen ist der verwendete Klassifikator entscheidend für die resultierenden Fehlerraten. Ausgehend von einem existierenden gesichtsbasierten Personenidentifikationssystem werden sowohl neue Verfahren zur optimalen Informationsdarstellung und Filterung, als auch Verfahren des maschinellen Lernens, d.h. das Konzept der "Support Vector Machine" zur Performanz-Optimierung weiterentwickelt.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. A. Madany
Studentischer Mitarbeiter: Cand.-Inf. K. Labusch
Kooperation: Dr. M. Brauckmann, Dr. S. Gehlen, Bochum
Förderung: Mittelständische Firma

Entwicklung von Methoden des Maschinellen Lernens zur Mustererkennung

Es gibt eine Vielzahl von Problemen, bei denen ein bestimmtes Muster gefunden werden soll. Ein prominentes Beispiel ist das Finden von Gesichtern in einem beliebigen Bild. In diesem Vorhaben wurde ein iteratives Lernverfahren entwickelt, das bei linearer Laufzeit das Zentrum des kleinsten umfassenden Kreises um die Trainingsmenge annähert. Darauf beruhend soll in Kombination mit einem Maximum-Rejection-Klassifizierers ein schnelles Verfahren zur robusten Gesichtsfindung entwickelt werden.

Bearbeiter: Dr.-Ing. E. Barth, Dipl.-Inf. A. Madany Mamlouk, Dr. C. Mota Cavalcante
Kooperation: Dr. Y. Hel-Or, Department of Computer Science, The Interdisciplinary Center, Herzliya, Israel

Maschinelles Lernen zur Erfassung der Dimensionalität sensorischer Wahrnehmung

Die menschlichen Sinne sind hochdimensional und komplex, die Wahrnehmung weitgehend unverstanden. Wir versuchen, mit Hilfe maschinellen Lernens allgemeine Methoden zu entwickeln, die uns ermöglichen, solche Faktoren, die einen Sinn prägen, besser zu verstehen. Exemplarisch untersuchen wir den Geruchssinn und das Farbensehen. Aber auch weiterführende Fragestellungen, wie z.B. der Prozess der Gesichtserkennung werden von uns in diesem Kontext untersucht.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. A. Madany Mamlouk
Studentischer Mitarbeiter: Cand.-Inf. M. Haker
Kooperation: Prof. J.M. Bower, Ph.D., Research Imaging Center and Cajal Neuroscience Center, University of Texas at San Antonio, TX, USA, Dr. C. Chee-Ruiter, Psychophysics Laboratory, California Institute of Technology, CA, USA

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten

---

01. Barth E, Drewes J, Martinetz T (2003) Dynamic predictions of tracked gaze. Proceedings of the Seventh International Symposium on Signal Processing and its Applications, ISSPA 2003; CD-Rom, IEEE; IEEE; Paris
02. Barth E, Drewes J, Martinetz T (2003) Individual predictions of eye-movements with dynamic scenes. In: Rogowitz BE, Pappas TN (Eds) Proc of the IS&T SPIE Annual Symposium on Electronic Imaging 5007: 252-259
03. Barth E, Stuke I, Aach T, Mota C (2003) Spatio-temporal motion estimation for transparency and occlusions; Proc. IEEE International Conference on

Image Processing (ICIP'03); Vol III: 69-72 IEEE Signal Processing Society Barcelona 2003
04. Barth E, Stuke I, Mota C (2002) Analysis of motion and curvature in image sequences (invited paper); Proceedings of the 5th IEEE Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation, pp 206-210
05. Kim JT (2003) Fitness Costs of Mutation Rate Adaptation and Its Application to Optimization of Dynamic Objective Functions; Proceedings of the ACIS Fourth International Conference on Software Engineering, Artificial Intelligence, Networking and Parallel/Distributed Computing (SNPD '03). Schmidt Römhild: Lübeck, pp 68-74
06. Kim JT, Martinetz T, Polani D (2003) Bioinformatic Principles Underlying the Information Content of Transcription Factor Binding Sites. Theoretical Biology 220: 529-544
07. Madany Mamlouk A, Chee-Ruiter C, Hofmann UG, Bower JM (2003) Quantifying olfactory perception: mapping olfactory perception space by using multidimensional scaling and self-organizing maps. Neurocomputing 52-54: 591-597
08. Madany Mamlouk A, Kim JT, Barth E, Brauckmann M, Martinetz T (2003) One-Class Classification with Subgaussians In: Michaelis B, Krell G (Eds) DAGM Symposium; LNCS 2781. Springer: Berlin Heidelberg, pp 346-353
09. Martinetz T, Gewehr JE, Kim JT (2003) Statistical Learning for Detecting Protein-DNA-Binding Sites. Proceedings of the International Joint Conference on Neural Networks. IEEE Press: pp 2940-2945
10. Mota C, Stuke I, Dorr M, Barth E (2003) Categorization of transparent-motion patterns using the projective plane. In: Dosch W, Lee RY (Eds) Proceedings of the ACIS Fourth International Conference on Software Engineering, Artificial Intelligence, Networking and Parallel Distributed Computing (SNPD'03). Schmidt Römhild: Lübeck, pp 363–369
11. Munster T. Deleu W, Wingen LU, Ouzunova M, Cacharr J, Faigl W, Werth S, Kim JT, Saedler H, Thei G (2002) Maize MADS-Box Genes Galore Maydica 47: 287-301
12. Repsilber D, Kim, JT (2003) Developing and Testing Methods for Microarray Data Analysis Using an Artificial Life Framework. Banzhaf W, Christaller T, Dittrich P, Kim JT, Ziegler J (Eds) Advances in Artificial Life (ECAL 2003) 2801 Springer: Berlin Heidelberg, pp 686-695
13. Repsilber D, Kim JT, Liljenstrom H, Martinetz T (2002) Using Coarse-Grained, Discrete Systems for Data-Driven Inference of Regulatory Gene Networks: Perspectives and Limitations for Reverse Engineering; Proceedings of the Fifth German Workshop on Artificial Life. Akademische Verlagsgesellschaft: Berlin, pp 67-76
14. Stuke I, Aach T, Barth E, Mota C (2003) Estimation of multiple motions by block matching. In: Dosch W, Lee RY (Eds) Proceedings of the ACIS Fourth International Conference on Software Engineering, Artificial Intelligence, Networking and Parallel Distributed Computing (SNPD'03). Schmidt Römhild: Lübeck, pp 358-362
15. Stuke I, Aach T, Mota C, Barth E (2003) Linear and regularized solutions for multiple motions; Proc. IEEE International Conference on Acoustics,

Speech, and Signal Processing (ICASSO'03); Vol III: pp 157-160. IEEE Signal Processing Soc.; Hong Kong
16. Stuke I, Aach T, Mota C, Barth E (2003) Estimation of multiple motions: regularization and performance evaluation. In: Vasudev B, Hsing TR, Tescher AG, Ebrahimi T (Eds) Proceedings of SPIE IS&T Electronic Imaging. 5022: 75-86

Im Berichtszeitraum:
38 Referate bzw. Vorträge, 27 Kurzmitteilungen bzw. Abstrakts, 10 Poster

2.13 Institut für Robotik und Kognitive Systeme (ROB)

Direktor:

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Achim Schweikard (seit 01.10.2002)

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Berger, Andreas, Dipl.-Inf. (DFG, seit 15. 10. 2003)
Binder, Norbert, Dipl.-Ing. (seit 16. 12. 2002)
Fissler, Jens, Dipl.-Inf. (seit 15. 04. 2003)
Paysen, Jörg, Dipl.-Ing. (FH) Systemadministration
Schlaefer, Alexander, Dipl.-Inf. (seit 01. 06. 2003)

Gesamtdarstellung – Leistungsbericht

Interdisziplinäre Verbindung Informatik - Medizin

Der Einsatz intelligenter roboterbasierter Systeme führt in vielen Gebieten der Medizin zu weitreichenden Verbesserungen. Beispiele sind unter anderem die genaue Navigation medizinischer Instrumente in der Chirurgie, die Planung und Durchführung der Strahlentherapie. Rechnergestützte Verfahren der Bildgebung und Bildverarbeitung und deren Anwendung auch in der Therapie können bei vielen Eingriffen erhebliche Verbesserungen im Hinblick auf Genauigkeit, Zuverlässigkeit, Zeitbedarf, Kosten und – falls erforderlich – Strahlenbelastung des Patienten und des OP-Teams erreichen.

Diese Forschungs- und Entwicklungsperspektiven kommen insbesondere der am Lübecker Universitätsklinikum stark vertretenen minimalinvasiven Chirurgie zugute.

Zusammenfassende Darstellung der Forschungsschwerpunkte

Durch neue rechnergestützte Verfahren der Bildgebung und Bildverarbeitung haben sich weitreichende Verbesserungen in der Medizin ergeben. Bisher waren diese Verfahren allerdings fast ausschließlich auf die Diagnose beschränkt. Noch viel weitreichendere Verbesserungen werden erwartet, wenn diese Verfahren nicht nur in der Diagnose, sondern auch in der Therapie angewandt werden. Der Begriff Medizinische Robotik bezeichnet eine Klasse von Verfahren, bei denen präoperative Bilddaten auch während der Operation durch geeignete zwei- und dreidimensionale Korrelationsverfahren zur Verfügung gestellt werden. Dadurch ergeben sich bei vielen chirurgischen Eingriffen Verbesserungen im Hinblick auf Genauigkeit, Zuverlässigkeit, Zeitbedarf, Kosten und – falls erforderlich – Strahlenbelastung des Patienten und OP-Teams. Wesentliche Neuerungen in diesem Zusammenhang ergeben sich darüber hinaus durch den Einsatz von Robotern.

Der Forschungsschwerpunkt wird dokumentiert im DFG-Schwerpunktprogramm SPP 1124 „Medizinische Navigation und Robotik“, dessen Koordinator Prof. Schweikard ist.

Fortbildungsveranstaltungen • Kongresse • Tagungen

In seiner Eigenschaft als Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboter-Assistierte Chirurgie war Prof. Schweikard maßgeblich an der Organisation der Jahrestagungen der Gesellschaft 2002 und 2003 beteiligt. Seit Ende 2003 ist er Präsident der CURAC.

Als Koordinator des DFG Schwerpunktprojektes 1124 „Medizinische Navigation und Robotik“ zeichnete er für die Organisation der Jahreskolloquien 2002 und 2003 verantwortlich.

Vorträge hielt Prof. Schweikard an der Rutgers University of New Jersey, vor dem Scientific Advisory Board der Fa. Accuray in San Francisco und an der Stanford University, Kalifornien, USA

Lehre

Das Institut für Robotik und Kognitive Systeme hat im Berichtszeitraum Lehrveranstaltungen für das Grund- und Hauptstudium des Diplomstudienganges Informatik, für den Bachelorstudiengang Informatik und für den gemeinsam mit der Fachhochschule Lübeck koordinierten Masterstudiengang Medical Technology angeboten.

SS 2003
Methoden der Künstlichen Intelligenz (Vorlesung, Hauptstudium Dipl. und Bach.) • Medizinische Navigation und Robotik (Hauptseminar englischsprachig, Hauptstudium Dipl. und Bach.) • Methoden der Künstlichen Intelligenz (Praktikum, Hauptstudium Dipl. und Bach.) • Robotics: Algorithms and Medical Applications (Vorlesung englischsprachig, Medical Technology) • Oberseminar Robotik

WS 2003/2004
Einführung in die Informatik III (Vorlesung, Übung und Softwarepraktikum, Grundstudium Dipl. und Bach.) • Medizinische Navigation und Robotik (Hauptseminar englischsprachig, Hauptstudium Dipl. und Bach.) • Praktikum Robotik (Hauptstudium Dipl. und Bach.) • Oberseminar Robotik

Herausgebertätigkeit

Seit November 2003 gehört Prof. Schweikard zu den Herausgebern des internationalen Journals of Computer Aided Surgery.

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

Mit der Berufung von Prof. Dr.-Ing. Achim Schweikards wurde das Institut für Robotik und Kognitive Systeme am 1. Oktober 2002 gegründet. Prof. Schweikard ist Gründungsmitglied der Deutschen Gesellschaft für Computer- und Roboter

Assistierte Chirurgie (CURAC) und fungierte im Berichtszeitraum als Vizepräsident der Gesellschaft. Prof. Schweikard hält diverse Patente; die Erteilung des letzten erfolgte im Jahr 2003 (siehe Publikationsliste).

Forschungsschwerpunkte

Robotik und Navigation in der Medizin

Moderne medizinische Geräte zeichnen sich oft durch eine große Anzahl von Konfigurationsmöglichkeiten aus, die einen genauen und flexiblen Einsatz bei der Behandlung von Patienten ermöglichen. Die präzise räumliche Anordnung von Geräten und Instrumenten stellt jedoch auch hohe Anforderungen an das medizinische Personal. Darüber hinaus werden in vielen Fällen Untersuchungen und Behandlungen über einen bestimmten Zeitraum mehrfach wiederholt, zum Beispiel um den Fortschritt des Behandlungserfolges zu überprüfen.

Eine deutliche Entlastung des medizinischen Personals kann durch den Einsatz von Methoden der Navigation in Verbindung mit hochpräziser Robotertechnik erreicht werden. Beispielsweise entbindet ein automatisch mit Roboterunterstützung positionierbares Mikroskop den Operateur von umständlichen manuellen Einstellungen am Gerät und ermöglicht somit ein kontinuierliches Arbeiten im Sichtfeld des Mikroskops. Bewegliche Röntgenapparate (so genannte C-Bögen) finden mittlerweile häufig zur intraoperativen Bildgebung Einsatz. Die Entwicklung motorisierter Geräte unterstützt die Mediziner dabei, die Röntgenaufnahmen schnell, räumlich präzise und wiederholbar durchzuführen. Ähnliche Vorteile ergeben sich auch bei der robotergestützten transkranialen Magnetstimulation von Hirnregionen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Inf. A. Berger, Dipl.-Ing. N. Binder

Robotergestützte Strahlentherapie

Die Bestrahlung mit hochenergetischen Teilchen stellt eine der wichtigsten Formen der Behandlung von Tumorpatienten dar. Ziel jeder Strahlentherapie ist es, eine medizinisch wirksame Mindestdosis in bestimmten Regionen des Körpers – zum Beispiel in Tumoren - zu erreichen und gleichzeitig umliegendes Gewebe möglichst minimal zu schädigen. Neben den physikalischen Parametern der eingesetzten Strahlen haben auch die Position und Form der Strahlen einen großen Einfluss darauf, inwieweit dieses Ziel optimal erreicht werden kann. In einem DFG geförderten Projekt soll daher insbesondere untersucht werden, welchen Einfluss die Positionierung der Strahlenquelle auf die Güte des Behandlungsplanes hat. Dabei wird einerseits die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (engl. IMRT) mit den weitverbreiteten Linearbeschleunigern in Verbindung mit einem Multi-Leaf-Collimator betrachtet. Andererseits wird der Einfluss der Strahlenquellpositionen bei der Behandlung mit dem robotergestützten Cyber-Knife untersucht, wobei hier neben der räumlichen Anordnung auch Größe und Anzahl der eingesetzten Strahlen bei der Optimierung des Planes berücksichtigt werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Inf. A. Berger, Dipl.-Inf. A. Schlaefer

Bilddatengestützte Operationsplanung

Bilddaten stellen eine wichtige Grundlage für die Planung und Durchführung von Operationen dar. Die Eigenschaften verschiedener bildgebender Verfahren begründen ihre unterschiedliche Eignung für verschiedene Aufgaben bei der Operationsplanung. Beispielsweise werden hochgenaue 3D-Tomographiedaten zur präoperativen Planung herangezogen. Aufgrund technischer Beschränkungen eignen sich Tomographiegeräte jedoch nicht zur Aufnahme intraoperativer Bilder. Ein Forschungsprojekt beschäftigt sich daher mit der Verschmelzung von Tomographie- und Ultraschalldaten, um eine genauere intraoperative Planung von Leberresektionen zu ermöglichen. Wenn die Aufnahme von intraoperativen Daten technisch nicht möglich ist, können präoperativ erstellte Modelle der Verformung und Bewegung von Organen während der Operation berücksichtigt werden. Ein Anwendungsbeispiel ist die Bestrahlung von Tumoren im Bauchraum, für den die Verarbeitungsgeschwindigkeit aktueller bildgebender Geräte alleine eine Echtzeitkompensation der Atembewegung nicht ermöglicht. In Zusammenarbeit mit medizinischen Kooperationspartnern wird am Institut untersucht, wie ein Modell der Bewegung und Deformation der Leber in die Operationsplanung einfließen kann.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Inf. J. Fisseler

Einzelprojekte

Medizinische Navigation und Robotik

Mit der Entwicklung und Verbreitung schneller Verfahren zur Tomographie hat sich gezeigt, dass rechnergestützte Methoden zur Bildanalyse einen entscheidenden Einfluss auf die Ergebnisse medizinischer Eingriffe haben können. Dieser Einfluss ergab sich bisher im Wesentlichen durch eine Verbesserung der *Diagnose*. Es ist aber zu erwarten, dass der Einfluss rechnergestützter Verfahren, die die *eigentliche Therapie* direkt unterstützen, noch bei Weitem größer sein wird.

Der Begriff Medizinische Navigation bezeichnet eine Klasse neuartiger Verfahren, mit denen Informatikmethoden (typischerweise rechnergestützte Bildverarbeitung und kamerageführte Roboter) zur Unterstützung chirurgischer Eingriffe eingesetzt werden. Eine große Herausforderung ist in diesem Bereich die Entwicklung von Navigationsmethoden zur Unterstützung von Eingriffen in der Neurochirurgie, der Strahlentherapie, aber auch in der Orthopädie und der gesamten Chirurgie.

Erste Resultate zeigen, dass Navigationsverfahren nicht auf nur Forschungsthemen in der Informatik beschränkt bleiben, sondern ein praktischer Einsatz möglich und sinnvoll ist.

Zu beachten ist, dass in geeigneten Fällen sogar zu erwarten ist, dass durch geeignete Methoden eine Verringerung des Hardwareaufwands im Vergleich zu herkömmlichen Methoden möglich ist. Damit kann eine Senkung der Kosten, und häufig auch eine Verringerung der Operationszeit, erreicht werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard (Koordinator)

Kooperation: Projektpartner und Koordinatorengruppe siehe http://wwwradig.informatik.tu-muenchen.de/research/med/spp1124/index.htm
Förderung: DFG, SPP 1124

Lageverfolgung Strahlentherapie

Die genaue Lagebestimmung und Lageverfolgung eines Tumors während einer Bestrahlung zählen zu den wesentlichsten offenen Problemen der Strahlentherapie. Den derzeit untersuchten und erprobten Verfahren ist gemein, dass die interoperative Lage des Zielvolumens aus präoperativen Daten approximiert wird. Tumore im Körperstammbereich bewegen sich aber während einer Bestrahlung aufgrund von Atmung, Herzschlag oder Eigenbewegung des Patienten. Dadurch wird die Ungenauigkeit einer statischen Bestrahlung wesentlich erhöht. Das Planungs-Zielvolumen muss diese Ungenauigkeiten berücksichtigen. Eine Folge davon ist die starke Erhöhung des notwendigen bestrahlten Volumens und damit der Belastung des Patienten.

Unserem Projekt liegt der folgende neuartige Ansatz zugrunde: In einer präoperativen Initialisierungsphase ist zunächst die genaue *Korrelation* zwischen der atmungsabhängigen und/oder pulsationsabhängigen Bewegung des betrachteten Zielvolumens und eines extern messbaren Signals zu ermitteln und zu speichern. Während des Behandlungsverlaufes soll die fortlaufende Echtzeitmessung der externen Daten (IR-Markerpositionen) sowie deren Abgleich mit der zuvor berechneten Korrelation dazu genutzt werden, eine hochgenaue und schritthaltende Berechnung der Lage des Zielvolumens zu erreichen. Durch stetige Wiederholung des Datenabgleichs während der eigentlichen Bestrahlung soll die Qualität des Verfahrens gesichert werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Inf. J. Fisseler
Förderung: DFG-Projekt im Rahmen des SPP 1124, SCHW 502/8-1

Optimierung der Strahlparameter in der inversen Bestrahlungsplanung

Bei der perkutanen Strahlentherapie werden medizinisch wirksame Strahlendosen im so genannten Zielvolumen innerhalb des Patienten durch eine Überlagerung mehrer von außen auf den Patienten gerichteter Strahlen hochenergetischer Teilchen erreicht. Als Nebenbedingung ist gefordert, andere Gewebe – insbesondere kritische Organe – möglichst wenig zu schädigen.

Da die geschlossene Berechnung eines optimalen Behandlungsplanes ausgehend von der im Zielvolumen geforderten Strahlendosis nicht möglich ist, werden Optimierungsverfahren zur Auswahl geeigneter Pläne genutzt. In einem in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologischen Onkologie der TU München durchgeführten Projekt wurde gezeigt, dass sich der Ansatz der linearen Programmierung zur Berechnung von qualitativ hochwertigen Behandlungspläne eignet. Ziel der aktuellen Arbeiten am Institut ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Optimierung von Intensität, Form und Einstrahlrichtung bei der Bestrahlungsplanung.

Bearbeiter: Prof. Dr.-Ing. A. Schweikard, Dipl.-Inf. A. Berger, Dipl.-Inf. A. Schlaefer
Kooperation: Prof. Dr. P. Kneschaurek, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, TU München, Hiroya Shiomi M.D. D.M.Sc., Div. of Multidisciplinary Radiotherapy, Osaka University Graduate School of Medicine, Fa. Accuray, Sunnyvale, CA, USA
Förderung: DFG, SCHW 502/10-1

Im Aufbau begriffene Projekte und Kooperationen / Entwicklungen im Jahre 2003

Im Rahmen der Weiterführung bestehender und Entwicklung neuer Projekte und Kooperationen für unseren Forschungsbereich sind folgende Entwicklungen zu beschreiben. Die neuen Projekte werden teilweise in Zusammenarbeit mit Ärzten aus Kliniken des UKSH zur Beratung und Evaluierung von Benutzerseite durchgeführt.

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie werden ausgehend von der im Zielvolumen geforderten Mindestdosis und unter Berücksichtigung der Dosisschranken von kritischen Geweben Behandlungspläne bestimmt, die mit einem Multi-Leaf-Collimator in eine Sequenz unterschiedlich geformter Strahlen umgesetzt werden. Das dazu in der Münchener Arbeitsgruppe von Prof. Schweikard entwickelte Bestrahlungsplanungssystem MIPART wurde nach Lübeck migriert. Auf Basis des Systems sollen weitere Verbesserungsmöglichkeiten bei der intensitätsmodulierten Strahlentherapie untersucht werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Inf. A. Schlaefer
Kooperation: Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin, UKSH, Campus Lübeck, Fa. Accuray, Sunnyvale, CA, USA

Roboternavigierte TMS

Bei der transkranialen magnetischen Stimulation (TMS) werden ausgewählte Areale des Gehirns durch die induzierende Wirkung eines magnetischen Wechselfeldes stimuliert. Einsatzfelder sind die Hirnforschung sowie die Diagnose und Therapie neurologischer Erkrankungen. Bei vielen Anwendungen der TMS ist die Positionierung der Spule von entscheidender Bedeutung. Ziel des Projektes ist es, ein roboterbasiertes System zur Positionierung der Spule zu entwickeln. Dieses soll in Zusammenarbeit mit dem medizinischen Projektpartner zur Kartierung des Motorkortex verwendet werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Inf. A. Berger
Kooperation: Klinik für Neurochirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Robotergestütztes OP-Mikroskop

Dieses Projekt ist eine Zusammenarbeit mit der Firma Möller-Wedel und zielt auf die Verbesserung der Ergonomie und die Automatisierung bestimmter Aufgaben in der Arbeit mit dem Mikroskop ab.

Herkömmliche Operationsmikroskope werden manuell an die benötigte Position bewegt. Dies hat zur Folge, dass der Chirurg das oder die Instrumente aus der Hand legen muss, die Einstellungen vornimmt, und anschließend weiteroperiert kann. Dadurch wird zum einen der Arbeitsfluss unterbrochen und zum anderen bedingt jeder Instrumentenwechsel ein gewisses Infektionsrisiko.

Ziel dieses Projektes ist es, dem Chirurgen die Bedienung des Mikroskops zu ermöglichen, ohne dass dafür das Operationsfeld verlassen, oder ein Instrument aus der Hand gelegt werden muss. Des Weiteren soll durch eine ergonomische Steuerung die Bedienung vereinfacht und sicherer gemacht werden, so dass die Zahl der Bedienelemente im OP-Bereich verkleinert wird. Der Vorteil für die Patienten wäre die geringere Belastung durch kürzere OP- und damit Narkose-Zeiten sowie verringertes Infektionsrisiko während des Eingriffs. Aus wirtschaftlicher Sicht bedingen die zeitlichen Ersparnisse für Operation und Nachbehandlung auch finanzielle Einsparungen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Ing. N. Binder
Kooperation: Klinik für Neurochirurgie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. St. Klein, FH Lübeck, Fa. Möller-Wedel, Wedel

Motorisiertes C-Bogen-Röntgengerät

Diese Planung basiert auf einer Kooperation mit der Firma Ziehm Imaging GmbH und hat die Entwicklung einer Software zur Verbesserung der Ergonomie und der Positionierung des Röntgengerätes zum Ziel. Das Erstellen von Röntgenbildern mit C-Bögen ist ein Standardvorgehen für viele chirurgische Eingriffe. Es dient dazu, vor, während und nach einer Operation Aufnahmen zu erstellen, anhand derer die einzelnen Schritte durch den Chirurgen geplant und kontrolliert werden können.

Bislang waren nach dem Try-And-Error-Prinzip unter Umständen eine Vielzahl von Aufnahmen nötig bis das gewünschte Ergebnis erzielt wurde. Ziel ist eine rechnerunterstützte Bedienung des C-Bogens, die sowohl den Zeitbedarf für die Einstellung als auch die Anzahl der Aufnahmen und dadurch die Strahlenbelastung sowohl für Patienten als auch für das Personal erheblich verringern könnte.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Ing. N. Binder
Kooperation: Dr. R. Burgkart, Institut für Orthopädie und Sportorthopädie, TU-München, Fa. Instrumentarium Imaging Ziehm GmbH, Nürnberg, Klinik für Neurochirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Planung leberchirurgischer Eingriffe

In Kooperation mit der Klinik für Chirurgie soll ein System zur Planung der Resektion von Lebertumoren entwickelt werden. Ein Hauptaugenmerk liegt dabei auf der Registrierung und Fusion präoperativ aufgenommener Tomographiedaten (MRT, CT) und intraoperativer Ultraschallaufnahmen, um eine genauere Navigation medizinischer Instrumente während der Operation zu ermöglichen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Inf. J. Fisseler
Kooperation: Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Atembewegung der Leber

Bei der Operationsplanung und beim Einsatz von Robotern in der Medizin müssen natürliche Bewegungen des Patienten wie Atmung oder Pulsation berücksichtigt werden. Insbesondere die Organe im Bauchraum können erheblichen Deformationen unterliegen. Das Ziel dieses Projektes ist, die Bewegung und Deformation der Leber zu modellieren und zu evaluieren, um mit diesem Modell zum Beispiel eine größere Genauigkeit bei der Strahlentherapie zu erzielen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Schweikard, Dipl.-Inf. J. Fisseler
Kooperation: Klinik für Chirurgie, Institut für Radiologie, UKSH, Campus Lübeck, Fa. Accuray, Sunnyvale, CA, USA

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Bartels E, Roth M, Schweikard A (2002) Robotergesützte Brachytherapiespickung. 1. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC) 2002, Leipzig: www.curac.org/journal _curac2002.htm
02. Binder N, Gruhn R, Nakamura S (2002) Recognition of Non-Native Speech Using Dynamic Phoneme Lattice Processing. Acoustic Society of Japan, spring meeting 2002, Yokohama, Japan. Vol. 1: 203-204
03. Burgkart R, Brossmann C, Layer M, Bartels E, Dreer J, Schweikard A, Gradinger R (2003) New method for an intuitive surgical planning system for 3d correction-osteotomies of bony deformations. Medicine meets Virtual Reality 11, Newport Beach, California: 5
04. Burgkart R, Gottschling H, Roth M, Schweikard A, Regenfelder F (2003) Intraoperative planning and computer assisted navigation of complex multiplanar correction osteotomies at the proximal femur using a standard c-arm fluoroscopy. Third Annual Conference for Computer Assisted Orthopaedic Surgery (CAOS 2003), Marbella, Spain: 85
05. Burkhardt S, Burgkart R, Dötter M, Roth M, Schweikard A (2002) Korrektur von geometrischen Verzeichnungen bei MRI-Aufnahmen vom Femur.

Tagungsband Bildverarbeitung für die Medizin, Informatik Aktuell. Springer: Heidelberg, pp 107-110
06. Burkhardt S, Roth M, Schweikard A, Burgkart R (2003) A new system for completely MR-based computer-assisted orthopaedic surgery. Proceedings Computer-Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2003, London, International Congress Series. Vol. 1256: 1342
07. Burkhardt S, Roth M, Schweikard A, Burgkart R (2003) Registrierung von präoperativen 3D-MRT-Daten mit intraoperativen 2D-Fluoroskopieaufnahmen zur Patientenlageerkennung. Bildverarbeitung für die Medizin 2003. Springer: Berlin, pp16-20
08. Burkhardt S, Schweikard A, Burgkart R (2003) Numerical Determination of the Susceptibility Caused Geometric Distortions in Magnetic Resonance Imaging. Medical Image Analysis 7: 221-236
09. Burkhardt S, Schweikard A, Burgkart R (2002) Determination and correction of the susceptibility induced geometric distortions in MRI. Surgetica: Grenoble, pp 138-143
10. Burkhardt S, Schweikard A, Burgkart R (2003) Bestimmung der Gradientenstärken von MR-Sequenzen mit Hilfe von Kalibrierkörpern. Bildverarbeitung für die Medizin 2003. Springer: Berlin, pp 126-130
11. Fritsche L, Schlaefer A, Budde K, Schröter K, Neumayer H-H (2002) Recognition of Critical Situations from Time Series of Laboratory Results by Cased-Based Reasoning. Am Med Inform Assoc, pp 520-528
12. Golias D, Riesner S, Schweikard A (2002) Online-Verfolgung von Strukturen in Ultraschallbildern. 1. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC) 2002, Leipzig: www. curac.org/journal_curac2002.htm
13. Hanne R, Hilbig M, Schweikard A (2002) Lineare Optimierung in der Strahlentherapie. 1. Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Computer- und Roboterassistierte Chirurgie (CURAC) 2002, Leipzig: www. curac. org/journal_curac2002.htm
14. Hilbig M, Hanne R, Schweikard A (2002) MMRT-Inverse Planning based on Linear Programming. Z Med Physik 12: 89 – 96
15. Schwarzer F, Schweikard A (2002) On the Complexity of One-Shot Separability. Information Processing Letters 83: 187-194
16. Schweikard A (2003) Robotic fiducial-less tracking of respiratory motion in radiosurgery.6th International Stereotactic Radiosurgery Society Congress (ISRS), Kyoto, Japan, pp 121

Im Berichtszeitraum
3 Referate oder Vorträge, 1 Poster

Patente

Schweikard, A (2003) Verfahren zur Kalibrierung einer Aufnahmevorrichtung zur Bestimmung von räumlichen Koordinaten anatomischer Zielobjekte und Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens.
German Patent DE 19807884, München

2.14 Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechentechnik (ISIP)

Direktor:

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Til Aach

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Condurache, Alexandru, Dipl.-Ing.
Folkers, Andre, Diplom-Inform.(bis 31.01.2003, EU, 01.08.-30.09. 2003)
Hofmann, Ulrich G, Dr. rer. nat.
Kier, Christian, Dipl.-Inform.(seit 01.10.2003)
Leung, Barbara M., Dipl.-Ing.(Industrie)
Menne, Kerstin, Dipl.-Inform.(seit 16.02.02, BMBF)
Mösch, Florian, Dipl.-Inform.(01.07.-31.12.2002, Industrie/TSH)
Metzler, Volker, Dipl.-Inform.(bis 15.04.2003
Stuke, Ingo, Dipl.-Inform.
Toth, Daniel, Dipl.-Phys.
Wiegert, Jens, Dipl.-Ing.(seit 01.02.2002, Industrie)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Die Forschungsschwerpunkte des Instituts liegen auf den Gebieten der medizinischen und industriellen Bildverarbeitung, Computer Vision und Mustererkennung, sowie Biosignalverarbeitung und Neuroengineering. Besonderes Gewicht liegt dabei auf den Querbeziehungen zwischen diesen - auf den ersten Blick recht unterschiedlichen - Forschungsschwerpunkten, was vielfach Nutzung von Synergien ermöglicht.

Im Bereich der medizinischen Bildverarbeitung wurden Filter- und Analyseverfahren für Bilddaten der verschiedensten Modalitäten, wie Koronar- Angiographien, Röntgen-Fluoroskopie, Ultraschall bis hin zu Mikroskopie- Aufnahmen von Gewebeschnitten entwickelt. Die Forschungsaufgaben in der industriellen Bildverarbeitung lagen in der Entwicklung und Implementierung neuer Verfahren zur automatisierten, videobasierten Qualitätssicherung und Materialprüfung.

Im Bereich Computer Vision und Mustererkennung lagen die Forschungsinteressen in der robusten Erfassung und Analyse von Objektbewegungen in Videodaten, sowie der Erkennung der sich bewegenden Objekte. Außerdem wurden Verfahren zur Erkennung und Analyse sich überlagernder, transparenter Bewegungen entwickelt.

Im Gebiet Biosignalverarbeitung und Neuroengineering befasste das Institut sich mit der Aufnahme, Analyse und Visualisierung von Vielkanaldaten aus verschiedenen, hochkomplexen biologischen Quellen. Insbesondere wurden umfangreiche Messdatenmengen aus dem zentralen und peripheren Nervensystem sowie EEG- und EKG Daten akquiriert, analysiert und modelliert. Ein weiterer Schwerpunkt lag im Entwurf von Sensoren zur Messung von mikroskopischen Potentialen im zentralen Nervensystem.

Die vom ISIP angebotenen Lehrveranstaltungen lagen in den Studiengängen Informatik (Bachelor, Diplom; Hauptfach sowie Nebenfächer Bioinformatik und Medieninformatik) und "Medical Technology". Darüber hinaus wurden Lehrveranstaltungen in International Schools in Rumänien und Serbien durchgeführt.

Ernennungen

Prof.Dr.-Ing. Til Aach
- Ernennung zum IEEE "Senior Member" (Juni 2002)

Kongresse • Tagungen • Symposien

Prof. Dr.-Ing. Til Aach
- Technical Program Cochair (with Ed J. Delp, Purdue Univ.), des 5th IEEE Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation, 07.-09.04.2002, Santa Fe, NM
- Technical Program Committee Member des "Seventh IEEE/EURASIP International Symposium on Signal Processing and its Applications", 01.-04.07. 2003, Paris
- Teilnahme und Projekt-Präsentationen auf der CeBit, 13.-20.03.2002, Hannover
  - Morphosis: Automatische Analyse von Luft- und Satellitenbildern, sowie biomedizinischer und klinischer Bildserien mittels morphologischer Bildverarbeitung.
  - Modesis: Bewegungsdetektion und Objekterkennung in Bildfolgen.
- Teilnahme und Projekt-Präsentationen auf der Medica, November 2002, Düsseldorf

Das ISIP organisiert und betreut die Präsentationen der Studiengänge der TNF auf Bildungsmessen.

Lehre

Das ISIP ist für die bild- und signalverarbeitungsbezogenen Gebiete, einschließlich
Computer Vision, Mustererkennung und Kommunikationstechnik, im Hauptstudium Informatik verantwortlich. Im Neben- bzw. Ergänzungsfach Medieninformatik werden darüber hinaus Veranstaltungen zur Multimediatechnik durchgeführt. Im Neben- bzw. Ergänzungsfach Bioinformatik und Biomathematik wird ebenfalls eine Vorlesung angeboten. Im Masterstudiengang "Medical Technology" werden englischsprachige Lehrveranstaltungen im Pflicht- und Wahlpflichtbereich durchgeführt, außerdem war das ISIP seitens der Universität federführend am Aufbau des Studiengangs beteiligt.
Diese Veranstaltungen sind im einzelnen:

Informatik

• Digitale Signalverarbeitung I • Digitale Signalverarbeitung II • Digitale Bildverarbeitung • Computer Vision (englischsprachig) •Statistische Mustererkennung und optimale Filter • Grundlagen der Multimediatechnik • Computational Neuroscience • Praktikum: Signalverarbeitung • Praktikum: Bildverarbeitung • Proseminar: Natural Computation and Signal Processing (englischsprachig) • Hauptseminar: Biological and Technical Information Processing (englischsprachig) • Oberseminar: Aktuelle Methoden der Bild- und Signalverarbeitung

Master-Studiengang "Medical Technology" (englischsprachig)

• Digital Signal Processing (inkl. Lab Class) • Computational Neuroscience • Imaging and Image Processing

In diesen Bereichen werden ständig Studien-, Bachelor-, Diplom- und Master-Arbeiten angeboten.

ISIP-Mitarbeiter lehrten auf folgenden International Schools:

Mai 2002:	Spring International School "Multidimensional Signal Processing and Analysis: Methods, Algorithms, Technologies, Applications", Polytechnical University Bukarest • Vorlesung: Statistical classification: theory and examples
Mai 2003:	Spring International School "Multidimensional Signal Processing and Analysis: Methods, Algorithms, Technologies, Applications", Polytechnical University Bukarest: • Vorlesungen: • Computer vision: image features and active contours • Pattern recognition: statistical basis
Oktober 2003:	Summer School in "Information Technology and Computational Intelligence", Faculty of Electronics, University of Nis, Serbia (Sponsor: DAAD innerhalb des Stability Pact for South Eastern Europe) • Vorlesungen: • Human Visual Perception and Colour Reproduction • Digital Photography Technology • Analog and Digital Video Technology • Digital X-Ray Image Acquisition and Processing
November 2003:	Helsinki University of Technology (Prof. Dr.-Ing. Til Aach) Vorlesung: "Multirate Filtering of Deterministic and Stationary Random Signals: A Comparative View"

Herausgebertätigkeit

Prof. Dr.-Ing. Til Aach

- Associate Editor der IEEE Transactions on Image Processing

Mitgliedschaften

• AAAS - American Association for the Advancement of Science (Aach) • AvH - Alexander-von-Humboldt-Stiftung (Hofmann: Ex-Feodor-Lynen-Stipendiat) • DAGM - Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Mustererkennung (Metzler, Toth) • Deutsche Gesellschaft für Biomedizinische Technik (DGBMT) im VDE (Aach, Hofmann) • Deutsche Neurowissenschaftliche Gesellschaft (Hofmann) • EURASIP - European Society for Signal and Image Processing (Aach) • Gesellschaft für Mikroelektronik, Mikro- und Feinwerktechnik (Hofmann) • GI - Gesellschaft für Informatik (Institutsmitgliedschaft) • GI Beirat der wisssenschaftlichen Mitarbeiter/innen an Hochschulen und Forschungseinrichtungen (Stellvertretende Sprecherin, K. Menne) • IEEE - The Institute of Electrical and Electronic Engineers (Aach, Metzler, Stuke) • SPIE - The International Society for Optical Engineering (Aach, Metzler) • VDE - Verband der Elektrotechnik, Elektronik und Informationstechnik, Informationstechnische Gesellschaft (Aach, Hofmann) • Deutsche Physikalische Gesellschaft (Toth)

Preise

- SPIE Medical Imaging Poster Award (Medical Imaging 2002, San Diego, Februar 2002, an T. Aach, C. Mayntz, G. Schmitz, P. Rongen, H. Stegehuis)
- 2. Preis der Kategorie "Beste wissenschaftliche Arbeit" des Workshops "Bildverarbeitung für die Medizin 2002" (Leipzig) an C. Thies, V. Metzler, T.M. Lehmann, T. Aach
- 2. Platz in der Endrunde des Businessplan-Wettbewerbs 2002 des Netzwerk- und Know-How e.V. für das Team "Morphoscope" (C. Thies, V. Metzler)
- Hauptpreis in der ersten Runde des Businessplan-Wettbewerbs 2002 des Netzwerk- und Know-How e.V. für das Team "Morphoscope" (C. Thies, V. Metzler)

Forschungsschwerpunkte

Medizinische Bildverarbeitung

Die Projekte dieses Forschungsschwerpunktes deckten verschiedenste Bildgebungsmodalitäten ab und erfassten die gesamte Kette von der Bildgebung über die Bildverarbeitung bis hin zur Bildauswertung, Bildanalyse und 3D-Bildrekonstruktion. Für die neue Generation von Röntgenflachdetektoren haben wir Verfahren zur Korrektur unvermeidlicher inaktiver Pixel entwickelt, die nun auch für Bewegtbilddaten wie Fluoroskopie und Angiographie einsetzbar sind. In den den akquirierten Daten kann dann durch Filterverfahren die Sichtbarkeit von konstrastierten Herzkranzgefäßen und Objekten wie Führungsdrähten verbessert werden.

Aufbauend hierauf wurden Verfahren zur verbesserten Navigation bei Herzkatheterinterventionen erarbeitet, die eine synchronisierte Darstellung von präoperativ aufgenommenen Cine-Angiogrammen und eingriffsbegleitend aufgenommenen Fluoroskopiedaten erlauben. Außerdem wurden Untersuchungen zum

Einsatz von mit Flachdetektoren ausgerüsteten C-Arm-Systemen für die Volumenbildgebung durchgeführt.

In der Ultraschallbildgebung wurden Verfahren zur Analyse von transkraniellen "Harmonic Imaging"-Sequenzen weiterentwickelt, die eine Visualisierung des Blutflusses im Gehirn ermöglichen. Neben diesen Verfahren für die in-vivo-Bildgebung wurden auch Algorithmen zur automatisierten Analyse der Faserstruktur in Mikroskopie-Aufnahmen von Gewebeschnitten des menschlichen Gehirns erarbeitet.

Industrielle Bildverarbeitung

Bildverarbeitungsaufgaben aus der industriellen Qualitätssicherung beinhalten die videobasierte Einzelprüfung von Produkten vor der Verpackung und Auslieferung. In diesem Bereich wurden im Berichtszeitraum zwei Projekte durchgeführt. Eins dieser Projekte befasste sich mit der Kontrolle von durch einen Roboter befüllten Verpackungseinheiten vor dem Versiegeln. Das zweite Projekt hatte die Auswertung von Röntgenbilddaten zur zerstörungsfreien Materialprüfung als Gegenstand.

Computer Vision und Mustererkennung

In diesem Schwerpunkt richten wir unser Hauptaugenmerk auf Bewegung. So wurden Verfahren zur Detektion und Klassifikation bewegter Objekte entwickelt, die robust gegenüber schnellen Ausleuchtungsänderungen sind. Außerdem konnten diese Detektionsverfahren auf die quantitative Schätzung von Bewegung erweitert werden. Für den Fall, das sich mehrere Bewegungen überlagern, gelang die Verallgemeinerung der Algorithmen hinsichtlich der Erkennung und Schätzung von mehr als einer Bewegung pro Bildpunkt. Außerdem wurden Konzepte und Verfahren zur Analyse von gerichteten Strukturen in Bildmaterial entwickelt, die auch mehrfache, sich überlagernde orientierte Schichten erfassen können.

Biosignalverarbeitung und Neuroengineering

Nicht erst, seit Christopher Reeves (Superman-Darsteller) mit seiner Behinderung der Öffentlichkeit ins Bewusstsein trat, machten sich Forscher weltweit Gedanken, wie eine mögliche Kommunikation zwischen Mensch und Computer ohne periphere Aktuatoren (z. B. Muskeln oder periphere Nerven) aussehen könnte. Dabei gibt es neben nicht-invasiven und EEG-basierten Versuchen des Interfacing den Ansatz der invasiven, auf Netzwerk-Ebene durchgeführten Ableitung vieler einzelner Neuronen. Die Arbeit der AG Biosignalverarbeitung besteht darin für beide Ansätze, den invasiven wie auch den nicht-invasiven, wichtige, signalprozessorgesteuerte Verfahren und Algorithmen zu entwickeln und einzuführen.

Im invasiven Bereich leiteten wir die ersten europäischen Schritte, mittels mikrostrukturtechnisch erzeugter Vielfachmikroelektroden kurzfristig von möglichst vielen kortikalen Neuronen abzuleiten. Die Ergebnisse dieses Projektes stehen nun kommerziell zur Verfügung. Im Labor haben wir von 128 Kanälen Daten besser als HiFi aufgezeichnet und unsere Erfahrungen auf Vielfachsonden angewendet, die bei der Tiefen Hirnstimulation von Parkinsons-Patienten Anwen-

dung finden. Die Flexibilität unserer Datenaufnahme findet nun auch ihren Niederschlag in Messungen von EMG Signalen bei der Schmerzforschung zusammen mit der Schmerzambulanz der Uni Hamburg. In Vorbereitung des nicht-invasiven Ansatzes haben wir einen Fahrsimulator fertiggestellt und am Hochschultag 2003 der Öffentlichkeit vorgestellt.

Einzelprojekte

Medizinische Bildverarbeitung

Korrektur inaktiver Pixel für Röntgen-Flachdetektoren

Aus herstellungstechnischen Gründen weisen neuartige Röntgen-Flachdetektoren einen sehr geringen Prozentsatz inaktiver Pixel, Linien und Spalten auf. Zur Interpolation hierdurch fehlender Bildinformation haben wir 2001 ein Verfahren für Anwendung auf "stehende" Radiographien entwickelt. Bei Anwendung auf röntgenfluoroskopische Bilddaten oder Cine-Angiogramme, Bewegtbilddaten, kann zusätzlich Bewegungsinformation genutzt werden. Das neu entwickelte Verfahren nutzt dementsprechend Bewegungserfassung mit zur Interpolation.

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Aach
Kooperation: Industrie

Filterung und Analyse von Koronar-Angiographien

In der Koronarangiographie besteht oft der Wunsch nach einer DSA-artigen, hintergrundsubtrahierten Darstellung der Herzkranzgefäße. Das Auftreten von Bewegung macht jedoch eine erfolgreiche Hintergrundsubtraktion unmöglich. In diesem Projekt wurden deshalb Filter zur Gefäßverstärkung und Hintergrundsubtraktion entwickelt, die ohne Subtraktion auskommen. Auf Basis solcher Filter können dann auch künstliche Objekte, wie Katheter, Führungsdraht u. ä. besser extrahiert werden.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. A. Condurache, Dipl.-Inform. I. Stuke, Prof. Dr. T. Aach
Kooperation: Industrie

Zeitliche Synchronisation von Röntgenfluoroskopiedaten und Coronar-Angiographien

Bei Herzkatheteruntersuchungen und PTCA wird als Navigationshilfe zusätzlich zu den Live-Fluoroskopiebilddaten ein statisches Bild aus einer kontrastierten, präinterventionell aufgenommenen Cine-Angiographie dargestellt. Dieses Projekt erarbeitet Synchronisationsverfahren, mit dem zu jedem Fluoroskopiebild das passende Angiographiebild bestimmt und dargestellt werden kann.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. A. Condurache, Dipl.-Inform. I. Stuke, Dipl.-Ing. B.M. Leung, Prof. Dr. T. Aach
Kooperation: Industrie

PERFUSIS - Schnelle Messung der Hirnperfusion mittels Sonographie

Bei der Diagnose zerebrovaskulärer Erkrankungen ist die zuverlässige und schnelle Darstellung und Messung der zerebralen Mikrozirkulation von entscheidender Bedeutung. In einem Gemeinschaftsprojekt des Instituts für Signalverarbeitung und der Klinik für Neurologie wurden mehrere Verfahren entwickelt, die eine schnelle und kostengünstige Messung der Hirnperfusion direkt am Patientenbett mittels Sonographie ermöglichen. In drei verschiedenen Verfahren werden zur Diagnoseunterstützung aussagefähige Parameterbilder des lokalen Einström- (RHI: Replenishment Harmonic Imaging) und Abklingverhaltens (DHI: Deminution HI) bei konstantem Kontrastmittelzufluss, sowie der maximalen Kontrastmittel-Sättigung bei Bolusgabe (BHI: Bolus HI) errechnet und farbkodiert dargestellt.

Bearbeiter: Dr. V. Metzler, Dipl.-Phys. D. Toth, Dipl.-Inform. C. Kier, Prof. Dr. T. Aach
Kooperation: Dr. G. Seidel, Dr. K. Meyer, Klinik für Neurologie

Entflechtung, Quantifizierung und Kartierung zweidimensionaler lichtmikroskopischer Projektionen von Nervenfaserfaerbungen in Bildmosaiken

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Aach
Kooperation: PD Dr. O. Schmitt, Institut für Anatomie, Universität Rostock

3D-Volume Imaging mit Flachdetektoren

Mit Röntgenflachdetektoren bestückte C-Arm-Systeme werden in Zukunft auch zur überlagerungsfreien Aufnahme tomographie-artiger Bilddaten eingesetzt ("3D-angio"). Der Schritt vom Linien- zum Flachdetektor erfordert einerseits eine Weiterentwicklung der Rekonstruktionsverfahren. Andererseits sind auch spezielle Verfahren zur Vorverarbeitung der Projektionen erforderlich (Rausch- und Scatterkompensation, Interpolation, etc.), die in diesem Projekt behandelt werden.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. J. Wiegert, Dipl.-Inform. I. Stuke, Prof. Dr. T. Aach
Kooperation: Industrie

Industrielle Bildverarbeitung

Videobasierte Kontrolle von Verpackungseinheiten

Bei der automatischen Befüllung von Verpackungseinheiten mit medizinischen Produkten durch einen Roboter kommt es vereinzelt zu Fehlgriffen und falschem Platzieren der Produkte, wodurch die Verpackungsbehälter leer bleiben. Es wurden Verfahren zur videobasierten Prüfung aller von einem Produktionsband laufenden Behälter vor dem Versiegeln entwickelt, um leere Behälter auszusortieren. Die Verfahren wurden auf einem Standard-PC implementiert und laufen in Produktions-Echtzeit.

Bearbeiter: Dipl.-Inform. F. Mösch, Dipl.-Phys. D. Toth, Prof. Dr. T. Aach
Kooperation: Industrie, TSH

Filterung und Analyse von Röntgenbilddaten für die zerstörungsfreie Materialprüfung

Zur zerstörungsfreien Prüfung von sicherheitsrelevanten Objekten werden von diesen Röntgenbilder aufgenommen. Gegenstand des Projektes war die Entwicklung und Umsetzung eines Filters zur automatisierten Verarbeitung dieser Bilddaten.

Bearbeiter: Dipl-Inform. C. Kier, Prof. Dr. T. Aach
Kooperation: Industrie

Computer Vision und Mustererkennung

Nonlinear analysis of multi-dimensional signals: Local adaptive estimation of complex motion and orientation patterns (LOCOMOTOR)

Dieses von der DFG geförderte Projekt ist Teil des Forschungsschwerpunktes "Mathematische Methoden der Zeitreihenanalyse und digitalen Bildverarbeitung", in dessen Vordergrund nichtlineare und nichtparametrische Modelle der Zeitreihenanalyse und lokal adaptive Verfahren zur Bildanalyse stehen. Der Schwerpunkt von LOCOMOTOR konzentriert sich auf die Modellierung und Lösung komplexerer Bewegungs- und Orienterungsproblemstellungen in Bildern bzw. Bildsequenzen.

Bearbeiter: Dipl.-Inform. I. Stuke, Prof. Dr. T. Aach
Kooperation: Dr. E. Barth, D.Sc. C. Mota, Prof. Dr. T. Martinetz, Institut für Neuro- und Bioinformatik, Universität zu Lübeck, Prof. Dr. B. Jähne, Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen, Universität Heidelberg, Prof. Dr. R. Mester, Institut für Angewandte Physik, Johann-Wolfgang-Goethe-Universität, Frankfurt/ M.
Förderung: DFG

Modesis - Bewegungsdetektion, Objekterkennung und -verfolgung in Bildfolgen

Am Institut für Signalverarbeitung wurden Verfahren zur schnellen, robusten und beleuchtungsunabhängigen Detektion von bewegten Objekten entwickelt. Sie arbeiten mit einer adaptiven Schwelle, die sich den Bildinhalten (bewegtes Objekt, Hintergrund) anpasst und sind durch Verwendung einer sog. homomorphen Vorfilterung oder von Total-Least Squares-Bewertungsmassen beleuchtungsunabhängig. Die Resultate werden anschließend zur Objekterkennung und -verfolgung weiterverarbeitet. Hierfür werden u. a. Schattenerkennungsverfahren, formbasierte Merkmale und diverse Klassifikatoren (neuronales Netz, Support Vector Machines, statistische Klassifikatoren) verwendet.

Bearbeiter: Dipl.-Phys. D. Toth, Dipl.-Ing. A. Condurache, Dipl.-Inform. I. Stuke, Prof. Dr. T. Aach

Analyse deterministischer Signale und stationärer Zufallssignale in Multiraten-Filterbänken

Heutige Filterverfahren für univariate wie auch für Bildsignale basieren oft auf einer Analyse durch Teilbandfilterbänke oder Wavelets. Problematisch besonders bei der Verarbeitung bewegter Bilddaten ist hierbei, dass die Teilbandkoeffizienten translations-variant sind, bzw. die Ausgangsprozesse zyklostationär. In diesem Projekt wird die Translationsvarianz in verschiedenen Teilbandzerlegungen (Laplace-Pyramide, Block-Transformationen, Filterbänke, Wavelets) theoretisch und praktisch untersucht. Zusammenhänge zwischen dem Verhalten deterministischer Signale und stationärer Zufallssignale werden hergestellt.

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Aach

Morphologische Multiskalenverfahren

Nichtlineare Multiskalenverfahren zur Analyse von Bilddaten weisen gegenüber linearen Verfahren den großen Vorteil der "Kausalität" von Regionenberandungen bzgl. des Skalenraums auf. Verfahren zur Multiskalenanalyse durch morphologische Filter sowie geeignete, diese Kausalität ausnutzende Bildsegmentierungs- und Objektextraktionsmethoden wurden entwickelt, und auf verschiedene Aufgabenstellungen (labormedizinische Bilddaten, Luftbilder) angewandt.

Bearbeiter: Dr. V. Metzler, Dipl.-Inform. C. Thies, Prof. Dr. T. Aach

Biosignalverarbeitung und Neuroengineering

Flexibles Datenaufnahmesystem zur Messung von Nervenzellaktivität mit Vielkanal-Mikrosonden (VSAMUEL)

Beschreibung: Entwicklung eines kompletten Mess-Systems zur Ableitung von vielen Dutzend Neuronen aus dem zentralen und peripheren Nervensystem in vivo. Dazu wurden Vielkanal-Mikroelektroden aus Silizium entworfen und entwickelt (832 und 64 Messpunkte). Die Datenaufnahmehardware basiert auf speziellen, aber kommerziell erhältlichen DSP-Karten, die eine Verarbeitung und Visualisierung der Daten von bis zu 128 Kanälen in Echtzeit ermöglicht.

Bearbeiter: Dr. U.G. Hofmann, Dipl.-Inform. A. Folkers
Kooperation: ACREO, Stockholm, Uwe Thomas RECORDING, Gießen, Laboratory for Theoretical Neurobiology der Universitaire Instelling Antwerpen, Center for Sensory-Motor Interaction der Aalborg Universet, Neurofisiologio Sperimentale des Istituto Nazionale Neurolo gica Carlo Besta, Milano, Institut für Hirnforschung, Universität Bremen, California Institute of Technology, Division of Biology
Förderung: EU

Vielkanal-Mikrosonden zur integrierten elektrophysiologischen und konventionellen Neuronavigation bei stereotaktischen Hirnoperationen (navEgate)

Beschreibung: Verbesserung der Zielgenauigkeit bei Parkinson-Operationen durch Erzeugung eines "elektrischen Gehirnatlasses" auf Basis zellulärer, elektrischer Vielkanalableitungen und Abgleich mit klassischen Karten.

Bearbeiter: Dr. U.G. Hofmann, Dipl.-Inform. K. Menne
Kooperation: BrainLAB AG, Heimstetten, Uwe Thomas RECORDING, Gießen, IMM Mainz
Förderung: BMBF

Validierung von Auswerteroutinen mit simulierten Neuronensignalen

Beschreibung: Elektrophysiologische Ableitungsdaten werden durch realistische Simulationen großer Neuronennetzwerke erklärt und verstehbar gemacht.

Bearbeiter: Dr. U.G. Hofmann, Dipl.-Inform. K. Menne

Fahrsimulator für EEG-Messungen "im Auto"

Beschreibung: Ein low-cost Fahrsimulator in Rückprojektionsaufbau wurde zusammen mit eigener Visualisierungssoftware aufgebaut.

Bearbeiter: Dr. U.G. Hofmann

An allen Projekten waren Studierende mit Diplom- und Studienarbeiten, sowie studentische Hilfskräfte beteiligt.

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Aach T (2002) Multirate Processing in Medical X-Ray Imaging. In: Saramäki T, Egiazarian K, Astola J (eds) Proc. Workshop on Spectral Methods and Multirate Signal Processing (SMMSP-2002). TUT Press: Tampere, pp 187-194
02. Aach T, Mayntz C, Rongen P, Schmitz G, Stegehuis H (2002) Spatiotemporal Multiscale Vessel Enhancement for Coronary Angiograms. In: Fitzpatrick JM, Sonka M (eds) Medical Imaging 2002: Image Processing, SPIE Vol. 4684. SPIE Press: Bellingham, Wa, pp 1010-1021
03. Aach T (2003) Shift Variance in Multiscale Filtering. In: Saramäki T, Egiazarian K, Astola J (eds) Proc. International Workshop on Spectral Methods and Multirate Signal Processing (SMMSP). TUT Press: Tampere, pp 23-30

04. Aach T, Toth D, Mester R (2003) Motion Estimation in Varying Illumination using a Total Least Squares Distance Measure. In: Proc. Picture Coding Symposium. INRIA: Rennes, pp 145-148
05. Barth E, Stuke I, Mota C (2002) Analysis of Motion and Curvature in Image Sequences. In: Proc. 5th IEEE Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation. IEEE: Piscataway, NJ, pp 206-210
06. Barth E, Stuke I, Aach T, Mota C (2003) Spatio-temporal motion estimation for transparency and occlusions. In: Proc. IEEE International Conference on Image Processing (ICIP'03). IEEE: Piscataway, NJ, pp 69-72
07. Biella, GR, Uva L, Hofmann UG, de Curtis M (2002) Associative interactions within the superficial layers of the entorhinal cortex of the guinea pig. J Neurophysiol 88: 1159-1165
08. Eberhardt F, Bode F, Hofmann UG, Lipphardt M, Wiegand UKH (2003) Kontinuierliche Analyse atrialer Elektrogramme von DDD-Schrittmachern in Ruhe und unter Belastung mittels automatischer Signalverarbeitung. Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie 14(Supp 1): 86-87
09. Eck K, Fillbrandt H, Kiefer G, Aach T (2003) Implementation of a Nonlinear Gradient-Adaptive Filter for Processing of Large-Size Medical Sequences on a General-Purpose Hardware. In: Kehtarnavaz N, Laplante PA (eds) SPIE Electronic Imaging 2003, SPIE Vol. 5012. SPIE Press: Bellinghamb, Wa, pp 61-70
10. Folkers A, Samet H (2002) Content based image retrieval using fourier descriptors on a logo database. In: Kasturi R, Laurendau R, Suen C (eds) Proceedings on the 16th Int. Conference on Pattern Recognition. IEEE: Piscataway, NJ, pp 521-524
11. Folkers A, Mösch F, Malina T, Hofmann UG (2003) Realtime bioelectrical data acquisition and processing from 128 channels utilizing the Wavelet-Transformation. Neurocomputing 52-54: 247-254
12. Folkers A, Jannasch S, Hofmann UG (2003) Lifting Scheme – an alternative to wavelet transforms for real time applications. Global DSP Magazine 2: 3-6
13. Freiwald W, Stemman H, Wannig A, Kreiter AK, Hofmann UG, Hills MD, Kovacs GTA, Kewley DT, Bower JM, Eurich CW, Wilke SD (2002) Stimulus representation in rat primary visual cortex: multi-electrode recordings and estimation theory. Neurocomputing 44-46: 407-416
14. Hofmann UG, Folkers A, Mösch F, Höhl D, Kindlundh M, Norlin P (2002) A 64(128)-channel multisite neuronal recording system. Biomedizinische Technik 47(E 1): 194-197
15. Hofmann UG, Jensen W, Yoshida K, Kindlundh M, Norlin P (2002). Silizium Vielfachsonden für die Neurowissenschaften. FOCUS MUL 19: 132-139
16. Jensen W, Hofmann UG, Yoshida K (2003) Assessment of subdural insertion force of single-tine microelectrodes in rat cerebral cortex. In: Proc. 25th Ann. Int. Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society. IEEE: Piscataway, NJ, pp 2168-2171
17. Kindlundh M, Norlin P, Hofmann UG (2002) Development of multisite microelectrodes for neuroscience. In: Proceedings of the Micro Structure Workshop MSW'02, pp B1-B6

18. Kindlundh M, Norlin P, Hofmann UG (2003) On-demand neural probes. In: Transducers 03 - The 12th Int' Conference on Solid State Sensors, Actuators and Microsystems. IEEE: Piscataway, NJ, pp 1247-1250
19. Kunz D, Eck K, Fillbrandt H, Aach T (2003) A Nonlinear Multi-Resolution Gradient-Adaptive Filter for Medical Images. In: SPIE Medical Imaging 2003, SPIE Vol. 5032. SPIE Press: Bellingham, Wa, pp 732-742
20. Lipphardt M, Eberhardt F, Hofmann UG (2002) A Matlab program to quantify low-SNR pacemaker signals. In: IFMBE Proceedings of the12th Nordic Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics. IFM BE: Zagreb, pp 164-165
21. Madany Mamlouk A, Chee-Ruiter C, Hofmann UG, Bower J (2003) Quantifying olfactory perception: Mapping olfactory perception space by using multidimensional scaling and self-organizing maps. Neurocomputing 52-54: 591-597
22. Malina T, Folkers A, Hofmann UG (2002) Real-time EEG processing based on Wavelet Transformation. In: IFMBE Proceedings of the12th Nordic Baltic Conference on Biomedical Engineering and Medical Physics. IFMBE: Zagreb, pp 166-167
23. Martin-Leung B, Eck K, Stuke I, Bredno J, Aach T (2003) A Mutual Information Based Respiration Detection. In: Proc. 17th International Congress on Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS2003). Elsevier: Amsterdam, pp 1085--1092
24. Menne KML, Folkers A, Maex R, Malina T, Hofmann UG (2002) Test of spike sorting algorithms on the basis of simulated data. Neurocomputing 44-46: 1119-1126
25. Menne KML, Malina T, Folkers A, Hofmann UG (2002) Biologically realistic simulation of a part of hippocampal CA3: Generation of testdata for the evaluation of spike detection algorithms. In Polani D, Kim J, Martinetz T (eds) Fifth German Workshop on Artificial Life - Abstracting and Synthesizing the Principles of Living Systems. Akademische Verlagsgesellschaft Aka GmbH: Berlin, pp 17-25
26. Menne KML, Schuhart H, Folkers A, Hofmann UG (2003) Neurosurgery by Multichannel Electrophysiology, Patient Specific Navigation, and Customized Database. Biomedizinische Technik 48 (E1): 500-501
27. Metzler V, Thies C, Aach T (2002) Object-oriented image analysis by evaluating the causal object hierarchy of a partitioned reconstructive scale-space. In: Talbot, Beare (eds) Mathematical Morphology. CSRIO Publishing: Collingwood, AUS, pp 265-276
28. Metzler V, Thies C, Aach T (2002) A novel object-oriented approach to image analysis and retrieval. In: Proc. 5th IEEE Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation. IEEE: Piscataway, pp 14-18
29. Metzler V, Seidel G, Wiesmann M, Meyer K, Aach T (2003) Perfusion Harmonic Imaging of the Human Brain. In: Walker WF, Insana MF (eds) SPIE Medical Imaging 2003: Ultrasonic Imaging and Signal Processing, SPIE Vol. 5035. SPIE Press: Bellingham, Wa, pp 337-348
30. Mota C, Dorr M, Stuke I, Barth E (2003) Categorization of transparent-motion patterns using the projective plane. In: Dosch W, Lee RY (eds) Proc. of the

ACIS 4th International Conference on Software Engineering, Artificial Intelligence, Networking and Parallel/Distributed Computing (SNPD 03). ACIS: Mt. Pleasant, MI, pp 363-369
31. Norlin, P, Kindlundh M, Mouroux A, Yoshida K, Hofmann UG (2002) A 32-site neural recording probe fabricated by DRIE of SOI substrates. J Micromechanics and Microelectronics 12: 414-419
32. Pakura M, Schmitt O, Aach T (2002) Segmentation and Analysis of Nerve Fibers in Histologic Sections of the Cerebral Human Cortex. In: Proc. 5th IEEE Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation. IEEE: Piscataway, NJ, pp 62-66
33. Rose G, Wiegert J, Schäfer D, Fiedler K, Conrads N, Timmer J, Rasche V, Noordhoek N, Klotz E, Koppe R (2003) Image Quality of Flat Panel Cone-Beam CT. In: Yaffe MJ, Antonuk LE (eds) Proc. SPIE Vol. 5030 Medical Imaging 2003: Physics of Medical Imaging. SPIE Press: Bellingham, Wa, pp 677-683
34. Schmitt O, Mecke E, Lau P, Almert U, Bock S, Böhme M, Pakura M, Aach T, Hömke L, Reusche E, Heide W, Kömpf D, Dümbgen L (2002) Parameterkarten neuronaler Faserprozesse im menschlichen Cortex cerebri. FOCUS MUL 19:74-81
35. Schmitt O, Pakura M, Aach T,Heide W, Kömpf D (2003) Kartierung neuronaler Faserprozesse. Ann Anat (Suppl) 185: 116-117
36. Seidel G, Meyer K, Metzler V, Toth D, Vidal-Langwasser M, Aach T (2002) Human cerebral perfusion analysis with ultrasound contrast agent infusion: A pilot study on healthy volunteers. Ultrasound in Medicine and Biology 28: 183-189
37. Stuke I, Mollus S, Condurache A, Eck K, Aach T (2002) Cardio dynamic subtraction angiography (CDSA). In: Proc. 2nd EMBS-BMES Conference. IEEE: Piscataway, NJ, pp 915-916
38. Stuke I, Aach T, Barth E, Mota C (2003) Estimation of Multiple Motions by Block Matching. In: 4th ACIS International Conference on Software Engineering, Artificial Intelligence, Networking and Parallel/Distributed Computing (SNPD 2003). ACIS: Mt. Pleasant, MI, pp 358-362
39. Stuke I, Aach T, Mota C, Barth E (2003) Linear and Regularized Solutions for Multiple Motions. In: Proc. International Conference on Acoustics,Speech, and Signal Processing (ICASSP) 2003. IEEE: Piscataway, NJ, pp 157-160
40. Stuke I, Aach T, Mota C, Barth E (2003) Estimation of Multiple Motions: Regularization and Performance Evaluation. In: Vasudev B, Ebrahimi T, Hsing TR, Tescher AG (eds.) SPIE Electronic Imaging 2003, SPIE Vol. 5022. SPIE Press: Bellingham, Wa, pp 75-86
41. Thies C, Metzler V, Lehmann T, Aach T (2002) Objektorientierte Inhaltsbeschreibung hierarchisch partitionierter medizinischer Bilder. In: Bildverarbeitung für die Medizin 2002: Algorithmen, Systeme, Anwendungen. Springer: Berlin Heidelberg New York, pp 15-18
42. Thies C, Metzler V, Aach T (2003) Content-Based Image Analysis: Object Extraction by Data-Mining on Hierchically Decomposed Medical Images. In: SPIE Medical Imaging, SPIE Vol. 5032. SPIE Press: Bellingham, Wa, pp 579-589

43. Toth D, Condurache A, Aach T (2002) A Two-Stage-Classifier for Defect Classification in Optical Media Inspection. In: Kasturi R, Laurendeau D, Suen C (eds) Proc. International Conference on Pattern Recognition, Vol. 4. IEEE: Piscataway, NJ, pp 373-376
44. Toth D, Aach T (2003) Detection and recognition of moving objects using statistical motion detection and Fourier descriptors. In: Proc. International Conference on Image Analysis and Processing (ICIAP) 2003. IEEE: Piscataway, NJ, pp 430-435

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Aach T (2003) Fourier, Block and Lapped Transforms. In: Hawkes PW (ed) Advances in Imaging and Electron Physics, Vol. 128. Academic Press: San Diego, pp 1-52
02. Metzler V (2002) Morphologische Dekomposition als universelle Methodik der medizinischen Bildverarbeitung: Grundlagen und praktische Umsetzung. Fortschritt-Berichte VDI 10/698. VDI Verlag: Düsseldorf

Im Berichtszeitraum
23 Referate bzw. Vorträge, 21 Poster

2.15 Institut für Softwaretechnik und Programmiersprachen (ISP)

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Walter Dosch

Wissenschaftlicher Assistent:

Grelck, Clemens, Dr. rer. nat.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Dölle, Bastian, Dipl.-Inf. Bastian Dölle (seit 01.06. 2003)
Bornemann, Magnus, Dipl.-Met. (seit 01.04.2003, EU)
Magnussen, Sönke, Dr. rer. nat. (bis 31.05.2003)
Stümpel, Annette, Dipl.-Inf.
Vox, Andreas, Dipl.-Math.

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Der Forschungsschwerpunkt des ISP ist im Kreuzungsbereich von Methoden der Programmierung, Konzepten höherer Programmiersprachen, formalen Methoden des Softwareentwurfs und zugehöriger Werkzeugunterstützung angesiedelt.

Im Bereich der Softwaretechnik umfasst das Arbeitsgebiet
- die Methodik der Programmierung mit Schwerpunkt funktionale und objektorientierte Programmierung,
- den systematischen Entwurf von Softwaresystemen auf verschiedenen Abstraktionsebenen,
- fundierte Techniken der komponentenbasierten Softwarekonstruktion aus verhaltensorientierten Spezifikationen.

Im Bereich der Programmiersprachen gilt das Interesse
- höheren Programmiersprachen, insbesondere funktionalen und objekt-orientierten Sprachen,
- der effizienten Implementierung höherer Sprachkonzepte durch Interpreter und Compiler mit
- Grundlegung auf dem Gebiet der denotationellen, operationellen und axiomatischen Semantik.

Als Leitgedanke der Softwaretechnik steht im Vordergrund, dass ausführbare Systembeschreibungen aus verhaltensorientierten Spezifikationen schrittweise durch systematische Entwurfsverfahren abgeleitet werden. Die Anwendungen reichen von sequenziellen und parallelen Algorithmen über interaktive Systeme bis zur Hardwarebeschreibung.

Das Interesse gilt - über die einzelne Fallstudie hinausgehend - systematischen Entwurfsverfahren und allgemeinen Entwurfsmustern, die auf eine weite Klasse ähnlicher Problemstellungen anwendbar sind. Die schrittweise Softwarekonstruk-

tion durch Verfeinerung legt wesentliche Entwurfsentscheidungen offen; dies unterstützt auch die Modifikation und den Wiederentwurf von Implementationen. Die formal abgesicherten Methoden werden um pragmatische Vorgehensweisen erweitert und mit semiformalen, insbesondere graphischen Methoden integriert.

Im Bereich der Programmiersprachen stehen die grundlegenden Konzepte im Vordergrund, nicht die Vielfalt der Ausprägungen und Sprachvarianten. Die Forschung zielt auf abstrakte und ausdrucksstarke Sprachkonzepte mit beherrschbarer Semantik ab, die eine sichere Überbrückung der im Softwareentwurf auftretenden Abstraktionsebenen ermöglichen. In diesem Zusammenhang formalisieren Transformationsregeln schematische Implementierungsschritte innerhalb einer und zwischen verschiedenen Sprachebenen. Als konkrete Anwendung stehen Entwurf und effiziente Übersetzung der parallelen Programmiersprache SAC (Single Assignment C) im Mittelpunkt.

Kongresse • Tagungen • Symposien

- Kiel, 06.03.2002. Organisation: Dr. C. Grelck, in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Rechnerorganisation am Institut für Informatik und Praktische Mathematik der CAU. “First Workshop on SAC - Single Assignment”.

- Kiel, 18.06.2002. Organisation: Dr. C. Grelck, in Zusammenarbeit mit dem Institut für Informatik und Praktische Mathematik, CAU. “3. Arbeitstreffen Prgrammiersprachen und Softwaretechnik”.

- Lübeck, 17.01.2003. Organisation: Dr. C. Grelck, in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Rechnerorganisation am Institut für Informatik und Praktische Mathematik der CAU. “Second Workshop on SAC - Single Assigment C”.

- Lübeck, 16. - 18.10.2003. “Fourth International Conference on Software Engineering, Networking and Parallel/Distributed Computing”. Leitung: Prof. Dr. W. Dosch, Organisation: Dr. A. Stümpel. Dr. C. Grelck veranstaltete einen Workshop über “High-Level Approaches to Parallel and Distributed Computing”.

- Lübeck, 29. - 30.10.2003. Das ISP veranstaltete in Zusammenarbeit mit dem Institut für Neuro- und Bioinformatik unter Führung des Technikzentrums Lübeck die Konferenz “First Nordic Conference on System Dynamics”.

- Hangzhou, China, 01.-02.11.2003. „First Hangzhou-Lübeck Conference on Software Engineering". Organisation: Prof. Dr. W. Dosch, in Zusammenarbeit mit dem College of Computer Science der Zhejiang Universität.

Prof. Dosch wirkte im Programmausschuss folgender Tagungen mit:

- 20th International Multi-Conference on Applied Informatics. Innsbruck, Österreich, 18.-21.02.2002

- International Conference on Computer Science, Software Engineering, Information Technology, e-Business and Applications. Foz do Iguazu, Brasilien, 6.-8.06. 2002
- 3rd International Conference on Software Engineering, Artificial Intelligence, Networking and Parallel/Distributed Computing. Madrid, Spanien, 26.-28.06. 2002
- 4th International Workshop on Constructive Methods for Parallel Programming. Schloß Dagstuhl, 8.-12.07.2002
- 2nd Annual International Conference on Computer and Information Science. Seoul, Korea, 8.-9.08.2002
- 6th International Conference on Software Engineering and Applications. Cambridge, Massachusetts, USA, 4.-6.12.2002
- 15th International Conference on Computer Applications in Industry and Engineering. San Diego, Kalifornien, USA, 7.-9.11.2003
- 21th International Multi-Conference on Applied Informatics. Innsbruck, Österreich, 10.-13.02.2003
- International Conference on Computer Science, Software Engineering, Information Technology and Applications. Rio de Janeiro, Brasilien, 5.-7.06.2003
- First International Conference on Software Engineering – Research and Applications. San Francisco, Kalifornien, USA, 25.-27.06.2003
- IX Argentine Congress on Computer Science. La Plata, Argentinien, 6.-10. 10.2003
- 7th International Conference on Software Engineering and Applications. Marina del Rey, Kalifornien, USA, 3.-5.11.2003
- 16th International Conference on Computer Applications in Industry and Engineering. Las Vegas, Nevada, USA, 11.-13.11.2003

Dr. Grelck wirkte im Programmausschuss folgender Tagung mit:

- 15th International Workshop on Implementation of Functional Languages. Edinburgh, Schottland, 8.-11.09.2003

Lehre

Das ISP bietet im Diplom- und Bachelor-/Masterstudiengang Informatik im Grund- und Hauptstudium regelmäßig Vorlesungen, Übungen, Seminare und Praktika auf den Gebieten Softwaretechnik, Programmiersprachen und Übersetzerbau an, unter anderem

WS 2001/2002	Einführung in die Informatik I - Vorlesung mit Übung • Softwaretechnik - Praktikum
SS 2002	Softwaretechnik - Vorlesung • Parallele Programmierung - Hauptseminar • Softwareprojekt - Praktikum • Übersetzung von Programmiersprachen - Praktikum
WS 2002/2003	Parallele Programmierung - Vorlesung mit Übung • Softwaretechnik - Praktikum

SS 2003	Softwaretechnik - Vorlesung mit Übung • Logic Programming - Vorlesung • Semantik von Programmiersprachen - Vorlesung • Übersetzung von Programmiersprachen - Praktikum • Functional Programming - Proseminar • Kompilationstechniken HPC - Hauptseminar
WS 2003/2004	Programmiersprachen - Vorlesung mit Übung • Übersetzung von Programmiersprachen - Vorlesung mit Übung • Specification and Verification - Vorlesung • Softwareprojekt - Praktikum • Softwaretechnik - Praktikum

Herausgebertätigkeit

Prof. Dosch ist

- Mitglied im Editorial Board des International Journal of Computer and Information Science,
- Mitherausgeber das Tagungsbandes der „Fourth International Conference on Software Engineering, Networking and Parallel/Distributed Computing" in Lübeck, 16.-18.10.2003 • Mitherausgeber das Tagungsbandes der „First Hangzhou-Lübeck Conference on Software Engineering" in Hangzhou, China, 1.-2.11. 2003.

Forschungsschwerpunkte

Parallele Programmierung - Sprachen und Methoden

Die Programmierung paralleler und verteilter Systeme stellt besondere Anforderungen an Entwurfsmethodik und Werkzeuge. Zu den bekannten Problemen des Softwareentwurfs treten als neue Aufgaben die Zerlegung eines Problems in unabhängig zu bearbeitende Teilprobleme, die Kommunikation von Daten zwischen Teilsystemen und die Synchronisation von Berechnungsabläufen. Zudem gestaltet sich die Fehlersuche in nebenläufigen Programmen wegen der Nichtreproduzierbarkeit des Ablaufs schwieriger als im sequentiellen Fall. Diesen erheblichen Problemen stehen in der Praxis Sprachen mit geringem Abstraktionsgrad gegenüber.

Entwurf und Implementierung der funktionalen Programmiersprache SAC (Single Assignment C) sind deshalb von der Zielsetzung geleitet, die Programmierung paralleler Systeme für rechenintensive Anwendungen der Numerik oder Bildverarbeitung zu erleichtern. Kennzeichnenderweise werden hierbei grosse Felder numerischer Daten iterativ verarbeitet. Die Programmiersprache SAC stellt Felder in den Mittelpunkt des Sprachentwurfs und unterstützt die Formulierung feldverarbeitender Algorithmen auf einem hohen Abstraktionsniveau. Ein optimierender Übersetzer erzeugt aus dem abstrakten Programm einen an die ausführende Zielmaschine angepassten hoch-performanten Code. Die Parallelisierung für Multiprozessorsysteme erfolgt durch den Übersetzer, wodurch spezifische Fehler der Parallelprogrammierung ausgeschlossenen werden. Die Schwerpunkte der Forschung liegen in der Entwicklung neuartiger Übersetzungstechniken für die Optimierung und Parallelisierung numerischer Anwendungen.

Bearbeiter: Dr. C. Grelck
Nichtwiss.
Mitarbeiter: D. Wolf
Kooperation: Dr. S.-B. Scholz, Universität zu Kiel, Prof. T.S. Abdelrahman PhD, R. Bernecky, Universität Toronto, Kanada, Prof. Dr. A. Shafarenko, Universität Hertfordshire, Hatfield, England

Strombasierte Beschreibungs- und Entwurfsmethoden

Ströme modellieren Folgen von Nachrichten, Ereignissen oder Aktionen. Ströme beschreiben die Kommunikationsgeschichte von Systemkomponenten und abstrahieren vom Transitionsverhalten zur Ein-/Ausgabebeziehung.

Der Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich mit dem systematischen Entwurf komponentenbasierter interaktiver Systeme. Für überschaubare, auch parametrisierte Spezifikationen werden schrittweise generische Realisierungen entworfen. Wichtige Implementierungsschritte sind die Verfeinerung der Schnittstelle, der Kommunikation und der Architektur. Als Schwerpunkt wurde der Übergang von der kommunikationsorientierten Spezifikation zur zustandsbasierten Implementation studiert. Im Ergebnis wurde eine formale Methode entwickelt, welche die systematische Einführung von Zuständen als Abstraktion der Eingabegeschichte unterstützt. Als Anwendungen wurden verschiedene Speicher-, Verarbeitungs-, Übertragungs- und Kontrollkomponenten entworfen.

Dabei wird das endliche und unendliche Systemverhalten durch Monotonie- und Stetigkeitseigenschaften in Beziehung gesetzt. Ein spezifiziertes Verhalten auf unendlichen Strömen wird durch Algorithmen über endlichen Strömen approximiert. Umgekehrt muss aus dem Verhalten auf endlichen Strömen ein erwünschtes Systemverhalten bei unendlichen Abläufen erschlossen bzw. ein unerwünschtes Verhalten ausgeschlossen werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. W. Dosch, Dr. A. Stümpel
Kooperation: Prof. D. Riesco, Universidad Nacional de San Luis, Argentinien, Prof. M. Meriste, Universität Tartu, Estland

Grundlagen objektorientierter Entwurfstechniken

Objektorientierte Analyse- und Entwurfstechniken finden bei der Sofwareerstellung weite Verbreitung, ohne dass die Grundlagen bisher ausgereift wären. Es fehlt insbesondere ein methodischer Rahmen, der die vorhandenen Modellierungskonzepte in der Analyse- und Entwurfsphase verbindet und die verschiedenen Systemsichten in Beziehung zueinander setzt.

Zielt man auf nachweisbar korrekte objektorientierte Implementierungen ab, so müssen die vorrangig diagrammorientierten Beschreibungen graphischer Modellierungssprachen wie UML durch semantische Konzepte fundiert werden. Ziel des Forschungsvorhabens ist es, charakteristische Entwurfsmethoden der objektorientierten Softwareerstellung zu untersuchen.

Ein Schwerpunkt liegt auf der Integration der durch die Klassenhierarchie bestimmten statischen Objektstruktur, der durch Sequenzdiagramme festgelegten

Kommunikationsverhaltens und des durch Zustandsübergangsdiagramme beschriebenen Transitionsverhaltens. Als besondere Herausforderung wurden die im Entwurf auftretenden partiellen Beschreibungen identifiziert, methodisch wird der iterative Ansatz der schrittweisen Verfeinerung verfolgt.

Bearbeiter: Prof. Dr. W. Dosch, Dipl.-Inf. B. Dölle

Fortgeschrittene Werkzeuge der Programmentwicklung

Die rechnergestützte Entwicklung nachweisbar korrekter Programme steckt noch in den Anfängen. Es gibt für Teilgebiete wie Termersetzung, Klausellogik und Verifikation leistungsfähige Werkzeuge mit unterschiedlichem Automatisierungsgrad.

Bei der interaktiven Synthese eines Programms aus einer Spezifikation sind weitere Gesichtspunkte wichtig, unter anderem die Angemessenheit und Granularität des Entwurfskalküls, die Formalisierung von Entwicklungsstrategien, die Verifikation von Anwendbarkeitsbedingungen, die Verständlichkeit automatisierter Teilableitungen, die Kompaktifizierung der Entwicklungsgeschichte und nicht zuletzt die Gestaltung der Manipulationsschnittstelle.

Mit dem implementierten Prototyp des Lübecker Transformationssystems können algebraische Spezifikationen samt den zugehörigen Induktionsschemata beschrieben und benutzerdefinierte Strategien formuliert werden. Die schrittweise Umformung zielt auf algorithmische Spezifikationen ab, die dann zur Ausführung in eine funktionale Programmiersprache übersetzt werden. Als Anwendungsbeispiele werden derzeit Sicherheitseigenschaften von Netzprogrammiersprachen untersucht. Langfristiges Ziel des Forschungsvorhabens ist es, durch Integration und Weiterentwicklung existierender Werkzeuge eine Programmentwicklungsumgebung zur interaktiven Ableitung funktionaler Programme aus problemnahen Spezifikationen zu schaffen. Besondere Fortschritte wurde bei der automatische Synthese von Algorithmen durch Funktionskomposition mit Homomorphismen gemacht.

Bearbeiter: Prof. Dr. W. Dosch, Dr. S. Magnussen
Nichtwiss. Mitarbeiter: D. Wolf
Kooperation: Prof. Dr. R. Berghammer, Institut für Informatik und Praktische Mathematik, Universität zu Kiel

Decision Support

Die zunehmende Komplexität, Interdisziplinarität und Dynamik aktueller Problemstellungen in Wirtschaft und Politik erfordern neue Vorgehens- und Denkweisen bei Entscheidungs- und Planungsprozessen. Auf der Basis von System Dynamics, einer am MIT entwickelten Methode zur Modellierung und Simulation komplexer dynamischer Systeme, kann die Expertise von Fachleuten in einem Modell integriert und das zeitliche Verhalten des modellierten Systems in unterschiedlichen Szenarien simuliert werden. Eine fortgeschrittene Modellierungssoftware unter-

stützt es, komplexe Modelle zu erstellen, um dann in verschiedenen Szenarien Wechselwirkungen und Zusammenhänge zu beobachten.

In dem Forschungsprojekt wird ein praxisorientiertes Entscheidungshilfe -System mit dem Ziel einer späteren Firmengründung entwickelt. Zugleich wird mit Partnern aus der baltischen Region ein thematisches Netzwerk aufgebaut, das in Bereichen wie Logistik und regionaler Planung Entscheidungsträger aus Politik und Wirtschaft unterstützt. Der Institutsbeitrag konzentriert sich auf Entwurf und Implementation eines Entscheidungshilfe-Systems nach modernen Methoden der Softwaretechnik. Besondere Herausforderungen liegen in der Gebrauchsfähigkeit des Modellierungswerkzeugs, der Visualisierung komplexer Modelle und der interaktiven Kooperation bei der Modellierung.

Bearbeiter:	Dipl.-Math. A. Vox, Dipl.-Met. M. Bornemann
Nichtwiss. Mitarbeiter:	D. Wolf
Kooperation:	Technikzentrum Lübeck, Institut für Neuro- und Bioinformatik, Universität zu Lübeck, Innovationszentrum Itzehoe, Association of Danish Transport Centres, Aalborg, Dänemark, Universität Lund, Schweden
Förderung:	EU, Interreg III B

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Dosch W (2002) Designing Combinational Circuits with List Homomorphisms. In: Vain J, Uustalu T (eds) Proceedings of the 14th Nordic Workshop on Programming. Tallinn, Estland, 20.-22.11.2002. Technische Universität Tallinn, Institut für Kybernetik: Tallinn, Estland, pp 33-34 [ISBN 9985-894-50-2]
02. Dosch W (2002) Views of a Bounded Stack. In: Debnath N, Riesco D, Montejano G (eds) Proceedings of the International Conference on Computer Science, Software Engineering, Information Technology, e-Business, and Applications. Foz do Iguazu, Brasilien, 6.-8.06.2002. The International Association for Computer and Information Science 2002: Mount Pleasant, Michigan: pp 11-17 [ISBN 0-9700776-3-7]
03. Dosch W (2002) Scanning Streams. In: Debnath N, Riesco D, Montejano G (eds) Proceedings of the International Conference on Computer Science, Software Engineering, Information Technology, e-Business, and Applications. Foz do Iguazu, Brasilien, 6.-8. 06.2002. The International Association for Computer and Information Science: Mount Pleasant, Michigan: pp 11-17 [ISBN 0-9700776-3-7]
04. Dosch W (2002) Designing an Interactive Stack. Transactions on Systems 2: 296-302 [ISSN 1109-2777]
05. Dosch W (2003) High-Level Synthesis of Two-Digit Pattern Matching Networks. In: Debnath N, Montejano G, Riesco D (eds) Proceedings of the International Conference on Computer Science, Software Engineering, In-

formation Technology, e-Business, and Applications. Rio de Janeiro, Brasilien, 5.-7.06.2003. The International Society for Computers and Their Applications: Cary: North Carolina, pp 145-151 [ISBN 0-9742059 -0-7]

06. Dosch W (2003) Deriving Control and Data States of an Interactive Priority Queue Using History Compactifications. In: Debnath N, Montejano G, Riesco D (eds) Proceedings of the International Conference on Computer Science, Software Engineering, Information Technology, e-Business, and Applications. Rio de Janeiro, Brasilien, 5.-7.06.2003. The International Society for Computers and Their Applications: Cary: North Carolina, pp 210-217 [ISBN 0-9742059-0-7]
07. Dosch W (2003) Deriving Different Views of an Interactive Double-Ended Bounded Queue. In: Debnath N (ed) Proceedings of the 18th International Conference on Computers and Their Applications. Honolulu, Hawaii, 26.-28.03.2003. Cary: North Carolina, pp 397-403 [ISBN 1-880843-46-3]
08. Dosch W (2003) Stream-Based Modelling of an Interactive Priority Queue. In: Hamza M H (ed) Proceedings of the International Conference on Modelling and Simulation. Palm Springs, Kalifornien, 24.-26.02.2003. Acta Press: Anaheim, Kalifornien, pp 559-565 [ISBN 0-88986-337-7, ISSN 1021-8181]
09. Dosch W (2003) High-Level Synthesis of Priority Resolution Networks. Transactions on Computers 3: 572-580 [ISSN 1109-2750]
10. Dosch W (2003) On an Interactive Fault-Sensitive Stack - From Communication Histories to State Transition Tables. Transactions on Computers 3: 586-593 [ISSN 1109-2750]
11. Dosch W (2003) Views of Communicating Components. Invited Lecture. In: Chen C, Dosch W, Qian Y, Lin H (eds) Proceedings of the First Hangzhou-Lübeck Conference on Software Engineering. Hangzhou, China, 1.-2.11.2003. Zhejiang Universität, College of Computer Science: Hangzhou, China, p 1
12. Dosch W, Magnussen S (2002) Lübeck Transformation System: A Transformation System for Equational Higher-Order Algebraic Specifications. In: Cerioli M, Reggio G (eds) Recent Trends in Algebraic Development Techniques: 15th International Workshop, WADT 2001, Joint with the CoFI WG Meeting. Genua, Italien, 1.-3.04.2001. Lecture Notes in Computer Science 2267. Springer: Berlin, pp 85-108 [ISSN 0302-9743]
13. Dosch W, Magnussen S (2002) Mechanizing the Refinement of Data Structures with the Lübeck Transformation System. In: Vain J, Uustalu T (eds) Proceedings of the 14th Nordic Workshop on Programming. Tallinn, Estland, 20.-22.11.2002. Technische Universität Tallinn, Institut für Kybernetik: Tallinn, Estland, pp 35-38 [ISBN 9985-894-50-2]
14. Dosch W, Stümpel A (2002) Refining a Bounded Buffer. In: Callaos N, Margenstern M, Sanchez B (eds) Proceedings of the 6th World Multiconference on Systemics, Cybernetics and Informatics, Vol. XI. Orlando, Florida, 14.-18.07. 2002. International Institute of Informatics and Systemics: Orlando, Florida, pp 176-183 [ISBN 980-07-8150-1]
15. Dosch W, Stümpel A (2002) History Abstractions of a Sequential Memory Component. Invited Lecture. In: Sool Yang H, Togashi A, Primeaux D (eds) Proceedings of the 2nd International Conference on Computer and

Information Science. Seoul, Korea, 8.-9.08.2002. The International Association for Computer and Information Science: Mount Pleasant: Michigan, p 702 [ISBN 0-9700776-5-3]
16. Grelck C (2002) Lessons Learned from the Shared Memory Parallelization of a Functional Array Language. In: Baumgartner G, Ramanujam J, Sadayappan P (eds): Proceedings of the Workshop on Performance Optimization for High-Level Languages and Libraries. New York, 22.07.2002. Ohio State University: Columbus, Ohio, pp 9-48
17. Grelck C (2002) Optimizations on Array Skeletons in a Shared Memory Environment. In: Arts T, Mohnen M (eds) Implementation of Functional Languages, 13th International Workshop. Stockholm, Schweden, 24.-26. 09. 2001. Lecture Notes in Computer Science 2312. Springer: Berlin, pp 36-54 [ISBN 3-540-43537-9]
18. Grelck C (2002) Implementing the NAS Benchmark MG in SAC. In: Prasanna VK, Westrom G (eds) Proceedings of the 16th International Parallel and Distributed Processing Symposium. Fort Lauderdale, Florida, 15.-19.04. 2002. IEEE Computer Society Press: Los Alamitos, Kalifornien, CD-ROM [ISBN 0-7695-1573-8]
19. Grelck C (2003) A Multithreaded Compiler Backend for High-level Array Programming. In: Hamza M H (ed) Proceedings of the 21st International Multi-Conference on Applied Informatics, Part II: International Conference on Parallel and Distributed Computing and Networks. Innsbruck, Österreich, 10.-13.02.2003. Acta Press: Anaheim, Kalifornien, pp 478-484 [ISBN 0-88986-341-5, ISSN 1027-2666]
20. Grelck C, Scholz S-B (2002) Introducing Generalized Rank Conjunctions to SAC or How to Write and to Compile Nested Array Operations. In: Peña R (ed) Proceedings of the 14th International Workshop on Implementation of Functional Languages. Madrid, Spanien, 16.-18.09.2002. Universidad Complutense de Madrid: Madrid, Technischer Bericht 127-02, pp 223-225
21. Grelck C, Scholz S-B (2003) Axis Control in SAC. In: Peña R, Arts T (eds) Implementation of Functional Languages , 14th International Workshop. Madrid, Spanien, 16.-18.09.2002. Lecture Notes in Computer Science 2670. Springer: Berlin, pp 182-198 [ISBN 3-540-40190-3]
22. Grelck C, Scholz S-B (2003) SAC – From High-level Programming with Arrays to Efficient Parallel Execution. Parallel Processing Letter 13:3, pp 401-412 [ISSN 0129-6264]
23. Grelck C, Scholz S-B (2003) Towards an Efficient Functional Implementation of the NAS Benchmark FT. In: Malyshkin V (ed) Parallel Computing Technologies, 7th International Conference. Nizhni Novgorod, Russland, 15.-19.09.2003. Lecture Notes in Computer Science 2763. Springer: Berlin, pp 230-235 [ISBN 3-540-40673-5]
24. Grelck C, Scholz S-B (2003) SAC – From High-level Programming with Arrays to Efficient Parallel Execution. In: Hains G, Loulergue F (eds) Proceedings of the 2nd International Workshop on High Level Parallel Pro- gramming and Applications. Paris, Frankreich, 15.-17.06.2003. Universität Paris XII: Val de Marne, pp 113-125

25. Grelck C, Scholz SB, Trojahner K (2003) With-Loop Scalarization: Merging Nested Array Operations. In: Michaelson G, Trinder P (eds) Proceedings of the 15th International Workshop on Implementation of Functional Languages. Edinburgh, Schottland, 8.-11.092003. Heriot-Watt Universität: Edinburgh, pp 63-78
26. Magnussen S (2003) Mechanizing the Transformation of Higher-Order Algebraic Specification for the Development of Software Systems. Logos: Berlin, xii+206 pages [ISBN 3-8325-0152-5]
27. Stümpel A (2003) Stream Based Design of Distributed Systems through Refinement. Logos: Berlin, xii+218 pages [ISBN 3-8325-0462-1]

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Chen C, Dosch W, Qian Y, Lin H (2003) Proceedings of the First Hangzhou-Lübeck Conference on Software Engineering. Hangzhou, China, 1.-2. 11. 2003. Zhejiang Universität, College of Computer Science: Hangzhou, China, 113+iv pages
02. Dosch W, Lee R Y (2003) Proceedings of the Fourth International Conference on Software Engineering, Networking and Parallel/Distributed Computing. Lübeck, 16.-18.10.2003. The International Association for Computer and Information Science: Mount Pleasant, Michigan, 521+xiii pages [ISBN 0-9700776-7-x]

Im Berichtszeitraum
31 Referate bzw. Vorträge, 1 Poster

2.16 Institut für Technische Informatik (ITI)

Direktor:

Univ.-Prof. Dr.-Ing. Erik Maehle

Oberassistent:

Brockmann, Werner, Dr.-Ing.

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Albrecht, Carsten, Dipl.-Inf. (seit 01.08.2002)
Christoph, Hauke, Dipl.-Ing. (BMBF)
Foag, Jürgen, Dipl.-Ing. (seit 01.09.2003, DFG)
Gönne, Marco, Dipl.-Inf.
Hagenau, Rainer, Dipl.-Inform.
Klingbiel, Dirk, Dipl.-Inf. (seit 15.08.2003)
Mösch, Florian, Dipl.-Inf. (seit 01.01.2003)
Pals, Holger, Dipl.-Inf.
Runge, Matthias, Dipl.-Inf. (seit 01.05.2002, BMBF)
Sobe, Peter, Dr.-Ing.
Walthelm, Axel, Dipl.-Inf.

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Forschung

Die Forschung am Institut für Technische Informatik (ITI) konzentriert sich auf komplexe Systemarchitekturen und den Entwurf sowie die Implementierung der hierbei erforderlichen Hardware- und Softwarekomponenten. Die Arbeiten lassen sich in drei Schwerpunkte gliedern:
Verlässliche parallele Systeme und Netzwerke • Mobiles und ubiquitäres Rechnern • Intelligente eingebettete Systeme und Robotik
Parallelrechner haben sich heute bei Anwendern mit hohen Anforderungen an Rechenleistung oder Datenspeicher fest etabliert. Ein moderner kommerzieller Parallelrechner der Firma Sun Microsystems, intern Mayflower genannt, konnte gemeinsam mit anderen Informatik-Instituten in Betrieb genommen und für erste Anwendungen aus der Medizin erfolgreich getestet werden. Durch seine Shared-Memory-Architektur besitzt er zwar eine hohe Kommunikationsbandbreite zwischen den Prozessoren, ist aber über die vorhandene 72 Prozessoren hinaus nur noch geringfügig weiter skalierbar. Als Alternative werden daher am ITI schon seit mehreren Jahren PC-Cluster mit schnellen Gigabit/s-Verbindungsnetzwerken (Myrinet, Gigabit Ethernet) untersucht, die prinzipiell beliebig skalierbar sind. Insbesondere wurde ein verteiltes, fehlertolerantes Massenspeichersystem NetRAID entwickelt, das z. B. für Video-Streaming-Server eingesetzt werden kann.

Die Fortschritte in der Mikroelektronik ermöglichen es mittlerweile, parallele Rechnerarchitekturen auf einem einzigen Chip unterzubringen. Genutzt wird diese Möglichkeit z. B. in sog. Netzwerkprozessoren, neuartigen Spezialprozessoren für

die Paketverarbeitung u. a. in Internet-Routern. In einem gemeinsamen Projekt mit dem IBM Forschungslabor Zürich wurden verschiedene parallele Architekturkonzepte für Netzwerkprozessoren evaluiert und verglichen. Basierend auf diesen Arbeiten konnte ein neues DFG-Projekt im Schwerpunktprogramm ‚Rekonfigurierbare Rechensysteme' begonnen werden, das sich mit der Entwicklung eines parallelen Coprozessor DynaCore für Netzwerkprozessoren beschäftigt. Durch den Einsatz rekonfigurierbarer Hardware kann dieser seine auf IP (Intellectual Property)-Cores basierende Architektur flexibel und dynamisch an das jeweilige Anforderungsprofil anpassen. Es ist zu erwarten, dass derartige dynamisch rekonfigurierbare Parallelrechnerchips in Zukunft auch für andere Anwendungsgebiete mit hohen Leistungsanforderungen wie z. B. die Bildverarbeitung eine bedeutende Rolle spielen werden.

Fortschritte bei breitbandiger Funkübertragung haben eine Vernetzung mobiler Rechner und Geräte und deren ubiquitären Nutzung möglich gemacht. Besondere Beachtung findet dabei die drahtlose Vernetzung von Sensoren, welche die heute übliche umfangreiche und fehleranfällige Verdrahtung vermeidet. Als Einsatzbeispiel aus der Medizin wird am ITI in Kooperation mit der Klinik für Anästhesie des UKSH und dem Institut für Medizintechnik an einem System zum kabellosen perioperativen Monitoring gearbeitet. Ein erster Demonstrator aus Basis der Bluetooth-Funktechnologie konnte bereits die Funktionstüchtigkeit dieses Ansatzes unter Beweis stellen.

Seitens der Software sind Mobile Agenten ein geeignetes Programmiermodell für dynamisch sich ändernde mobile Systeme. Mit FLASH wurde ein derartiges Agentensystem für die Lastverwaltung in heterogenen PC-Clustern entwickelt und erfolgreich evaluiert. Für den Einsatz in der Lehre hat das ITI in einem Teilprojekt der Wissenswerkstatt Rechensysteme (WWR), gefördert vom BMBF, multimediale Lehr- und Lernmodule zu den Themenbereichen "Parallelrechnerarchitekturen" und "Fehlertolerante Systeme" etabliert sowie an der Generierung der dafür erforderlichen Werkzeuge mitgearbeitet.

Im Bereich der mobilen Robotik sind durch neuartige Sensoren und den Einsatz leistungsfähigerer Mikroprozessoren Fortschritte erzielt worden. So konnte der mobile Serviceroboter MAVERIC durch ein neues Verfahren zur lokalen und globalen Selbstlokalisation auf der Basis von Laser-Range-Scans in die Lage versetzt werden, seine Position in einer vorher bekannten, aber unstrukturierten Umgebung mit großer Sicherheit zu bestimmen und damit sicher zu navigieren. Im Rahmen des Elektronik- und Mikrosystemtechnikpraktikums werden eine Reihe von Kleinrobotern entworfen und gebaut. Die Reinigungsroboter WICTOR und HECTOR konnten sogar den 1. bzw. 4. Platz bei der Weltmeisterschaft für Putzroboter 2002 in Lausanne belegen, was zu einem breiten Echo auch in der überregionalen Presse geführt hat. Mit dem Kletterroboter DEXTER wurde eine Generation von Steuerungen erstmals eingesetzt, die auf über einen internen Bus (CAN-Bus) kooperierenden Mikrocontrollern beruht.

In der Lehre wurde unter maßgeblicher Beteiligung des ITI das neue Anwendungsfach Robotik und Automation im Bachelor-/Masterstudiengang konzipiert, das ab WS 2004/2005 erstmals angeboten werden soll.

Auf Initiative der Gesellschaft für Informatik (GI) und der Informationstechnischen Gesellschaft (ITG) wurde der Institutsdirektor in einen Arbeitskreis

berufen, der als Zukunftsthema der Technischen Informatik “Organisches Rechnen (Organic Computing)” definiert und der Öffentlichkeit präsentiert hat. Erste Arbeiten in dieser Richtung, die sich mit der Modellierung der visuellen Suche und Auge-Hand-Koordination beschäftigen, wurden gemeinsam mit der Klinik der Neurologie des UKSH fortgesetzt.

Ingesamt ist zu erkennen, dass der Trend in der Technischen Informatik derzeit weg von starren, für eine Funktionalität für optimierten Systemarchitekturen hin zu autonomen, adaptiven, selbstorganisierenden und selbstheilenden Systemen geht, die sich an biologischen Vorbildern orientieren.

Kongresse • Tagungen • Symposien

- Workshop Mobiles Internet – Infrastruktur und Anwendungen im Rahmen der 32. Jahrestagung der Gesellschaft für Informatik e. V. (GI), Dortmund 30.09.-03.10.2002. E. Maehle gem. mit C. Müller-Schloer, Hannover, und D. Tavangarian, Rostock
- 19. PARS-Workshop “Parallele Algorithmen, -Rechnerstrukturen und -Systemsoftware, Basel, 20.-21.03.2003. E. Maehle gem. H. Burkhart, Basel

Prof. Maehle ist Mitglied in folgenden Programmausschüssen:
• 10th Euromicro Workshop on Parallel, Distributed and Network-Based Processing, Las Palmas de Gran Canaria, Spanien, 09.-11.01.2002 • IEEE Int. Symposium on Network Computing and Applications NCA01, Cambrigde, Mass. USA, 11.-13.02.2002 • Int. ITEA Workshop on Virtual Home Environments (VHE), Paderborn, 20.-21.02.2002 • Int. Conference on Architecture of Computing Systems (ARCS 2002), Karlsruhe, 08.-11.04.2002 • 6. PASA-Workshop ”Parallel Systems and Algorithms” im Rahmen der ARCS 2002, Karlsruhe, 11.04.2002 • Workshop “Dependability and Fault-Tolerance” im Rahmen der ARCS 2002, Karlsruhe, 11.04.2002 • IEEE Workshop on Fault-Tolerant Parallel and Distributed Systems – FTPDS 2002 (im Rahmen der IPDPS 2002), Fort Lauderdale, Florida, USA, 19.04.2002 • IFIP WCC 2002 Stream 7 on Distributed and Parallel Embedded Systems, DIPES 2002, Montreal, Canada, 25.-30.08.2002 • 4th European Dependable Computing Conference EDCC-4, Toulouse, France, 23.-25.10.2002 • Euromicro Conference on Parallel, Distributed and Network-Based Processing – PDP 2003, Genova, Italy, 05.-07.02.2003 • 19. PARS-Workshop ”Parallel-Algorithmen, -Rechnerstrukturen und –Systemarchitekturen”, Basel, 20.-21.03.2003 • 2nd IEEE Int. Symposium on Network Computing and Applications – NCA 2003, Cambrigde, USA, 16.-18.04.2003 • IEEE Workshop on Fault-Tolerant Parallel and Distributed Systems – FTPDS 2003 (im Rahmen der IPDPS 2003), Nice, France, 26.04.2003 • GI-Jahrestagung, Informatik 2003, Schwerpunkt “Sicherheit, Schutz, Zuverlässigkeit”, Frankfurt a. M., 29.09.-02.10.2003

Lehre

In der Lehre bietet das Institut die Vorlesung ‘Technische Grundlagen der Informatik’ im 3. Semester und das zugehörige Praktikum im 4. Semester an. Gegenstand dieser Lehrveranstaltungen sind die Grundlagen der Digitaltechnik

und der Architektur von Rechensystemen. Dieser Stoff wird im Hauptstudium auf dem Gebiet ‘Technische Informatik und systemnahe Programmierung’ durch Vorlesungen und Projekt-Praktika insbesondere über Rechnerarchitektur und Elektronik erweitert und durch vertiefende Lehrveranstaltungen begleitet. Diese umfassen vor allem die in der Forschung behandelten Themengebiete wie vernetzte und fehlertolerante Rechnersysteme sowie mobile Systeme und Roboter.

Zu allen im Folgenden genannten Pflichtvorlesungen wurden auch begleitende Übungen angeboten.

WS 2001/2002
Technische Grundlagen der Informatik, Rechnerarchitektur, Elektrizitätslehre, Fuzzy- und Neuro-Fuzzy-Systeme, Haupt- und Oberseminar “Technische Informatik”

SS 2002
Elektronik und Mikrosystemtechnik, Zuverlässigkeit von Rechensystemen, Praktika zu “Technische Grundlagen der Informatik” und “Rechnerarchitektur”, Proseminar ”PC Architecture”, Oberseminar “Technische Informatik”

WS 2002/2003
Technische Grundlagen der Informatik, Rechnerarchitektur, Elektrizitätslehre, Hauptseminar (in Englisch) “Mobile and Ubiquitous Computing”, Oberseminar “Technische Informatik”, Praktikum zu “Elektronik und Mikrosystemtechnik”

SS 2003
Elektronik und Mikrosystemtechnik, Zuverlässigkeit von Rechensystemen, Systemarchitekturen für Multimedia, Praktika zu “Technische Grundlagen der Informatik” und “Rechnerarchitektur”, Oberseminar “Technische Informatik”, Hauptseminar “Modern Processor Architectures”, Proseminar “PC Architecture”

WS 2003/2004
Technische Grundlagen der Informatik, Rechnerarchitektur, Elektrizitätslehre, Parallelrechnersysteme, Praktikum zu “Elektronik und Mikrosystemtechnik”, Hauptseminar “Network Computing”, Oberseminar “Technische Informatik”

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

Mitgliedschaften

ACM - Association for Computing Machinery (Maehle, Pals) • AFN - Arbeitsgemeinschaft Fuzzy-Logik und Softcomputing Norddeutschland (Brockmann) • ERUDIT - European Network in Uncertainty Techniques Development for Use in Information Technology (Brockmann) • GI - Gesellschaft für Informatik (Maehle, Albrecht, Brockmann, Hagenau, Koch, Mösch, Pals) • GI - FA 3.1 ´ Systemarchitektur´ (Maehle) • GI - FA 3.6 ´Verlässlichkeit und Fehlertoleranz´ (Maehle) • IASTED – International Association of Science and Technology for Development (Brockmann) • IEEE - Institute of Electrical and Electronic Engineers (Maehle,

Brockmann, Foag, Koch, Pals, Sobe) • IFIP Working Group 10.3 ´Concurrent Systems´ (Maehle) • VDI - Verein Deutscher Ingenieure (Brockmann)

Preise

1. Platz beim *1st International Cleaning Robot Contest* in der Disziplin *Window Cleaning* auf der *International Conference on Intelligent Robots and Systems – IROS 2002*, Lausanne, 01.-02.10.2002 (Brockmann) • 4. Platz beim *1st International Cleaning Robot Contest* in der Disziplin *Floor Cleaning* auf der *International Conference on Intelligent Robots and Systems – IROS 2002*, Lausanne, 01.-02.10.2002 (Brockmann) • Award of the best SAS System (Smart Adaptive System) des European Network on Intelligent Technologies for Smart Adaptive Systems (EUNITE), 10.07.2003 (Brockmann)

Forschungsschwerpunkte

Verlässliche parallele Systeme und Netzwerke

Parallele Systeme und Netzwerke weisen heutzutage eine Reihe von Gemeinsamkeiten auf, die einerseits durch die Nutzung von Hardwarekomponenten gleichen Typs, andererseits durch die gleichen Anforderungen, wie Fehlertoleranz oder Datenkonsistenz entstanden sind. Beispielsweise werden für PC-Cluster Hochleistungsswitches verwendet, die auch im Internet eingesetzt werden. Ein neuer Trend besteht darin, Funktionen von den Rechnern in das Netz, also jene Switches zu verlagern.

Für diese Funktionsverlagerung besteht eine Möglichkeit darin, Spezialprozessoren (Netzwerkprozessoren) einzusetzen, die im Datenpfad des Switches die Datenpakete analysieren und modifizieren können und damit zusätzlich zur Wegfindung Funktionalitäten wie z.B. Schutzmaßnahmen, Verschlüsselung etc. erlauben. Die Bewertung unterschiedlicher Netzwerkprozessorarchitekturen war Gegenstand eines Kooperationsvertrags mit IBM, welcher 2004 mit einer Ausrichtung auf Integration von Zusatzfunktionen in Inifiniband-Netze fortgesetzt wird. Ein Ergebnis der Studie ist, dass softwarebasierte Funktionen in Netzwerkprozessoren bei geeigneter Unterstützung durch Koprozessoren die gleiche Leistung wie spezialisierte Hardware bieten und dennoch flexibel sind.

Seit 2003 arbeitet das Institut für Technische Informatik am DFG-Schwerpunktprogramm ”Rekonfigurierbare Rechnersysteme” mit, wobei eine FPGA-Anbindung an einen Netzwerkprozessor entwickelt wird. Hierbei werden Funktionen, die herkömmlich von Koprozessoren ausgeführt werden, bei Bedarf auf den FPGA ausgelagert, der dazu dynamisch zur Laufzeit rekonfiguriert wird. Neben der erzielten Flexibilität, kann auf diese Weise die Ausführungsgeschwindigkeit für Zusatzfunktionen, insbesondere in schnellen Infiniband-Netzen mit Übertragungsgeschwindigkeit von mehreren Gigabit/s mithalten.

Die Benutzung von Parallelrechnern und auch eine verteilte Verarbeitung in Netzwerken bedeutet eine höhere Anfälligkeit gegenüber Fehlern. Fehlertoleranzverfahren sorgen dafür, dass fehlerhafte Teilsysteme erkannt werden und Anwendungen ohne Neustart (evtl. mit verminderter Rechenleistung) weiter bearbeitet

werden. Insbesondere ist ein zuverlässiger Massenspeicher die Basis für viele ausfalltolerante Systeme, die Daten auch bei Ausfall einzelner Festplatten und Rechner ohne Unterbrechung zugänglich halten.

Ein solches verteiltes Speichersystem wurde für den Luckner PC-Cluster entwickelt, das die Daten einerseits auf verschiedene Rechner verteilt, andererseits durch redundante Kodierung Ausfälle einzelner Rechner tolerieren kann. Das Speichersystem kann parallelen Anwendungen oder Serverprozessen, die auf einem PC-Cluster ausgeführt werden, die Massendaten mit einer erhöhten Zugriffsrate bereitstellen, was z.B. die Übertragungsleistung von Internet-Diensten verbessert.

Das ITI war an der Inbetriebnahme und Leistungsbewertung des speichergekoppelten Parallelrechners Mayflower beteiligt, der inzwischen u.a. für die parallele Segmentierung digitaler Gehirnschnittbilder in einer Kooperation mit der Universität Rostock genutzt wird.

Bearbeiter:	Prof. Dr. E. Maehle, Dr.-Ing. P. Sobe
Nichtwiss. Mitarbeiter:	Dipl.-Ing. S. Prehn
Doktoranden:	Dipl.-Inf. R. Hagenau, Dipl.-Inf. C. Albrecht, Dipl.-Ing. J. Foag
Kooperation:	Prof. Dr. B. Fischer, Institut für Mathematik der Universität Lübeck. Dr.-Inf. A. Döring, IBM Zurich Research Laboratory, Prof. Dr. A. Herkersdorf, Lehrstuhl für Integrierte Systeme, Technische Universität München (ehemals IBM Zürich Research Laboratory), PD Dr. O. Schmitt, Institut für Anatomie, Universität Rostock, Prof.-Dr. J. Keller, FernUniversität Hagen, Prof. Dr. B. Schnor, Universität Potsdam
Förderung:	DFG, IBM Zürich Research Laboratory

Mobiles und ubiquitäres Rechnen

Die stetig voranschreitende Miniaturisierung mobiler Rechen- und Kommunikationseinheiten und die immer stärkere Einbindung dieser Geräte in den Alltag verlangen nach neuen Infrastrukturen sowohl im Software- als auch im Hardwarebereich, welche die bisher gewohnten ortsgebundenen Strukturen ablösen. Dabei stehen neben der Vereinheitlichung von Schnittstellen zur benutzertransparenten Interaktion unterschiedlicher mobiler Geräteklassen weitere Fragestellungen wie eine effiziente Energieversorgung der mobilen Einheiten oder Verfahren zur Selbstorganisation im Vordergrund.

Im Projekt “Kabelloses perioperatives Monitoring” wird eine mobilen Einheit zur Aufnahme von Vitaldaten (z.B. EKG, Blutdruck etc.) im perioperativen Bereich entwickelt, welche mit Hilfe einer Kurzstrecken-Funkverbindung auf Basis der Bluetooth-Technologie die aufgenommenen Daten in ein Servicenetz überträgt. Diese Einheit wird während der Vorbereitung auf die Operation am Patienten selbst oder am Bett bzw. Rollstuhl des Patienten befestigt und kann bis zur Verbringung des Patienten in den stationären Bereich nach der OP dort verbleiben, was eine kontinuierliche Überwachung des Patienten ermöglicht.

Neben der Entwicklung eines Demonstrators steht die Implementierung der notwendigen Infrastruktur im Vordergrund, welche die bewegungsbedingte Übergabe einer aktiven Verbindung von einem Empfänger zum nächsten sowie die Weiterleitung der empfangenen Daten innerhalb des Servicenetzes an anzeigende Geräte gewährleisten muss.

Zur Abbildung mobiler Einheiten auf Softwarestrukturen haben sich die sogenannten Mobilen Agenten als Programmierparadigma in vielen Bereichen etabliert. Die inhärente Mobilität dieser Softwareeinheiten, die ihnen eine Bewegung durch Computernetzwerke ermöglicht, kann zur Errichtung dynamischer Programme und Software-Infrastrukturen genutzt werden, welche sich an die Bewegungen der Benutzer sowie Änderungen der Umgebung anpassen. Im Institut für Technische Informatik wurde ein derartiges Agentensystem (FLASH) entwickelt, welches eine Programmierumgebung für verteilte Programme auf Basis Mobiler Agenten darstellt. Eine Besonderheit dieser Umgebung besteht in einer integrierten benutzertransparenten Lastbalancierung der Mobilen Agenten. Dazu wurde ein speziell an die Bedürfnisse dynamischer Umgebungen angepasster Lastverwaltungsalgorithmus (ALABAMA) entwickelt und seine Leistungsfähigkeit mit Hilfe umfangreicher Messungen, mathematischer Modelle sowie Simulationen mit einer hierfür entwickelten Umgebung nachgewiesen. Dabei wird ein komplexes Abstimmungsprotokoll vermieden und eine hohe Skalierbarkeit gewährleistet.

Im Gemeinschaftsprojekt "Wissenswerkstatt Rechensysteme (WWR)" steht die Mobilität der Lehrenden und Lernenden im Universitätsalltag im Vordergrund, die ortsungebunden auf Lehr- und Lernmodule verschiedener Fachgebiete für das Wissensgebiet "Technische Informatik" zugreifen können sollen. Dazu werden von den Projektpartnern unterschiedliche Module in Form eines allgemeinen Baukastens zur Aus- und Weiterbildung bereitgestellt. Das Institut für Technische Informatik ist hier insbesondere für die Lehrmodule zu Parallelrechnerarchitekturen und fehlertoleranten Rechnersystemen sowie für die Konzeptionierung und Implementierung von Werkzeugen zur automatischen Generierung verschiedener Darstellungsformen aus den Modulen zuständig.

Bearbeiter:	Prof. Dr. E. Maehle, Dr.-Ing. P. Sobe
Nichtwiss. Mitarbeiter:	Dipl.-Ing. S. Prehn, Dipl.-Ing. R. Steinhagen
Doktoranden:	Dipl.-Inf. H. Pals, Dipl.-Inf. M. Gönne, Dipl.-Ing. H. Christoph, Dipl.-Inf. M. Runge
Kooperation:	Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie, Dipl.-Ing. H. Matz, Institut für Medizintechnik, Universität Lübeck, Prof. Dr. D. Tavangarian, Universität Rostock, Prof. Dr. R. Kröger, Fachhochschule Wiesbaden, Prof. Dr. K. Waldschmidt, Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt a.M., Prof. Dr. W. Kalfa, Technische Universität Chemnitz, Prof. Dr. H. Eveking, Technische Universität Darmstadt, Prof. Dr. A. Bode, Technische Universität München, Prof. Dr. D. Henrich, Universität Bayreuth, Prof. Dr. C. Müller-Schloer, Universität Hannover, Prof. Dr. H. Schmeck, Universität Karlsruhe, Prof. Dr. W. Grass, Universität Passau, Prof. Dr. H. Christoph Zeidler, Universität der Bundeswehr Hamburg
Förderung:	BMBF (Fördergebiet "Neue Medien in der Bildung")

Intelligente eingebettete Systeme und Robotik

Das Kernproblem autonomer mobiler Roboter rührt von ihrem Einsatz in einer unbekannten und unstrukturierten Umgebung her, die nicht auf den Roboter abgestimmt ist. Das stellt eine große Herausforderung für den Systementwurf dar, insbesondere für die Umgebungswahrnehmung und die Navigation der Roboter. Weil die daraus resultierenden Probleme essentiell sind und praxisrelevante Lösung nur an realen Experimentiersystemen untersucht und weiter entwickelt werden können, wurden bestehende Systeme erweitert und neue Experimentierplattformen aufgebaut. Dabei lassen sich Low Cost- und High EndSysteme unterscheiden.

High End-Systeme sind zur Lösung komplexer Aufgaben gedacht und können höhere Kosten verursachen, wie z.B. der mobile Serviceroboter *MAVERIC* (Mobile Autonomous Vehicle to Experiment upon Robotic Indoor Chores), der für vielfältige Aufgaben einsetzbar ist. Er besitzt ein aufwändiges Sensorsystem und eine entsprechend ausgefeilte Informationsverarbeitung. I.d.R. werden mehrere verschiedenartige Sensorprinzipien in Kombination ausgewertet, um einerseits eine genauere und/oder robustere, d.h. sicherere Wahrnehmung der Umgebung zu gewährleisten und andererseits ein Vielzahl verschiedener Aspekte der Umgebung wahrnehmen zu können. Vor diesem Hintergrund wurde für den mobilen Serviceroboter *MAVERIC* ein neuer Ansatz zur Selbstlokalisation in unbekannter Umgebung implementiert. Auf der Basis eines Laserscanners und mehrerer Ultraschall-Sensoren werden nicht nur befahrbare Regionen identifiziert, sondern auch die Position des Roboters in seiner Einsatzumgebung ausschließlich aus aktuellen Messwerten bestimmt.

Weil Serviceroboter in der Regel in einer Umgebung eingesetzt werden, in der sich auch Menschen bewegen, gewinnt die direkte Interaktion mit Menschen eine zunehmende Bedeutung. Um besser und gezielter mit Menschen interagieren zu können, wurden die Verfahren um eine Lokalisation von Geräuschquellen mittels Stereo-Mikrofon erweitert. Sie verbessert die Reaktion auf die Anwesenheit von Menschen und kann in Kombination mit der Erkennung von umstehenden Personen die Aufmerksamkeit des Roboters auf einzelne Menschen richten, um sie gezielt anzusprechen.

Ein anderer Weg muss bei Low Cost-Robotern beschritten werden, z.B. bei autonomen Staubsaugern oder Fensterputzrobotern. Hier müssen die Herstellungskosten so gering, und die Handhabung muss so einfach wie möglich sein. Solche Systeme können natürlich nur einfache Aufgaben autonom erfüllen, denn aus Kostengründen muss eine Minimalsensorik reichen. Die Herausforderung liegt hier im interdisziplinären Systemdesign und in stark auf die Aufgabenstellung abgestimmten Verfahren, insbesondere für die Navigation. Dabei werden viele implizite Annahmen gemacht, die im Systementwurf berücksichtigt werden müssen. Um auch hier praxisrelevant zu arbeiten, wurden der Fensterreinigungsroboter *WICTOR* (WIndow Cleaning Tethered Operated Robot) und der Bodenreinigungsroboter *HECTOR* (Home Environment Cleaning Thoroughly Operating Robot) aufgebaut. Beide Reinigungsroboter traten beim *First International Cleaning Robot Contest* gegen eine internationale Konkurrenz an,

wobei *WICTOR* in der Disziplin Fensterreinigen den 1. Platz und *HECTOR* in der Disziplin Bodenreinigung einen respektablen 4. Platz erreichten.

Die Arbeiten an Bodenreinigungsrobotern wurden in Richtung einer gezielten Navigation bei deutlicher Kostenreduktion fortgeführt, um trotz (aus Kostengründen) fehlender Sichtsensoren und Odometrie eine möglichst vollständige Abdeckung eines zu reinigenden Fußbodens in kurzer Zeit zu erreichen. Erste Simulationen zeigen, dass sogar die Erstellung einer groben Karte der Umgebung ohne Sichtsensoren und auch ohne Odometrie selbst auf Low Cost-Mikrocontrollern möglich ist. Sie erlaubt das gezielte Anfahren und Abfahren ungereinigter Bereiche und sichert so eine gute Reinigungsleistung.

Der Kletterroboter *DEXTER* (DEXterous Electric Rover) ist ein Kletterroboter mit vier Freiheitsgraden, der sich mittels Saugnäpfen flexibel an ebenen Flächen fortbewegen kann. Er setzt die Arbeiten des Instituts an Kletterrobotern fort und erlaubt im Gegensatz zu vielen anderen Kletterrobotern den Übergang zwischen zwei beliebig zueinander geneigten Flächen, d.h. z.B. den Boden-Wand- oder den Wand-Decken-Übergang. *DEXTER* ist dadurch recht universell einsetzbar. Er dient aber auch als Testplattform für Steuerungssysteme mit mehreren verteilten und kooperierenden Mikrocontrollern, denn letztlich handelt es sich bei mobilen Robotern um eine spezielle Klassen von eingebetteten Echtzeitsystemen. Auf diese Weise soll auch die Übertragbarkeit auf andere industrielle Probleme in der Automatisierungstechnik im Auge behalten werden.

Dem gleichen Ziel dient die Behandlung intelligenter Steuerungsverfahren, d.h. adaptiver und lernfähiger Methoden für eingebettete Echtzeitsysteme. So wurde die in den Vorjahren am Institut für Technische Informatik entwickelte Methode zur elektronischen Endlagendämpfung von Pneumatikzylindern nicht nur von der Kuhnke GmbH, Malente, zum Produkt weiter entwickelt, sondern auch mit dem *Award of the best SAS System* Smart Adaptive System) des *European Network on Intelligent Technologies for Smart Adaptive Systems* (EUNITE) ausgezeichnet.

Um einerseits beim Entwurf intelligenter Steuerungssystem Anleihen bei biologischen Systemen, insbesondere bei der menschlichen Informationsverarbeitung, zu nehmen und andererseits die lernfähigen Methoden auf medizinische Fragestellungen zu übertragen, wurden zusammen mit der Klinik für Neurologie Vorbereitungen für die Modellierung der visuo-motorischen Koordination von Augen- und Handbewegungen getroffen. Dazu wurden verschiedene Paradigmen zur Untersuchung der Struktur-Funktions-Beziehungen der okulomotorischen Subfunktionen ausgearbeitet und an Probanden angewendet.

Bearbeiter:	Prof. Dr. E. Maehle, Dr. W. Brockmann
Nichtwiss. Mitarbeiter:	Dipl.-Ing. R. Steinhagen
Doktoranden:	Dipl.-Inf. A. Walthelm, Dipl.-Inf. F. Mösch, Dipl.-Inf. D. Klingbiel
Kooperation:	Prof. Dr. W. Heide, Dipl.-Psych. A. Sprenger, Dr. Dipl.-Phys. P. Trillenberg, Klinik für Neurologie des UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. Berns, Universität Kaiserslautern, Dipl.-Inf. J. Albiez, Forschungszentrum Karlsruhe
Förderung:	CBB-Software GmbH, Lübeck

Einzelprojekte im Forschungsschwerpunkt “Verlässliche parallele Systeme und Netzwerke”

Netzwerkprozessor-Architekturen

Für Netzwerkprozessoren, die moderne Netzwerk- und Kommunikationstechnologien durch programmierbare Parallelrechnerstrukturen und die Integration von anspruchsvollen Hardwarefunktionen unterstützen, wurden unterschiedliche Architekturen in Bezug auf Programmiermodell, Leistung und Anwendbarkeit gemeinsam mit dem IBM Forschungslabor Zürich bewertet. Dabei zeigten der IBM Power NP NP4GS3 und der Intel IXP1200, dass softwarebasierte Lösungen die gleiche Leistungsfähigkeit wie spezialisierte Hardware erreichen können.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Maehle
Doktoranden: Dipl.-Inf. C. Albrecht, Dipl.-Inform. R. Hagenau
Kooperation: Prof. Dr. A. Herkersdorf, Lehrstuhl für Integrierte Systeme, Technische Universität München (ehemals IBM Zürich Research Laboratory), Dr. A. Döring, IBM Zürich Research Laboratory
Förderung: IBM Zürich Research Laboratory

DynaCore - Dynamically Reconfigurable Coprocessor for Network Processors

DynaCore stellt einen adaptierbaren Coprozessoransatz zu einem Netzwerkprozessor dar, der gleichermaßen in WANs und SANs eingesetzt werden kann. Die funktionale Flexibilität und Leistungsoptimierung werden durch dynamische Rekonfiguration des verwendeten FPGA-Bausteins (Field Programmable Gate-Array) zur Laufzeit erzielt, wobei auf allgemeinverfügbare Funktionsmodule, sog. IP-Cores (Intellectual Property), zurückgegriffen werden kann. Mit diesem Ansatz ist eine dynamische Adaption an verschiedene Verkehrsprofile möglich.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Maehle,
Doktoranden: Dipl.-Inf. Carsten Albrecht, Dipl.-Ing. J. Foag, Dipl.-Inform. R. Hagenau
Förderung: DFG Schwerpunktprogramm 1148

Verteiltes Massenspeichersystem für PC-Cluster (netRAID)

Eine Aggregierung der Speicherkapazitäten einzelner Rechner in PC-Clustern ist durch Gigabit-Netze zu einer erfolgversprechenden Technik geworden. Im Rahmen eines skalierbaren Medienservers wurde das Massenspeichersystem netRAID entwickelt und implementiert, das verteilt und ausfalltolerant gemäß RAID-Level-3 arbeitet. Neben der erhöhten Zuverlässigkeit konnte auch die Zugriffsrate auf Massendaten gesteigert werden, die bei 8 Rechnen etwa das achtfache der Zugriffsrate einer einzelnen Festplatte entspricht.

Bearbeiter: Dr. P. Sobe
Kooperation: Prof. Dr. B. Schnor, Universität Potsdam

Leistungsbewertung Parallelrechner Mayflower

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Theoretische Informatik, dem Institut für Medizinische Informatik und dem Institut für Softwaretechnik und Programmiersprachen wurde der Abnahmetest für den Parallelrechner Sun-Fire 15000 (Mayflower) vorgenommen. In diesem Zusammenhang wurden eine Reihe von Messungen mit Benchmark-Programmen sowie Vergleiche mit anderen Rechnerarchitekturen, insbesondere PC-Clustern, anhand realistischer Anwendungsprogramme durchgeführt. Der Parallelrechner wird gemeinsam mit dem Institut für Anatomie der Universität Rostock für eine parallele Segmentierung von Gehirnschnittbildern genutzt.

Bearbeiter:	Prof. Dr. E. Maehle
Nichtwiss. Mitarbeiter:	Dipl.-Ing. S. Prehn
Kooperation:	Prof. Dr. B. Fischer, Institut für Mathematik, Universität Lübeck, PD Dr. O. Schmitt, Institut für Anatomie, Universität Rostock

Einzelprojekte im Forschungsschwerpunkt “Mobile und ubiquitäre Systeme”

Kabelloses perioperatives Monitoring (BlueMon)

Es wurde ein Konzept zur kabellosen Vitaldatenerfassung im perioperativen Umfeld erarbeitet. Dazu wurde ein Demonstrator aufgebaut, der EKG-Signale sowie nicht invasiv den Druck und die Sauerstoffsättigung des Blutes erfasst und auf Basis der Bluetooth-Funktechnologie in ein OP-übergreifendes Servicenetz überträgt. Damit konnte die Realisierbarkeit nachgewiesen werden. Zudem wurden Lösungsansätze zur funkzellenübergreifenden Kommunikation sowie zur Erhöhung der Ausfallsicherheit erarbeitet. Ein erster Nachweis der Verträglichkeit mit vorhandener OP-Technik konnte bereits erbracht werden.

Bearbeiter:	Prof. Dr. E. Maehle
Doktoranden:	Dipl.-Inf. H. Pals, Dipl.-Inf. M. Gönne
Kooperation:	Prof. Dr. H. Gehring, Klinik für Anästhesiologie, Dipl.-Ing. H. Matz, Institut für Medizintechnik, Universität Lübeck, Solid Energy GmbH, Itzehoe, Medlab GmbH, Karlsruhe

Agentenbasierte Systeme (FLASH-Projekt)

Im FLASH-Projekt ist eine Entwicklungs- und Laufzeitumgebung für Mobile Agenten entwickelt worden, welche insbesondere die lastverwaltete Ausführung von parallelen Benutzerapplikationen auf heterogenen PC-Clustern berücksichtigt. Dazu wurde ein an die speziellen Anforderungen agentenbasierter Umgebungen angepasster Lastverwaltungsalgorithmus (ALABAMA) entwickelt und seine Eignung mit Hilfe von Simulationen und einer Vielzahl von Laufzeitmessungen systematisch ermittelt. Dabei konnte eine deutliche Leistungssteigerung im Vergleich zur unbalancierten Ausführung beobachtet werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Maehle,
Doktoranden: Dipl.-Inf. H. Pals, Dipl.-Inf. M. Gönne

Wissenswerkstatt Rechensysteme (WWR)

In dem bundesweit angelegten WWR-Projekt wird ein internetbasiertes System von Lehr- und Lernmodulen für die Aus- und Weiterbildung im Wissensgebiet Technische Informatik entwickelt. Das Institut für Technische Informatik hat Module zu Parallelrechnerarchitektur, Verläßlichen Systemen und Fehlertoleranz für Parallelrechner erstellt. Weitere Module sind in Bearbeitung. Des weiteren wurden Werkzeuge zur Generierung von Lehrmaterialien für das Projekt entwickelt, so z.B. ein Transformationsprogramm, das aus XML-Quellen eine strukturierte Folienpräsentation in xHTML erzeugt.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Maehle, Dr. P. Sobe, Dipl.-Ing. H. Christoph, Dipl.-Inf. M. Runge
Kooperation: Prof. Dr. D. Tavangarian, Universität Rostock, Prof. Dr. R. Kröger, Fachhochschule Wiesbaden, Prof. Dr. K. Waldschmidt, Johann-Wolfgang-Goethe Universität, Frankfurt a.M., Prof. Dr. W. Kalfa, Technische Universität Chemnitz, Prof. Dr. H. Eveking Eveking, Technische Universität Darmstadt, Prof. Dr. A. Bode, Technische Universität München, Prof. Dr. D. Henrich, Universität Bayreuth, Prof. Dr. C. Müller-Schloer, Universität Hannover, Prof. Dr. H. Schmeck, Universität Karlsruhe, Prof. Dr. W. Grass, Universität Passau, Prof. Dr. H.C. Zeidler, Universität der Bundeswehr, Solid Energy GmbH, Itzehoe, Medlab GmbH, Karlsruhe
Förderung: BMBF (Fördergebiet “Neue Medien in der Bildung”)

Einzelprojekte im Forschungsschwerpunkt “Intelligente eingebettete Systeme und Robotik”

Reinigungsroboter HECTOR und WICTOR

Beim *First International Cleaning Robot Contest 2002* belegte der Roboter *WICTOR* bei der Fensterreinigung den 1. Platz. Bei der Bodenreinigung erreichte der Roboter *HECTOR* einen achtbaren vierten Platz und die größte Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit. Wegen der großen kommerziellen Bedeutung der automatischen Bodenreinigung wurde ein deutlich vereinfachtes Konzept entwickelt, das die Kosten soweit wie möglich reduziert, und in Simulationen untersucht. Dabei zeigte sich, dass auch ohne Sichtsensoren ein vollständiges Abdecken eines Fußbodens trotz Hindernissen weitgehend zielgerichtet erfolgen kann.

Bearbeiter: Dr. W. Brockmann
Doktorand: Dipl.-Inf. D. Klingbiel

Kletterroboter DEXTER

Für das Klettern an Wänden mit Vorsprüngen oder Vertiefungen wurde der Kletterroboter *DEXTER* (DEXterous Electric Rover) entwickelt und aufgebaut. Gegenüber den bis dato am Institut gebauten Kletterrobotern verfügt er über ein verteiltes Mikrocontroller-System und über mehr Freiheitsgrade bei der Bewegung. Nachdem sich *DEXTER* in einer Ebene bewegen konnte, wurde an dem Übergang vom Boden auf eine Wand bzw. von dieser an die Decke gearbeitet.

Bearbeiter: Dr. W. Brockmann
Doktorand: Dipl.-Inf. F. Mösch

Service-Roboter MAVERIC

Ein neuer Ansatz zur robusten Selbstlokalisation des mobilen Roboters in unstrukturierten, teilweise bekannten Umgebungen wurde entwickelt. Er basiert auf der geschickten Codierung und effizienten Verwaltung von Formmerkmalen in Laser-Range-Scans in Kombination mit validierenden Tests. Weiterhin wurde ein Lokalisationsverfahren für Geräuschquellen durch ein Stereo-Mikrofon entwickelt. Es verwendet Mehrskalen-Zeitfenster und wird zur Verbesserung der Lokalisation von Menschen in der Umgebung des Roboters eingesetzt.

Bearbeiter: Dr. W. Brockmann
Doktorand: Dipl.-Inf. A. Walthelm

Modellierung der visuellen Suche und Auge-Hand-Koordination

Zur Analyse von okulomotorischen Subfunktionen, insbesondere der Struktur-Funktions-Beziehungen der okulomotorischer Zentren in der menschlichen Hirnrinde und im Kleinhirn wurden spezifische Paradigmen erarbeitet. Der Schwerpunkt lag neben der visuellen Suche auf der visuo-motorischen Koordination von Auge und Hand, um zugrunde liegende Augenbewegungsstörungen zu untersuchen und als Voraussetzung für eine gezielte Rehabilitation modellieren zu können.

Bearbeiter: Dr. W. Brockmann
Kooperation: Prof. Dr. W. Heide, Dipl.-Psych. A. Sprenger, Dr. Dipl.-Phys. P. Trillenberg, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck

---

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Maehle E, Brockmann W, Walthelm A (2002) Intelligente autonome Roboter: Möglichkeiten und Grenzen. Zbl Chirurgie 127: 1-7

02. Großpietsch KE, Maehle E (2002) Routing to Support Communication in Dependable Networks. Proc. 10. Euromicro Workshop on Parallel, Distributed and Network-based Processing (Euromicro-PDP`02). IEEE Computer Society: Los Alamitos, pp 71-77
03. Brockmann W, Kuthe S (2002) Different Models to Forecast Electricity Loads. P. Sincák, J. Strackeljan, M. Kolcun, D. Novotný, P. Szathmáry (eds.): Electricity Load Forecast Using Intelligent Technologies. EUNITE (European Network for Intelligent Tchnologies): Aachen, pp 41-54
04. Sobe P (2002) Cluster-basierter ausfalltoleranter Massenspeicher. Proc. Int. Conf. on Architecture of Computing Systems ARCS 2002, Workshop Proceedings 'Dependability and Fault Tolerance'. VDE Verlag: Berlin, Offenbach, pp 31-35
05. Sobe P (2002) Checking a Non-Byzantine FT Scheme Against Byzantine Faults. Proc. Int. Parallel and Distributed Processing Symposium - IPDPS 2002. IEEE Computer Society: Los Alamitos, CDROM
06. Walthelm A (2002) A New Approach to Global Self-Localization with Laser Range Scans in Unstructured Environments. Proc. IEEE Intelligent Vehicle Symposium (IV2002). IEEE: Piscataway, CDROM
07. Walthelm A (2002) Addressing and Taking Photos of Passersby by Fusing Color Images and Laser Range Scans. Proc. 2002 IEEE-TTTC International Conference on Automation, Quality and Testing, Robotics, Vol.2. Mediamira Science Publisher: Cluj-Napoca, Romania, pp 147-152
08. Neumann J, Hagenau R, Schüle G, Schweda B, Brinkmann R (2002) Finite element calculation of the temperature distribution in a RPE cell during and after µs-laser exposure. Ministére de la Défense, Commissariat á l´Energie Atomique Direction des Science du Vivant, Austrian Research Centers Health Physics, International Comission on Non-Ionizing Radiation (eds.): Proc. Laser Bioeffects Meeting, Paris, P2 pp 1-6
09. Sobe P (2002) Stable Checkpointing without Shared Disks. Supplement of the EDCC-4 Conference, Fast Abstracts. LAAS-CNRS: Toulouse, France, pp 25-26
10. Walthelm A (2003) Humans and Robots - A Comparison with Consequences. Künstliche Intelligenz 2/03 - Vision, Learning, Robotics. Arendtab: Bremen, pp 36-37.
11. Walthelm A, Litza M (2003) Stereo Microphone Sound Source Localization for Service Robots. Proc. 1. Int. Workshop on Advances in Service Robotics (ASER `03). Fraunhofer IRB Verlag: Stuttgart, CDROM
12. Pals H, Grewe C (2003) Dynamisch-adaptive Lastverwaltung für Mobile Agenten. Proc. 19. PARS Workshop, Mitteilungen - Gesellschaft für Informatik e.V. Parallele Algorithmen und Rechnerstrukturen, Nr. 20. Gesellschaft für Informatik e.V.: Bonn, pp 97-108
13. Brockmann W, Huwendiek 0 (2003) NetLiN - An Efficient and Effective Method to Prevent the Spread of Fuzziness in Decomposed Fuzzy Systems. Proc. IASTED Int. Conf. on Intelligent Systems & Control. ACTA Press: Anaheim, Calgary, Zurich, pp 288-294

14. Brockmann W (2003) ROBUCATION: Using Mobile Robots for Sophisticated Student Education. Proc. IASTED Int. Conf. on Robotics & Appliactions. ACTA Press: Anaheim, Calgary, Zurich, pp 154-160
15. Sobe P (2003) Stable Checkpointing in Distributed Systems without Shared Disks. Proc. Int. Parallel and Distributed Processing Symposium - IPDPS 2003. IEEE Computer Society Press: Los Alamitos, CDROM
16. Sprenger A, Trillenberg P, Brockmann W, Heide W (2003) Verbesserung der Raumkoordinaten-Transformation bei Zeigebewegungen durch foveale und periphere Information. Proc. 6. Tübinger Wahrnehmungskonferenz (Sixth Perception Conference at Tübingen, TWK 2003). Knirsch Verlag: Kirchentellinsfurt, p 132
17. Maehle E, Albrecht C, Hagenau R (2003) Dynamically Reconfigurable Coprocessor for Network Processors. Proc. Work in Progress Session, 29th EUROMICRO Conference and EUROMICRO Symposium on Digital System Design 2003. Institute of System Science, University of Linz: Linz, Austria
18. Brockmann W (2003) NetLiN - Eine effektive und effiziente Methode zur Einschränkung des Spread of Fuzziness. In: Biethahn J, Kuhl J, Lackner A (Hrsg) Soft-Computing in Wissenschaft und Wirtschaft, Tagungsband zum 6. Göttinger Symposium Soft-Computing. Universität Göttingen: Göttingen, pp 13-21
19. Walthelm A (2003) Wo bleibt der kybernetische Butler? Gehirn & Geist 4/ 2003. Spektrum der Wissenschaft: Heidelberg, p 63
20. Sobe P (2003) Data Consistent Up- and Downstreaming in a Distributed Storage System. Proc. Int. Workshop on Storage Network Architecture and Parallel I/Os. IEEE Computer Society: Los Alamitos, pp 19-26
21. Christoph H, Runge M (2003) Generating Slides from Enhanced Media Content. 2. Annual Conf. on Scaleable Vector Graphics - SVG Open 2003, http://www.svgopen.org/2003/papers/svgslide/
22. Pals H, Dai Z R, Grabowski J, Neukirchen H (2003) UML-Based Modeling of Roaming with Bluetooth Devices. Proc. First. Hangzhou-Lübeck Conf. on Software Engineering (HL-SE `03). College of Computer Science, Zheijang University: Hangzhou, P. R. China, pp 88-93
23. Dai Z R, Grabowski J, Neukirchen H, Pals H (2003) UML-Based Testing of Roaming with Bluetooth Devices. Proc. First Hangzhou-Lübeck Conf. on Software Engineering (HL-SE `03). College of Computer Science, Zheijang University, Hangzhou, P. R. China, pp 95-101
24. Brockmann W (2003) Vorrichtung zum Reinigen von planen Fensterflächen. Deutsches Patent 102 45 522. Deutsches Patentamt: München

---

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Lustig G (2002) Adaptives, regelbasiertes Routing in Verbindungsnetzwerken für Parallelrechner und Workstation Cluster. Berichte aus der Informatik. Shaker: Aachen

02. Grewe C (2002) Einsatz Mobiler Agenten zur effizienten Nutzung heterogener Clustersysteme. Dissertationsreihe. Logos: Berlin
03. Maehle E, Tavangarian D, Müller-Schloer C (Hrsg) (2002) Workshop Mobiles Internet - Infrastruktur und Anwendungen. In: Schubert S, Reusch B, Jesse N (Hrsg) Informatik bewegt. Lecture Notes in Informatics, Gesellschaft für Informatik: Bonn, pp 495-529
04. Maehle E (2002) Fehlertolerante Parallelrechnersysteme: Rückblick auf Forschungsarbeiten in Erlangen, Augsburg, Paderborn und Lübeck 1977-2002. Mitteilungen der Fachgruppe Fehlertolerierende Rechensysteme, St. Augustin, pp 81-98
05. Döring A C (2002) Architektur flexibler Router für lokale Hochgeschwindigkeitsnetzwerke. Berichte aus der Informatik. Shaker: Aachen
06. Maehle E (Hrsg) (2002) PARS Workshop 2002. Mitteilungen - Gesellschaft für Informatik e. V., Parallel-Algorithmen und Rechnerstrukturen, ISSN 0177-0454, Nr. 19, Lübeck/Erlangen
07. Allrutz R, Cap C, Eilers S, Fey D, Haase H, Hochberger Ch, Karl W, Kolpatzik B, Maehle E et al (2003) Organic Computing - Computer- und Systemarchitektur im Jahr 2010. VDE/ITG/GI-Positionspapier. VDE - Verband der Elektrotechnik, Elektronik, Informationstechnik e. V., Frankfurt
08. Maehle E (Hrsg) (2003) PARS Workshop 2003. Mitteilungen - Gesellschaft für Informatik e. V., Parallel-Algorithmen und Rechnerstrukturen, ISSN 0177-0454, Nr. 20, Lübeck/Erlangen

Im Berichtszeitraum

48 Referate bzw. Vorträge, 1 Kurzmitteilung bzw. Abstract, 3 Poster

2.17 Institut für Telematik (ITM)

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Dieter Hogrefe (bis 01.04.2002)

Komm. Direktor:

Univ.-Prof. Dr. Ing. Erik Maehle (seit 01.05.2002)

Dozenten:

Fuhrmann, Thomas, Dr. rer. nat. (seit 15.10.2003, Vertretung C3-Professur)

Grabowski, Jens, Dr. phil. nat. (bis 31.03. 2003)

Wissenschaftliche Mitarbeiter und Doktoranden:

Dai, Zhen Ru, Dipl.-Inf. (bis 14.11. 2003)
Ebner, Michael, Dipl.-Inf. (bis 01.06. 2002)
Neukirchen, Helmut, Dipl.-Inf. (bis 31.07. 2003)
Hatje, Harald, Dipl.-Ing. (bis 30. 09. 2002, externer Doktorand)
Feldtmann, Achim, Dipl.-Inf. (bis 31.12. 2003, BMBF)
Höppner, Lars, Dipl.-Ing. (bis 15. 10. 2003, BMBF)

Gesamtdarstellung – Leistungsbericht

Forschung

Die Forschungsaktivitäten beziehen sich auf drei Themenbereiche:

Spezifikations- und Testmethoden für Kommunikationssysteme

Ein Schwerpunkt sind die formalen Beschreibungstechniken (englisch: Formal Description Techniques FDTs) für verteilte Systeme und insbesondere für Telekommunikationssysteme. Hierbei konzentriert sich die Forschung auf Spezifikation, Validierung, Implementierung und Testen von Systemen, die mit Hilfe von FDTs entwickelt werden.

Praktische Anwendung von Teleteaching

Diese Arbeiten liegen an der Schnittstelle zwischen Forschung und Lehre. Erforscht bzw. erprobt wird der Fernunterricht in Echtzeit mittels Video-Konferenz-Systemen sowie Fernlehrmethoden.

Telepathologie

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie wird ein Telepathologiesystem entwickelt, welches eine ortsunabhängige Bildschirmbegutachtung ermöglicht. Fallbezogen werden die Bilddaten auf einem Datenserver gehalten. Über eine entsprechende Schnittstelle (z.B. ODBC) lassen sich die Bilddaten mit den Befundungsdaten verknüpfen. Die Bilddaten lassen sich sowohl für die Präsentationen in Forschung und Lehre als auch zur Telebegutachtung verwenden.

Kongresse • Tagungen • Symposien

Das ITM hat sich an der Entwicklung des UML-Testing Profiles beteiligt. Das UML-Testing Profile ist eine Erweiterung, mit der UML auch zur Spezifikation von Tests verwendet werden kann. Im Rahmen dieser Arbeit hat das ITM von 27. bis 29. Mai 2002 einen Workshop in Lübeck organisiert.

Tutorials

Das UML-Testing Profile. Elftes SDL-Forum "System Design", Stuttgart, Juli 2003.

Ferner wirkte das ITM von 2002 bis 2003 an nachstehenden Programmkomitees mit:

Testcom 2002, Berlin, März 2002 • SAM Workshop 2002 (Workshop on SDL and MSC), Aberystwyth, Juni 2002 • FATES 2002 (Formal Approaches to Testing of Software), Brno, Czech Republic, August 2002 • Testcom 2003, Sophia Antipolis, Mai 2003 • SDL-Forum 2003, Stuttgart, Juli 2003 • FATES 2003 (Formal Approaches to Testing of Software), Montreal, Oktober 2003.

Lehre

Das ITM bietet Lehrveranstaltungen im Grund- und im Hauptstudium an.

Grundstudium

Im Grundstudium bietet das ITM für das dritte Semester die vierstündige Vorlesung Informatik III an. Zu dieser Vorlesung gehört eine dreistündige Übung, von der eine Semesterwochenstunde für ein Software-Praktikum verwendet wird.

Die Inhalte der Vorlesungen sind: Der Von-Neumann Rechner • Zahlensysteme • Maschinennahe Programmierung • Einführung in Betriebssyteme • Objektorientierte Programmierung mit C++

Neben der Vorlesung "Informatik III" bietet das ITM Proseminare zu aktuellen Themen aus den Bereichen **Rechnernetze, Verteilte Systeme und Betriebssysteme** an.

Hauptstudium

Die vom ITM angebotenen Lehrveranstaltungen gehören zum Hauptgebiet Informatik I (Praktische Informatik). Beispiele für die vom ITM angebotenen Lehrveranstaltungen sind: Betriebs- und Kommunikationsysteme (Pflichtvorlesung) • Verteilte Systeme (vertiefende Vorlesung) • Multimedia- und Mobilkommunikation (vertiefende Vorlesung) • Teleteaching Vorlesungen zu Statemate/SDL und Statecharts/SDL (vertiefende Vorlesung) • Übungen zu Statemate/SDL und Statecharts/SDL • Multimedia-Kommunikation (Seminar), Verteilte Anwendungen (vertiefende Vorlesung) • Telematik (Oberseminar für Diplomanden, Doktoranden, Habilitanden).

WS 2001/2002

Informatik III (Vorlesung mit Übungen im Grundstudium 3. Fachsemester Diplom-Studiengang und im 3. Fachsemester Bachelor-Studiengang Informatik) • Betriebs- und Kommunikationssysteme (Vorlesung im 5. Fachsemester) • Software-Praktikum (Praktikum), Telematik (Oberseminar).

SS 2002

Kommunikationssysteme für Multimedia-Anwendungen (vertiefende Vorlesung im Bereich Praktische Informatik, Hauptstudium Diplom-Studiengang 6. und 8. Fachsemester sowie im Nebenfach Medieninformatik) • Einsatz von Spezifikationstechniken zur Roboterprogrammierung (Praktikum) • Methoden und Verfahren für das Softwaretesten (Hauptseminar).

WS 2002/2003

Informatik III (Vorlesung mit Übungen im Grundstudium 3. Fachsemester Diplom-Studiengang und im 3. Fachsemester Bachelor-Studiengang Informatik) • Betriebs- und Kommunikationssysteme (Vorlesung mit Übungen im Hauptstudium Diplom-Studiengang 5. Fachsemester und im 5. Fachsemester Bachelor-Studiengang Informatik).

SS 2003

Kommunikationssysteme für Multimedia-Anwendungen (vertiefende Vorlesung im Bereich Praktische Informatik, Hauptstudium Diplom-Studiengang 6. und 8. Fachsemester sowie im Nebenfach Medieninformatik) • Methoden und Verfahren für das Softwaretesten (Hauptseminar)

WS 2003/2004

Betriebs- und Kommunikationssysteme (Pflichtvorlesung mit Übungen im Hauptstudium 5. Fachsemester Diplom und Bachelor) • Sensornetze und Ambient Technologies (Hauptseminar im 5. und 7. Fachsemester) • Kommunikationssysteme für Multimedia-Anwendungen (Pflichtvorlesung im Nebenfach Medieninformatik und vertiefende Vorlesung im Bereich Praktische Informatik) • Experimentelle und analytische Untersuchung von Kommunikationsprotokollen (vertiefende Vorlesung im 7. Fachsemester).

Herausgebertätigkeit

Prof. Dr. Dieter Hogrefe: Mitglied des Herausgebergremiums des International Journal on Software Tools for Technology Transfer, Springer, Heidelberg.

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

PD Dr. J. Grabowski: Berufung auf eine C3-Professur für Praktische Informatik an der Universität Göttingen am 15.04.2003.

Forschungsschwerpunkte

Spezifikations- und Testmethoden für Kommunikationssysteme

Eine Zielsetzung der Forschungsarbeiten im Bereich der Spezifikationstechniken für Kommunikationssysteme ist die Entwicklung von Methoden mit folgenden Eigenschaften:

- Effiziente und benutzerfreundliche Spezifikation von funktionalen und nicht-funktionalen Anforderungen an eine Anwendung; dies gilt für implementationsabhängige und implementationsunabhängige Anforderungen
- Validierbarkeit und Testbarkeit von Anwendungen
- Spezifikation auf verschiedenen Abstraktionsebenen; es soll einfache Übergänge zwischen den unterschiedlichen Ebenen geben
- Automatische Codegenerierung

Ein Schwerpunkt bei diesen Arbeiten ist das Konformitätstesten, bei dem eine Implementation auf Konformität (Übereinstimmung) bezüglich seiner Spezifikation getestet wird. Dies ist insbesondere dann wichtig, wenn Teile der Spezifikation in internationalen Standards definiert sind. Solche Standards werden unter anderem von der ISO (International Standards Organization), ITU-T (International Telecommunication Union) und dem ETSI (European Telecommunications Standards Institute) herausgegeben.

Die zentrale Frage ist, wie herausgefunden werden kann, ob eine Implementierung den Anforderungen aus einer formalen Spezifikation genügt. Diese Problematik ist nicht telematik-spezifisch, sondern allgemein in der Softwareentwicklung vorhanden.

Trotzdem besteht gerade im Telekommunikationsbereich die Notwendigkeit, dieses Problem zu lösen. Gerade hier werden viele System- und Protokollspezifikationen produziert und in Form von international gültigen Standards veröffentlicht. Im Allgemeinen dient jede dieser Spezifikationen als Grundlage für Implementationen von verschiedenen Herstellern an unterschiedlichen Orten dieser Welt. Für die Telekommunikation ist es erforderlich, dass verschiedene Implementationen der gleichen Spezifikation auch die gleiche Funktionalität besitzen. Ansonsten wäre zum Beispiel das Telefonieren über Ländergrenzen hinweg nur schwer realisierbar. In anderen Bereichen der Softwareentwicklung (z. B. der Entwicklung von Textverarbeitungsprogrammen) gibt es andere Anforderungen. Hier entwickeln die verschiedenen Hersteller mehr oder weniger unabhängig Spezifikationen und Implementationen. Ein Hersteller kann dann später selbst entscheiden, ob eine Implementation seine Anforderungen erfüllt oder nicht.

Die Antriebsfeder für unsere Arbeiten im Bereich Konformitätstesten begründet sich in der Existenz von FDTs (Formal Description Techniques). Hieraus ergibt

sich die Möglichkeit, die Konformität zwischen einer Implementation und einer Spezifikation formal zu definieren und die für den Test notwendigen Testfälle automatisch zu generieren. Hierfür beschäftigt sich das ITM schwerpunktmäßig mit der Anwendung und Weiterentwicklung der Beschreibungstechniken MSC, SDL, ASN.1 und TTCN.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. Zhen Ru Dai, Dr. J. Grabowski, Dipl.-Inf. H. Neukirchen
Kooperation: Div. Firmen und Hochschulen, siehe Einzelprojekte
Förderung: siehe Einzelprojekte

Telematik im Fernlernen

Teleteaching bietet die Möglichkeit einer Angebotserweiterung im Bereich Lehre, welche sich in der Ortsungebundenheit und somit in einem größeren Benutzerkreis widerspiegelt. Dies ermöglicht es, Spezialvorlesungen gleichzeitig an mehreren Standorten anzubieten, ohne dass der Dozent oder die Studenten einen Ortswechsel dafür vornehmen müssen. Somit kann das Spezialwissen eines Dozenten an einen größeren Studentenkreis weitergegeben und die Vorlesungsvielfalt erhöht werden.

Das ITM beschäftigt sich schwerpunktmäßig mit der technischen Realisierung von Teleteaching-Veranstaltungen, dem Betrieb eines Teleteaching-Labors und der wissenschaftlichen Aufarbeitung der gemachten Erfahrungen.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. A. Feldtmann (VFH)
Nichtwiss.
Mitarbeiter: Dipl.-Ing. L. Höppner (VFH)
Kooperation: Div. Hochschulen
Förderung: BMBF, HSP3

XML-Produktionsprozess

Für das Bundesleitprojekt "Virtuelle Fachhochschule" (VFH) wurde ein Prozess zur XML-basierten Erstellung von Lernmodulen entwickelt. Dabei werden die Inhalte meist von Professoren erstellt und dann von sog. Konzeptionern in ein Modul-Drehbuch im XML-Format übertragen. Die Konzeptioner fügen auch die Regieanweisungen für die Erstellung von Multimedia-Elementen in das Drehbuch ein. Im nächsten Produktionsschritt wird das erstellte XML-Dokument, das Modul-Drehbuch, mit Hilfe von XSL-Templates in ein neues XML-Dokument gewandelt, welches der VFH-weiten Document Type Definition entspricht. Das Drehbuch hat nun eine standardisierte Form. Während dieses Schrittes fallen auch Informationen für die sog. Multimedia-Producer ab. Anhand dieser Informationen können diese die Multimedia-Elemente für die Lerneinheit erstellen. In einem weiteren Schritt wandelt ein sog. XSLT-Prozessor das XML-Dokument mit Hilfe einer weiteren Sammlung von XSL-Templates in einzelne HTML-Seiten. Auch die Navigation innerhalb der Lerneinheit wird miterzeugt. Der letzte Schritt des Produktionsprozesses besteht in der Feineinstellung mit Hilfe einer CSS-Datei, die von den Multimedia-Producern erarbeitet wird.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. A. Feldtmann (VFH)
Nichtwiss.
Mitarbeiter: Dipl.-Ing. L. Höppner (VFH)
Kooperation: Div. Hochschulen
Förderung: BMBF, HSP3

Telepathologie

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Pathologie wird ein Telepathologiesystem entwickelt, welches eine ortsunabhängige Bildschirmbegutachtung ermöglicht. Fallbezogen werden die Bilddaten auf einem Datenserver gehalten. Über eine entsprechende Schnittstelle (z.B. ODBC) lassen sich die Bilddaten mit den Befundungsdaten verknüpfen. Die Bilddaten lassen sich sowohl für die Präsentationen in Forschung und Lehre, als auch zur Telebegutachtung verwenden. Das Vorhaben hat in das Projekt Kompetenznetz Maligne Lymphome TP3 Pathologie Eingang gefunden (www.lymphome.de).

Partner sind neben dem Institut für Pathologie Lübeck, die Pathologischen Institute der FU-Berlin (Benjamin Franklin), und der Universitäten Kiel, Frankfurt, Ulm und Würzburg. Über eine zu entwickelnde Anwendung sollen Referenzdiagnosen für das Lymphknoten Referenz Zentrum (Verbund aus den Pathologischen Instituten Kiel, Lübeck, Berlin, Frankfurt und Ulm) gestellt werden können.

Doktorand: Medieningenieur H. Hatje (Doktorand)
Nichtwiss.
Mitarbeiter: Dipl.-Ing. L. Höppner (VFH)
Kooperation: Div. Hochschulen
Förderung: BMBF im Rahmen der Kompetenznetzes Maligne Lymphome

Einzelprojekte

INTERVAL

INTERVAL ist ein Projekt im fünften Rahmenprogramm der EU. Das Ziel des Projekts ist die Berücksichtigung von Echtzeit-Anforderungen während des gesamten Entwicklungsprozesses von Echtzeit-Systemen. Die Arbeiten konzentrieren sich auf die Definition von Echtzeit-Erweiterungen für die existierenden standardisierten Beschreibungssprachen SDL, MSC und TTCN. Die Echtzeit-Erweiterungen sollen den verantwortlichen Standardisierungsorganisationen zur Standardisierung vorgeschlagen werden. Die Ziele des INTERVAL schließen die Entwicklung von Methoden und Algorithmen für die Spezifikation, Simulation, Validierung und Testfallgenerierung für Echtzeit-Systeme mit ein. Die Spracherweiterungen, Methoden und Algorithmen sollen in Form einer vollständigen Kette von Software-Werkzeugen für die Entwicklung von Systemen mit harten Echtzeit-Anforderungen implementiert werden. Diese Werkzeugkette wird auf existierenden SDL-, MSC- und TTCN- Werkzeugen basieren. Die Auswirkungen der Resultate von INTERVAL auf Qualität und Produktivität soll durch zwei reale Anwendungen aus dem Telekom-Bereich evaluiert werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. D. Hogrefe, Dr. J. Grabowski
Doktoranden: Dipl.-Inf. Zhen Ru Dai, Dipl.-Inf. H. Neukirchen
Kooperation: Verilog (F), Solinet (D), Ericsson (S), France Telecom (F), Teletel (GR)
Förderung: EU

Entwicklung der dritten Edition von TTCN

Das ITM hat hier das ETSI-Projekt STF 133 initiiert und wesentliche Beiträge dazu geleistet. Mit der Weiterentwicklung der Technik verändern sich die von ETSI standardisierten Protokolle und damit auch die Anforderungen, die im Rahmen von Konformitätstests überprüft werden müssen. TTCN, die von ETSI verwendete Sprache, um Testfallmengen für Konformitätstests zu spezifizieren, muss von Zeit zu Zeit an neue Bedürfnisse angepasst werden. Das Ziel des ETSI-Projektes STF 133/156 ist es, basierend auf den Vorarbeiten von STF 118, die dritte Edition von TTCN zu entwickeln.

Bearbeiter: Dr. J. Grabowski
Kooperation: ETSI (European Telecommunication Standards Institute)
Förderung: ETSI

Parser für TTCN-3

Das European Telecommunication Standards Institute (ETSI) arbeitet gegenwärtig an der dritten Edition der Tree and Tabular Combined Notation. TTCN-3 ist eine Sprache, die zur Beschreibung von funktionalen Tests für Telekommunikationssysteme verwendet wird. Am Institut für Telematik wird ein Parser für TTCN-3 entwickelt, dessen Sourcecode frei zugänglich ist. Er basiert auf dem Compilergenerator ANTLR.

Bearbeiter: Dr. J. Grabowski
Doktoranden: Dipl.-Inf. M. Schmitt, Dipl.-Inf. H. Neukirchen

Parser für MSC2000

Die International Telecommunication Union (ITU-T) hat im November 1999 eine überarbeitete Fassung der Message Sequence Charts verabschiedet. MSC2000 bietet viele neue Sprachkonstrukte, auf die im Projekt INTERVAL zurückgegriffen wird. Am Institut für Telematik wird ein Parser für MSC2000 entwickelt, dessen Sourcecode frei zugänglich ist. Er basiert auf dem Compilergenerator ANTLR. Der Parser soll im Endstadium den gesamten Sprachumfang von MSC2000 unterstützen.

Bearbeiter: Dipl.-Inf. M. Ebner, Dipl.-Inf. H. Neukirchen
Förderung: EU

Virtuelle Fachhochschule

Die gewonnenen Erfahrungen des Projektes Teleteaching zwischen den Universitäten Lübeck und Kiel werden in das Bundesleitprojekt "Virtuelle Fachhochschule" (VFH) eingebracht. Das ITM ist an der technischen Realisierung der virtuellen Fachhochschule beteiligt.

Im Herbst 2001 sind die Aufbaustudiengänge "Medieninformatik" und "Wirtschafts-Ingenieurwesen" gestartet. Das virtuelle Studium wird hierbei durch Präsenzphasen ergänzt.

Neu hinzugekommen ist das Aufgabenfeld XML (Extensible Markup Language), welches in verschiedenen Bereichen der Online-Kurse der VFH zum Einsatz kommt. Das Bundesleitprojekt "Virtuelle Fachhochschule" wird mit Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) unter dem Förderkennzeichen 21B8184 gefördert. Es gehört zu dem Themenfeld "Nutzung des weltweit verfügbaren Wissens für Aus- und Weiterbildung und Innovationsprozesse".

Bearbeiter:	Dipl.-Inf. A. Feldtmann
Nichtwiss. Mitarbeiter:	Dipl.-Ing. L. Höppner
Kooperation:	Div. Hochschulen
Förderung:	BMBF

UML 2.0 Testing Profile

UML Modelle konzentrieren sich hauptsächlich auf die Definition von Systemstruktur und -verhalten, stellen aber nur begrenzte Mittel für die Beschreibung von Testzielsetzungen und Testverfahren zur Verfügung.

Im Juni 2001 wurde ein OMG Request For Proposal (RFP) für ein UML 2.0 Testing Profile (http://www.fokus.gmd.de/u2tp) gestellt. Dieser RFP stellt einen Antrag für ein UML 2.0 Profil, welches Spezifikation von Tests anhand von UML Modellen ermöglichen soll. Darüber hinaus soll die Zusammenarbeit mit bereits existierenden Testtechnologien gewährleistet sein.

Für die Spezifikation von Testverhalten wird der Schwerpunkt auf die Beziehung zwischen dem UML 2.0 Testing Profile und der standardisierten Testsprache TTCN3 (Testing and Test Control Notation) und seiner graphischen Darstellung GFT (Graphical Format for TTCN-3) gelegt.

Bearbeiter:	Dr. J. Grabowski
Doktoranden:	Dipl.-Inf. Zhen Ru Dai
Kooperation:	Fraunhofer FOKUS, Telelogic, IBM, Rational, Ericsson, Softteam, Motorola

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

01. Grabowski J, Hogrefe D (2002) SDL and MSC-Based Specification and Automated Test Case Generation for INAP. Telecommunication Systems Journal 20: 265-291
02. Grabowski J, Schmitt M (2002) TTCN-3 - Eine Sprache für die Spezifikation und Implementierung von Testfällen. 'at-Automatisierungstechnik'. Oldenbourg: München
03. Grabowski J, Rudolph E, Schmitt M (2002) Die Spezifikationssprachen MSC und SDL - Teil 2: Specification and Description Language (SDL). 'at-Automatisierungstechnik'. Oldenbourg: München
04. Grabowski J,Hogrefe D, Réthy G, Schieferdecker I, Wiles A, Willcock C (2003) An introduction into the testing and test control notation (TTCN-3). Computer Networks 42: 375-403
05. Pals H, Dai Zh D, Grabowski J, Neukirchen H (2003) UML-Based Modeling of Roaming with Bluetooth Devices; Proceedings of the First Hangzhou-Lübeck Conference on Software Engineering (HL-SE'03), College of Computer Science, Zheijang University, China Hangzhou, pp 88-93
06. Dai Zh D, Grabowski J, Neukirchen H, Pals H (2003) UML-Based Testing of Roaming with Bluetooth Devices; Proceedings of the First Hangzhou-Lübeck Conference on Software Engineering (HL-SE'03), College of Computer Science, Zheijang University, China, Hangzhou, pp 95-101
07. Schieferdecker I, Dai Zh D, Grabowski J, Rennoch A (2003) The UML 2.0 Testing Profile and its Relation to TTCN-3. Testing of Communicating Systems. In: Hogrefe D, Wiles A. (eds). Proceedings of the 15th IFIP International Conference on Testing of Communicating Systems (Test Com2003), Sophia Antipolis, France. Lecture Notes in Computer Science (LNCS) 2644, Springer: Berlin Heidelberg New York, pp 79-94
08. Dai Zh D, Grabowski J, Neukirchen H (2003) TimedTTCN-3 Based Graphical Real-Time Test Specification. Testing of Communicating Systems. In: Hogrefe D, Wiles A (eds). Proceedings of the 15th IFIP International Conference on Testing of Communicating Systems (TestCom2003), Sophia Antipolis, France. Lecture Notes in Computer Science (LNCS) 2644, Springer: Berlin Heidelberg New York, pp 110-127

2.18 Institut für Theoretische Informatik

Direktoren:

Univ.-Prof. Dr. math. Rüdiger Reischuk (geschäftsführender Direktor)
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Thomas Zeugmann

Wissenschaftliche Mitarbeiter:

Arpe, Jan, Dipl.-Math. (DFG "RE 672/3", seit 01.03.2002)
Balbach, Frank, (seit 01.04.2003)
Blähser, Markus, Dr. rer. nat. (bis 31.08.2003)
Buntrock, Gerhard, PD Dr. rer. nat.
Hoffmeister, Björn, Dipl.-Inf. (BMBF-Projekt DAMIT, seit 01.10.2003)
Jakoby, Andreas, Dr. rer. nat.
Liskiewicz, Maciej, PD Dr. rer. nat.
Manthey, Bodo, Dipl.-Inf. (DFG-Projekt "BL 511/5-1")
Nessel, Jochen, Dr. rer.nat. (BMBF-Projekt DAMIT, bis 31.01.2002)
Scholz, Ulrich, Dipl.-Inf. (BMBF-Projekt DAMIT, seit 01.02. bis 30.09. 2003)
Völzer, Hagen, Dr. rer.nat. (seit 01.02.2003)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Zusammenfassende Darstellung der Forschungsschwerpunkte

Das Institut für Theoretische Informatik beschäftigt sich mit den Grundlagen der algorithmischen Verarbeitung von Daten. Unsere Untersuchungen basieren auf einer formalen Modellierung, um dann durch eine exakte mathematische Analyse beweisbare umd möglichst präzise Aussagen zu gewinnen. Die Ergebnisse sollen allgemeine Gültigkeit besitzen, unabhängig von speziellen Systemeigenschaften oder Technologiedetails.

Wichtige Hilfsmittel bei diesen Untersuchungen sind Methoden aus der Kombinatorik, insbesondere der Graphentheorie, der Logik, der Wahrscheinlichkeitstheorie sowie der Zahlentheorie. Im Vordergrund unseres Interesses steht die Klassifizierung von algorithmischen Problemen anhand der zu ihrer Bearbeitung notwendigen Ressourcen wie Rechenzeit, Speicherplatzbedarf oder Parallelität. Dazu werden Modelle für sequentielle und parallele Rechner entwickelt und analysiert. Mit deren Hilfe lassen sich algorithmische Aufgaben in sogenannte Komplexitätsklassen einordnen und Beziehungen zwischen solchen Klassen untersuchen.

Der Entwurf effizienter Algorithmen zur Lösung konkreter Aufgabenstellungen - von der Problemmodellierung über die Entwicklung von Lösungsstrategien bis zur Konstruktion geeigneter Datenstrukturen - ist ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeiten. Insbesondere sind hier zu nennen Laufzeitverbesserungen durch Randomisierung und Parallelisierung, etwa für kombinatorische Optimierungsprobleme, sowie die averagecase Analyse und online von Algorithmen. Fehlertoleranz, Sicherheit, Datenkompression, sozioökonomische Analyse des Internets, effi-

ziente Algorithmen für die Verarbeitung molekularbiologischer Daten, Algorithmisches Lernen.

Neben diesen vornehmlich analytischen Forschungsarbeiten werden an unserem Institut in gewissem Umfang auf Systementwicklungen durchgeführt, und zwar in den Bereichen Algorithmisches Lernen, Graphalgorithmen und Animation, Cryptologie, Computer-Algebra, Datenkompression und Bildverarbeitung.

Kongresse • Tagungen • Symposien

Bei der 13. Int. Conference on Algorithmic Learning Theory (ALT) und 5. Disvoery Science (DS) im November 2002 in Lübeck , fungierten Prof. Zeugmann und Dr. Jakoby als Local Organiser und Prof. Reischuk als Conference Chair.
Seit mehreren Jahren ist Prof. Zeugmann Leiter des Steering Committees der Int. Conference on Algorithmic Learning Theory (ALT), die 2002 vom 24.-26.11. in Lübeck und 2003 vom 17.-19.10. in Sapporo/Japan stattfand.

Prof. Zeugmann war Mitglied im Programmkommitee folgender Tagungen:
• ICGI´02, 6th International Colloquium on Grammatical Inference, September 2002, Amsterdam, Netherlands • SAGA '03, the 2nd Symposium on Stochastic Algorithms, Foundations Applications, September 22-24, 2003, Hatfield, U.K.

Prof. Reischuk
• hat die Tagung Complexity of Boolean Functions am Internationalen Begegnungs- und Forschungszentrum für Informatik (IBFI) im März 2002 durchgeführt • seine langjährige Aufgabe als Preisrichter für den GI Dissertationspreis auch in den Jahren 2002 und 2003 fortgesetzt • war Mitglied im Programmkommitee des 14. International Symposium on Fundamentals of Computation Theory, FCT 2003, 13-15.08., Malmö, Schweden, sowie im Programmkommitee der 17. International Conference on Distributed Computing, DISC 2003, vom 1.-3.10., Sorrento, Italien.

Dr. Liskiewicz und Prof. Reischuk
• haben mitgewirkt am Special Year on General Theory of Information Transfer and Combinatorics des Zentrums für Interdisziplinäre Forschung, ZIF, der Universität Bielefeld, Oktober 2002 bis August 2003. Prof. Reischuk hat auf Einladung des Chinesisch-Deutschen zur Förderung der Wissenschaft (CDZFW) an einer Tagung Theoretical Computer Science in Shanghai vom 15.-17.10.2003 teilgenommen.

Lehre

In der Lehre bietet das Institut Veranstaltungen im Grundlagenbereich der Informatik an, und zwar schwerpunktmäßig auf den Gebieten Algorithmik, Komplexitätstheorie und Parallelverarbeitung. Lehrveranstaltungen wurden durchgeführt in Form von Vorlesungen, Seminaren, Praktika und Semesterarbeiten. Insbesondere werden aufeinander abgestimmte Folgen von Lehrveranstaltungen angeboten, um Studierende an die wissenschaftliche Bearbeitung eines Themas im Rahmen

einer Diplomarbeit heranzuführen. Das Institut fördert die Mitarbeit von Studierenden in laufenden Forschungsprojekten, etwa im Bereich effiziente Parallelverarbeitung, Computer Algebra, Synchronisation und Sicherheit in Rechnernetzen, sowie Kompression und Sicherheit digitaler Daten.

Mitglieder des Institutes haben neben der normalen Lehrtätigkeit besonders talentierte Informatik-Studenten zusätzlich gefördert. Die Lübecker Informatik hat auch 2002 und 2003 am internationalen ACM Wettbewerb Annual ACM International Collegiate Programming Contest (27th bzw. 28th) teilgenommen.

Herausgebertätigkeit

Prof. Reischuk
ist Mitglied im Editorial Board der internationalen elektronischen Zeitschrift für Komplexitätstheorie ECCC (Electronic Colloquium on Computational Complexity: http://www.eccc.uni-trier.de/eccc/) sowie Mitherausgeber der Reihe GI-Dissertationspreis der Gesellschaft für Informatik und des Konferenzbandes der 13. Int. Conference on Algorithmic Learning Theory (ALT 2002), Lecture Notes in Artificial Intelligence 2533, Springer: Heidelberg.

Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses

Dr. Markus Bläser, Hochschulassistent am Institut für Theoretische Informatik, hat im Rahmen des DFG-Aktionsplans Informatik eine Nachwuchsforschungsgruppe zum Thema "Strategisches Verhalten im Internet - Algorithmen und spieltheoretische Analysen" geleitet.
Dr. Bläser trat zum September 2003 eine Assistenz-Professur an der ETH Zürich an.

Forschungsschwerpunkte

Algorithmik

Bei der Lösung algorithmischer Probleme mit Hilfe sequentieller und paralleler Rechner ist neben der Korrektheit der implementierten Algorithmen der Bedarf bezüglich der algorithmischen Ressourcen Zeit, Speicherplatz oder Zufallsbits von entscheidender Bedeutung. Neben der Entwicklung effizienter Algorithmen für diskrete Probleme - zum Beispiel aus dem Bereich der Logik oder Graphentheorie/ Netzwerke - beschäftigen wir uns auch mit Approximationsverfahren sowie dem Nachweis unterer Schranken für die Komplexität konkreter Probleme. Neben dem klassischen worst-case-Komplexitätsmaß werden auch average-case-Maße sowie die Aspekte Fehlertoleranz, Sicherheit und online-Verarbeitung untersucht. Die Entwicklung und Implementierung effizienter sequentieller und paralleler Lösungsverfahren für Optimierungsprobleme ist von großem praktischen Interesse. Im Vordergrund stehen hier Probleme, die sich mit Hilfe von Graphen beschreiben lassen.

Im Bereich der molekularbiologischen Datenanalyse haben wir unter anderem Algorithmen zur Ermittlung eines charakteristischen DNA-Musters für einzelne

Gattungen entwickelt. Ein viel versprechender Ansatz ist die Untersuchung von 16S rRNA, da diese Sequenzen in einer so genannten "variablen Region" gattungsspezifische Signaturen enthalten. Ziel unserer Untersuchungen ist es, durch Berechnung eines "concensus patterns" die Charakteristika der variablen Region für die jeweilige Gattung zu ermitteln. Wir haben drei neue Methoden gefunden, um "concensus patterns" für Sequenzen zu berechnen, von denen vorher ein "alignment" berechnet wurden. Diese Methoden wurden mit den variablen Regionen von 16S rRNA Sequenzen aus BLAST (Gendatenbank des "National Center for Biotechnology Information") getestet. Des Weiteren haben wir ein auf der L_2-Norm basierendes Maß für die Qualität der Pattern entwickelt, dass die Gattungsspezifität misst.

Algorithmisches Lernen, Data Mining

Obwohl die ersten Arbeiten zur algorithmischen Lerntheorie bereits vor knapp 40 Jahren erschienen, ist der gegenwärtige Kenntnisstand in weiten Bereichen noch unbefriedigend. Es gibt eine Reihe verschiedener Ansätze, Lernen zu modellieren. Die verschiedenen Modelle führen jedoch zu teilweise gegensätzlichen Antworten auf die Frage, ob bestimmte Objekte lernbar bzw. nicht lernbar sind. Andererseits ermöglichen es immer modernere Technologien, riesige Mengen von Daten zu sammeln, wobei sich unsere Fähigkeiten, Wissen aus diesen Daten zu extrahieren, in keinster Weise proportional entwickelt haben. Es gibt weiterhin schon eine Reihe von erfolgreichen Anwendungen lernender Verfahren. Aber selbst in diesen Fällen mangelt es häufig an einer gründlichen theoretischen Durchdringung der benutzten Algorithmen und Heuristiken. Für die anstehenden industriellen Anwendungen des Maschinellen Lernens ist daher die Ausarbeitung einer einheitlichen Theorie, die alle wesentlichen Aspekte des Maschinellen Lerners abdeckt, unverzichtbar. Eine derartige Theorie wird einerseits benötigt, um die notwendigen Techniken überhaupt zu entwickeln, und andererseits, um die theoretische Absicherung der entwickelten Verfahren, wie deren Korrektheit, Komplexität und Verhaltensgarantien, zu gewährleisten.

Dabei kam es uns darauf an, einerseits die Grundlagenforschung weiter voranzutreiben. Hierzu wurden im Rahmen der induktiven Inferenz einige seit langer Zeit offene Fragen vollständig gelöst. Andererseits haben wir an der Entwicklung von Lernalgorihmen gearbeitet, die hinsichtlich der Gesamtzeit, die bis zum Erreichen des Lernerfolges notwendig ist, einen möglichst kleinen Erwartungswert aufweisen. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Wahrscheinlichkeit von diesem Erwartungswert um einen Faktor t abzuweichen, exponentiell in t fällt.

Auf dem Gebiet des Data Mining haben wir uns speziell mit Problemen der Klassifikation von Texten sowie der automatischen Suche von Texten, die zu gegebenen Texten ähnlich sind, beschäftigt. Im Falle der Textklassifikation geht es darum, neue, noch nicht klassifizierte Texte genau einer Klasse aus einer schon bekannten Menge von Klassen zuzuordnen. Bei der automatischen Suche besteht die grundlegende Idee darin, dass bereits ein oder mehrere Dokumente zu dem interessierenden Thema vorliegen. Diese werden als Anfrage an eine Suchmaschine geschickt. Die Suchmaschine hat dann eine Liste von inhaltlich verwandten Dokumenten an den Nutzer zurückzugeben. Es sei an dieser Stelle an-

gemerkt, dass beide Fragestellungen zahlreiche zu lösende Probleme aufwerfen, die in beiden Untersuchungen auftreten. Zusätzlich sind für jede Fragestellung noch spezifische Antworten zu finden.

Die Motivation für die zu diesem Themenkreis durchgeführten Untersuchungen leitet sich direkt aus der Zielstellung ab, die immer größer werdende Fülle von Informationen zu bewältigen. Im Zeitalter des elektronischen Publizierens liegen sehr viele Dokumente im PostScript- oder PDF-Format im WWW vor. Es ist nun alles andere als trivial, aus der Menge aller vorliegenden Dokumente die für die eigene Forschung oder Lehre relevanten Texte heraus zu filtern. Wir haben hierzu ein Modell zur Beschreibung natürlicher Sprache entwickelt, das auf Markov-Ketten variabler Länge basiert, Algorithmen zum Lernen des Sprachmodells ausgearbeitet und implementiert sowie verschiedene Ähnlichkeitmaße untersucht, mit denen sich die Verwandtschaft von Dokumenten quantitativ fassen lässt.

Datenkompression und Datensicherheit

Ein hoher Fluss von Daten in digitalen Medienströmen stellt neuartige Anforderung in Bezug auf die Datensicherheit. Insbesondere ist die Gewährleistung von Authentizität und Integrität der Daten eine große Herausforderung. Hierzu werden Methoden entwickelt, um bestimmte Informationen (digitale Wasserzeichen) in Daten zu verstecken, so dass man Original und Kopie unterscheiden kann. Insbesondere sollen bösartige Attacken gegen digitale Wasserzeichen verhindert werden.

Ziel der Datenkompression ist es, Daten kompakt zu repräsentieren und so schnell übertragen zu können, wobei das Kodieren und Dekodieren möglichst effizient zu bewerkstelligen sein sollte. Je nach Art des Mediums - Text, Bild, Audio oder Video - kennt man Verfahren, die in der Praxis sehr schnell und mit wenig Speicherplatzbedarf gute Kompressionsquotienten erreichen. Ein hoher Austausch von Daten in komprimierter Form stellt neuartige Anforderungen in Richtung auf Datensicherheit. Wir beschäftigen uns mit Methoden, um digitale Wasserzeichen in komprimierten Dateien zu verstecken. Das Ziel solcher Methoden ist es, Original und Kopien der multimedialen Dateien mit Hilfe der Wasserzeichen differenzieren zu können, wobei das Wasserzeichen leicht zu extrahieren und dann mit großer Wahrscheinlichkeit korrekt zu identifizieren sein muss. Dies würde Datenmanipulationen verhindern und den Eigentümer der Daten davor schützen, dass Dritte unauthorisiert Kopien erstellen. Derartige Verfahren sollten einerseits möglichst wenig Veränderungen (Rauschen) in den Originaldaten verursachen, so dass die Verzerrung (distortion) klein ist, anderseits sollte das Wasserzeichen robust gegen Manipulationen sein.

Wir haben uns zunächst auf Spread-Spectrum Methoden konzentriert, die das Wasserzeichen im Frequenzbereich verstecken. Unsere Experimente haben gezeigt, dass solche Verfahren (z.B. der NEC Algorithmus) gegenüber gängigen Attacken robust sind. Es wird untersucht, ob bei diesen Verfahren das sichere Extrahieren von Wasserzeichen durch geeignete Transformationen wesentlich erschwert werden kann. Ein weiteres Ziel ist die Entwicklung von Algorithmen, die das Wasserzeichen direkt aus dem kodierten Format extrahieren können.

Parallele und Verteilte Systeme

Gegenstände unserer Untersuchungen sind hochgradig parallele Rechnersysteme sowie globale Rechnernetze. Schwerpunktmässig beschäftigen wir uns mit Caching- und Scheduling- Problemen, Speicherhierarchien in Shared-Memory Systemen, der Synchronisationsproblematik in Netzen, der Analyse von Kommunikationsmechanismen sowie fehlertoleranten und sicheren Kommunikationsprotokollen. Synchronisationsprobleme betreffen sowohl konsistente Sichtweisen aller Komponenten über den Zustand des Gesamtsystems als auch zeitliche Synchronisation von Aktionen. Die Optimierung des Datenaustausches und der Speicherhierachien ist ein wesentliches Ziel unserer Arbeit, beispielsweise durch Abschätzung der kompetitiven Rate von Caching- und Paging-Strategien. Außerdem untersuchen wir die Bitkomplexität von Protokollen zur Berechnung von Funktionen bei verteilten Datenmengen, insbesondere sogenannte private Berechnungen.

Eine elementare Problemstellung der Kryptologie ist das Auswerten einer Funktion auf verteilten privaten Daten. Das hierbei untersuchte Basisszenario kann wie folgt beschrieben werden: Die Eingaben für eine Funktion sind auf die Prozessoren eines Netzwerks so verteilt, dass kein Prozessor Wissen über die Eingaben der anderen Prozessoren hat. Mit Hilfe eines Protokolls soll eine gegebene Funktion, die von allen Daten abhängig ist, berechnet werden. Hierbei ist jedoch sicherzustellen, dass kein Prozessor etwas über die Eingaben der anderen Prozessoren erfährt, das nicht aus dem Ergebnis der Berechnung hergeleitet werden kann. Ziel unserer Untersuchungen sind die Abhängigkeiten zwischen der Netzwerktopologie und benötigter Ressourcen bei der Berechnung bestimmter Funktionen. So konnten wir eine scharfe Schranke für die Anzahl der benötigten Zufallsbits für verschiedene Netzwerktopologien zeigen. Für den Fall, dass das Netzwerk nicht zweifach zusammenhängend ist, konnten wir die Menge der Funktionen, für die eine private Berechnung existiert, exakt klassifizieren. Ferner untersuchten wir das minimale Wissen, welches ein Brückenknoten bei einer möglichst privaten Berechnung gewinnen kann.

Im Bereich Verteilter Systeme untersuchen wir neue semantische Modelle für Randomisierung. Diese sollen im Unterschied zu existierenden Semantiken kausale Unabhängigkeit explizit modellieren. Damit trägt man der Verteiltheit eines Systems Rechnung und legt auch die Grundlage für eine effizientere automatische Verifikation randomisierter Verteilter Systeme. Wir verwenden die Theorien halbgeordneter Petrinetzprozesse und der Ereignisstrukturen und entwickeln Verifikationstechniken, die auf der neuen Semantik beruhen. Dabei betrachten wir sowohl Techniken zur Zustandsraumreduktion beim vollautomatischen Beweisen als auch Techniken zur Komplexitätsbewältigung beim halbautomatischen bzw. manuellen Beweisen. Die neue Semantik ist liberaler als klassische Semantiken, d.h. sie erlaubt vermutlich effizientere und einfachere Algorithmen für gegebene Probleme. Wir gehen dieser Vermutung für einige ausgewählte Probleme nach und wollen, bei positiver Beantwortung, Algorithmen die unter der neuen Semantik effizienter als bekannte Algorithmen sind, entwerfen.

Massiv-paralleles Rechnen

Im Bereich Hochleistungsrechner beschäftigten wir uns mit der Skalierbarkeit von hardwareunterstützten Shared-Memory-Systemen. Die effiziente Skalierbarkeit von Programmen auf einem Parallelrechner spielt eine entscheidende Rolle bei der Lösung großer und komplexer Probleme in Forschung und Praxis (HPC).

Wir haben verschiedene Modelle für Shared-Memory-Architekturen sowie verschiedene Strategien zur effizienten Skalierung betrachtet. Hierzu wurden umfangreiche Experimente auf dem im Jahre 2002 beschafften SunFire 15k Parallelrechner (SF15k) mit 72 UltraSPARC III CPUs und 72 GBytes RAM durchgeführt. Ziel der Experimente war es, (1) die Skalierbarkeit des neuen Hochleistungsrechner der Firma Sun zu verifizieren, (2) Scheduling-Algorithmen und Cache-Kohärenz-Verfahren, die eine effiziente Skalierbarkeit der Maschine erst ermöglichen, zu untersuchen und (3) eine experimentelle Verifikation der Sun-Software (vor allem Programmierumgebungen wie Pthread und OpenMP) und SunFire 15k Architektur (SF15k) durchzuführen. Im Verlauf dieser Experimente wurden von uns Programme für die Lösung einiger konkreter und komplexer Simulations- und Optimierungsprobleme (wie z.B. zur Erdbeben-Modellierung, zur Crash-Simulation, oder zur Lösung des Traveling-Salesman-Problems) eingesetzt. Unsere ersten Testergebnisse zeigten, daß die SF15k unter dem Betriebssystem Solaris 8 und der Sun Performance Library Probleme in der Skalierbarkeit aufweist: Beim Standardbenchmark LINPACK ergab sich eine maximale Perfomance von R_{max}=59,17 Gflop/s. Dieses resultiert in einer relativ niedrigen Skalierbarkeit von R_{max}/R_{peak}=0,46. Theoretisch sollte dieser Wert für die getestete Konfiguration jedoch 0,80 erreichen. Nach der Modifikationen des Betriebssystems und mit Hilfe eines neuen Compilers (Forte Developer 7) konnte eine Effizienz von R_{max}/R_{peak} =0,72 erreicht werden. Ferner wurde von uns in einer weiteren Serie von Experimenten das Verhältnis zwischen der 1-Prozessor- und n-Prozessor-Laufzeit (der so genannte Amdahl Speedup) untersucht. In einer weiteren Testphase des Parallelrechners wurden mehrere Standardtools aus dem Bereich Verteilter Systeme in OpenMP und mit Hilfe der Pthreads programmiert. Hierzu zählten unter anderem verschiedene Verfahren zum gegenseitigen Ausschluß (Mutex) und zur Synchronisation von parallel laufenden Prozessen. Ziel dieser Multi-Threaded-Programme war es, das Kohärenzverhalten der Sun SF15k genauer zu testen. So zeigte sich, dies bei Daten, die sich bereits auf einem Prozessorregister befinden, unter bestimmten Voraussetzungen nicht gegeben ist.

Bearbeiter:	Prof. Dr. R. Reischuk, Prof. Dr. T. Zeugmann, PD Dr. G. Buntrock, PD Dr. M. Bläser, PD Dr. A. Jakoby , PD Dr. Maciej Liskiewicz, Dr. J. Nessel, Dr. H. Völzer, Dipl.-Math. J. Arpe, Dipl.-Inf. F. Balbach, Dipl.-Inf. B. Manthey, Dipl.-Inf. U. Scholz, Dipl.-Inf. B. Hoffmeister
Nichtwiss. Mitarbeiter:	C. Mamat, Dipl.-Ing. J. U. Heinrichs
Kooperation:	Institute für Informationssysteme, Mathematik, Softwaretechnik, Technische Informatik, Medizinische Psychologie, Prof. Dr. R. Ahlswede, Zentrum für Interdisziplinierte Forschung ZIF, Univer-

sität Bielefeld, Prof. W. Bibel, FG Intellektik, FB Informatik, TU Darmstadt, Prof. J. Cleve, FB Elektrotechnik und Informatik, Hochschule Wismar, Prof. W. Dilger, FB Künstliche Intelligenz,TU Chemnitz, Prof. Dr. F. Gärtner, LFG Informatik IV, RWTH Aachen, Dr. G. Grieser, FB Informatik, TU Darmstadt, Prof. R. Grimm, Institut für Medien- und Kommunikationswissenschafte,TU Ilmenau, Prof. K.-P. Jantke, Dr. S. Lange, Deutsches Forschungszentrum für Künstliche Intelligenz (DFKI), Saarbrücken, Dr. E. Kindler, Institut für Informatik, Universität Paderborn, Prof. Dr. K.-J. Lange, Dr. H. Fernau, Wilhelm-Schickard-Institut für Informatik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Prof. Dr. C. Schindelhauer, Heinrich Nixdorf Institut, Universität Paderborn, Prof. J. H. Siekmann, FB Informatik, Universität des Saarlandes, PD Dr. F. Stephan, Mathematisches Insititut, Universität Heidelberg, Prof. G. Strube, Institut für Informatik und Gesellschaft, Universität Freiburg, Prof. B. Thalheim, Institut für Informatik und Praktische Mathematik, Brandenburgische Technische Universität Cottbus, Prof. R. Wiehagen, AG Algorithmisches Lernen, Universität Kaiserslautern, Prof. S. Wrobel, Institut für Wissens- und Sprachverarbeitung, Otto-von-Gueriscke-Universität Magdeburg, Dr. N. Abe, IBM, Thomas J. Watson Research Center, Yorktown, USA, Prof. S. Arikawa, Prof. A. Shinohara, Prof. H. Arimura, Department of Informatics, Kyushu University, Fukuoka, Japan, Prof. Dr. W. Bein, Prof. Dr. L. L. Larmore, School of Computer Science, University of Nevada, USA, Prof. Dr. H. W. Butz, Fachhochschule St. Gallen, Schweiz, Prof. J. Case, Department of Computer and Information Sciences, University of Delaware, USA, Prof. N. Cesa-Bianchi, Dipartimento di Scienze dell 'Informazione, Universita degli Studi di Milano, Italien, Prof. R. Freivalds, Computing Centre, University of Latvia, Riga, Lettland, Prof. C. de la Higuera, Equipe Universitaire de Recherche en Informatique de Saint-Etienne, Universite Jean Monnet, Frankreich, Prof. S. Jain, National School of Computing, University of Singapore, Singapore, Prof. R. Khardon, Department of EECS,Tufts University, Medford, MA, USA, Prof. E. Kinber, Department of Computer Science, Sacred Heart University, Fairfield, CT, USA, Prof. P. Lindsay, Dr. P. Strooper, Dr. A. MacDonald, School of Information Technology and Electrical Engineering, The University of Queensland, Australien, Prof. Dr. A. Lingas, Department of Computer Science, Lund University, Schweden, Prof. Dr. K. Lorys, Institute of Computer Science, University of Wroclaw, Polen, Prof. H. Motoda, Division of Intelligent Systems Science, Osaka University, Japan, Prof. M. Numao,Tokyo Institute of Technology, Department of Science, Tokyo, Japan, Prof. Dr. M. Ogihara, Department of Computer Science, University of Rochester, NY, USA, Dr. H. J. Purohit, Dhananjay Vasant Raje, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, Indien, Prof. Dr. S. Toda, De-

partment of Applied Mathematics, Nihon University, Tokyo, Japan, Prof. A. Sharma, Department of Computer Science, University of New South Wales, Sydney, Australien, Prof. T. Shinohara, Department of AIIizuka, Kyushu Institute of Technology, Japan, Dr. J. Sgall, Mathematical Institute, Academy of Science, Prag, Tschechische Republik, Prof. C. Smith, Department of Computer Science, University of Maryland, College Park, MD, USA, Dr. D. Varacca, Departement d´Informatique, Ecole Normale Superieure (ENS), Paris, Frankreich, Prof. G. Winskel, Computer Laboratory, Cambridge University, Großbritannien, Prof. A. Yamamoto, Meme Media Lab., Hokkaido University, Sapporo, Japan

Förderung: DFG, Projekt Präzisionskomplexität
Projekt DaMiT: gefördert im Zukunftsinvestitionsprogramm der Bundesregierung durch das BMBF

Average- und Präzisions-Komplexität

Klassisch wird der Aufwand zur Lösung algorithmischer Probleme durch die worst -case Komplexität gemessen und es wird gefordert bzw. angenommen, dass das Problem exakt zu lösen ist und die Eingabedaten fehlerfrei vorliegen. Für viele Optimierungsprobleme kann es keine exakten worst-case effizienten Lösungsverfahren geben, falls komplexitätstheoretische Vermutungen wie $P \neq NP$ zutreffen. Deshalb sind auch die average-case Komplexität und approximative Lösungsverfahren von Interesse. Für das Sortieren von Daten, für Informationsübertragung in Netzen sowie beim algorithmischen Lernen Boolescher Funktionen haben wir hierzu Untersuchungen begonnen und wollen diese weiterführen. Daneben sollen auch online und Sicherheitsaspekte berücksichtigt werden.

Bei manchen Anwendungen -- etwa bei der Verarbeitung molekularbiologischer Daten -- ist die Situation dadurch erschwert, dass die Eingabedaten mit Fehlern behaftet sind. Es sollen algorithmische Methoden entwickelt werden, die unter derartigen inpräzisen Bedingungen dennoch eine effiziente und robuste Problemlösung ermöglichen.

Für das Shortest-Common-Superstring-Problem sowie das Lernen relevanter Attribute ist derartiges bereits geschehen. Ein längerfristiges Ziel ist es, bei kombinatorischen Problemen Eigenschaften zu finden, die zu der notwendigen Eingabepräzision korrelieren.

Bearbeiter: Prof. R. Reischuk, Dipl.-Inf. B. Manthey, Dipl.-Math. J. Arpe, Dr. M. Liskiewicz, Dr. A. Jakoby

Förderung: DFG

DaMiT

In dem Projekt werden die Grundlagen des *Machine Learning*, von der *Induktiven Inferenz* bis zur *Knowledge Discovery* und *Data Mining* ausgearbeitet, für die Lehre im Internet aufbereitet und in ein Tutor-System integriert. Die Spezifik von **DaMiT** besteht darin, dass der Gegenstand der Lehre und des Studiums - die

Extraktion von Wissen aus großen und verteilten Datenbanken sowie aus dem Internet insgesamt - gar nicht anders realitätsnah behandelt werden kann als im Internet selbst. Anders gesagt, der Ort, an dem gelernt wird, nämlich das Internet, ist auch gleichzeitig der Gegenstand des Studiums. Es gehört zu Anspruch und Zielsetzung von **DaMiT**, das zu entwickelnde generische System nicht nur in der Lehre einzusetzen und zu erproben, sondern es systematisch zu evaluieren. Weiter ist es erklärtes Projektziel, bereits in der Projektlaufzeit eine große Anzahl von Studierenden zu erreichen, und zwar bundesweit und in mehreren Fakultäten. Weiterhin werden mit dem **DaMiT**-System exemplarische Anwendungen von wirtschaftlicher Relevanz möglich sein. Es ist geplant, **DaMiT** für den weltweiten Einsatz auszubauen. In 2002 und 2003 haben wir das in der Lehre vorlesungsbegleitend eingesetzt haben

Bearbeiter:	Prof. T. Zeugmann, Dipl.-Inf. U. Scholz,
Doktorand:	Dipl.-math. L. Meyer, Universität Freiburg
Kooperation:	Prof. W. Bibel, TU Darmstadt, Prof. J. Cleve, Hochschule Wismar, Prof. W. Dilger, TU Chemnitz, Prof. R. Grimm, TU Ilmenau, Prof. J. H. Siekmann, Universität des Saarlandes, Prof. G. Strube, Universität Freiburg, Prof. B. Thalheim, Brandenburgische Technische Universität Cottbus, Prof. R. Wiehagen, Universität Kaiserslautern, Prof. S. Wrobel, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Prudential Systems Software GmbH, Dialogis Software and Services GmbH, DFKI Saarbrücken
Förderung:	BMBF-Projekt im Rahmen des Zukunftsprogramms Neue Medien in der Bildung

Strategisches Verhalten im Internet - Algorithmen und spieltheoretische Analysen

Ziel dieses Projektes ist die Untersuchung und Modellierung des Internets unter sozio-ökoniomischen und spieltheoretischen Gesichtspunkten. Hierbei werden die kombinierte Optimierungs- und Mechanism-Design-Probleme, die Komplexität von Gleichgewichtszuständen sowie die Kommunikationskomplexität in algebraischen Modellen untersucht.

Bearbeiter:	Dr. M. Bläser
Förderung:	DFG (Aktionsplan Informatik)

Neurovisuelle Behandlung übers Internet und XML-Datenbankanbindung an CAD-Software

Untersuchung inwieweit die zeitkritischen Anwendungen der Behandlungssoftware (Vision Trainer Brightness VTB) über das Internet angeboten werden kann. Hierzu ist eine neue Modellierung der Daten der VTB vorzunehmen und die Software neu zu implementieren, und inwieweit an die Software ClassCad eine XML-Datenbank angebunden werden kann.

Bearbeiter: Dr. G. Buntrock
Kooperation: Prof. F. Schmielau, Institut für Medizinische Psychologie, Uni Lübeck, Corpobase GmbH, Lübeck, Prof. H.-W. Butz, Fachhochschule St. Gallen/Schweiz

Theory of Information Transfer and Combinatorics

Im Rahmen dieses Projektes werden die privaten Berechnungen in Verteilten Systemen im informationstheoretischen Sinne untersucht. Ziel dieser Berechnungen ist, daß kein Teilnehmer im Verlauf einer Berechnung zusätzliche Informationen über die Eingaben anderer Teilnehmer gewinnt außer dem Wert der Berechnung. Dazu gehören auch effiziente private Protokolle für Verteilte Systeme die durch ungerichtete und gerichtete Graphen modelliert sind, eben die Anwendungsmöglichkeiten der Quantenmechanik in diesem Umfeld.

Bearbeiter: Dr. M. Liskiewicz, Prof. R. Reischuk
Kooperation: Prof. Dr. R. Ahlswede, Center of Interdisciplinary Reseach (ZiF), Universität Bielefeld

Pattern Identification in Non-Homologous Protein Sequences

Untersucht werden Proteine ähnlicher Funktionalität in verschiedenen Organismen. In diesen werden die funktionalen Regionen gesucht, die innerhalb einer Familie von Organismen nur geringen Änderungen unterworfen sind und daher charakteristisch für die entsprechende Familie ist. Anhand dieser Daten soll ein Maß entwickelt werden, das zukünftig eine schnellere Klassifizierung, d.h. Zuordnung zu einer bestimmten Familie erlaubt.

Bearbeiter: PD Dr. M. Liskiewicz, Dipl.-Inf. B. Manthey, Prof. R. Reischuk
Kooperation: Dr. H. J. Purohit, D. V. Raje, National Environmental Engineering Research Institute, Nagpur, Indien

Automatisierte Unterstützung von Verifikation und Validierung von Steuerungssystemsoftware

In diesem Projekt wird untersucht, wie Validierungsprozesse zur Herstellung von Steuerungssoftware verbessert werden können. Dabei wurde ein Prototyp eines Softwarewerkzeugs entwickelt, das industrielle Werkzeuge zum Konfigurations- und Änderungsmanagments um hierarchisches Konfigurationsmanagement und das die Sichtbarkeit von Änderungen verbessert.

Bearbeiter: Dr. H. Völzer
Kooperation: Prof. P. Lindsay, Dr. P. Strooper, Dr. A. MacDonald, School of Information Technology und Electrical Engineering, The University of Queensland, Australia, Invensys SCADA Development Group, Queensland, Australia

Systematische Fehlertoleranzspezifikation

In diesem Projekt wird untersucht, wie die Fehlertoleranz eines Algorithmus unabhängig von seiner funktionalen Spezifikation spezifiziert werden kann. Gelingt dies, so können Spezifikationen beliebiger Fehlermodelle mit beliebigen funktionalen Spezifikationen kombiniert werden. Dies führt zur Vereinfachung von Anforderungsspezifikationen für fehlertolerante Softwarekomponenten.

Bearbeiter: Dr. H. Völzer
Kooperation: Prof. Dr. F. Gärtner, RWTH Aachen

Kausale Semantik randomisierter verteilter Systeme

In diesem Projekt wird eine formale Semantik für solche verteilte Systeme entworfen, die teilweise probabilistisch sind. Die Semantik modelliert im Unterschied zu existierenden Semantiken kausale Unabhängigkeit explizit und legt damit die Grundlage für eine effizientere automatische Verifikation randomisierter verteilter Systeme. Dabei werden die Theorien halbgeordneter Petrinetzprozesse, der Ereignisstrukturen sowie der Scott-Bereiche verwendet.

Bearbeiter: Dr. H. Völzer
Kooperation: Dr. D. Varacca, ENS Paris, Prof. Dr. G. Winskel, University of Cambridge, UK

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Arpe J, Jakoby A, Liskiewicz M (2003)) One-Way Communication Complexity of Symmetric Boolean Functions. In: Lingas A, Nilson B (eds) Proc. of the 14th Int. Symp. on Fundamentals of Comput. Theory (FCT 2003), Lecture Notes in Computer Science 2751, Springer: Heidelberg, pp 158-170
02. Arpe J, Reischuk R (2003) Robust Inference of Relevant Attributes. In: Galvada R, Jantke K, Takimoto E (eds) Proc. of the 14th Int. Conference on Algorithmic Learning Theory (ALT 2003). Lecture Notes in Artificial Intelligence 2842, Springer: Heidelberg, pp 99-113
03. Balbach F (2003) Changing the Inference Type - Keeping the Hypothesis Space. In: Galvada R, Jantke K, Takimoto E (eds) Proc. of the 14th Int. Conference on Algorithmic Learning Theory (ALT 2003). Lecture Notes in Artificial Intelligence 2842. Springer: Heidelberg, pp 84-98
04. Bläser M (2003) On the Complexity of the Multiplication of Matrices of Small Formats. J Complexity 19: 43-60
05. Bläser M (2003) Computing Small Partial Coverings. Inform Proc Letters: 85: 327-332
06. Bläser M, Manthey B (2003) Budget Balanced Mechanisms for the Multicast Pricing Problem with Rates. Proc. of the 4th ACM Conf. on Electronic

Commerce (EC 2003), Association for Computing Machinery, New York, N.Y, USA, pp 194-195

07. Bläser M (2003) Algebras of Minimal Rank over Arbitrary Fields. In: Alt H, Habib M (eds) Proc. of the 19th Int. Symp. on Theoret. Aspect of Comput. Sci. (STACS 2003), Lecture Notes in Computer Science 2607, Springer: Heidelberg, pp 403-414
08. Bläser M (2003) A New Approximation Algorithm for the Asymmetric TSP with Triangle Inequality. Proc. of the 14th Ann. ACM-SIAM Symp. on Discrete Algorithms (SODA 2003), Association for Computing Machinery, New York, N.Y, USA, pp 639-647
09. Bläser M, Jakoby A, Liskiewicz M, Manthey B (2003) Privacy in Non-Private. Electronic Colloquium on Computational Complexity ECCCC, Trier: TR 03-071-2003
10. Bläser M, Manthey B (2002) Improved Approximation Algorithms for Max-2SAT with Cardinality Constraint. In: Bose P, Mori P (eds) Proc. of the 13th Ann. Int. Symp. on Algorithms and Computation (ISAAC 2002), Lecture Notes in Computer Science 2518. Springer: Heidelberg, pp 187-198
11. Bläser M, Manthey B (2002) Two Approximation Algorithms for 3-Cycle Cover. In: Jansen K, Leonardi S, Vazirani U (eds) Proc. of the 5th Int. Workshop on Approximation Algorithms for Combinatorial Optimization (APPROX 2002), Lecture Notes in Computer Science 2462. Springer: Heidelberg, pp 40-50
12. Bläser M, Jakoby A, Liskiewicz M, Manthey B (2002) Private Computation - k-connected versus l-connected Networks. In: Yung M (ed) Proc. of the 22nd Ann. Int. Cryptology Copnf. (CRYPTO 2002), Lecture Notes in Computer Science 2442. Springer: Heidelberg, pp 194-209
13. Bläser M (2002) A 8/13-Approximation Algorithm for the Asymmetric Maximum TSP. Proc. of the 13th Ann. ACM-SIAM Symp. on Discrete Algorithms (SODA 2002), Association for Computing Machinery, New York, N.Y., USA, pp 64-73
14. Bläser M (2002) Algebras of Minimal Rank over Perfect Fields. Proc. of the 17th Ann. IEEE Computational Complexity Conference (CCC 2002), Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., Los Alamitos, CA/USA, pp 113-122
15. Bläser M (2002) Uniform Computational Complexity of the Derivatives of C^{00} -Functions. Theoretical Computer Science 284: 199-205
16. Bläser M, Kirrinnis P, Lauer D (2002) On the Multipllicative Complexity of the Inversion and Division of Hamiltonian Quaternions. Foundations of Computational Mathematics. Springer: New York, 2: 191-199
17. Böhme M, Manthey B (2003) The Computational Power of Compiling C++. Bulletin of the European Association for Theoretical Computer Science (EATCS), Brüssel, Belgien, 81: 264-270
18. Case J, Jain, S, Reischuk R, Stephan F, Zeugmann T (2003) Learning a Subclass of Regular Patterns in Polynomial Time. In: Gavalda R, Jantke K, Takimoto E (eds) Lecture Notes in Artificial Intelligence 2842. Springer: Heidelberg, pp 234 - 246

19. Jakoby A, Liskiewicz M, Reischuk R (2003) Private Computation in Networks: Topology versus Randomness. In: Alt H, Habib M (eds) Proc. of the 19th Int. Symp. on Theoret. Aspect of Comput. Sci. (STACS 2003), Lecture Notes in Computer Science 2607. Springer: Heidelberg, pp 121-132
20. Jain S, Kinber E, Wiehagen R, Zeugmann T (2003) On Learning of Functions Refutably, Theoretical Computer Science: 111-143
21. Jakoby A, Liskiewicz M (2002) Path Problems in Symmetric Logarithmic Space. In: Widmayer P, Triguero F, Morales R, Hennessy M, Eidenbenz S, Conejo R (eds) Proc. of the 29th Int. Colloquium on Automata, Languages and Programming (ICALP 2002), Lecture Notes in Computer Science 2380, Springer: Heidelberg, pp 269-280
22. Jakoby A, Liskiewicz M, Reischuk R (2002) Space Efficient Algorithms for Directed Series-Parallel Graphs. Electronic Colloquium on Computational Complexity ECCCC, Trier: TR 02-021-2002
23. Liskiewicz M, Ogihara M, Toda S (2003) Counting Self-avoiding Walks in Some Regular Graphs. SIGACT News, Association for Computing Machinery, New York, N.Y., USA, 34: 26-39
24. Liskiewicz M, Ogihara M, Toda S (2003) The Complexity of Counting Self-Avoiding Walks in Subgraphs of Two-dimensional Grids and Hypercubes, Theoretical Computer Science 304: 129-156
25. Liskiewicz M, Manthey B (2003) New Lower and Upper Bounds for the Competitive Ratio of Transmission Protocols. Schriftenreihe der Institute Informatik und Mathematik, Universität zu Lübeck: SIIM-TR-A-03-03
26. Manthey B, Reischuk R (2003) The Intractability of Computing the Hamming Distance. In: Ibaraki T, Katoh N, Ono H (eds) Proc. of the 14th Int. Symp. on Algorithms and Computation (ISAAC 2003), Lecture Notes in Computer Science 2906, Springer: Heidelberg, pp 88-97
27. Manthey B (2003) Non-approximability of Weighted Multiple Sequence Alignment. Theoretical Computer Science 296: 179-192
28. Stephan F, Zeugmann T (2002) Learning Classes of Approximations to Non-Recursive Functions. Theoretical Computer Science 288: 309-341
29. Zeugmann T (2003) Invited Paper: Can Learning in the Limit Be Done Efficiently? In: Gavalda R, Jantke K, Takimoto E (eds) Proc. of the 14th International Conference on Algorithmic Learning Theory (ALT 2003) Lecture Notes in Artificial Intelligence 2842, Springer: Heidelberg, pp 17 - 38

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Cesa-Bianchi N, Numao M, Reischuk R (2002) (Eds.) Proc. of the 13th Int. Conference on Algorithmic Learning Theory (ALT 2002), Lecture Notes in Artificial Intelligence 2533. Springer: Heidelberg
02. Beilner H, Fiedler H, Günther O, Hölldobler S, Hotz G, Liggesmeyer P, Löhr K, Reischuk R, Wagner D (2002) (Hrsg) Ausgezeichnete Informatik-

dissertationen 2001, Lecture Notes in Informatics D2, Gesellschaft für Informatik, Bonn
03. Beilner H, Fiedler H, Gross M, Günther O, Hölldobler S, Hotz G, Löhr K, Reischuk R, Wagner D (2003) (Hrsg) Ausgezeichnete Informatik-dissertationen 2002, Lecture Notes in Informatics D3, Gesellschaft für Informatik, Bonn
04. Reischuk R (2002) Average-case Computational Complexity. In: Hazewinkel (ed) Encyclopedia of Mathematics, Suppl. III. Kluwer Academic Publishers: Dordrecht/NL, pp 49-52
05. Reischuk R (2003) Planung und Realisation von Informationssystemen: Algorithmische Komplexität. In: König W (ed) Taschenbuch der Wirtschaftsinformatik und Wirtschaftsmathematik, Harri Deutsch Verlag, Frankfurt, pp 246-252
06. Zeugmann T, Shontohara T, Smith C (eds) (2003) Special Issue in TCS, Selected Papers in Honour of Setsuo Arikawa. Theoretical Computer Science 288: 5-272
07. Zeugmann T, Shontohara T, Smith C (eds) (2203) Special Issue in TCS, Vorwort. Theoretical Computer Science 288: 1-4

Im Berichtszeitraum:

12 Referate oder Vorträge, 1 Poster

3. Forschungsberichte der Institute der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck

3.01 Institut für Anatomie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Westermann

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Blessenohl, Maike, Dr. med. vet. (GIF, VW-Stiftung, seit 01.02.2002)
Büning, Jürgen, Dr. med. (seit 01.07.2003)
Busch, Lüder C., Prof. Dr. rer. nat.
Ehlers, Eva-Maria, Priv.-Doz. Dr. med. (bis 31.10.2002)
Eggers, Reinhard, Dr. med.
Gebert, Andreas, Prof. Dr. med.
Hameier, Dorthe (Schwerpunkt UL, seit 16.06.2003)
Kalies, Kathrin, Dr. rer. nat.
Klinger, Antje, Dr. med. (seit 16.10.2003)
Klinger, Matthias, Priv.-Doz. Dr. med.
Manthey, Doris (Graduiertenkolleg, seit 01.05.2003)
Nohroudi, Klaus, Dipl.-Biol.
Schmitt, Oliver, Priv.-Doz. Dr. med. (bis 30.09.2002)
Speck, Uwe, Dr. rer. nat. (SFB 367, seit 01.01.2003)
Taffazoli-Lari, Kianusch, Dr. med. (DFG, seit 01.06.2003)
Wedel, Thilo, Priv.-Doz. Dr. med.
Wulf, Jörg (seit 16.10.2002)

Emeritus:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. mult. Wolfgang Kühnel

Gesamtdarstellung • Leistungsbericht

Forschung

In der Forschung werden vorwiegend Themen aus dem Bereich des Immunsystems bearbeitet:

- Wie können Immunantworten gezielt verstärkt oder abgeschwächt werden?
- Wie funktioniert die Immunabwehr an den Schleimhäuten?
- Wie arbeitet das Nervensystem des Darms?
- Wie können Blutplättchen Infektionen bekämpfen?

Durch die Kombination von morphologischen Techniken, die von der Immunhistochemie über die konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie bis zur modernen Elektronenmikroskopie reichen, mit zellbiologischen (Zellkultur, Durchflusszytometrie) und molekularbiologischen Techniken (mRNA-Bestimmung aus Gewebeteilen, die gezielt durch Laser-Mikrodissektion entnommen werden) können originelle Fragestellungen erfolgreich beantwortet werden.

Dies bildet die Voraussetzung dafür, dass das Institut seine Forschungsergebnisse in international hoch angesehenen Zeitschriften publiziert und in großem Ausmaß Drittmittel einwirbt.

Die Expertise des Instituts für Anatomie wird von vielen Instituten und Kliniken der Universität zu Lübeck, aber auch national und international im Rahmen von Kooperationen, erfolgreich genutzt. Dies gilt besonders für die Bereiche Immunmarkierung an Gewebeschnitten, Bildanalyse, Quantifizierung von Zell- und Gewebestrukturen, und Elektronenmikroskopie. Außerdem werden in Zusammenarbeit mit Klinikern an Leichen neue Behandlungsverfahren erprobt und analysiert, um die spätere Therapie von Patienten noch sicherer zu machen.

Lehre

In der Lehre steht die Ausbildung angehender Ärztinnen und Ärzte im Mittelpunkt. In Vorlesungen, Seminaren und Kursen wird das wichtige und umfangreiche Gebiet der Humananatomie zusammen mit den Studierenden erarbeitet. Dabei werden die in den Vorlesungen vermittelten Kenntnisse zeitnah in Kursen begreifbar gemacht, um anschließend in Seminaren vertieft und hinterfragt zu werden.

Zusammen mit Kollegen aus der Klinik überprüfen Lernende und Lehrende in gemeinsamen Veranstaltungen kontinuierlich die klinische Relevanz des Erarbeiteten und stellen es in einen dem klinischen Alltag entsprechenden Zusammenhang. Der Lernfortschritt der Studierenden wird ständig durch kurze mündliche Testate sichergestellt, um auf ein kontinuierliches Lernverhalten hinzuwirken und bei Schwierigkeiten schnell helfen zu können. Schulung in Didaktik, Einsatz moderner Medien und Evaluation tragen dazu bei, einen interessanten, relevanten und effektiven Unterricht anzubieten.

Der im Präparierkurs notwendige Umgang mit Leichen ist für viele Studierende die erste Begegnung mit dem Tod. Die Fähigkeit mit dieser schwierigen Situation adäquat umzugehen, wird durch vielfältige Veranstaltungen unseres Instituts gezielt gefördert (z.B. Ethik-Seminare und Gedenkfeiern).

Die Qualität des Unterrichts zeigt sich neben exzellenten Prüfungsleistungen der Studierenden der Medizin auch dadurch, dass andere Studiengänge (z. B. Medizinische Informatik, Medizintechnik, Molekulare Biotechnologie, Fernuniversität Hagen), Kliniken (z.B. für Chirurgie, Orthopädie, Radiologie), Schulen (z. B. für Krankenpflege, medizinisch-technische Assistenten, Physiotherapie) und Firmen (z. B. Fa. Ethicon, Fa. Dräger, Fa. Schütt & Grundei) in großem Umfang vom Institut für Anatomie Lehre einfordern. Daneben legt das Institut für Anatomie auf die Weiterbildung schon in der Klinik tätiger Ärzte großen Wert.

Herausgebertätigkeit

Prof. Kühnel ist Herausgeber der

1. Verhandlungen der Anatomischen Gesellschaft • 97 Versammlung in Halle (Saale) vom 22. bis 25. März 2002, Urban & Fischer, München Jena, Ann Anat (Suppl) 184: 1-353 • 98. Versammlung in Dresden vom 28. bis 31. März 2003, Urban & Fischer, München Jena, Ann Anat (Suppl) 185: 1-405
2. Zeitschrift “Annals of Anatomy” (Anatomischer Anzeiger) • Band 184, 604 Seiten, Urban & Fischer, Jena, 2002 • Band 185, 604 Seiten, Urban & Fischer, Jena 2003

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

Prof. Westermann ist Studiendekan der Medizinischen Fakultät
Prof. Kühnel ist
• Senatsbeauftragter für den Forschungsbericht • Senatsbeauftragter für die Kunst im öffentlichen Raum • Hochschulbeauftragter für die Ärztliche Vorprüfung (Physikum) in Lübeck • Vorsitzender der Medizinischen Gesellschaft zu Lübeck • Schriftführer der Anatomischen Gesellschaft • von der Medizinischen Universität Timisoara, Rumänien, der Ehrendoktor (Dr. h. c.) verliehen worden.

Forschungsschwerpunkte

Einfluss des Zytokin-Mikromilieus auf die Lokalisation von Effektor-T-Lymphozyten in vivo

Effektor-T-Lymphozyten, die in peripheren Lymphknoten entstehen, verlassen ihn und wandern über das Blut gleichmäßig in lymphatische und nicht-lymphatische Organe ein. Sie überleben und proliferieren jedoch vorwiegend in solchen Lymphknoten, in denen sie ursprünglich aktiviert wurden, und in Geweben, die von diesen Lymphknoten drainiert werden. Dies führt zu einer selektiven Akkumulation von Effektor-T-Lymphozyten und scheint vom lokalen Zytokin-Milieu gesteuert zu werden. Im beantragten Projekt wird deshalb im Maus-Modell das lokale Zytokin-Milieu in den verschiedenen Kompartimenten lymphatischer und nicht-lymphatischer Organe analysiert und untersucht, auf welche Weise es das Überleben und die Proliferation von Effektor-T-Lymphozyten verschiedener Herkunft reguliert. Ferner wird analysiert, welche Veränderungen im lokalen Zytokin-Milieu durch Entzündungen bewirkt werden, und ob diese Veränderungen die Akkumulation von Effektor-T-Lymphozyten beeinflussen. Dies wird am Beispiel der Infektion mit Leishmania major untersucht, da in diesem Modell resistente und empfängliche Mäusestämme ein unterschiedliches Zytokin-Milieu im drainierenden Lymphknoten aufweisen. Diese Daten bilden die Grundlage dafür, gezielt die Lokalisation von Effektor-T-Lymphozyten zu verändern und damit möglicherweise Krankheitsverläufe positiv beeinflussen zu können.

Bearbeiter:	Dr. M. Blessenohl, Dr. K. Kalies, Dr. A. Klinger, Dipl. Biol. K. Nohroudi, Dr. U. Speck, Prof. Dr. J. Westermann
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	E. Behrens, L. Gutjahr, P. Lau, M.L. Leppin, K. von Lingelsheim
Doktoranden:	M. Deierling, C. Klaperski
Kooperation:	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Dr. U. Bode, Funktionelle und Angewandte Anatomie, MHH, Hannover
Förderung:	SFB 367, Projekt A12; DFG Normalverfahren, VW-Stiftung, German-Israel Foundation

Zytokinmilieu in den Darm-assoziierten lymphatischen Geweben

In diesem Projekt werden Techniken aufgebaut und eingesetzt, mit denen eine Bestimmung des Zytokinmilieus in einzelnen Kompartimenten der Darm-assoziierten lymphatischen Gewebe möglich ist. Durch Laser-Mikrodissektion werden aus Gewebsschnitten winzige Proben gewonnen, in denen durch realtime RT-PCR Zytokin-mRNA quantifiziert wird. Im Tiermodell sollen verschiedene Kompartimente (z.B. Epithel, Dome-Areal, Follikel) verglichen werden, und es sollen Veränderungen während der Induktion einer Immunantwort verfolgt werden. Das Projekt läuft seit 7/2003 für 2 Jahre und soll zu einer Förderung durch die DFG führen.

Bearbeiter: D. Hameier, Prof. Dr. A. Gebert, Arbeitsgruppe Kalies/Westermann
Nichtwiss. Mitarbeiter: D. Stöckmann, H. Manfeldt, C. Örün
Förderung: Universität Lübeck, Schwerpunkt Infektabwehr

Innervationsstörungen des Gastrointestinaltraktes

Fehlbildungen bzw. sekündäre Schädigungen des enterischen Nervensystems (ENS) und der intestinalen Schrittmacherzellen (interstitielle Cajal-Zellen, ICZ) werden als wesentliche Ursachen chronischer Passagestörungen des Gastrointestinaltraktes (GIT) diskutiert. Durch enzym- und immunhistochemische sowie elektronenmikroskopische Methoden wird eine qualitative und quantitative Darstellung beider Zellpopulationen (ENS und ICZ) in verschiedenen Abschnitten des GIT vorgenommen, die eine reliable histopathologische Diagnostik an Operationsresektaten bzw. Biopsien erlaubt. Das diagnostische Spektrum umfasst Aganglionosen, Hypoganglionosen, intestinale neuronale Dysplasien sowie die Abgrenzung von degenerativen und entzündlichen Prozessen. Die morphologischen und morphometrischen Befunde liefern entscheidende Hinweise zur Ätiologie gastrointestinaler Motilitätsstörungen und Hilfestellungen zur Optimierung der Therapieverfahren. Darüber hinaus bieten Kontraktilitätsuntersuchungen isolierter Darmmuskulatur die Möglichkeit, die veränderten Peristaltikmuster unter standardisierten in-vitro Bedingungen zu charakterisieren und Defizite der ENS-Neurotransmitter-Systeme zu analysieren. In Entwicklung befindliche Pharmaka (Prokinetica, Probiotika) lassen sich auf ihre Wirksamkeit exakt überprüfen und eröffnen damit die Option auf ihre klinische Erprobung.

Bearbeiter: PD Dr. T. Wedel, Dr. S. Söllner, Dr. K. Tafazzoli
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: K. Budler, G. Knebel, H. Strauchmann
Doktoranden: H. von Koschitzky, S. Schrader, K. Soost
Kooperation: Dr. U. Roblick, PD Dr. T. Schiedeck, Prof. Dr. H.P. Bruch, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck, PD Dr. A. Herold, Enddarmzentrum Mannheim, Prof. Dr. H.J. Krammer, II. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Mannheim
Förderung: Universität Lübeck, DFG

Der Beitrag von Blutplättchen zur unspezifischen antimikrobiellen Abwehr

Plättchen können durch Freisetzung von mikrobioziden Peptiden sowie durch Generation von Sauerstoffradikalen Bakterien und Parasiten schädigen bzw. abtöten. Diese Abwehrleistungen sind offensichtlich von einer engen Bindung der Zielorganismen an die Plättchenmembran gebunden. Wir untersuchen die Freisetzung von Radikalen in verschiedenen Stimulierungsmodellen sowie die an der Bindung der Mikroorganismen beteiligten Plättchen-Rezeptoren bzw. Plasmaproteine. Wir können lokale Änderungen des Membranskelettes im Blutplättchen finden und arbeiten derzeit am Nachweis einer lokal begrenzten Radikalfreisetzung im Bereich von "ruffled membranes". Die Plättchen-vermittelten Abwehrleistungen dürften einen wichtigen Beitrag zur Verhinderung von Wundinfektionen leisten, die bekanntlich nach Bagatellverletzungen nur sehr selten auftreten.

Bearbeiter:	PD Dr. M. Klinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	T. Asmus, J. Endler
Doktoranden:	T. Ulbricht, C. Wobker, M. Daldrup
Kooperation:	Dr. J. Gieffers, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, UKSH, Campus Lübeck
Förderung:	Universität Lübeck, Schwerpunkt, GRK 288

Einzelprojekte

Antigenverarbeitung durch Enterozyten

Verschiedene Befunde weisen darauf hin, dass die Epithelzellen der Darmwand an der Ausbildung von Immunantworten, aber auch von Immuntoleranz, aktiv beteiligt sind, indem sie antigenes Material verarbeiten und immunkompetenten Zellen präsentieren. Im Projekt werden durch Kryo-Elektronenmikroskopie die beteiligten Moleküle ultrastrukturell lokalisiert und der Transportweg von Tracermolekülen (z.B. Ovalbumin) verfolgt.

Bearbeiter:	Dr. J. Büning, Prof. Dr. A. Gebert
Nichtwiss. Mitarbeiter:	D.Stöckmann, H. Manfeldt, C. Örün
Kooperation:	Medizinische Klinik I, UKSH, Campus Lübeck, Forschungsinstitut Borstel, Zentrum für Ultrastrukturforschung, Universität Münster
Förderung:	Fa. Boehringer-Ingelheim über PD Dr. D. Ludwig, Medizinische Klinik I

Fluoreszenz-Mehrfachmarkierungstechniken in der Konfokalmikroskopie

Ziel des Projektes ist es, für die konfokale Laser-Scanningmikroskopie und die Laser-Mikrodissektion neue immunhistochemische Markierungstechniken zu entwickeln, mit denen mehrere Antigene gleichzeitig bei möglichst kurzen

Inkubationszeiten nachgewiesen werden können. Hierzu wird die immunologische Direktkonjugation von Antikörpern eingesetzt sowie die spektrale Entmischung von Fluoreszenz-Emissionen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Gebert, PD Dr. M. Klinger
Nichtwiss. Mitarbeiter: D. Stöckmann, H. Manfeldt, C. Örün
Doktoranden: C. Neubauer, S. Saymé
Kooperation: Schwerpunktprojekt und Graduiertenkolleg, Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH
Förderung: DFG (Ge 647/3-1)

Differenzierung von Epithelzelltypen im Darm

Die verschiedenen Typen von Epithelzellen im Darm gehen aus gemeinsamen Vorläuferzellen in den Krypten hervor. Im Projekt werden durch immun- und lektinhistochemische Markierungen die Differenzierungswege dreidimensional verfolgt, Zelltypen quantifiziert und die Einflüsse, vor allem auf die membranösen (M-) Zellen der Darmassoziierten lymphatischen Gewebe sowie auf die sog. Cup cells und auf Bürstenzellen untersucht.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Gebert
Nichtwiss. Mitarbeiter: D. Stöckmann, H. Manfeldt, C. Örün
Kooperation: Dr. K. Al-Samir, Dr. K.H. Wendlandt, Dr. C. Nicoletti, Norwich, UK
Förderung: DFG (Ge 647/3-1), Schwerpunkt Infektabwehr

Blutpräparate zur Therapie schwerer Augenoberflächenerkrankungen

Autologes Spenderserum stellt eine Therapieoption für schwere Erkrankungen der Augenoberflächenepithelien dar. Es werden die Konzentration ausgewählter epitheliotropher Faktoren in Serum, Plasma und Thrombozytenlysaten und deren Effekte auf kultivierte humane Keratinozyten anhand der Parameter Proliferation, Migration und Differenzierung untersucht, um damit Voraussetzungen für klinisch kontrollierte Studien zu schaffen.

Bearbeiter: PD Dr. T. Wedel
Doktoranden: S. Harloff, P. Herminghaus
Kooperation: PD Dr. G. Geerling, Klinik für Augenheilkunde, Dr. D. Hartwig, Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: Universität Lübeck

Genetische, molekulare und morphologische Analyse von Basalmembranen und Basalmembranverankerungen

Die gestörte Interaktion von mikrofibrillären Proteinen und Basalmembranproteinen ist möglicherweise für ein breites Spektrum kardiovaskulärer Komplikationen verantwortlich. Mit Hilfe von Perlecan Knockout-Mäusen wird die molekulare Beziehung zwischen Perlecan und Fibrillinen sowie die daraus resultierenden morphologischen Veränderungen untersucht.

Bearbeiter: PD Dr. T. Wedel
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: G. Knebel, H. Steenbock
Kooperation: PD Dr. D. Reinhardt, Institut für Medizinische Molekularbiologie
Förderung: DFG

Einfluss parenteraler Fettlösungen auf die Entwicklung einer Leberfibrose am Kaninchenmodell

Parenterale Langzeiternährung führt bei Kindern häufig zu irreversiblen Leberschäden. Am Kaninchenmodell wird der Einfluss verschiedener parenteral verabreichter Fettemulsionen auf Art und Ausmaß der Leberzellschädigungen sowie die Entwicklung einer Leberfibrose untersucht.

Bearbeiter: PD Dr. T. Wedel
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: G. Knebel, K. Budler
Kooperation: Dr. M. Kohl, Dr. M. Bendiks, Dr. A. Entenmann, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, PD Dr. I. Bos, Institut für Pathologie, UKSH, Campus Lübeck

Charakterisierung des intrazellulären Wachstums von Mikroorganismen

Granulozyten und Monozyten sind nicht nur körpereigene Abwehrzellen, sondern dienen verschiedenen Erregern auch als Wirtszellen zur Vermehrung. Wir untersuchen ultrastrukturelle Aspekte von Zellinvasion und intrazellulärer Entwicklung am Beispiel von Chlamydien und Bartonellen.

Bearbeiter: PD Dr. M. Klinger
Nichtwiss. Mitarbeiterin: J. Endler
Kooperation: Dr. J. Gieffers, Dr. J. Rupp, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, UKSH, Campus Lübeck

Subzelluläre Lokalisation von Proliferation und Assemblierung von HAV-Partikeln

HAV-Proteine werden in Wirtszellen an ER-assoziierten Strukturen synthetisiert, der Ort der Assemblierung der Partikel ist noch unbekannt. Vermittels konfokaler Mikroskopie wollen wir versuchen, diese beiden Prozesse der Virusvermehrung topologisch zu charakterisieren.

Bearbeiter:	PD Dr. M. Klinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	J. Endler, T. Asmus
Kooperation:	Prof. Dr. V. Gauss-Müller, Institut für Medizinische Molekularbiologie

Human Neuroscanning Project

Ziel des Projektes ist die Entwicklung eines zellulären Strukturmodells des menschlichen Gehirns. In diesem Basismodell sollen sämtliche Positionen und morphometrische Parameter - neben weiteren Modalitäten - von Zellen eines menschlichen Gehirns enthalten sein. Im kommenden Forschungsjahr wird das Zellerkennungsmodul auf Linux-Systeme portiert.

Bearbeiter:	PD Dr. O. Schmitt, Dr. R. Eggers
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	P. Lau, E. Mecke, U. Almert
Doktoranden:	S. Bock, S. Preuße
Kooperation:	PD Dr. J. Modersitzki, Prof. Dr. A. Fischer, Institut für Mathematik, Dipl.-Inf. R. Hagenau, Dipl.-Ing. G. Lustig, Institut für Technische Informatik, Prof. Dr. E. Reusche, Institut für Pathologie

Medienarchiv Entwicklung

Das gesamte Dia-Archiv des Instituts für Anatomie ist digitalisiert worden. Die Daten wurden in das Medienarchiv (MONTANA) übertragen. Das digitale Lehrmaterial lässt sich nun leichter und vielfältiger für Unterrichtsveranstaltungen zusammenstellen. Die ca. 50.000 Objekte können mit der speziell hierfür entwickelten virtuellen Diaschiene (VDS) wie in einem Diaschrank gesichtet werden und zu entsprechenden virtuellen Diaschienen zusammengestellt werden.

Bearbeiter:	PD Dr. O. Schmitt
Doktoranden:	B. Hammerschmidt, M. Wronna, M. Kreutzberger
Kooperation:	Prof. Dr. V. Linnemann, Institut für Informationssysteme, Dr. B. Janfeld, Dr. phil. H. Kritzenberger, Dipl.-Phys. J. Milde, Institut für Multimediale und Interaktive Systeme

Frontales Augenfeld Projekt

In diesem Projekt wird in der menschlichen Area 6 das frontale Augenfeld (FEF) gesucht und charakterisiert. Aufgrund neuerer fMRI-Untersuchungen konnte das menschliche FEF, welches die Augenwillkürmotorik steuert, im Bereich des Sulcus precentralis auf der Höhe des Sulcus frontalis superior grob lokalisiert werden. Ob sich das FEF zytoarchitektonisch, myeloarchitektonisch oder mittels anderer Darstellungen innerhalb der Area 6 abgrenzen lässt, ist Gegenstand der Untersuchungen.

Bearbeiter:	PD Dr. O. Schmitt
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	P. Lau, U. Almert, E. Mecke
Doktoranden:	L. Hömke, M. Böhme, S. Bock
Kooperation:	Prof. Dr. D. Kömpf, Prof. Dr. W. Heide, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. Lutz Dümbgen, Institut für Mathematik

Neurotoxische Wirksamkeit endogener, bei Patienten mit Morbus Parkinson nachgewiesener Dopamin-Derivate

In Kooperation mit der Klinik für Neurologie und des Instituts für Pharmakologie werden die Wirkungen der Dopamin Derivate 2-MDTIQ, 1,2-DDTIQ und 6-OHDA im Tierversuch untersucht. Die Derivate werden in das mediale Vorderhirnbündel von weiblichen Wistar-Ratten stereotaktisch injiziert und anschließend mit diversen Techniken die räumliche Verteilung, zeitliche Dynamik und spezifische Enzymaktivität der Tyrosinhydroxylase in dopaminergen Neuronen der Substantia nigra erfasst.

Bearbeiter:	PD Dr. O. Schmitt
Doktoranden:	K. Mende, J. Buermann
Kooperation:	Dr. J. Scholz, Prof. Dr. A. Moser, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck

Zur Funktion der Aortenwurzel

Die Aortenwurzel besitzt kontraktile Elemente, die ihre Funktion beeinflussen können. Frisch gewonnene Aortenwurzeln von Schweinen wurden licht- und elektronenmikroskopisch sowie immunhistochemisch aufgearbeitet, um Menge und Anordnung der kontraktilen Elemente zu analysieren. In einem speziell entwickelten Aortenklappenfeststand wurden außerdem dynamische, geometrische und funktionelle Änderungen der Aortenwurzel unter dem Einfluss verschiedener vasoaktiver Substanzen untersucht.

Bearbeiter:	Prof. Dr. W. Kühnel
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	K. Budler, H. Strauchmann, G. Knebel

Kooperation: Dr. M. Misfeld, Prof. Dr. H.H. Sievers, Klinik für Herzchirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

01. Bartels C, Erasmi A, Sayk F, Eggers R, Dendorfer A, Feyerabend T, Eichler W, Sievers HH (2003) Prophylactic gamma radiation of unaffected vein grafts failed to prevent vein graft disease in a chronic hypercholesterolemic porcine model. Eur J Cardiothorac Surg 24: 92-97
02. Beneduce F, Kusov Y, Klinger M, Gauss-Müller V, Morace G (2002) Chimeric hepatitis A virus particles presenting a foreign epitope (HIV gp41) at their surface. Antiviral Res 55: 369-377
03. Bode U, Sahle A, Sparmann G, Weidner F, Westermann J (2002) The fate of effector T cells in vivo is determined during activation and differs for CD4(+) and CD8 (+) cells. J Immunol 169: 6085-6091
04. Boyen GBT von, Krammer HJ, Dembowski C, Ehrenreich H, Wedel T (2002) Abnormalities of the enteric nervous system in heterozygous endothelin B-receptor deficient (spotting lethal) rats resembling intestinal neuronal dysplasia. GUT 51: 414-419
05. Dendorfer A, Folkers V, Klinger M, Wolfrum S, Dominiak P (2003) Inhibition of kinin breakdown prolongs retention and action of bradykinin in a myocardial B2 receptor compartment. Br J Pharmacol 138: 310-316
06. Dolapchieva S, Eggers R, Kühnel W (2002) Expression of neural cell adhesion molecule (NCAM) in the peripheral nerve fibers demonstrated by postembedding immunogold method on ultrathin sections. Ann Anat 184: 137-140
07. Eggers R, Rau GA, Dombrowsky H, Gebert A, Thole HH, von der Hardt H, Freihorst J, Bernhard W (2003) Phosphatidylcholine metabolism of rat trachea in relation to lung parenchyma and surfactant. J Appl Physiol 95: 1145-1152
08. Ehlers EM, Kühnel W, Wiedemann GJ (2002) Hypertermia and mafosfamide in a human-derived malignant pleural mesothelioma cell line. J Cancer Res Clin Oncol 128: 65-72
09. Ehlers EM, Bakhshandeh A, Wiedemann GJ, Kühnel W (2002) Invasiveness of human pleural mesothelioma cells is influenced in vitro by the three-dimensional structure of the ECM and its composition. Ann Anat 184: 417-424
10. Fedrowitz M, Westermann J, Loscher W (2002) Magnetic field exposure increases cell proliferation but does not affect melatonin levels in the mammary gland of female Sprague Dawley rats. Cancer Res 62: 1356-1363

11. Gebert A, Al-Samir K, Westermann J (2002) Wie kann die Effizienz der Examensvorbereitung im Medizinstudium verbessert werden? Analyse eines Anatomie- Repetitoriums über drei Jahre. Med Ausbild 19: 35-37
12. Hakim S, Kossmehll H, Lauer I, Nadrowitz R, Wedel T, Sieg P (2002) The role of myoepithelial cells in the short-term radiogenic impairment of salivary glands. An immunohistochemical, ultrastructural and scintigraphic study. Anti Cancer Res 22: 4121-4128
13. Hammerschmidt BC, Linnemann V, Schmitt O (2003) Using a Virtual Media Magazine to improve media extensive lectures. In: ED MEDIA 2003, World Conference on Educational Multimedia, Hypermedia & Telecommunications, June 23-28, Honolulu, Hawaii, USA, pp 1015-1018
14. Holland-Cunz S, Krammer HJ, Süss A, Tafazzoli K, Wedel T (2003) Molecular genetics of colorectal motility disorders. Eur J Pediatr Surg 13: 146-151
15. Jabs WJ, Logering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klinger MH, Fricke L, Steinhoff J (2003) The kidney as a second site of C-reactive protein formation in vivo. Eur J Immunol 33: 152-161
16. Janetzko K, Klinger M, Mayaudon V, Lin L, Eichler H, Klüter H (2002) Storage characteristics of split double-dose platelet concentrates derived from apheresis and treated with amotosalen hydrochloride and UVA light for pathogen inactivation. Infus Ther Transfus Med 29: 193-198
17. Kienast A, Menz DH, Dresp J, Klinger M, Bunse A, Ohgke H, Solbach W, Laqua H, Kämmerer R, Hoerauf H (2003) Effekt einer neuen Oberflächenbehandlung von Intraokularlinsen aus Silikon durch ein Fluoralkylsilan auf das Adhärenzverhalten Endophthalmitis-relevanter Bakterien in vitro. Ophthalmologe 100: 825-831
18. Klinger MHF, Jelkmann W (2002) The role of blood platelets in infection and inflammation. J Interf Cytok Res 22: 913-922
19. Klinger MHF, Ulbricht T (2003) Participation of human blood platelets in antimicrobial host defense. Transf Med Hemother 30: 57-62
20. Kolts I, Busch LC, Tomusk H, Raudheiding A, Eller A, Merila M, Russlies M, Pääsuke M, Leibecke T, Kühnel W (2002) Macroscopical anatomy of the so-called “rotator interval”. A cadaver study on 19 shoulder joints. Ann Anat 184: 9-14
21. Krammer HJ, Süss A, Singer MV, Wedel T (2002) Neurogastroenterology - From the Basics to the Clinics. Rum J Gastroenterology 11: 313-319
22. Kreft B, Jabs WJ, Laskay T, Klinger M, Solbach W, Kumar S, van Zandbergen G (2002) Polarized expression of Tamm-Horsfall protein by renal tubular epithelial cells activates human granulocytes. Infect immun 70: 2650-2656
23. Kühl AA, Loddenkemper C, Westermann J, Hoffmann JC (2002) Role of gamma delta T cells in inflammatory disease. Pathobiology 70: 150-155
24. Kühnel W, Amon H (2002) Dem Gedenken an Gerhard Petry. Ann Anat 184: 405-409
25. Kühnel W (2003) In Memoriam des Anatomen Herbert W. Haug (1920-2002). Ann Anat 185: 293-295
26. Kühnel W (2003) Zum Gedenken an Frau Professor Galina Satjukowa. Ann Anat 185: 297-298

27. Kühnel W (2003) Editorial: Sonntagsvorlesungen. Focus MUL 20: 168-169
28. Kusov Y, Shatirishvili G, Klinger M, Gauss-Müller V (2002) A vaccinia virus MVA-T7-mediated recovery of infectious hepatitis A virus from full-size cDNA or from two cDNAs, both by themselves unable to complete the virus life cycle. Virus Res 89: 75-88
29. Lorentz A, Schuppan D, Gebert A, Manns MP, Bischoff SC (2002) Regulatory effects of stem cell factor and interleukin-4 on adhesion of human mast cells to extracellular matrix proteins. Blood 99: 966-972
30. Metzen E, Berchner-Pfannschmidt U, Stengel P, Marxsen JH, Stolze I, Klinger M, Huang WQ, Wotzlaw C, Hellwig-Burgel T, Jelkmann W, Acker H, Fandrey J (2003) Intracellular localisation of human HIF-1alpha hydroxylases: implications for oxygen sensing. J Cell Sci 116: 1319-1326
31. Milicevic NM, Milicevic Z, Westermann J (2002) Lymphocyte functionassociated antigen -1 and intracellular molecule -1 expression on B-cell subsets and the effects of splenectomy-experimental studies. Leukemia and Lymphoma 43: 2071-2074
32. Noah EM, Winkel R, Schramm U, Kühnel W (2002) Impact of innervation and exercise on muscle regeneration in neovascularized muscle grafts in rats. Ann Anat 184: 189-197
33. Pakura M, Schmitt O, Aach T (2002) Segmentation and analysis of nerve fibers in histologic section of the human cerebral cortex. IEEE Southwest Symposium on Image Analysis and Interpretation, April 7-9, Santa Fe, New Mexico, SSIAI 2002: 62-66
34. Ramirez C, Gebert A (2003) Vimentin-positive cells in the epithelium of rabbit ileal villi represent cup cells but not M-cells. J Histochem Cytochem 51: 1533-1544
35. Ressel A, Schmitt O, Weiss C, Feyerabend T (2002) Therapeutic outcome and side effects after radiotherapy, chemotherapy and/or hyperthermia in head and neck tumor xenografts. Eur J Cancer 38: 594-601
36. Roudenok V, Kühnel W, Antipova VA, Neviglas EG (2002) Distribution of the neurotransmitters in the ganglion mesentericum superius of the man. Morphological Newsletter 1-2: 37-39
37. Schmitt O, Schubert C, Feyerabend T, Hellwig-Bürgel T, Weiss C, Kühnel W (2002) Preferential topography of proteins regulating vascularization and apoptosis in a MX1 xenotransplant after treatment with hypoxia, hyperthermia, ifosmamide, and irradiation. Am J Clin Oncol (CTT) 25: 325-336
38. Schmitt O, Schubert C, Feyerabend T, Hellwig-Bürgel T, Weiss C, Kühnel W (2002) Vascularisation and apoptosis regulating proteins show a preferential topography of expression in a MX-1 xenotransplanted tumor model after hypoxia and combinations of treatment and X-irradiation. Am J Clin Oncol 25: 325-336
39. Schmitt O, Böhme M (2002) A robust transcortical profile scanner for generating 2D-traverses in histological sections of rich curved cortical courses. NeuroImage 16: 1103-1119
40. Schmitt O, Bohme M (2002) A robust transcortical profile scanner for generating 2-d traverses in histological sections of richly curved cortical

courses. Neuroimage 16: 1103-1119
41. Schmitt O, Hömke L, Dümbgen L (2003) Detection of cortical transition regions utilizing statistical analyses of excess masses. NeuroImage 19: 42-63
42. Schmitt O, Mecke E, Lau P, Almert U, Bock S, Böhme M, Pakura M, Aach T, Hömke L, Reusche E, Heide W, Kömpf D, Dümbgen L (2002) Parameterkarten neuronaler Faserprozesse im menschlichen Cortex cerebri. Focus MUL 19: 74-81
43. Wedel T, Spiegler J, Soellner S, Roblick UJ, Schiedeck TH, Bruch HP, Krammer HJ (2002) Enteric nerves and interstitial cells of Cajal are altered in patients with slow-transit constipation and megacolon. Gastroenterology 123: 1459-1467
44. Wedel T, Roblick UJ, Ott V, Eggers R, Schiedeck THK**,** Krammer HJ, Bruch HP (2002) Oligoneuronal hypoganglionosis in patients with idiopathic slow transit constipation. Dis Colon Rectum 45: 54-62
45. Wedel T, Tafazzoli K, Söllner S, Krammer HJ, Holschneider AM (2003) Mitochondrial myopathy (complex I deficiency) associated with chronic intestinal pseudoobstruction. Eur J Pediatr Surg 13: 201-205
46. Westermann J, Söllner S, Ehlers EM, Nohroudi K, Blessenohl M, Kalies K (2003) Analyzing the migration of labeled T cells in vivo: An essential approach with challenging features. Lab Invest 83: 459-469
47. Wulf J, Vitt KD, Erben CM, Bill JS, Busch LC (2003) Medical biomodelling in surgical applications: results of a multicentric European validation of 466 cases. Stud Health Technol Inform 94: 404 - 406
48. Wulf J, Busch LC, Wedel T (2003) Anatomie der Leber - vom Orakel zum dreidimensionalen Modell. Focus MUL 20: 237-240

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Großherr M, Klapproth P, Eggers R, Noel R, Sievers HH, Schmucker P, Guldner NW (2003) In: Guldner NW, Klapproth P, Jarvis JC (eds) Cardiac Bioassist. Morphometry on skeletal muscle fibres and nerve axons after chronic electrical stimulation in dynamically trained skeletal muscle ventricles. Shaker: Aachen, pp 351-358
02. Klinger MHF (2002) Inflammation. In: Michelson A (ed) Platelets. Academic Press: New York, pp 457-465
03. Kühnel W (2002) Taschenatlas der Zytologie, Histologie und mikroskopischen Anatomie, 11. komplett überarbeitete und ergänzte Auflage, 745 meist farbige Abbildungen, 535 Seiten. Thieme: Stuttgart New York
04. Kühnel W (2003) Pocket Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy, 2. portugiesische Auflage, Artmed, Porto Alegre, Brasilien; 3. französische Auflage, Flammarion, Paris; 2. griechische Auflage, Parissianos, Athen; 4. englische Auflage, Thieme: Stuttgart New York
05. Fritsch H, Kühnel W (2002) Taschenatlas der Anatomie. Innere Organe. 7., vollständig überarbeitete Auflage, 419 Seiten, Thieme: Stuttgart New York;

4. holländische Auflage, HB Uitgevers Baarn; 3. italienische Auflage, Ambrosiana, Mailand; 2. griechische Auflage Litsas, Athen; 5. japanische Auflage, Bunkodo, Tokyo; 3. spanische Auflage, Omega, Barcelona, 3. französische Auflage, Flammarion, Paris; 2. kroatische Auflage, Mediciuska naklada, Zagreb

06. Wedel T, Krammer HJ (2002) Kolorektale Innervationsstörungen. In: Buchmann P (ed) Lehrbuch der Proktologie, 4. Auflage. Huber: Bern Göttingen Toronto Seattle, pp 180-189

Im Berichtszeitraum
33 Referate bzw. Vorträge, 38 Kurzmitteilungen bzw. Abstracts, 18 Poster

3.02 Institut für Arbeitsmedizin

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Richard Kessel

Das Institut für Arbeitsmedizin hat keinen Forschungsbericht abgegeben.

3.03 Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Peter Dominiak

Oberarzt:

Iven, Heiko, Prof. Dr. med.

Oberassistent:

Dendorfer, Andreas, PD Dr. med.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Häuser, Walter, Dr. rer. nat.
Heidbreder,Marc, Dr. med.
Jöhren, Olaf, Dr. rer. nat.
Kotalczyk, Adam, Apotheker, Doktorand
Pentz, Richard, Dr. rer. nat.
Qadri, Fatimunnisa, Dr. sc. hum.
Raasch, Walter, Dr. rer. nat.
Richardt, Doreen, AiP
Siegers, Claus-Peter, Prof. Dr.med.
Thornagel, Alexandra, Apothekerin – Doktorandin
Wasilewski, Nina, Apothekerin - Doktorandin

Gesamtdarstellung – Leistungsbericht

Arzneimittel-Analytik im Rahmen der Patientenversorgung

Im Berichtszeitraum wurden pro Jahr Arzneimittelkonzentrationen in ca. 10.000 eingesandten Patientenproben bestimmt. Der Rückgang der Bestimmungen ist zum überwiegenden Teil auf den Wegfall der Ermächtigung für den ambulanten Bereich zurückzuführen. Seit dem 1. Juli 2003 wird die Routineanalytik auf Arzneimittelkonzentrationen im Zentrallabor unter Betreuung durch einen Pharmakologen durchgeführt. Die Bestimmung der Thiopurin S-Methyltransferase (TPMT) und der 6-Thioguaninkonzentration hat zunehmende Bedeutung.

In 470 Patientenproben (2002) wurden Sonderbestimmungen auf spezielle Arzneimittel mit chromatographischen Methoden durchgeführt. Die toxikologische Analytik umfasste 560 Bestimmungen (2002).

Forschung

Das Institut beschäftigte sich im Berichtszeitraum mit der zentralen und peripheren Regulation und Expression vasoaktiver Peptide in der Grundlagen- und angewandten Forschung bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Dabei standen Interaktionen zwischen peptidergen Systemen und dem sympathischen System im Vordergrund, sowie geschlechtsspezifische Regulationen der relativ neu entdeckten Orexine. Ein weiterer Schwerpunkt hatte die Organprotektion und die ihr zugrunde liegenden Mechanismen zum Inhalt. Organprotektion und pharmakotherapeutische Intervention auf den Peptidstoffwechsel oder entsprechende Peptidrezeptoren sind nicht nur von experimentellem Interesse sondern spielen eine entscheidende Rolle bei der Behandlung von Patienten mit Hypertonie, Diabetes mellitus, Obesitas, Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit. Dementsprechend eng war auch die Kooperation mit angrenzenden Fächern wie der Endokrinologie, der Kardiologie, der Neurologie und der Physiologie. Das Institut ist daher in den Schwerpunkt der Medizinischen Fakultät „Gehirn, Hormone und Verhalten" eingebunden und erhält durch die Schwerpunkt- und Einzelförderung der Fakultät auch finanzielle Unterstützung. Eine weitere Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit dem Einfluss der Thiopurin S-Methyltransferase auf den Stoffwechsel von Thiopurinen bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen, multipler Sklerose und bei Kindern, die wegen einer Leukämie mit Mercaptopurin nachbehandelt werden. Letztere Studie wurde durch die José Carreras Leukämie Stiftung unterstützt. Die toxikologische Arbeitsgruppe untersuchte das aktuelle Thema der Acrylamidbildung in Kombination mit anderen Lebensmitteln sowie Phytoöstrogene bei der Behandlung von Brustkrebs. Ein weiteres Thema hatte die Risikobewertung von Phytopharmaka zum Inhalt.

Kongresse • Tagungen • Symposien

• Jahreskongress 2002 der Apothekerkammer Schleswig-Holstein, Damp, 9. -10. 11. 2002. Thema: Ein Leben mit Rheuma
• Jahreskongress 2003 der Apothekerkammer Schleswig-Holstein, Timmendorf, 12. -13. 04.2003. Thema: Adipositas

Lehre

Die Lehre stand unter dem Einfluss der Einführung und Umsetzung der neuen Ärzteapprobationsordnung. Seit dem Wintersemester 2003/2004 entsprechen alle Unterrichtsveranstaltungen den Vorgaben der neuen ÄAppO. Die Leistungsnachweise, die die Studierenden der Humanmedizin erbringen müssen, sind "Pharmakologie, Toxikologie" (nach alter ÄAppO „Kursus der allgemeinen und systematischen Pharmakologie und Toxikologie") und „Klinische Pharmakologie, Pharmakotherapie" (nach alter ÄAppO „Kursus der Speziellen Pharmakologie").

Das Fach "Pharmakologie, Toxikologie" vermittelt den Studierenden des 1. und 2. klinischen Semesters die Grundlagen der Wirkungen von Arzneimitteln sowie die verschiedenen Teilgebiete der Toxikologie. Der Unterricht erfolgt in Kursen,

d. h. interaktiver Seminarunterricht in kleinen Gruppen und Vorlesungen. Im WS 2003/2004 erfolgte die Umstellung des Unterrichts auf ein Lehrjahr.

Das Fach „Klinische Pharmakologie, Pharmakotherapie" wird seit dem WS 2002/2003 in Form der Arzneitherapeutischen Konferenzen unterrichtet. Es handelt sich dabei um ein kollegiales, interdisziplinäres Fachgespräch zwischen Pharmakologen und Klinikern, bei dem die Pharmakotherapie medizinisch relevanter Krankheitsbilder den Studierenden vermittelt wird. Wie das Fach "Pharmakologie, Toxikologie" so handelt es sich bei den Arzneitherapeutischen Konferenzen ebenfalls um eine 2-semestrige Lehrveranstaltung für die Studierenden des 3. und 4. klinischen Semesters.

Weitere begleitende Unterrichtsveranstaltungen für Studierende der Humanmedizin, die in Kooperation mit der Medizinischen Klinik I stattfinden, sind „Pharmakotherapeutisches Kolloquium (mit Patientenvorstellung)" und „Klinik und Therapie von Arzneimittelnebenwirkungen". Die Sondervorlesung „Ausgewählte Aspekte der experimentellen Pharmakologie" und der Aufbaukurs „Experimentelle Pharmakologie" richten sich ebenfalls an Studierende im klinischen Abschnitt.

Das Institut beteiligt sich ferner an Kooperativstudiengängen mit der Fachhochschule Lübeck (Medizintechnik, Umweltingenieurwesen, Chemieingenieurwesen, Medical Technology) mit mehreren Vorlesungsreihen (Pharmakologie für Studierende an der FHL, Toxikologie für Studierende an der FHL, sowie am Unterricht der MTA- und der Krankenpflegeschulen.

Herausgebertätigkeit

Editorial Board: Journal of Hypertension • The Basic Research in Cardiology • Cardiovasc • Nieren- und Hochdruckkrankheiten
Advisory Editorial Board: Herz und Kreislauf
International Editorial Board: Japanese Journal of Pharmacology • Herz

Preise

PD Dr. Walter Raasch - 2002 . Research Arward für das Projekt "Regulation of sympathetic tone during therapeutic modulation of various vasoactive peptides with M100240", verliehen von der Firma Aventis. • Prof. Dr. med. Peter Dominiak - 2003. Franz-Gross-Wissenschaftspreis 2003, verliehen von der Deutschen Hochdruckliga

Forschungsschwerpunkte

Kardioprotektion durch myokardiale Präkonditionierung und Reperfusionstherapie

Kurzzeitige Phasen der Ischämie aktivieren im Myokard Anpassungsvorgänge, die den Gewebsuntergang bei einem späteren Herzinfarkt vermindern. Diese sogenannte Präkonditionierung des Myokards kann sowohl durch die Hypoxie selbst, wie auch durch zirkulierende Hormone und Neurotransmitter induziert werden. Um solche Mechanismen der Kardioprotektion therapeutisch, z.B. zur Vorbeugung von

Herzinfarkten, nutzbar zu machen, untersuchen wir die Aktivierungswege und die myokardialen Effektormechanismen bei verschiedenen Arten der Präkonditionierung und versuchen, diese pharmakologisch zu imitieren.

In früheren Studien haben wir festgestellt, dass eine kurzzeitige Ischämie eines entfernten Organs (z.B. der Niere) auch Schutzeffekte auf das Myokard überträgt. Wir konnten bereits CGRP und Bradykinin als verantwortliche Transmitter identifizieren. Da die Wirkmechanismen dieser Hormone grundsätzlich Ziel einer kardioprotektiven Pharmakotherapie sein können, haben wir die intrazellulären Transduktions- und Effektormechanismen bei dieser heterotopen Art der Präkonditionierung untersucht und konnten eine differentielle Aktivierung von Proteinkinase C, sowie verschiedener MAP- und Tyrosinkinasen und die Bedeutung von ATP-abhängigen K-Kanälen nachweisen.

An Effektormechanismen der Präkonditionierung kommen grundsätzlich myozytäre und vaskuläre Schutzwirkungen in Frage. An den Myozyten sollten sich diese als Verlängerung der tolerierten Ischämiephasen äußern. Präkonditionierung verbessert aber auch die Perfusionsbedingungen des postischämischen Myokards und vermindert dadurch die Infarktausbreitung in der Reperfusionsphase. Für eine mögliche therapeutische Anwendung ist relevant, in welchem Ausmaß diese Mechanismen die myokardiale Ischämietoleranz verlängern können. Wir haben daher Methoden entwickelt, mit denen die Infarktgröße und die Reperfusionsqualität beurteilt werden können. Durch Anwendung dieser Technik auf verschiedene Ischämiebedingungen kann die protektive Effizienz therapeutischer Interventionen erstmals quantitativ verglichen und hinsichtlich ihres myokardialen oder vaskulären Wirkorts beurteilt werden.

Eine Präkonditionierung des Herzen muss immer vor einer Ischämie erzielt werden, was ihren klinischen Nutzen auf die Prophylaxe beschränkt. Die immer intensiver genutzte Möglichkeit, verschlossene Koronararterien invasiv wiederzuöffnen erlaubt dagegen eine pharmakologische Beeinflussung der Reperfusionsphase, die sehr wirksam eine Ausbreitung der Myokardnekrose in der Reperfusionsphase reduzieren kann. Wir suchen daher nach Therapeutika, welche die Infarktgröße verringern, wenn sie mit der Reperfusion appliziert werden. Günstige Effekte konnten wir für Bradykinin, ACE-Inhibitoren und Statine beobachten. Weitere Ansätze mit entsprechendem Potential zielen auf endothel-unabhängige Vasodilatoren, Antioxidantien, Hemmstoffe der Leukozytenadhäsion und der Apoptose.

Bearbeiter: PD Dr. A. Dendorfer
Nichtwiss.
Mitarbeiter: G. Vierke
Doktorand: A. Thornagel

Die Bedeutung Hypoxie-induzierbarer Faktoren (HIF) für Organprotektion während Hypoxie, Ischämie und anderen intrazellulären Energiemangelzuständen

Die Aufrechterhaltung der Sauerstoffhomöostase in verschiedenen Geweben ist essenziell für das Überleben und die strukturelle Integrität in allen Organismen.

Ein wesentlicher Bestandteil der Anpassung des Organismus auf Gewebshypoxie stellt das System der „Hypoxie-induzierbaren Faktoren" (HIF) dar. Unter seiner regulatorischen Kontrolle stehen gewebeabhängig unter anderem adaptive Prozesse wie die Angiogenese, Beeinflussung des Gefäßtonus, Glykolyse oder die Erythropoiese.

Dieses System setzt sich aus 3 HIF-Proteinen der -Klasse (HIF-1, HIF-2, HIF-3) zusammen, welche mit einem konstitutiv exprimierten -Klasse-Subtyp (HIF-1) dimerisieren und transkriptionell aktiv werden können. Ein Abfall der Sauerstoffsättigung im Gewebe führt zur Hemmung des Abbaus von HIF-1 - und HIF-2 - Proteinen und letztlich, nach erfolgter Dimerisierung, zur Aktivierung HIF - abhängiger Zielgene.

Im Gegensatz zu HIF-1 und HIF-2 ist die Funktion und Regulation von HIF-3 fast völlig unbekannt, jedoch scheint diese Untereinheit grundsätzlich andere Eigenschaften aufzuweisen. Vor kurzem wurde gezeigt, dass eine Splicevariante von HIF-3 die HIF-regulierte Genexpression unterdrücken kann, was wiederum große Bedeutung für Gewebe mit physiologisch niedriger O-Sättigung, wie zum Beispiel das Epithel der Cornea, hat. Wir konnten zeigen, dass nur HIF-3 schon durch „moderate" Hypoxie auf transkriptioneller Ebene rasch induzierbar ist. Es ist anzunehmen, dass HIF-3 ein sehr schell reagierendes, gegenregulatives Element bei der Aktivierung des HIF-Systems repräsentiert.

Bearbeiter: Dr. M. Heidbreder, PD. Dr. A. Dendorfer, Dr. O. Jöhren, Dr. F. Quadri
Nichtwiss. Mitarbeiter: C. Magnussen, C. Eichholz
Doktorand: F. Fröhlich

Einfluss der Thiopurin S-Methyltransferase Aktivität auf den Stoffwechsel von Thiopurinen

Die Untersuchungen zum Thiopurin-Stoffwechsel wurden fortgeführt und erweitert.

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erhalten Azathioprin als Immunsuppressivum. Bei diesen Patienten scheint die immunsuppressive Wirkung mit der Konzentration der 6-Thioguanin-Nukleotide in den Erythrozyten zu korrelieren. Dies wird anhand einer größeren Fallzahl überprüft. Ähnliche Untersuchungen wurden auf Patieten mit multipler Sklerose (MS) ausgedehnt.

Kinder werden nach erfolgreicher Behandlung einer ALL zur Erhaltung der Remission mit 6-Mercaptopurin behandelt. Die Kinder, die eine fehlende TPMT-Aktivität aufweisen und eine Standarddosis 6-Mercaptopurin erhalten, erleiden eine starke Myelosuppression mit potentiell tödlichen Infektionen, während Kinder mit sehr hoher TPMT-Aktivität häufiger ein Rezidiv erleiden. Ob dies durch eine adaptierte 6-Mercaptopurin Dosis vermieden werden kann, ist Ziel laufender Untersuchungen, die durch die Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung unterstützt werden (R01/05).

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Iven

Nichtwiss.
Mitarbeiter: M.-L. Stolte, A. Winter-Keil
Doktorand: A. Kotalczyk
Kooperation: Dr. S. Gutsche, PD Dr. P. Bucsky, Klinik für Pädiatrie, PD Dr. Ludwig, Med. Klinik I, Prof. Dr. Moser, Klinik für Neurologie, UK SH, Campus Lübeck, Dr. M. Schwab, Margarete-Fischer- Bosch, Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart, PD. Dr. Buderus, Zentrum für Kinderheilkunde, Universität Bonn, 32 Klini ken für Pädiatrische Onkologie in Deutschland und der Schweiz

Peptide

Verschiedene Neuropeptide regulieren die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Achse und des autonomen Nervensystems (Sympathikus-Parasympathikus). Speziell hypothalamische Peptide könnten eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer Adipositas-assoziierten Hypertonie, welche oft gemeinsam mit einer Dislipidämie und dem Typ-2 Diabetes auftritt und als metabolischen Syndroms bezeichnet wird, spielen und neue Angriffspunkte für eine Therapie bieten. In einem Schwerpunkt untersuchen wir die 1998 entdeckten Orexine (Hypocretine). Orexin A und Orexin B sind das Produkt des Präpro-orexin Gens, dessen mRNA vor allem in Neuronen des lateralen Hypothalamus exprimiert wird. Orexine regulieren die Energie-Homöostase sowie neuroendokrine Systeme und das autonome Nervensystem (Blutdruck, Herzfrequenz). Neben dem zentralnervösen existiert auch ein peripheres Orexin-System, dessen Rolle allerdings weitgehend unklar ist. Wir konnten zeigen, dass in Ratten Orexin-Rezeptoren in Hypophyse und Nebennieren geschlechts-spezifisch exprimiert werden und dass die Expression durch die Sexualsteroidhormone Testosteron und Estradiol reguliert wird. Weitere Arbeiten beschäftigen sich mit dem Angiotensin-System in der HHN-Achse von hypertensiven Ratten und deren Rolle bei Stress und Hypertonie.

Bearbeiter: Dr. O. Jöhren
Nichtwiss.
Mitarbeitertin: C. Eichholz
Doktoranden: N. Brüggemann, J. Gremmels
Kooperation: Prof. Dr. H. Pagel, Institut für Physiologie, Dr. J. Weiss, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. S. Bornstein, Medizinische Klinik für Endokrinologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, PD. Dr. M. Klingenspor, Philipps-Universität Marburg, Tierphysiologie, Fachbereich Biologie

Beteiligung des zentralen Kallikrein-Kinin-Systems an der Pathogenese der spontanen Hypertonie

Bradykinin und Kallidin (Lsy-Bradykinin) sind die Hauptpeptide aus der Gruppe der Kinine. Die Kinine entstehen durch Proteolyse aus dem inaktiven Vorläufer Kininogen unter der Mitwirkung vom Kallikrein. Die Kinin B2 Rezeptoren sind konstitutiv

vorhanden, während die de-novo Synthese von B1 Rezeptoren als Antwort u.a. auf Gewebeverletzung, bakteriellen Endotoxine und Zytokine induziert wird. Kinine spielen bei der Hypertonie eine wichtige Rolle. Es wurde gezeigt, dass bei normotensiven Ratten eine Aktivierung des zentralen endogenen Kallikrein-Kinin-System (KKS) mit Melittin, ein Kallikrein-Aktivator, die Kininogenasen-aktivität und die Mengen an Kininen in cerebrospinaler Flüssigkeit (CSF) sowie den Blutdruck erhöht. Der erhöhte Blutdruck bei diesen Tieren konnte durch die Gabe von Bradykinin B2-Rezeptorenantagonisten blockiert werden.

Hypothese: Eine erhöhte Aktivität des zentralen KKS ist bei der Entstehung und Erhaltung der Hypertonie beteiligt ist. Um die Hypothese zu überprüfen wurde zuerst die Gene-Expression von B1 und B2-Rezeptoren auf der mRNA- und Protein-Ebene im ZNS-Gewebe (Hypothalamus, dorsale und ventrale Medulla), Hypophyse und in der Nebennieren der SHR (Model für spontan/primär Hypertonie), Goldblatt-Hypertonie (2K1C – sekundäre Hypertonie) und Hypertonie nach aortaler Stenose (ASH) untersucht. B1- und B2-Receptor mRNA und Rezeptorprotein wurden mittels RT-PCR und Westernblot-Technik bestimmt.

Bearbeiter: Dr. W. Häuser, Dr. O. Jöhren, PD Dr. A. Dendorfer
Doktoranden: E.-C. Schwarz, E. Stark , F. Rimmele
Kooperation: Prof. Dr. W. Müller-Esterl, Institut für Biochemie II, Universität Frankfurt

β-ADR-System und zentrale kardiovaskuläre Regulation

Die veränderte Aktivität der catecholaminergen Neuronen im Gehirn spontan hypertensiver Ratten (SH-Ratten) ist einer der Faktoren, die an der Pathogenese der Hypertonie beteiligt sind.Unter den zentralen adrenergen Rezeptoren (ADR) wird vor allem der a2A-ADR-Subtyp für die Pathogenese der spontanen Hypertonie bei der SH-Ratten verantwortlich gemacht. Einige Ergebnisse zeigen jedoch, dass auch die zentralen b-ADR-Suptypen eine wichtige Rolle bei der Entstehung/ Etablierung der Hypertonie spielen. So sind zentrale b-ADR an der Regulierung des Blutdruckes, der Natriurese und der Hypophysen-Hormonfreiseztung in der Ratte beteiligt, ferner reagieren die SH-Ratten auf die Intervention mit b-ADR Agonisten/Antagonisten stärker als gleichaltrige WKY Ratten. Um die Beteiligung/den Einfluss von b-ADR bei der Pathogenese der Spontanhypertonie genauer zu untersuchen, wurde zuerst die b1- und b2-ADR mRNA und das Rezeptor-Protein in bestimmten Hirnarealen, Hypophyse und der Nebennieren der SH-Ratten in drei verschiedenen Hypertonie-Stadien (3-4 Wochen; prehypertensives Stadium, 12-13 Wochen; etablierte Hypertonie und 24-25 Wochen; fortgeschrittene Hypertonie mit Endorganschäden) ermittelt. Weiterhin wurden die basalen Plasmaspiegel von ACTH, Corticosteron, Aldosteron und AVP gemessen. In diesem Forschungsschwerpunkt wurde zuerst die Frage beantwortet: Wie verhält sich die Genexpression (mRNA und Protein) von b-ADR in Hypothalalmus-Hypophyse-Nebennieren, dorsalen/ventralen Medulla, cerebralen Cortex, Hippocampus, der SH-Ratten im Vergleich zu gleichaltrigen normotensiven WKY Ratten? Gibt es bei den SH-Ratten einen altersabhängigen Unterschied der basalen Hormonfreisetzung im Plasma (ACTH, Aldosterone, Corticosterone, AVP)?

Bearbeiter: Dr. F. Qadri, Prof. Dr. P. Dominiak, Dr. W. Häuser, Dr. O. Jöhren, PD Dr. A. Dendorfer
Doktorandin: N. Wasilewski

Einfluss vasoaktiver Peptide auf das sympathische Nervensystem

Die Hemmung des Angiotensin I-Konversionsenzyms (ACE) bzw. der Neutralen Endopeptidase (NEP) führt zu einer verminderten Biosynthese oder zu einem beschleunigten Abbau vasoaktiver Peptide (z.B. Angiotensin II, Bradykinin, Endothelin, Natriuretische Peptide) und folglich zu einer vaskulären Dilatation mit antihypertensiven und antihypertrophen Konsequenzen. Neben diesen direkten Effekten führen die Kumulation bzw. der beschleunigte Abbau dieser Peptide zu indirekten Effekten im Sinne einer Gegenregulationen oder Interaktionen mit anderen neurohumoralen Systemen. Uns interessieren in diesem Zusammenhang insbesondere Einflüsse eines gehemmten Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems (RAAS) und/oder einer gehemmten NEP auf das Sympathischen Nervensystem. Interaktionen zeigen sich sowohl auf zentraler (Aktivierung des Sympathikotonus, Verstellung des Barorezeptorreflex) wie auch peripher Ebene (Freisetzung und Metabolismus von Katecholaminen). Durch weitere zukünftige Untersuchungen sollen die molekularen Mechanismen genauer geklärt und deren therapeutische Konsequenzen aufgezeigt werden.

Bearbeiter: PD Dr. W. Raasch, PD. Dr. A. Dendorfer, Dr. O. Jöhren
Nichtwiss. Mitarbeiter: A. Kaiser
Doktoranden: A. Gieselberg, S. Schwartz, A. Schweder, I. Voges, A. Thornagel
Förderung: Firmen Aventis, AstraZeneka, Bristol Myers Squibb

Einfluss der HPA-Achsen-Reaktivität auf die Diabetes-Entstehung

An Ratten mit einem Diabetes Typ 1 konnte funktionell mittels des CRH-Tests gezeigt werden, dass die Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse sensitiviert ist. Die CRH-Stimulation führte zeitabhängig zu einer gesteigerten Freisetzung von Corticosteron und konsekutiv von Glucose, wobei die stimulierte Corticosteron- und Glucosefreisetzung deutlicher ausgeprägt ist als bei nicht diabetischen Rat ten. Mittels „realtime" RT-PCR konnte in diesen Tieren gezeigt werden, dass die Expression von Glucocorticoid-/Mineralocoricoid-Rezeptor in Amygdala und Cortex beim Typ I Diabetes vermindert ist. Dies stützt die Hypothese dass die zentrale Balance von GR und MR die periphere Glucosekonzentration reguliert.

Bearbeiter: PD Dr. W. Raasch, Dr. O. Jöhren
Nichtwiss. Mitarbeiter: A. Kaiser, C. Eichholz, G. Vierke
Doktorand: S. Sievert
Kooperation: Prof. Dr. A. Peters, Med. Klinik I, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: Schwerpunktförderung der Medizinischen Fakultät

Risikobewertung von Arzneimitteln. Beispiele: Ginkolsäuren in Ginkobiloba, Lebertoxische Wirkungen von Kava-Kava, Arbutin in Bärentraubenblätter Tees und anderen Arzneiformen

Bearbeiter: Prof. Dr. C.-P. Siegers, PD Dr. J. Schulze
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: B. Steffen
Doktorandin: A. Hoth

Phytoöstrogene als Aromatasehemmer neues Therapieprinzip bei Behandlung von Brustkrebs

Bearbeiter: Prof. Dr. C.-P. Siegers
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: B. Steffen
Doktorandin: A. Hoth

Lebensmittel Toxikologie: Acrylamit in Kombination mit anderen Lebensmittelbestandteilen, z.B. Schwermetalle

Bearbeiter: Prof. Dr. C.-P. Siegers
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: B. Steffen
Doktorandin: A. Hoth

Einzelprojekte

Einfluss einer Vasopeptidashemmung auf den zentralen Sympathikotonus

An Spontan Hypertensiven Ratten konnte durch Ableitung der sympathischen Nervenaktivität gezeigt werden, dass ein Vasopeptidaseinhibitor (kombinierter Hemmer des Angiotensin-Konversionsenzyms [ACE] und der neutralen Endopeptidase [NEP]) im Gegensatz zum reinen ACE-Hemmer den Barorezeptor-Reflex im Sinne eine Verschiebung auf niedrigere Zielblutdruckwerte verstellt. Gleichzeitung war der Regelbereich einer sympathikotonen Stressreaktion durch die Vasopeptidasehemmung, nicht aber durch ACE-Hemmung erhöht. Dies lässt auf zentrale Effekte einer NEP-Hemmung schließen, die möglicherweise indirekt durch andere Peptide, wie Kinine oder Endothelin, vermittelt sein könnten, die ebenfalls durch die NEP abgebaut werden.

Bearbeiter: PD Dr. A. Dendorfer, PD Dr. W. Raasch
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: A. Kaiser

Doktorand: A. Thornagel
Förderung: Firma Bristol-Myers Squibb: Omapatrilat Research Arward

Myokardiale und vaskuläre Effizienz von ischämischen und pharmakologischen Präkonditionierungsmechanismen

Für die Einschätzung der protektiven Effizienz einer antiischämischen Intervention ist die Bestimmung der Ischämietoleranz, d.h. die Zeitspanne bis zur irreversiblen Myokardschädigung essentiell. Wir haben Versuchbedingungen zur Bestimmung dieses Parameters entwickelt und können unterscheiden, ob eher das kontraktile Myokard oder die Gefäße auf eine Intervention ansprechen. Mit dieser Technik sollen die effizientesten Verfahren zur Myokardprotektion identifiziert werden.

Bearbeiter: PD Dr. A. Dendorfer, Dr. M. Heidbreder
Nichtwiss.
Mitarbeiter: K. Tempel, G. Vierke, C. Magnussen

Postischämische Kardioprotektion durch pharmakologische Optimierung der Reperfusiontherapie

Durch Wiedereröffnung der verschlossenen Koronararterie können große Teile des ischämischen Myokards gerettet werden. Die Reperfusion ist aber ungenügend und ungleichmäßig verteilt, sodass die Gewebsschädigung fortschreitet. Eine Verbesserung der Reperfusionsqualität ist bereits gelungen mit endothelialen Vasodilatoren und Statinen. Zur weiteren Steigerung der Wirksamkeit sollen Vasodilatoren, Antioxidantion und Inhibitoren der Apoptose erprobt werden.

Beareiter: PD Dr. A. Dendorfer, Dr. M. Heidbreder
Nichtwiss.
Mitarbeiter: K. Tempel, G. Vierke, I. Stölting
Kooperation: Dr. S. Wolfrum, PD T. Kurz, Medizinische Klinik II, UKSH, Campus Lübeck

Transduktions- und Effektormechanismen der heterotopen Präkonditionierung

Eine kurzzeitige experimentelle Darmischämie löst im Myokard Veränderungen aus, welche es vor Ischämie und Reperfusion schützen. Wir konnten nachweisen, dass die Peptidhormone Bradykinin und CGRP in Verbindung mit nervalen Mechanismen diese „heterotope Präkonditionierung" vermitteln. Zur Charakterisierung der intrakardialen Signalwege untersuchen wir auf Proteineben verschiedene Proteinkinasen und Effektormechanismen wie Kalium-Kanäle und Connexine.

Bearbeiter: Dr. M. Heidbreder, PD Dr. A. Dendorfer
Nichtwiss.
Mitarbeiter: K. Tempel, C. Magnussen

Doktorandin: A. Naumann
Kooperation: Dr. S. Wolfrum, Medizinische Klinik II, UKSH, Campus Lübeck

Bedeutung der Aktivität der Thiopurin S-Methyltransferase für die Langzeitprognose von Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie

Nach erfolgreicher Behandlung einer ALL bei Kindern wird zur Erhaltung der Remission eine Lanzeitherapie mit 6-Mercaptopurin durchgeführt. Bei diesen Kindern wird der prognostische Wert der TPMT-Bestimmung und die Möglichkeit einer adaptierten Therapie untersucht. Da die TPMT Schwankungen in der Zeit aufweist, wird neben der Phänotypisierung auch eine Genotypisierung durchgeführt. Unterstützt durch die Deutsche José Carreras Leukämie Stiftung wurde diese Untersuchung als Begleitstudie zur ALL BFM 2000 Studie etabliert. An dieser Begleitstudie, die über mindestens 4 Jahre laufen wird, beteiligen sich z.Zt. 32 Kliniken für Pädiatrische Onkologie aus Deutschland und der Schweiz.

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Iven
Nichtwiss. Mitarbeiter: M.-L. Stolte, A. Winter-Keil
Doktorand: A. Kotalzcyk
Kooperation: S. Gutsche, PD Dr. P. Bucsky, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck

Thioguanin-adaptierte Azathioprintherapie bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und multipler Sklerose

Bei Kindern mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wird geprüft, ob durch Anpassung der Azathioprin Dosis über die Konzentration der 6-Thioguanin-Nukleotide in den Erythrozyten die Responder-Rate verbessert werden kann.

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Iven
Nichtwiss. Mitarbeiter: M.-L. Stolte
Kooperation: PD Dr. Ludwig, Medizinische Klinik I, Prof. Dr. A. Moser, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck, PD Dr. Buderus, Klinik für Pädiatrie, Universität Bonn

Rolle hypothalamischer Peptide beim Metabolischen Syndrom

Es werden unterschiedliche Peptide (z.B. Orexine, Angiotensin) in verschiedenen Tiermodellen für Adipositas, Typ-1 und Typ-2 Diabetes, Insulinresistenz und Hypertonie und deren Rolle bei der Regulation der Aktivität von Sympathikus und Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse untersucht.

Bearbeiter: Dr. O. Jöhren

Nichtwiss.
Mitarbeiterin: C.Eichholz
Doktorandin: J. Gremmels
Kooperation: PD. Dr. M. Klingenspor, Philipps-Universität Marburg, Tierphysiologie, Fachbereich Biologie

Geschlechtsabhängige Expression von Orexin-Rezeptoren in Hypophyse und Nebenniere

Wir konnten zeigen, dass Orexin Typ-2 (OX2) Rezeptoren in Nebennieren geschlecht spezifisch exprimiert und durch Testosteron sowie Estradiol unterschiedlich reguliert werden. Zur Zeit wird der Effekt von Orexin auf die adrenale Freisetzung von Corticosteron bzw. Aldosteron sowie der Einfluss gonadaler Steroide analysiert. Zelluläre Mechanismen werden in NCI-H295 Zellen (humane Adrenocorticale Zellen) untersucht.

Bearbeiter: Dr. O. Jöhren, PD Dr. A. Dendorfer
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: C. Eichholz
Doktorand: N. Brüggemann
Kooperation: Dr. J. Weiss, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. S. Bornstein, Medizinische Klinik für Endokrinologie, Universitätsklinikums Düsseldorf

Estradiol abhängige Expression renaler AT2-Rezeptoren
Verschiedenen Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems (AT1-und AT2-Rezeptoren, ACE, Renin) werden in Nieren in Abhängigkeit vom Geschlecht exprimiert. Es wird die Frage untersucht, ob gonadale Steroide eine Rolle bei der Regulation dieser Expression eine Rolle spielen und ob es geschlechtsabhängige funktionelle Unterschiede hinsichtlich des Effekts von Angiotensin auf die Niere (Natriumexkretion, renaler Gefäßwiderstand) gibt.

Bearbeiter: Dr. O. Jöhren
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: C. Eichholz
Kooperation: Prof. Dr. H. Pagel, Institut für Physiologie, Universität zu Lübeck

Gene Expression und immunhistochemische Lokalisation von Kinin B1 und B2-Rezeptoren in der Hypothalamo-Hypophysär-Adrenalen Achse der SH-Ratten

Bearbeiter: Dr. F. Qadri, Dr. W. Häuser, Dr. O. Jöhren, PD Dr. A. Dendorfer
Doktorand: E.-C. Schwarz
Kooperation: Prof. Dr. W. Müller-Esterl, Institut für Biolchemie II, Universität Frankfurt

Gene Expression von Kinin B1 und B2-Rezeptoren in der Hypothalamo-Hypophysär-Adrenalen Achse der Typ 1 und Typ 2 Diabetes bei der Ratte

Bearbeiter: Dr. F. Qadri, Dr. W. Häuser, Dr. O. Jöhren, PD Dr. A. Dendorfer
Doktorandin: E. Stark
Kooperation: Prof. Dr. W. Müller-Esterl, Institut für Biolchemie II, Universität Frankfurt

Untersuchung der b-Adrenerge Rezeptor Genexpression auf mRNA und Protein Ebenen in verschiedenen Hirnarealen der SH-Ratten

Bearbeiter: Dr. F. Qadri, Prof. Dr. P. Dominiak, Dr. W. Häuser, Dr. O. Jöhren, PD Dr. A. Dendorfer
Doktorandin: N. Wasilewski
Kooperation: Prof. Dr. W. Müller-Ersterl, Institut für Biolchemie II, Universität Frankfurt

Beteiligung und Beeinflussung von Kinin B1 und B2-Rezeptoren in der Hypothalamo-Hypophysär-Adrenalen Achse der Ratten während LPS-induzierten Inflammation

Bearbeiter: Dr. F. Qadri, Dr. W. Häuser, Dr. O. Jöhren, PD Dr. A. Dendorfer
Doktorand: F. Rimmele
Kooperation: Prof. Dr. W. Müller-Esterl, Institut für Biolchemie II, Universität Frankfurt

Potenzierung der blutdrucksenkenden und wachstumshemmenden Effekte durch die Kombination von ACE- und AT1-Blockade

Durch Behandlung von Spontan Hypertensiven Ratten konnten wir zeigen, dass sich die blutdrucksenkenden und wachstumshemmenden Effekte durch die Kombination eines AT1-Blockers mit einem ACE-Hemmer im Vergleich zu deren Monotherapien potenzieren. Dabei handelt es sich um ein spezifisches Prinzip dieser beiden antihypertensiven Therapieregime und nicht um ein allgemein gültiges Prinzip, da eine Kombination eines AT1-Antagonisten mit einem Calciumantagonisten keine Potenzierung zeigt. Zudem konnte eine Dosisabhängigkeit für die Potenzierung nachgewiesen werden, da in niedrigen Dosierungen, in denen beide Kombinationspartner in der Monotherapie keine Wirkung haben, ein Synergismus der Effekte bis zu einer bestimmten Schwellendosis zu beobachten war. Nur bei dieser Schwellendosis waren additive antihypertensive Effekte zu beobachten. Bei höheren Dosen als die Schwellendosis waren weder synergistische noch additive Wirkungen der Kombinationstherapie gegeben. Die antihypertensiven Effekte der unterschiedlichen Therapieregime gingen einher mit einer Reduktion des linksventrikulären Herzgewichts. Zusammenfassend bedeutet dies, dass per se ineffektive Dosen beider Substanzen (ca. 1/10 der entsprechenden Dosis einer Monotherapie) bei Kombination ausgeprägte Wirksamkeiten zeigen, was eine geringere Inzidenz an Nebenwirkungen erwarten lässt. Während die Expression von cardialen

und vaskulären AT-Rezeptoren durch die Therapie unverändert blieb, zeigte sich eine blutdruckabhängige Regulation der ACE-Expression.

Bearbeiter: PD. Dr. W. Raasch, Dr. O. Jöhren
Nichtwiss.
Mitarbeiter: A. Kaiser, C. Eichholz
Doktoranden: A. Gieselberg, S. Schwartz, I. Voges, A. Schweder
Förderung: Firma AstraZeneca

Eine AT1-Blockade führt zu einer Desensitivierung eines Noradrenalin-induzierten Blutdruckanstiegs

Am Modell der dezerebrierten- und despinalisierten Ratte konnten wir zeigen, dass unter AT1-Blockade ein Noradrenalin-induzierter Blutdruckanstieg vermindert ist. Diese Noradrenalin-Desensitivierung ist spezifisch in Hinsicht auf eine Sympathikushemmung, da eine Vasopressin-induzierte Steigerung nicht durch eine AT1-Blockade antagonisierbar war. Der Mechanismus ist abhängig von einer intakten Sympathikusinnervation und ist zudem zurückzuführen auf eine gesteigerte Wiederaufnahme und eine verminderte Freisetzung von Noradrenalin.

Bearbeiter: PD Dr. W. Raasch, PD Dr. A. Dendorfer
Nichtwiss.
Mitarbeiter: A. Kaiser

Regulation des peripheren Sympathikotonus durch vasoaktive Peptide

Am Modell der dezerebrierten und despinalisierten Ratte konnten wir zeigen, dass der Angiotensin I-induzierte Noradrenalin-Overflow effektiv nach Vorbehandlung der Tiere mit einem ACE-Hemmer bzw. einem Vasopeptidase-Inhibitor vermindert ist. Im Gegensatz dazu war der Angiotensin I-induzierte Noradrenalin-Overflow nach Hemmung der Neutralen Peptidase noch gesteigert Dies ist auf einen verminderten Abbau von Angiotensin II zurückzuführen, da sowohl die Hemmung der Vasopeptidase wie auch die spezifische Hemmung der Neutralen-Peptidase einen Angiotensin-II induzierten Noradreanalin-Overflow potenzieren.

Bearbeiter: PD Dr. W. Raasch, PD Dr. A. Dendorfer
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: A. Kaiser
Förderung: Firma Aventis

Toxikokinetik von Arbutin aus Bärentraubenblätterteeextrakten

Arbutin (Hydrochinonglykosid) ist das antiseptische Prinzip aus Bärentraubenblättern, die als Arzneimittel oder Tees bei Harnwegsinfektionen eingesetzt werden. Es wurde in einer Studie an menschlichen Probanden gezeigt, dass das wirksame Prinzip in einer bakteriellen Dekonjugation von Hydrochinon besteht, an der E. coli maßgeblich beteiligt ist.

Bearbeiter: Prof. Dr. C.-P. Siegers
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: B. Steffen
Doktorandin: C. Siegers
Kooperation: PD Dr. S. Syed Ali, Dr. C. Bodinet, Schaper & Brümmer, Salzgitter-Ringelheim
Förderung: Schaper & Brümmer, Naturstoffforschung, Salzgitter-Ringelheim

Zytotoxizität von Alkylphenolen aus Ginkgo biloba

Bei der Herstellung von Pflanzenextrakten zur Anreicherung von wirksamkeitshemmenden Inhaltsstoffen sollten toxische oder allergisierende Komponenten abgereichert oder gar vermieden werden. Im Falle von Ginkgo biloba sind die Ginkgolsäuren (Alkylphenole) im Verdacht, seltene unerwünschte Wirkungen zu verursachen und sollten daher bei der Herstellung von Ginkgo biloba-haltigen Fertigarzneimitteln vermieden werden. Zur Unterstützung dieser These wurden Untersuchungen an Zellkulturen durchgeführt. Als Ergebnis kann herausgestellt werden, dass nur Ginkgo-Extrakte mit einem Alkylphenolgehalt < 5 ppm als unbedenklich in den Handel gebracht werden sollen.

Bearbeiter: Prof. Dr. C.-P. Siegers
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: B. Steffen
Doktorandin: H. Hecker
Kooperation: Prof. Dr. R. Johannisson, Institut für Pathologie, UKSH, Campus Lübeck, Dr. E. Koch, Schwabe Arzneimittel, Karlsruhe, Abt. Pharmakologie
Förderung: Dr. W. Schwabe, Schwabe Arzneimittel, Karlsruhe

Toxikokinetik von Arbutin aus Bärentraubenblätterteeextrakten

Arbutin (Hydrochinonglykosid) ist das antiseptische Prinzip aus Bärentraubenblättern, die als Arzneimittel oder Tees bei Harnwegsinfektionen eingesetzt werden. Es wurde in einer Studie an menschlichen Probanden gezeigt, dass das wirksame Prinzip in einer bakteriellen Dekonjugation von Hydrochinon besteht, an der E. coli maßgeblich beteiligt ist.

Bearbeiter: Prof. Dr. C.-P. Siegers
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: B. Steffen
Doktorandin: C. Siegers
Kooperation: PD Dr. S. Syed Ali, Utecht, Dr. C. Bodinet, Schaper & Brümmer, Salzgitter-Ringelheim
Förderung: Schaper & Brümmer, Naturstoffforschung, Salzgitter-Ringelheim

Homocystein – Risikofaktor bei Herz-/Kreislauferkrankungen

Neben anderen Risikofaktoren wird der Plasmaspiegel von Homocystein als weiterer Risikofaktor betrachtet. In Zusammenarbeit mit der Industrie (Kosmas KG, Norderstedt) wurde eine multizentrische Interventionsstudie durchgeführt mit einem Folsäure/B6/B12-Vitaminpräparat (Synervit), um erhöhte Homocysteinspiegel zu senken. Von derzeit 100 Patienten liegen die Ergebnisse vor – eine Absenkung der HC-Spiegel nach 4 Wochen Behandlung um 30 – 50 %.

Bearbeiter:	Prof. Dr. C.-P. Siegers
Doktorand:	H. Görne
Kooperation:	Dr. M. Görne, Kosmas KG, Norderstedt, PD Dr. E. Thiess, Kreiskrankenhaus Elmshorn
Förderung:	Synavit GmbH, München

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Bartels C, Erasmi A, Sayk F, Eggers R, Dendorfer A, Feyerabend T, Eichler W, Sievers HH (2003) Prophylactic gamma radiation of unaffected vein grafts failed to prevent vein graft disease in a chronic hypercholesterolemic porcine model. Eur J Cardiothorac Surg 24: 92-97
02. Dendorfer A, Raasch W, Tempel K, Dominiak P (2002) Comparison of the vascular and antiadrenergic activities of four angiotensin II type 1 antagonists in the pithed rat. J Hypertens 20: 1151-1156
03. Dendorfer A, Raasch W, Tempel K, Dominiak P (2002) Comparison of the vascular and antiadrenergic activities of four AT1-antagonists in the pithed rat. J Hypertension 20: 1151-1156
04. Dendorfer A, Folkers V, Klinger M, Wolfrum S, Dominiak P (2003) Inhibition of kinin breakdown prolongs retention and action of bradykinin in a myocardial B(2) receptor compartment. Br J Pharmacol 138: 310-316
05. Dendorfer A, Thornagel A, Raasch W, Grisk O, Tempel K, Dominiak P (2002) Angiotensin II induces catecholamine release by direct ganglionic excitation. Hypertension 40: 348-354
06. Dendorfer A, Thornagel A, Raasch W, Grisk O, Tempel K, Dominiak P (2002) Ganglionic excitation is a major determinant of angiotensin II-induced catecholamine release. Hypertension 40: 348-354
07. Fielitz J, Dendorfer A, Pregla R, Ehler E, Zurbrügg HR, Bartzunek J, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V (2002) Neutral endopeptidase expression and activity is increased in human aortic valve stenosis and heart failure. Circulation 105: 286-289
08. Hecker H, Johannisson R, Siegers C-P (2002) In vitro evaluation of cytotoxic potential of alkylphenols from Ginkgo biloba L. The Toxicologist Vol. 60, R 387 (2001), Toxicology 177: 167-177
09. Heidbreder M, Fröhlich F, Jöhren O, Dendorfer A, Qadri F, Dominiak P (2003) Hypoxia rapidly activates HIF-3? mRNA expression. FASEB Journal 17:

1541-1543
10. Heidbreder M, Fröhlich F, Jöhren O, Dendorfer A, Qadri F, Dominiak P (2003) Hypoxia rapidly activates HIF-3? mRNA expression. FASEB J 17: 1541-1543
11. Heidbreder M, Fröhlich F, Jöhren O, Dendorfer A, Qadri F, Dominiak P (2003) Hypoxia rapidly activates HIF-3a at the transcriptional level. FASEB J 17: 1541-15433
12. Heidbreder M, Fröhlich F, Johren O, Dendorfer A, Qadri F, Dominiak P (2003) Hypoxia rapidly activates HIF-3alpha mRNA expression.J Cardiovasc Pharmacol 41: 474-480
13. Heusser K, Vitkovsky J, Raasch W, Schmieder RE, Schobel HP (2003) Elevation of Sympathetic Activity by Eprosartan in Young Male Subjects. Am J Hypertens 16: 658-664
14. Jöhren O, Brüggemann N, Dendorfer A, Dominiak P (2003) Gonadal steroids differentially regulate the mRNA expression of pituitary orexin type-1 receptors and adrenal orexin type-2 receptors. Endocrinology 144: 1219-1225
15. Jöhren O, Golsch C, Dendorfer A, Qadri F, Häuser W, Dominiak P (2003) Differential expression of AT1 receptor subtypes in the HPA Axis of spontaneously hypertensive and normotensive rats. Hypertension 41: 984-990
16. Jöhren O, Golsch C, Dendorfer A, Qadri F, Häuser W, Dominiak P (2003) Differential expression of AT1 receptors in the pituitary and adrenal gland of SHR and WKY. Hypertension 41: 984-990
17. Jöhren O, Neidert SJ, Kummer M, Dominiak P (2002) Sexually dimorphic expression of prepro-orexin mRNA in the rat hypothalamus. Peptides 23: 1177-1180
18. Jöhren O, Brüggemann N, Dendorfer A, Dominiak P (2003) Gonadal steroids differentially regulate the messenger ribonucleic acid expression of pituitary orexin type 1 receptors and adrenal orexin type 2 receptors. Endocrinology 144: 1219- 1225
19. Jöhren O, Golsch C, Dendorfer A, Quadri F, Häuser W, Dominiak P (2003) Differential expression of AT1 receptors in the pituitary and adrenal gland of SHR and WKY. Hypertension 41: 984-990
20. Koch M, Wendorf M, Dendorfer A, Wolfrum S, Schulze K, Spillmann F, Schultheiss HP, Tschöpe C (2003) Cardiac kinin level in experimental diabetes mellitus: role of kininases. Am J Physiol - Heart Circ Physiol 285: H418-H423
21. Leong DS, Terron JA, Falcon-Neri A, Armando I, Ito T, Jöhren O, Tonelli LH, Hoe KL, Saavedra JM (2002) Restraint stress modulates brain, pituitary and adrenal expression of angiotensin II AT1A, AT1B and AT2 receptors. Neuroendocrinology 75: 227-240
22. Moser A, Gieselberg A, Ro B, Keller C, Qadri F (2003). Deep brain stimulation: Neuronal high frequency stimulation is mediated through GABAA receptor activation. Neurosci Letters 24, 341: 57-60
23. Qadri F, Häuser W, Jöhren O, Dominiak P (2002) Kinin B1 and B2 receptor mRNA expression in the hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. Can J Physiol Pharmacol 80: 258-263

24. Qadri F, Arens T, Schwarz EC, Häuser W, Dendorfer A, Dominiak P (2003) Brain nitric oxide synthase activity in spontaneously hypertensive rats during the development of hypertension. J Hypertens 21: 1687-1694
25. Qadri F, Thümen A, Moser A (2003) Modulation of striatal serotonin and opioid receptor mRNA expression following systemic N-methyl-norsalsolinol administration. J Neurological Sci 216: 107-110
26. Qadri F, Häuser W, Jöhren O, Dominiak P (2002). Kinin B1 and B2 Receptor mRNA Expression in the Hypothalamus of Spontaneously Hypertensive Rats. Can J Physiol Pharmacol 80: 258-263
27. Qadri F, Schwartz EC, Häuser W, Jöhren O, Müller-Esterl W, Dominiak P (2003) Kinin B2 receptor expression in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis of spontaneously hypertensive rats. Int Immunopharmacol 3: 285- 292
28. Qadri F, Arens T, Schwartz EC, Häuser W, Dendorfer A, Dominiak P (2003) Altered Brain Nitric Oxide Synthase Activity in Spontaneously Hypertensive Rats. J Hypertension 21: 1687-1694
29. Raasch W, Schäfer U, Qadri F, Dominiak P (2002) Agmatine, an endogenous ligand at imidazoline binding sites, does not antagonize the clonidine-mediated blood pressure reaction. Br J Pharmacol 135: 663-672
30. Raasch W, Bartels T, Gieselberg A, Dendorfer A, Dominiak P (2002) ACE inhibition increases cardiac catecholamine content and reduces monoamine oxidase activity via an AT1-mediated mechanism. J Pharmacol ExpTher 300: 428-434
31. Raasch W, Bartels T, Schwartz C, Häuser W, Rütten H, Dominiak P (2002) Regression of ventricular and vascular hypertrophy: are there differences between structurally different angiotensin-converting ezyme inhibitors? J Hypertens 20: 2495-2504
32. Raasch W, Bartels T, Gieselberg A, Dendorfer A, Dominiak P (2002) Angiotensin I-converting enzyme inhibition increases cardiac catecholamine content and reduces monoamine oxidase activity via an angiotensin type 1 receptor-mediated mechanism. J Pharm Exp Ther 300: 428-434
33. Raasch W, Jungbluth B, Schäfer U, Häuser W, Dominiak P (2003) Modification of noradrenaline release in pithed spontaneously hypertensive rats, by I1-binding sites in addition to a2-adrenoceptors. J Pharmacol Exp Ther 304: 1-9
34. Raasch W, Gieselberg A, Bartels T, Dendorfer D, Dominiak P (2002) Cardiac noradrenaline content is increasesd by ACE inhibition due an AT1-dependent downregulation of MAO activity. Nieren- und Hochdruckkrankheiten: 31: 281-283
35. Raasch W, Jungbluth B, Schäfer U, Häuser W, Dominiak P (2003) Norepinephrine release is reduced by I1-receptors in addition to a2-adrenoceptors Ann NY Acad Sci 1009: 270-273
36. Raasch W, Schäfer U, Qadri F, Dominiak P (2002) Agmatine, an endogenous ligand at imidazoline receptors, does not antagonise clonidine mediated blood pressure reaction in vivo. Br J Pharmacol 135: 663-672
37. Richardt D, Wolfrum S, Büttner C, Schäfer U, Dendorfer A, Kurz T, Richardt G (2002) Effect of ACE-inhibitor ramiprilat and AT1-receptor antagonist candesartan on cardiac norepinephrine release: Comparison between

ischemic and nonischemic conditions. J Cardiovasc Pharmacol 40: 641-646
38. Schäfer U, Kurz T, Jain D, Hartmann F, Dendorfer A, Tölg R, Raasch W, Dominiak P, Katus H, Richardt G (2002) Impaired coronary flow and left ventricular dysfunction after mechanical recanalization in acute myocardial infarction: role of neurohumoral activation? Basic Res Cardiol 97: 399-408
39. Schäfer U, Kurz T, Jain D, Hartmann F, Dendorfer A, Tolg R, Raasch W, Dominiak P, Katus H, Richardt G (2002) Impaired coronary flow and left ventricular dysfunction after mechanical recanalization in acute myocardial infarction: role of neurohumoral activation? Basic Res Cardiol 97: 399-408
40. Schäfer U, Burgdorf C, Engelhardt A, Raasch W, Kurz T, Richardt G (2003) Moxonidine displays a presynaptic alpha2-adrenoceptor dependent synergistic sympathoinhibitory action at imidazoline-1 receptors. Ann NY Acad Sci 1009: 265-270
41. Schulze J, Raasch W, Siegers CP (2003) Toxicity of kava pyrones, drug safety and precautions – a case study. Phytomedicine 10 (Suppl IV): 68-73
42. Schulze J, Raasch W, Siegers C-P (2003) Toxicity of kava pyrones, drug safety and precautions – a case study. Phytomedicine 10 (Suppl IV) 68-73
43. Schumacher J, Dendorfer A, Binkowski K, Klotz KF (2003) A miniature self-inflating bag-mask ventilator for rats. Lab Anim 37: 360-362
44. Schumacher J, Binkowski K, Dendorfer A, Klotz KF (2003) Organ-specific extravasation of albumin-bound evans blue during nonresuscitated hemorrhagic shock in rats. Shock 20: 565-568
45. Siegers C, Bodinet C, Syed Ali S, Siegers C-P (2003) Bacterial deconjugation of Arbutin by Escherichia coli. Phytomedicine 10 (Suppl IV): 58-60
46. Struck J, Muck P, Trübger D, Handrock R, Weidinger G, Dendorfer A, Dodt C (2002) Effects of selective angiotensin II receptor blockade on sympathetic nerve activity in primary hypertensive subjects. J Hypertens 20: 1143-1149
47. Thümen A, Behnecke A, Qadri F, Moser A (2003) N-methyl-norsalsolinol modulates serotonin metabolis in the rat caudate nucleus: correlation with behavioral changes. Int J Neurophyscho-Pharmacol 6 35-40
48. Thümen A, Qadri F, Sarkar R, Moser A (2002) GBR-12909 Effects on dopamine outflow depends on phosphorylation in the caudate nucleus of the rat. Synapse 46: 72-78
49. Thümen A, Behnecke A, Qadri A, Bäuml E, Moser A (2002) N-Methyl-Norsalsolinol, a putative dopaminergic neurotoxin, passes through the blood brain barrier in vivo. Neuroreport 13: 25-28
50. Tom B, Dendorfer A, Danser AH (2003) Bradykinin, angiotensin-(1-7), and ACE inhibitors: How do they interact? Int. J Biochem Cell Biol 35: 792-801
51. Tom B, Dendorfer A, De Vries R, Saxena PR, Danser AH (2002 Bradykinin potentiation by ACE inhibitors: A matter of metabolism. Br J Pharmaco 137: 276-284
52. Walther T, Siems WE, Hauke D, Spillmann F, Dendorfer A, Krause W, Schultheiss HP, Tschöpe C (2002) AT1 receptor blockade increases cardiac bradykinin via neutral endopeptidase after induction of myocardial infarction in rats. FASEB J 16: 1237-1241
53. Wilhelm KP, Kölzow T, Yang L, Schulze J, Siegers C-P (2002) Pesticide Toxi-

city: Evaluation of Cytotoxicity of 11 Pesticides separately and in Combination. Res Comm PharmTox 7: 33-43
54. Wolfrum S, Schneider K, Heidbreder M, Nienstedt J, Dominiak P, Dendorfer A (2002) Remote preconditioning protects the heart by activating myocardial PKCepsilon-isoform. Cardiovasc Res 55: 583-589
55. Wolfrum S, Grimm M, Heidbreder M, Dendorfer A, Katus HA, Liao JK, Richardt G (2002) Acute reduction of myocardial infarct size by a HMG-CoA reductase inhibitor is mediated by endothelial nitric oxide synthase. Cardiovasc Pharmacol 41: 474-480

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Dominiak P, Dendorfer A, Raasch W (2002) Therapierelevante Unterschiede bei Betablockern und ACE-Hemmern. Innovation oder Plagiat? MMW-Fortschr Med 144: 20-24
02. Dominiak P, Häuser, W (2002) Pharmakodynamik der Dihydropyridine und Nicht-Dihydropyridine In: Bönner G, Dominiak P (Hrsg.): Kalziumantagonisten-Handbuch. Schattauer: Stuttgart-New York, pp 87-159
03. Dominiak P, Zidek W (2003) Arterielle Hypertonie – Stand der derzeitigen Therapie. Klinikarzt 32: 11
04. Dominiak P, Häuser W (2003) Äquivalenzdosen der in Deutschland verfügbaren AT1-Rezeptor-Antagonisten. Dtsch Med Wochenschr 128: 2315-2318
05. Dominiak, P (2003) Stellenwert der ACE-Hemmer in der Hochdrucktherapie. Pharm Unserer Zeit 32: 24-29
06. Dominiak P (2003) Die arterielle Hypertonie aus der Sicht des Pharmakologen. In: Eber B (Hrsg.): Hypertonie interdisziplinär – Ein Kompendium für die Praxis. Hans Marseille: München, pp 205-211
07. Dominiak P, Dendorfer A, Raasch W (2002) Therapierelevante Unterschiede bei Betablockern und ACE-Hemmern: Innovation oder Plagiat? MMW - Fortschr Med 50: 20-24
08. Dominiak P (2002) Pharmacotherapeutic strategy in heart failure. Clin Nephrol 58 (Suppl. 1): S2-S6
09. Dominiak P, Zidek W (2002) Aktueller Stand bei der medikamentösen Therapie der Hypertonie. Klinikarzt 31: 208-212
10. Dominiak P (2002) Pharmakotherapeutische Strategie bei Herzinsuffizienz. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 31(Suppl. 1): S2-S6
11. Fröhlich F, Heidbreder M, Dendorfer A, Jöhren O, Qadri F, Dominiak P (2002) Hypoxie induziert HIF-3 auf transkriptioneller Ebene. FOCUS MUL 19: 238-245
12. Häuser W, Dominiak P, Noack E (2002) Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen von Kalziumantagonisten. In: Bönner G, Dominiak P (Hrsg.): Kalziumantagonisten-Handbuch. Schattauer: Stuttgart-New York, pp 161-192
13. Siegers CP (2002) Acrylamid – ein neuer Lebensmittelskandal? Schleswig-

Holstein Ärzteblatt 12: 56-57
14. Siegers CP, Schulze, J (2002) Risikopatient mit Hyperhomocysteinämie. Eine Indikation für Vitaminsupplementierung? Cardiovasc 4: 42-44
15. Siegers CP (2003) Nutzen und Risiko einer Megavitamintherapie. Erfahrungsheilkunde 11: 750-753

Im Berichtszeitraum

87 Kurzmitteilungen oder Abstracts, 31 Referate oder Vorträge, 59 Poster, 2 Filme

3.04 Institut für Humangenetik

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Eberhard Schwinger

Oberärzte/Oberassistenten:

Hagedorn-Greiwe, Monika, Dr. med., Oberärztin
Stürzbecher, Horst-Werner, Prof. Dr. rer. biol. human. habil., Leiter der Arbeitsgruppe Tumorgenetik (bis 31.10.2002)
Zühlke, Christine, PD Dr. rer. nat., Leiterin der Arbeitsgruppe Molekulare Genetik

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Dalski, Andreas, Dr. rer. nat. (seit 01.01.2003, Drittmittel)
Hasselbach, Liu, Dr. med. (bis 31.10.2002)
Hedrich, Katja, Dr. rer. nat. (seit 01.01.2003, Drittmittel)
Hellenbroich, Yorck, Dr. med.
Henning, Wilhelm, Dr. rer. nat. (bis 31.10.2002)
Kabakci, Kemal, AiP
Kasten, Meike, AiP
Kock, Norman, Dr. med., AiP
Müller, Birgitt, Dr. med. AiP
Opitz, Sven, AiP (bis 30.04.2003)
Purmann, Sabine, Dipl.-Biol.
Schürmann, Manfred, Dr. med.
Tomi, Diana, Dr. med.
Voigt, Rixa, Dr. med. (seit 01.04.2002)
Xong, Bin, Dr. med. (bis 31.10.2002), Gastwissenschaftler aus Wuhan, P.R. China)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Krankenversorgung

Das Institut für Humangenetik hat, wie in den vorausgegangenen Berichtszeiträumen, umfangreiche Aufgaben in der Krankenversorgung erfüllt. In Kooperation mit der Frauenklinik, der Kinderklinik, der Klinik für Neurologie, der Klinik für Urologie und den Kliniken für Innere Medizin werden cytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen sowie Konsile und genetische Beratungen durchgeführt. Nach wie vor wird bei molekulargenetischen Untersuchungen eine Schwerpunktbildung zwischen den Instituten für Humangenetik in Hamburg, Kiel und Lübeck praktiziert. X-chromosomale Erkrankungen und genetisch bedingte Augenerkrankungen werden in Hamburg untersucht, Molekularcytogenetik wird in Kiel für einige spezielle Erkrankungen betrieben, und hier in Lübeck wird das gesamte Spektrum der neurodegenerativen Krankheiten überregional molekulargenetisch bearbeitet.

Die Zahl der genetischen Beratungen, ist, wie auch in den vorigen Berichtsperioden, in etwa konstant geblieben. Ca. 500 umfangreiche genetische Beratungen werden pro Jahr durchgeführt, hinzu kommen solche direkt vor pränataler Diagnostik und spezielle Beratungen vor prädiktiver Diagnostik, z. B. bei neurodegenerativen Erkrankungen. Sehr erfolgreich verläuft weiterhin die genetische Beratung im Kinderzentrum Pelzerhaken, die durch die Stiftung für das behinderte Kind gefördert wird. Hier werden einmal im Monat zusammen mit den dort tätigen Pädiatern Kinder untersucht und die anwesenden Eltern genetisch beraten.

Cytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen werden von genetischen Beratungen begleitet. Während die Anzahl der postnatalen Chromosomenanalysen konstant blieb, ist ein Rückgang pränataler Untersuchungen zu verzeichnen. Dies ist insofern ein wünschenswerter Trend, da durch gezielte Ultraschalluntersuchungen einerseits bei normalen Befunden die Ratsuchenden so beruhigt werden können, dass sie häufig auf die invasive Fruchtwasserentnahme verzichten und andererseits bei auffälligen Ultraschallbefunden, auch unabhängig vom Alter der Schwangeren, gezielt Chromosomenanalysen angefordert werden. Das hat dazu geführt, dass die Anzahl von auffälligen Chromosomenbefunden im Rahmen der pränatalen Diagnostik trotz abnehmender Untersuchungsfrequenz weiter zugenommen hat. Es bleibt zu hoffen, dass sich diese Tendenz allgemein, vor allem auch bei niedergelassenen Humangenetikern durchsetzt, da bei dieser Vorgehensweise die allermeisten Schwangeren beruhigt werden können, keine überflüssigen invasiven Untersuchungen erfolgen und nicht zuletzt die Kosten deutlich gesenkt werden können.

Die Betreuung von Selbsthilfegruppen ist weiterhin eine wichtige Aufgabe des Instituts. So sind Angehörige des Instituts in den wissenschaftlichen Beiräten der Interessengemeinschaft Fra-X-e.V., der Deutschen Heredo-Ataxie-Gesellschaft, der Deutschen Huntington-Hilfe und der Deutschen Sarkoidose-Vereinigung tätig. Mitglieder des Institutes halten auf den Jahresversammlungen in der jeweiligen Selbsthilfegruppe jedes Jahr einen Fortbildungsvortrag. Selbstverständlich wird durch die Aktivität in den Selbsthilfegruppen auch die Forschung im Bereich dieser Krankheiten erleichtert.

Das Spektrum der molekulargenetischen und molekular-cytogenetischen Untersuchungen im Rahmen der Krankenversorgung ist in den letzten Jahren wiederum ausgeweitet worden. So werden neben den Untersuchungen zur Cystischen Fibrose, dem Martin-Bell-Syndrom, dem Prader-Willi-/Angelman-Syndrom und den neurodegenerativen Erkrankungen jetzt auch diagnostische Untersuchungen zum Albinismus durchgeführt. Die pränatale Diagnostik aus Fruchtwasserzellen wird jetzt durch eine Schnelldiagnostik auf das Vorliegen einer Trisomie 13, 18 und 21 mittels molekular-cytogenetischer Methoden eingeleitet. Auch hat sich das Spektrum der molekular-cytogenetisch erfassbaren chromosomalen Mikrodeletionen erweitert. Seitdem aufgeklärt worden ist, dass bei Azoospermie Gendefekte im Mukoviszidose-Gen und im Gen des Azoospermie-Faktors auf dem Y- Chromosom ursächlich eine Rolle spielen können, werden bei Patienten mit Azoospermie diese molekulargenetischen Diagnosen erstellt. Insgesamt bietet das Institut jetzt für 30 genetisch bedingte Erkrankungen Genuntersuchungen an.

Forschung

Da in Deutschland die Präimplantationsdiagnostik an Blastomeren nach Änderung des Embryonenschutzes erlaubt sein wird, haben die wissenschaftlichen Bemühungen um eine cytogenetische und molekulargenetische Diagnostik an Polkörpern weiter an Bedeutung gewonnen. Polkörper können deshalb untersucht werden, weil sie vor Bildung eines Embryos ausgestoßen werden und so diese Untersuchungen das Embryonenschutzgesetz nicht berühren, wenn die Untersuchung vor der Fusion der Vorkerne abgeschlossen ist. Besonders die Frage, ob durch eine Aneuploidie-Diagnostik an Polkörpern die Schwangerschaftsrate nach in vitro Fertilisation mit oder ohne intracytoplasmatischer Spermieninjektion verbessert werden kann, ist in den letzten Jahren heftig diskutiert worden. Eine Aneuploidie-Diagnostik für die wichtigsten Aborte verursachenden Trisomien ist am hiesigen Institut begonnen worden. In Kürze (1. Hälfte 2004) soll eine multizentrische kontrollierte randomisierte Studie zur Beantwortung der Frage gestartet werden, ob durch eine solche Aneuploidie-Diagnostik tatsächlich die Geburtenrate nach assistierter Reproduktion verbessert werden kann oder nicht. Auch gelingt es jetzt, Chromosomentranslokationen in einzelnen Interphasezellkernen zu diagnostizieren. Diesen Untersuchungen kommen im Rahmen von Diagnosen an Polkörpern oder eventuell später in einer Präimplantationsdiagnostik große Bedeutung zu. Molekularcytogenetische Studien werden auch zum Segregationsverhalten von Chromosomen in Spermien eingesetzt. So konnten erfolgreich Untersuchungen zur Segregation des X-Chromosoms während der Spermienreifung abgeschlossen werden.

Der Schwerpunkt der molekulargenetischen Forschung liegt bei erblichen Erkrankungen des Nervensystems. Intensiv bearbeitet werden u.a. genetisch bedingte Ataxien (Heredo-Ataxien) mit bekannten und unbekannten Ursachen, der Morbus Parkinson sowie Formen der Dystonien. Bei den Heredo-Ataxien werden dominant sowie rezessiv vererbte Subtypen untersucht. Die Arbeiten umfassen u.a. Kopplungsanalysen, Screening von Kandidatengenen, Mutationssuche innerhalb der vollständigen Kodierregion durch SSCP, DHPLC und Sequenzierung sowie Abschätzung von Frequenzen.

Seit September 2001 laufen auch molekulargenetische Untersuchungen zur Abklärung von Gendefekten, die Albinismus verursachen. Die umfangreichen Arbeiten des letzten Jahres zum Transcriptionsfaktor NFAT5 konnten erfolgreich abgeschlossen werden. Die Suche nach disponierenden Genen für das Vor kommen von Sarkoidose wird im großen Umfang im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) weitergeführt. In der hauptsächlichen chromosomalen Kandidaten-Region konnte eine Krankheits-assoziierte Mutation identifiziert werden.

Im Bereich Tumorgenetik wurden die molekulargenetischen und zellbiologischen Untersuchungen zu Problemen der Entstehung von Tumoren der Bauchspeicheldrüse, der Brust und der Harnblase unter Berücksichtigung familiär bedingter Tumoren fortgesetzt. Die Beziehungen zwischen einem funktionellen Zusammenhang von p53 und der Aufrechterhaltung der genomischen Integrität durch Interaktion mit Rad51 wurden weitergeführt und die vorhandenen Ergebnisse bestätigt. Seit 01.11.2002 arbeitet Prof. Stürzbecher mit seiner Arbeitsgruppe im Institut für Pathologie des UK SH Campus Lübeck. Ein weitergehender Bericht befindet sich daher zusammengefasst unter dem Institut für Pathologie.

Kooperationen

Die Untersuchungen von Einzelzellen in Kooperation mit europäischen Zentren der Reproduktionsmedizin wurden im Rahmen eines EU-Projektes fortgesetzt. Die Projektleitung erfolgt von Prag aus. Zusammen mit der Abteilung für Lungenheilkunde der Universitätskliniken Freiburg, der Medizinischen Klinik I der Universität Kiel und dem Forschungsinstitut Borstel werden im Rahmen des NGFN sehr umfangreiche Kohorten von Sarkoidose-Patienten untersucht. Enge Kooperationen bestehen mit dem Institut für Humangenetik in Göttingen und der Klinik für Neurologie in Tübingen im Rahmen der molekulargenetischen Untersuchungen bei neurodegenerativen Erkrankungen. Im Rahmen des Forschungsschwerpunktes Reproduktionsmedizin der medizinischen Fakultät der hiesigen Universität bestehen vielfältige Kooperationen mit anderen Kliniken und Instituten, sowie mit einem reproduktionsmedizinischen Zentrum in Hamburg und der Universitäts-Frauenklinik in Bonn.

Fortbildungsveranstaltungen

Fortbildungsveranstaltungen für Lehrerinnen und Lehrer, teilweise mit Schulklassen wurden im Institut abgehalten. Auch an den Fortbildungsveranstaltungen des offenen Labors des Institutes für Biologie der technisch-naturwissenschaftlichen Fakultät (LOLA) war das Institut beteiligt. Die Mitglieder des Instituts haben an zahlreichen anderen Fortbildungsveranstaltungen innerhalb und außerhalb der MUL mitgewirkt. Vorträge zum Marker-X-Syndrom, zur pränatalen Diagnostik und zur Präimplantationsdiagnostik sowie zur Chorea Huntington und zu neurodegenerativen Erkrankungen waren Themen solcher Fortbildungsvorträge. Auf dem Hochschultag 2003 war das Institut mit einem Fortbildungsvortrag aus dem Bereich der Neurogenetik und der Präimplantationsdiagnostik vertreten.

Kongresse • Tagungen • Symposien • Auszeichnungen

Im Berichtszeitraum traf sich der Norddeutsche Syndrom-Club mit jeweils ca. 40 Teilnehmern einmal in Lübeck. Der Tag der Norddeutschen Humangenetik (ca. 100 Teilnehmer) fand im Mai 2003 in Lübeck statt. In ca. 30 Vorträgen berichteten vor allem jüngere Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus ihren Forschungsbereichen.

Lehre

Nachdem in den Jahren 2000 und 2001 im ersten klinischen Studienjahr ein Teil der Vorlesungszeit durch promblemorientiertes Lernen (POL) genutzt wurde, stand in den Jahren des Berichtszeitraumes wieder die gesamte Vorlesungszeit zur Verfügung. Erstmals wurden zusammen mit den Studierenden des Studienganges Biotechnologie die Grundlagen der Humangenetik gemeinsam vorgetragen, in der zweiten Hälfte der Vorlesung übernahm Dr. Mamat vom Forschungszentrum Borstel den Unterricht für die Biotechnologie-Studierenden. Für diese wurde im Anschluss an die Vorlesung eine benotete Klausur geschrieben. Die sich

an die doppelstündige Vorlesung anschließende Patientenvorstellung mit der Möglichkeit, die Patienten zu befragen, war durch die Studierenden stark nachgefragt. Im Wintersemester 2003/2004 haben sich Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Institutes sowohl am dann wieder eingeführten 14-tätigen POL-Unterricht, als auch im Rahmen des Praktikums Medizinische Psychologie an der Ausbildung in Gesprächsführung beteiligt. Entsprechend des sehr angefüllten Stundenplans für die Studierenden sind die angebotenen Spezialvorlesungen im Fach Humangenetik nur schwach besucht worden.

Forschungsschwerpunkte

Zytogenetische Untersuchung an Polkörperchen

Aufgrund des Embryonenschutzgesetzes darf in Deutschland eine Präimplantationsdiagnostik nicht durchgeführt werden. Eine Untersuchung an Polkörpern vor der Verschmelzung der männlichen und weiblichen Vorkerne ist jedoch möglich und mit dem Embryonenschutzgesetz vereinbar. Hierbei werden nach Biopsie und Fixierung der Polkörper auf einem Objektträger 5 Chromosomen spezifisch mittels FISH (Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung) in den Polkörpern angefärbt, um zu bestimmen, ob in dem entsprechenden Polkörper eine normale Anzahl der Chromosomen vorliegt. Hierdurch kann spiegelbildlich auf die Anzahl der in der Eizelle vorliegenden Chromosomen geschlossen werden. Die fünf von uns untersuchten Chromosomen gehen häufig mit Aborten einher: Chromosom 13, 16, 18, 21 und 22. Ziel der Untersuchung ist, die Abortrate zu senken und die Implantationsrate und somit auch die Schwangerschaftsrate zu steigern. Es ist bei dieser Methode nur möglich Aussagen über einen Teil des mütterlichen Chromosomensatzes zu machen. Die Spermien und somit auch der männliche Chromosomensatz bleiben hierbei unbetrachtet.

Bearbeiter:	Dr. R. Voigt, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	F. Hinrichs, V. Franck
Kooperation:	Dr. A. Schultze-Mosgau, Dr. G. Griesinger, Dr. B. Schöpper, Prof. Dr. S. Al Hasani, Prof. Dr. K. Dietrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck

Comparative genomic hybridisation (CGH)

CGH beschreibt eine molekularcytogenetische Methode, mit der Zugewinn oder Verlust von genetischem Material charakterisiert werden kann. CGH ist eine schnelle und umfassende Möglichkeit um chromosomale Imbalancen im gesamten Genom darzustellen. In einer typischen CGH wird genomische DNA der zu untersuchenden Zellen und genomische DNA von karyotypisch normalen Zellen mit roten und grünen Fluorochromen angefärbt. Die beiden DNA-Proben werden zu gleichen Teilen auf normale männliche Metaphaseplatten hybridisiert. Die Bilder der roten und grünen Färbungen werden aufgenommen und digital für alle homologen Chromosomenpaare quantifiziert. Ein Zugewinn von chromosomalem

Material oder ein Verlust wird durch ein spezifisches Verhältnis zwischen roten und grünen Fluorochromen bestimmt. Dies bedeutet, dass durch CGH eine Analyse aller Chromosomen in einem einzigen Experiment möglich ist.

Besonders bei der Suche nach chromosomalen Ursachen bei Kindern mit angeborenen kindlichen Fehlbildungen oder mentaler Retardierung bietet CGH grosse Vorteile, da die Methode z.B. die Erkennung kleinster chromosomaler Veränderungen (z.B. intrachromosomale Duplikationen, Deletionen, unbalancierte Translokationen oder Markerchromosomen) ermöglicht, die bei einer normalen Karyotypisierung nicht diagnostizierbar sind, bzw. bei bestimmtem Verdacht erst durch eine Fluoreszenz-in situ-Hybridisierung (FISH) Untersuchung nachweisbar wären.

Mittels dieser Methode können nicht nur die einzelnen veränderten Chromosomen identifiziert, sondern auch die spezifischen Banden der entsprechend involvierten Region genauer beschrieben werden.

Bearbeiter: Dr. R. Voigt, Dr. D. Tomi, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss.
Mitarbeiterinnen: F. Hinrichs, J. Eckhold
Doktorandin: A. Schröder

Prädisponierende Gene bei Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine generalisierte granulomatöse Entzündungskrankheit, die mit einer Prävalenzrate von etwa 1:2000 vorwiegend bei jungen Erwachsenen auftritt. Eine etwa 20-fach erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für Angehörige ersten Grades weist auf eine genetische Komponente bei der Verursachung hin. Der Aufbau einer aussagekräftigen DNA- und Daten-Bank zur Identifizierung prädisponierender Gene ist im wesentlichen abgeschlossen. Mit dem Stand vom 22. 12.2003 repräsentiert die Sammlung 2406 Sarkoidose-Patienten, darunter 477 aus mehrfach betroffenen Familien und 574 Trios (Patient plus beide Eltern). Da- mit stellt die Sarkoidose DNA- und Daten-Bank die weltweit größte und informativ- ste Ressource für genetische Kopplungs- und Assoziations-Studien bei Sarkoido- se dar. Diese und weiterführende Untersuchungen werden im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) in sehr enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. S. Schreiber, Kiel, durchgeführt. Von 70 gut charakterisierten Patienten wurden permanente Zell-Linien für zellbiologische Untersuchungen angelegt. CARD15 (NOD2), ein viel versprechendes Kandidaten-Gen, konnte als Suszeptibilitäts-Gen bei Sarkoidose dank der Aussagekraft der DNA-Bank mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Die nach Kopplungsanalyse wichtigste chromosomale Kandidaten-Region auf Chromosom 6p wurde in mehrstufigen engmaschigen SNP Scans eingeengt. Eine krankheits-assoziierte Splice-Variante eines neuen Suszeptibilitäts-Gens konnte schließlich identifiziert werden, die nach vorläufigen Ergebnissen mit einer geänderten Funktion des Genprodukts einhergeht. Außerdem wurden orientierende Genotyp-Analysen zur Vorbereitung der vorgesehenen Untersuchung zusätzlicher Kandidaten-Regionen (3p, 9q, TLR Gen-Familie) durchgeführt.

Bearbeiter: Dr. M. Schürmann, Prof. Dr. E. Schwinger

Nichtwiss.
Mitarbeiterin: M. Albrecht (im Rahmen der Kooperation im NGFN)

Kooperation: Prof. Dr. J. Müller-Quernheim, Abt. Pneumologie, Universitätsklinikum Freiburg, Dr. KI Gaede, Forschungszentrum Borstel, Prof. Dr. S. Schreiber und Mitarbeiter, 1. Medizinische Klinik, UKSH, Campus Kiel, Prof. Dr. U. Costabel, Ruhrlandklinik Essen, Deutsche Sarkoidose-Vereinigung (DSV), Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)

Förderung: BMBF, UW-S12T03, Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)

Genetik von Basalganglienerkrankungen

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der klinischen und molekulargenetischen Untersuchung verschiedener Formen von Bewegungsstörungen. Besonderes Interesse gilt dabei unterschiedlichen Parkinson- und Dystonie-Syndromen. Der M. Parkinson ist klinisch durch die Hauptsymptome Zittern, Muskelsteifigkeit, Bewegungsarmut und Verlust der Haltungskontrolle gekennzeichnet, während die Dystonien sich durch unwillkürliche drehende und schraubende Bewegungen auszeichnen, die zu Haltungsanomalien führen. Bei einigen Erkrankungen, den so genannten Dystonie-Plus-Syndromen (DPS), sind Dystonie-Symptome mit Parkinsonsymptomen oder anderen Bewegungsstörungen (z. B. Myoklonien) vergesellschaftet. Bei allen drei Syndromen kommen eindeutig genetisch bedingte Krankheitsformen vor.

Nach dem Erbgang werden autosomal-dominante von autosomal-rezessiv vererbten Parkinson-Syndromen unterschieden. In der Reihenfolge ihrer Entdeckung wurden die bisher bekannten monogenen Parkinson-Syndrome mit den Abkürzungen PARK1 bis PARK11 bezeichnet. Ähnlich verhält es sich bei den erblichen Dystoniesyndromen, von denen bisher 15 beschrieben sind (DYT1 bis DYT15). Die eigene Arbeitsgruppe war an der Erforschung von sechs der 15 bekannten Dystonie-Genen und -Genorte (DYT1, 5, 7, 11, 12 und 15) sowie an der Charakterisierung von drei der zehn beschriebenen genetischen Parkinson-Formen (PARK2, 3 und 7) maßgeblich beteiligt.

Im Einzelnen wurden die folgenden Ergebnisse erzielt: Klinische Beschreibungen von einzelnen Patienten/Familien mit verschiedenen Bewegungsstörungen, Lokalisierung und Feinkartierung von Genorten (DYT7, 11 und 12, PARK3), Mutationsanalysen mit Phänotyp-Genotyp-Korrelationen (PARK2, DYT1, 5 und 11) sowie Genexpressionsstudien (DYT11).

Darüber hinaus ist die Arbeitsgruppe auch an der Kartierung von Krankheitsassoziierten Genen beim restless legs syndrome (RLS) und bei einer spinozerebellären Ataxie (SCA) in jeweils zwei Familien beteiligt.

Bearbeiter: Dr. K. Hedrich, Dr. M. Kasten, Dr. N. Kock, Dr. B. Müller, K. Kabakci, A. Djarmati, BSc, Fakultät für Biologie, Universität Belgrad, Belgrad, Serbien und Montenegro, I. Pichler, MS, Europäische Akademie Bozen, Bozen, Italien

Nichtwiss.

Mitarbeiterinnen: J. Garrels, T. Lohnau, K. Wiegers, T.Klöpf, S. Danker

Doktoranden: E. M. Meyer, N. Schäfer, K. Schumacher, C. Wellenbrock, K. Ritz, P. Seibler (Bachelor-Studenten des Biotechnologie-Studienganges)

Kooperation: Prof. Dr. F. Binkofski, Dr. J. Hagenah, Prof. Dr. W. Heide, Prof. Dr. C. Helmchen, PD Dr. M. Nitschke, Klinik für Neuro- logie, Dr. I. König, Institut für Biometrie und Statistik, Dr. R. Lencer, Klinik für Psychiatrie, PD Dr. J. Sperner, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck, Dr. D. Berg, Klinik für Neurologie und Institut für Humangenetik, Tü- bingen, Prof. Dr. G. Deuschl, Klinik für Neurologie, Kiel, Prof. Dr. T. Gasser, Klinik für Neurologie und Hertie-Zentrum, Tü- bingen, Prof. Dr. A. Ludolph, Klinik für Neurologie, Ulm, PD Dr. A. Münchau, Klinik für Neurologie, Hamburg, Prof. Dr. O. Rieß, Institut für Humangenetik, Tübingen, Prof. Dr. M. Schwarz, Klinik für Neurologie, Dortmund, Dr. H. Siebner, Kli- nik für Neurologie, Kiel, Prof. Dr. P. Vieregge, Klinik für Neu- rologie, Lemgo, PD Dr. J. Volkmann, Klinik für Neurologie, Kiel, Prof. X.O. Breakefield, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, Prof. S. Bressman, Beth Israel Medical Center, New York, USAl, Prof. E. Demir, Universitätskinderklinik, An- kara, Türkei, Prof. S. Fahn, Columbia University, New York, USA, Dr. M. de Koning-Tijssen, Klinik für Neurologie, Amster- dam, NL, Prof. P. Kramer, Oregon Health Science University, Portland, USA, Prof. V. Kostic, Neurologie der Universitäts- klinik Belgrad, Jugoslawien, Prof. A.E. Lang, Toronto Western Hospital, Toronto, Kanada, Prof. K. Marder, Columbia Univer- sity, New York, USA, Prof. L.J. Ozelius, A. Einstein College of Medicine, New York, USA, PD Dr. P.P. Pramstaller, Neurologi- sche Klinik, Regionalkrankenhaus Bozen, Italien (und Europäi- sche Akademie Bozen), Prof. W. Reik, Babraham Institue, Cambridge, UK, Prof. D. Smith, Klinik für Pathologie, Mayo Clinic, Rochester, USA, Prof. J. Stoessl, Movement Disorders Unit, Vancouver, Kanada, Prof. Z. Wszolek, Klinik für Neurologie, Mayo Clinic, Jacksonville, USA

Förderung: Sachbeihilfe der Deutschen Dystonie Gesellschaft zur molekulargenetischen Charakterisierung fokaler und sekundärer Dystonien, Sachbeihilfe des BMBF im Rahmen des Kompetenznetzes Parkinson zur Rekrutierung von Parkinson-Patienten und deren gesunden Angehörigen, Sachbeihilfe der Fritz Thyssen Stiftung zur klinischen und molekulargenetischen Untersuchung der Myoklonus-Dystonie, Sachbeihilfe im Rahmen der Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck zur Untersuchung von Suszeptibilitätsgenen bei Dystonien (Normalantrag von Frau Dr. Klein und Frau Dr. Lencer), Sachbeihilfe der Parkinson´s Disease Foundation (USA)

zur Erforschung des mit Parkin-Mutationen assoziierten Parkinsonismus, Sachbeihilfe im Rahmen der Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck zur Genetik der Dopa-responsiven Dystonie (Juniorantrag von Herrn Dr. Hagenah), Sachbeihilfe der Daimler-Benz-Stiftung (Auslandsforschungsstipendium für Frau Katja Hedrich) zur Erlernung moderner proteinbiochemischer Techniken, Sachbeihilfe im Rahmen der Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck zur Genetik der Myoklonus-Dystonie (Juniorantrag von Frau Dr. Müller), Sachbeihilfe der DFG zur Durchführung molekulargenetischer und proteinbiochemischer Untersuchungen beim Parkinson-Syndrom mit frühem Beginn, Sachbeihilfe im Rahmen der Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck zur Genetik des DJ-1-assozierten Parkinson-Syndroms (Juniorantrag von Frau Dr. Katja Hedrich), Sachbeihilfe der Parkinson´s Disease Foundation/National Parkinson Foundation zur Durchführung klinischer, genetischer und PET-Untersuchungen beim DJ-1-assoziierten Parkinsonismus, DFG (Heisenberg- Stipendium für PD Dr. Klein), Sachbeihilfe der Fritz-Thyssen- Stiftung für molekulare und epigenetische Untersuchungen bei der Myoklonus-Dystonie

Erbliche neurodegenerative Erkrankungen und Trinukleotid-Repeat- Expansionen

Seit 1991 wurden für zahlreiche Erkrankungen sog. „dynamische Mutationen" nachgewiesen, die mit einer spezifischen Trinukleotidsequenz oder fragilen Stelle assoziiert sind: so werden z.B. die spinale und bulbäre Muskelatrophie (SBMA), das fragile X-Syndrom (FRAXA), die myotone Dystrophie (DM), die Chorea Huntington (HD), mindestens 8 spinocerebelläre Ataxien, die Dentatorubralepallidoluysiane Atrophie (DRPLA) sowie die Friedreich-Ataxie (FRDA) durch Trinukleotidrepeat-Expansionen verursacht. Diese „dynamischen Mutationen", die dominant oder rezessiv vererbt werden, innerhalb oder außerhalb von Proteinkodierregionen liegen, verursachen schwere neurologische Erkrankungen, wenn eine bestimmte Kopienzahl überschritten wird.

Zwischen dem normalen und dem expandierten Bereich findet man in seltenen Fällen sog. intermediäre Allele. Ein Aspekt dieses Schwerpunkts befasst sich mit molekulargenetischen Analysen dieser Allele im Grenzbereich und wird durch Genotyp-Phänotyp-Korrelationen ergänzt.

Besondere Aufmerksamkeit findet die spinocerebelläre Ataxie Typ 17 (SCA17), für die weltweit nur wenige Fälle publiziert sind. Die SCA17 wird durch eine Repeat-Expansion im TATA-bindenden Protein verursacht. Es werden für diese Erkrankung ungewöhnlich interessante und wissenschaftlich bedeutende Familien und sporadische Patienten zusammengestellt, die intensiv klinisch und mit molekulargenetischen Methoden analysiert werden.

Das Institut für Humangenetik verfügt auch über umfangreiche Probensamm-

lungen von Patienten mit rezessiven Ataxien. In ausgewählten Kollektiven wird z.B. nach Punktmutationen oder Deletionen im FRDA- und AOA-Gen gesucht.

Bearbeiter:	PD Dr. C. Zühlke, Dipl. Biol. S. Purmann, Dr. Y. Hellenbroich, Dr. A. Dalski, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	U. Gehlken, J. Atici
Doktorand:	M. Habeck
Kooperation:	PD Dr. C. Klein, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck, Dr. K. Bürk, Neurologie, Universität Tübingen
Förderung:	Forschungsförderung der Universität zu Lübeck

Kandidatengensuche für die spinocerebelläre Ataxie Typ 4 (SCA4)

Die SCA4 ist eine autosomal dominante neurodegenerative Erkrankung, zu deren Kardinalsymptomen eine cerebelläre Ataxie und periphere axonale Neuropathie gehören. Der entsprechende Genort konnte in einer großen Familie aus Utah auf Chromosom 16q22.1 lokalisiert werden. Das krankheitsverursachende Gen ist allerdings bislang nicht bekannt. Im Rahmen eines Genom-Scans konnten wir eine dominante Ataxie in einen verzweigten norddeutsch-kanadischen Stamm- baum als zweite Familie weltweit zum selben Genort kartieren und die SCA4- Region auf ein 3.69 cM Intervall weiter eingrenzen. Zusätzlich wurden Expansi- onen in allen bekannten CAG-Repeats dieser Region als mögliche Krankheits- ursache ausgeschlossen, da diese bei den meisten derzeit bekannten Heredo- ataxien eine ursächliche Rolle spielen. In der ca. 4 Mb großen SCA4-Region sind laut den Sequenzinformationen des humanen Genomprojektes (NCBI Datenbank, Map View build 34) derzeit 140 Gene annotiert. Diese werden auf Grundlage von Datenbank-Analysen bezüglich ihrer Funktion, Expression und Homologien als potentielle Kandidatengene für die SCA4 eingestuft. Beginnend mit Genen hoher Priorität werden diese nacheinander auf Mutationen hin untersucht. Dazu wird jedes kodierende Exon der entsprechenden Gene aus DNA Proben der SCA4-Familie und Kontrollen mittels PCR amplifiziert. Die Auftrennung der PCR-Produkte für die Mutationssuche erfolgt dann mittels DHPLC auf einem WAVE-Analysesystem (Transgenomics). Alle in der WAVE-Analyse auffälligen Proben werden anschließend sequenziert (LI-COR).

Bearbeiter:	Dr. Y. Hellenbroich, Prof. Dr. E. Schwinger, PD Dr. C. Zühlke
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	H. Pawlack
Kooperation:	Dr. S. Strunck, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck
Förderung:	DFG (ZU136), Forschungsförderung der Universität Lübeck (Nr. 1799)

Analyse von SPG4-Mutationen mittels DHPLC-Methode (WAVE-System)

Die SPG4 ist die häufigste Form der autosomal dominant vererbten spastischen Paraplegien (HSPs). Mutationen im SPG4-Gen werden bei annähernd 40 % der

Familien gefunden, es wurden bereits mehr als 65 Mutationen im SPG4-Gen beschrieben. Das SPG4-Gen besteht aus 17 Exons und kodiert für eine ATPase, die zur Familie der AAA-Proteine gehört und als Chaperon wirkt. Der Genort ist auf Chromosom 2p21 lokalisiert. Bei der HSP wird eine große Variabilität der klinischen Ausprägung sowohl intrafamiliär als auch zwischen nicht-verwandten Patienten beobachtet. Die Erkrankung tritt sowohl bei Frauen als auch bei Männern auf und kann in jedem Alter beginnen. Der häufigste Erkrankungsbeginn liegt jedoch im jungen Erwachsenenalter. Aufgrund der Größe des SPG4-Gens und der hohen Anzahl bekannter unterschiedlicher Mutationen war eine molekulargenetische Diagnostik bisher nur über eine mit hohen Kosten verbundenen Sequenzierung des gesamten Gens möglich. Im Rahmen der Einführung einer modernen Mutationsanalyse mittels DHPLC-Verfahren (WAVE-System; Transgenomic) wurde eine Diagnostik für das SPG4-Gen etabliert. Hierbei werden PCR-Produkte der einzelnen Exone des Gens auf Heterogenität (Mutationen) getestet. Bei auffälligen Produkten kann dann eine Sequenzierung des einzelnen Exons erfolgen. Hiermit konnte in einer großen Familie, die an einer HSP leidet, eine neue Mutation im Exon 5 des SPG4-Gens detektiert und beschrieben werden.

Bearbeiter: Dr. A. Dalski, Prof. Dr. E. Schwinger, PD Dr. C. Zühlke
Nichtwiss. Mitarbeiterin: J. Atici
Kooperation: Dr. K. Bürk, Neurologie, Universität Tübingen

Genetische Untersuchungen bei einer autosomal dominanten Muskeldystrophie

Autosomal dominante Muskeldystrophien stellen eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von myogenen Erkrankungen dar. Für viele Formen sind die molekularen Ursachen allerdings noch unklar. In diesem Projekt wurden DNA-Proben einer 5-Generationen-Familie gesammelt, in der eine Muskelerkrankung dominant vererbt wird. Alle betroffenen Familienmitglieder wurden klinisch umfangreich untersucht und bei 2 Mitgliedern außerdem Muskelbiopsate histologisch charakterisiert. Zunächst wurden durch Kopplungsanalysen bekannte Gene, bzw. Genorte als Krankheitsursache in der Familie ausgeschlossen. Dazu wurden Mikrosatellitenmarker mittels PCR amplifiziert, auf einem lasergestützten Analysesystem (LI-COR) aufgetrennt und statistische Berechnungen mit entsprechenden Computerprogrammen (LINKAGE, Genehunter) durchgeführt. In einem zweiten Schritt wurde ein Genom-Scan mittels Affymetrix-Chiptechnologie in Kooperation mit dem Max-Delbrück-Zentrum in Berlin durchgeführt. Für die ermittelten Kandidatenregionen werden nun Datenbankanalysen zusammengetragen, vielversprechende Kandidatengene sollen mittels DHPLC und Sequenzierung auf Mutationen hin untersucht werden.

Bearbeiter: Dr. Y. Hellenbroich, Prof. Dr. E. Schwinger, PD Dr. C. Zühlke
Doktorandin: A. Rüffer
Kooperation: Dr. H. Schultz, Dr. J. Hagenah, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. U.-P. Ketelsen, Kinderklinik, Universität

Freiburg, Dr. P. Nürnberg, Dr. F. Rüschendorf, Dr. C. Becker, Max Dellbrück Zentrum Berlin
Förderung: Forschungsförderung der Universität zu Lübeck (J09-2003)

Nachweis von DNA-Expansionen im Gen für die Proximale Myotone Myopathie (PROMM)

Die proximale myotone Myopathie (PROMM) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die ursprünglich für eine "atypische" myotone Dystrophie (DM) gehalten wurde. Symptome der PROMM sind Myotonie, Katarakte, Muskelschwäche und kardiale Reizleitungsstörungen. Die Paresen sind – anders als bei der myotonen Dystrophie - proximal betont. Die Variabilität der Symptome reicht von subklinischen myotonen Veränderungen oder alleinigem Auftreten einer Katarakt bis zu schweren proximalen beinbetonten Paresen mit schmerzhaften Parästhesien. Bei Patienten mit Verdacht auf eine myotone Dystrophie, die keine Repeat-Expansion im DM1-Gen auf Chromosom 19 aufweisen, stellt die PROMM somit eine wichtige Differentialdiagnose dar.

Zu den kardialen Manifestationen bei PROMM zählen Herzrhythmusstörungen, u.a. AV-Blockierungen unterschiedlichen Grades bis hin zum Herzstillstand, vorübergehende Funktionsstörungen des Herzmuskels, die eine Myokarditis imitieren können und manifeste Kardiomyopathien.

Der Gendefekt für diese Erkrankung, die auch myotone Dystrophie Typ 2 genannt wird, konnte 1998 auf Chromosom 3q lokalisiert werden. Kürzlich konnte die ursächliche Mutation identifiziert werden. Es handelt sich um eine CCTG-Repeat-Expansion im Intron 1 des Zinkfingerproteingens 9 (ZNF9). ZNF9 kodiert für ein RNA-bindendes Protein, das stark in Herz- und Skelettmuskel exprimiert wird. In nicht betroffenen Personen findet sich eine komplexe repetitive Sequenz, die das Tetranukleotid CCTG enthält. Nach Expansion des Tetranukleotids auf 75 – 11.000 Kopien tritt die Erkrankung auf. Im Durchschnitt finden sich bei Betroffenen Expansionen um 5.000 Tetranukleotide entsprechend 20.000 Basenpaaren (bp).

Aufgabenstellung:
Untersuchung von Proben von 80 Patienten, bei denen der Verdacht auf eine myotone Dystrophie Typ 1 bestand, die entsprechende Repeat-Expansion für das DM1-Gen jedoch nicht nachgewiesen konnte werden.
• Direkte Untersuchung der Repeatlänge durch PCR • Indirekte Untersuchung durch Analyse gekoppelter Marker • Entwicklung eines PCR-Verfahrens für ausgedehnte Repeat-Expansionen im DM2-Gen • Entwicklung einer Hybridisierungssonde zur Analyse genomischer Southern-Blots • Information der betreuenden Ärzte und Aufbau einer Kooperation zur Genotyp-Phänotyp-Korrelationsstudie

Bearbeiter: PD Dr. C. Zühlke, Dr. A. Dalski, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterin: U. Gehlken
Kooperation: Dr. W. Kress, Humangenetik Würzburg, Dr. S. Jakubiczka, Humangenetik Magdeburg
Förderung: BMBF, NGFN

Mutationsanalysen bei Patienten mit Albinismus

Ursächlich für Albinismus sind u.a. Störungen der Melaninbildung. Mutationen für diese Stoffwechselerkrankung können autosomal dominant bzw. rezessiv aber auch X-chromosomal vererbt werden.

Beim okulokutanen Albinismus werden im wesentlichen 2 Formen unterschieden, die beide rezessiv vererbt werden: OCA1 und OCA2. Die OCA1 wird durch Mutationen im Tyrosinase-Gen, das auf Chromosom 11q14-21 lokalisiert ist, verursacht. Bei 180 Personen mit Albinismus wurden genetische Veränderungen in den 5 Exons dieses Gens durch SSCP-Analysen aufgespürt und durch Sequenzierungen nachgewiesen. Das P1-Gen (OCA2, 25 Exons, Chromosom 15q), das TRP1-Gen (OCA3, 7 Exons, Chromosom 9p) und das MATP-Gen (OCA4, 7 Exons, Chromosom 5p) wurden ebenfalls mit Hilfe dieser Verfahren analysiert. Bei 82 Personen wurden Veränderungen im Tyrosinase-Gene gefunden, bei 29 Personen im P-Gen und jeweils bei 5 Personen im TRP1 bzw. MATP-Gen. Bei einigen Betroffenen zeigten sich Mutationen an verschiedenen Loci, so dass eine sog. digenische Vererbung als Ursache für das Auftreten von Albinismus diskutiert werden kann.

Bearbeiter:	PD Dr. C. Zühlke, Dr. S. Opitz, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	U. Gehlken, H. Pawlack
Doktoranden:	M. Kaufmann, A. Lipka, U. Rundshagen
Kooperation:	PD Dr. B. Käsmann-Kellner, Augenklinik, Universität des Saarlandes

Molekulargenetische Untersuchung polymorpher Marker an Polkörpern

Der erste Polkörper wird nach der ersten meiotischen Teilung der Eizelle gebildet und enthält einen haploiden Chromosomensatz. Mittels Multiplex PCR und nested PCR werden ausreichende Mengen PCR-Produkte erzielt für eine molekulargenetische Untersuchung bezüglich Cystischer Fibrose, Fragiles-X-Syndrom, Hämophilie A, oder Mukopolysaccharidose.

Bearbeiter:	Dr. D. Tomi, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	J. Eckhold
Kooperation:	Dr. G. Griesinger, Dr. A. Schultze-Mosgau, Dr. B. Schöpper, Dr. S. Al-Hasani, Prof. Dr. K. Diedrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck
Förderung:	EU Projekt COPERNICUS-2 (Projekt Nr. ICA2-1999-20007)

Molekulargenetische Untersuchung polymorpher Marker an Einzelzellen

Mittels Multiplex PCR können in einer Reaktion zwei oder mehrere DNA-Abschnitte gleichzeitig amplifiziert werden. Das Produkt der Reaktion wird verdünnt und mit nested Primern erneut amplifiziert, um aus der DNA einer Zelle eine

für die Auswertung ausreichende Menge der PCR-Produkte zu erzielen. Die Technik wird bei einigen Erkrankungen eingesetzt.

Bearbeiter: Dr. D. Tomi, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterin: J. Eckhold
Förderung: EU Projekt COPERNICUS-2 (Projekt Nr. ICA2-1999-20007)

Schwache X-chromosomale Mosaike bei Frauen vor ICSI

Bei 891 Frauen aus der Sterlitätssprechstunde, bei denen ICSI geplant war, wurde im Rahmen der Routinediagnostik eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Hiervon hatten 35 Frauen ein schwaches x-chromosomales Mosaik. Als Vergleichskollektive wurden Frauen mit sich wiederholenden Aborten (294) und Frauen, die chromosomal oder klinisch auffällige Kinder hatten (104), bei denen ebenfalls eine Chromosomenanalyse durchgeführt wurde, untersucht. In der ICSI-Gruppe waren zur Abortgruppe vergleichsweise weniger Frauen mit schwach gonosomalen Mosaiken zu finden (3,9% vs 8,5%; $p<0,01$). Die Inzidenz zwischen der ICSI-Gruppe und der Gruppe von Frauen mit auffälligen Kindern war ähnlich (5,8%; $p=0,43$). Anamnestische Faktoren oder Schwangerschaftsraten waren nicht unterschiedlich zwischen den ICSI Frauen mit schwachen gonosomalen Mosaiken und den ICSI Frauen mit normalen Karyotypen. Es ist daher davon auszugehen, dass schwach gonosomale Mosaike bei Frauen, bei denen ICSI durchgeführt werden soll, nicht häufiger sind. Bei Frauen mit schwachen Mosaiken scheint die Fertilität nicht reduziert zu sein.

Bearbeiter: Dr. R. Voigt, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: F. Hinrichs, J. Ziese, D. Kocevar
Kooperation: Dr. A. Schröder; Prof. Dr. K. Diedrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck, PD Dr. M. Ludwig, Endokrinologikum Hamburg

Herkunft überzähliger Chromosomen in durch Trisomien verursachten Aborten nach ICSI

Spontanaborten liegen als häufigste Ursachen Trisomien zugrunde. In den meisten Fällen stammt das überzählige Chromosome von der Mutter, selten vom Vater (ca. 10%). Als Grund hierfür wird ein Selektionsnachteil unbalancierter Spermien bei der Befruchtung diskutiert. Ziel ist es nun zu prüfen, inwieweit Trisomien nach ICSI häufiger vom Vater verursacht werden als bei normaler Befruchtung, da im Falle von ICSI der Selektionsnachteil wegfällt. Als Vergleichskollektive werden Aborte nach normaler Befruchtung oder IVF genommen. Nach festgestellter Trisomie eines Abortes werden DNA-Polymorphismen des Abortmaterials mit den DNA-Polymorphismen der Eltern verglichen, um die Herkunft des überzähligen Chromosoms zu erfassen.

Bearbeiter: Dr. R. Voigt, Dr. D. Tomi, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: C. Zuther; J. Eckhold
Kooperation: Dr. A. Schultze-Mosgau, Dr. G. Griesinger, Dr. A. Schröder, Prof. Dr. K. Diedrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck, PD Dr. M. Ludwig; Dr. S. Kerber, Endokrinologikum Hamburg
Förderung: Schwerpunkt Reproduktionsmedizin

Prädisponierende Gene bei Sarkoidose

Die DNA- und Daten-Bank zur Identifizierung prädisponierender Gene bei Sarkoidose repräsentiert mittlerweile etwa 2500 Patienten, darunter etwa 500 Patienten aus mehrfach betroffenen Familien, und etwa 2000 nahe Angehörige (Stand 12/2003). Ausgehend von eigenen Kopplungsdaten wurde im NGFN / Kiel durch geschachtelte SNP scans eine Krankheits-assoziierte splice-site Variante eines neuen Suszeptibilitäts-Gens identifiziert. Die eingehende Analyse weiterer Kandidatenregionen ist in Arbeit.

Bearbeiter: Dr. M. Schürmann, Prof. Dr. E. Schwinger,
Nichtwiss. Mitarbeiterin: M. Albrecht (im Rahmen der Kooperation im NGFN)
Kooperation: Prof. Dr. J. Müller-Quernheim, Abt. Pneumologie, Universitätsklinikum Freiburg, Dr. K.I. Gaede, Forschungszentrum Borstel, Prof. Dr. S. Schreiber und Mitarbeiter, 1. Medizinische Klinik, UKSH, Campus Kiel, Prof. Dr. U. Costabel, Ruhrlandklinik Essen, Deutsche Sarkoidose-Vereinigung (DSV), Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)
Förderung: BMBF, UW-S12T03, Nationales Genomforschungsnetz (NGFN)

Klinische Beschreibungen von Patienten mit verschiedenen Bewegungsstörungen

Die Arbeitsgruppe war an der klinischen Beschreibung von Patienten mit Parkinson-Syndrom, verschiedenen Dystonien und anderen Bewegungsstörungen beteiligt. Dabei wurden charakteristische Merkmale genetisch definierter Formen dieser Erkrankungen herausgearbeitet, atypische Merkmale benannt und Untersuchungen zur Prävalenz durchgeführt.

Bearbeiter: Dr. J. Hagenah, Dr. M. Kasten, Dr. N. Kock, Dr. Birgitt Müller, K. Kabakci
Kooperation: Dr. R. Lencer, Klinik für Psychiatrie, PD Dr. J. Sperner, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. P. Vieregge, Klinik für Neurologie, Lemgo, Dr. M. de Koning-Tijssen, Klinik für Neurologie, Amsterdam, NL, Prof. V. Kostic, Neurologie der Universitätsklinik Belgrad, Jugoslawien, PD Dr. P.P. Pramstaller, Neurologische Klinik, Regionalkrankenhaus Bozen, Italien

(und Europäische Akademie Bozen), Prof. Z. Wszolek, Klinik für Neurologie, Mayo Clinic, Jacksonville, USA

Förderung DFG, Parkinson´s Disease Foundation/National Parkinson Foundation

Lokalisation und Feinkartierung von Genen, die mit Bewegungsstörungen assoziiert sind

Die Arbeitsgruppe war an Lokalisation von Genen beteiligt, die zu einem erhöhten Risiko für die Parkinson´sche Erkrankung führen. Darüber hinaus wurden bei zwei Familien mit Restless legs syndrome zwei bereits bekannte Genorte als Ursache der Erkrankung ausgeschlossen, was mindestens ein weiteres Krankheits-assoziiertes Gen nahelegt. Ebenso wurden in zwei Familien mit spinozerebellärer Ataxie (SCA) bekannte genetische Ursachen ausgeschlossen.

Bearbeiter: Dr. K. Hedrich, Dr. N. Kock, K. Kabakci, A. Djarmati, BSc, Fakultät für Biologie, Universität Belgrad, Belgrad, Serbien und Montenegro, I. Pichler, MS, Europäische Akademie Bozen, Bozen, Italien

Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: J. Garrels, T. Lohnau

Kooperation: Dr. I. König, Institut für Biometrie und Statistik, UKSH, Campus Lübeck, Prof. P. Kramer, Oregon Health Science University, Portland, USA, Prof. V. Kostic, Neurologie der Universitätsklinik Belgrad, Jugoslawien, Prof. L.J. Ozelius, A. Einstein College of Medicine, New York, USA, PD Dr. P.P. Pramstaller, Neurologische Klinik, Regionalkrankenhaus Bozen, Italien (und Europäische Akademie Bozen), Prof. Z. Wszolek, Klinik für Neurologie, Mayo Clinic, Jacksonville, USA

Förderung: BMBF im Rahmen des Kompetenznetzes Parkinson

Molekulargenetische Charakterisierung des Parkinson-Syndroms mit frühem Beginn

Wir untersuchten große Patientenstichproben und Kontrollen auf Mutationen im Parkin- (PARK2) und im DJ-1-Gen (PARK7). Dabei wendeten wir sowohl SSCP, als auch die modernen DHPLC-Analysen sowie Sequenzierung zur Detektion von kleinen Sequenzveränderungen an. Zusätzlich führten wir Gendosis-Untersuchungen zur Detektion großer Deletionen in beiden Genen mittels quantitativer PCR durch, ein Verfahren, das durch uns entwickelt wurde. Es konnte gezeigt werden, dass Mutationen im Parkin-Gen viel häufiger sind als die im DJ-1-Gen und dass große Deletionen in beiden Genen für etwa 50 % der Mutationen verantwortlich sind. Darüber hinaus wurden Mutationen im NR4A2- und im SCA2-Gen in dem von uns untersuchten Patientenkollektiv ausgeschlossen.

Bearbeiter: Dr. K. Hedrich, Dr. N. Kock, Dr. B. Müller, A. Djarmati, BSc, Fakultät für Biologie, Universität Belgrad, Belgrad, Serbien und Montenegro

Nichtwiss.
Mitarbeiterinnen: J. Garrels, T. Lohnau
Doktoranden: N. Schäfer, C. Wellenbrock, P. Seibler
Kooperation: Dr. R. Lencer, Klinik für Psychiatrie, PD Dr. J. Sperner, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. G. Deuschl, PD Dr. J. Volkmann, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Kiel, Prof. Dr. O. Rieß, Institut für Humangenetik, Tübingen, Prof. Dr. P. Vieregge, Klinik für Neurologie, Lemgo, Prof. X.O. Breakefield, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, Prof. S. Bressman, Beth Israel Medical Center, New York, USA, Prof. S. Fahn, Columbia University, New York, USA, Prof. V. Kostic, Neurologie der Universitätsklinik Belgrad, Jugoslawien, Prof. A.E. Lang, Toronto Western Hospital, Toronto, Kanada; Prof. K. Marder, Columbia University, New York, USA, Prof. L.J. Ozelius, A. Einstein College of Medicine, New York, USA, PD Dr. P.P. Pramstaller, Neurologische Klinik, Regionalkrankenhaus Bozen, Italien (und Europäische Akademie Bozen), Prof. D. Smith, Klinik für Pathologie, Mayo Clinic, Rochester, USA
Förderung: Parkinson´s Diesease Foundation (USA), DFG, Forschungsförderung der Universität zu Lübeck

Molekulargenetische Charakterisierung verschiedener Dystonie-Syndrome

Wir identifizierten eine neue Mutation im DYT1-Gen und wiesen die am häufigsten vorkommenden Mutationen in mehreren Dystonie-Patienten nach. Wir untersuchten etwa 30 Familien mit Dopa-responisver Dystonie auf Mutationen im GCH1-Gen (DYT5) und fanden einen großen Prozentsatz mutationstragender Familien aufgrund der zusätzlichen Anwendung von Gendosis-Untersuchungen. Mehrere Mutationen wurden auch bei Patienten mit Myoklonus-Dystonie im SGCE-Gen (DYT11) detektiert, darunter die erste bekannte de novo-Mutation.

Bearbeiter: Dr. J. Hagenah, Dr. K. Hedrich, Dr. N. Kock, Dr. B. Müller, K. Kabakci
Nichtwiss.
Mitarbeiterinnen: J. Garrels, K. Wiegers
Doktorandin: E. M. Meyer
Kooperation: Dr. R. Lencer, Klinik für Psychiatrie, PD Dr. J. Sperner, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. A. Ludolph, Klinik für Neurologie, Ulm, PD Dr. A. Münchau, Klinik für Neurologie, Hamburg, Prof. Dr. M. Schwarz, Klinik für Neurologie, Dortmund, Prof. X.O. Breakefield, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, Prof. S. Bressman, Beth Israel Medical Center, New York, USA, Prof. E. Demir, Universitätskinderklinik, Ankara, Türkei ,Dr. M. de Koning-Tijssen, Klinik für Neurologie, Amsterdam, NL, Prof. V. Kostic, Neurologie der Universitätsklinik Belgrad, Jugoslawien, Prof. L.J.

Ozelius, A. Einstein College of Medicine, New York, USA

Förderung: Deutsche Dystonie Gesellschaft, Forschungsförderung der Universität zu Lübeck, Fritz Thyssen Stiftung, Daimler-Benz-Stiftung

Extension des Phänotypes und Genotyp-Phänotyp-Korrelationen in Verbindung mit bildgebenden Verfahren (Neuroimaging)

Molekulargenetische Analysen führten zur Erweiterung des Phänotyps bei verschiedenen genetisch-bedingten Erkrankungen, z. B. wurde gezeigt, dass bestimmte Parkin-Mutationen möglicherweise auch bei der Tumorentstehung eine Rolle spielen. Der Vergleich von klinisch und genetisch gut charakterisierten Patienten erlaubte Untersuchungen zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation. Mittels bildgebender Verfahren (PET, Ultraschall) konnten z. B. bei klinisch asymptomatischen Trägern von Parkin-Mutationen präklinische Veränderungen in der substantia nigra gezeigt werden.

Bearbeiter: Dr. J. Hagenah, Dr. M. Kasten, Dr. N. Kock, Dr. B. Müller, K. Kabakci

Kooperation: Prof. Dr. F. Binkofski, Prof. Dr. W. Heide, Prof. Dr. C. Helmchen, PD Dr. M. Nitschke, Klinik für Neurologie, Dr. I. König, Institut für Biometrie und Statistik, Dr. R. Lencer, Klinik für Psychiatrie, UKSH, Campus Lübeck, Dr. D. Berg, Klinik für Neurologie und Institut für Humangenetik, Tübingen, Prof. Dr. T. Gasser, Klinik für Neurologie und Hertie-Zentrum, Tübingen, Dr. H. Siebner, Klinik für Neurologie, Kiel, Dr. M. de Koning-Tijssen, Klinik für Neurologie, Amsterdam, NL, Prof. P. Kramer, Oregon Health Science University, Portland, USA, Prof. V. Kostic, Neurologie der Universitätsklinik Belgrad, Jugoslawien, PD Dr. P.P. Pramstaller, Neurologische Klinik, Regionalkrankenhaus Bozen, Italien (und Europäische Akademie Bozen), Prof. D. Smith, Institut für Pathologie, Mayo Clinic, Rochester, USA

Förderung: DFG, Parkinson´s Disease Foundation/National Parkinson Foundation

Untersuchung von Faktoren, die die reduzierte Penetranz beeinflussen

Stammbaum-Analysen zeigten bei Familien mit Myoklonus-Dystonie eine reduzierte Penetranz, die vor allem dann auftrat, wenn die Mutation über die Mutter vererbt wurde. Als Ursache dieses Phänomens konnten wir einen maternalen Imprinting-Mechanismus des SGCE-Gens demonstrieren. Das maternale Imprinting resultiert in der (ausschließlichen) Expression des paternalen Allels.

Bearbeiter: Dr. K. Hedrich, Dr. N. Kock, Dr. B. Müller

Doktorandin: E. M. Meyer

Kooperation: Prof. W. Reik, Babraham Institue, Cambridge, UK, Prof. J. Stoessl, Movement Disorders Unit, Vancouver, Kanada

Förderung: Fritz-Thyssen-Stiftung

Assoziationsstudien zur Identifizierung von Suszeptibilitätsgenen

Wir untersuchten verschiedene bekannte Polymorphismen in Genen, die möglicherweise an der Entstehung der Parkinson´schen Erkrankung beteiligt sind (z. B. im alpha-Synuklein-Gen und im Parkin-Gen) oder für die eine Rolle bei der Entstehung von primären und sekundären Dystonien diskutiert wird (u. a. DRD5-Rezeptor, ApoE). Dazu wurden verschiedene Verfahren angewendet, z. B. auch die Schmelzkurven-Analyse am LightCycler.

Bearbeiter: Dr. J. Hagenah, Dr. K. Hedrich, Dr. B. Müller, K. Kabakci
Doktoranden: E. M. Meyer, K. Schumacher, C. Wellenbrock, Bachelor-Studenten des Biotechnologie-Studienganges, K. Ritz
Kooperation: Dr. I. König, Institut für Biometrie und Statistik, Dr. R. Lencer, Klinik für Psychiatrie, UKSH, Campus Lübeck, PD Dr. A. Münchau, Klinik für Neurologie, Hamburg, Prof. X.O. Breakefield, Massachusetts General Hospital, Boston, USA, Prof. P. Kramer, Oregon Health Science University, Portland, USA, Prof. L.J. Ozelius, A. Einstein College of Medicine, New York, USA, PD Dr. P.P. Pramstaller, Neurologische Klinik, Regionalkrankenhaus Bozen, Italien (und Europäische Akademie Bozen)
Förderung: Deutsche Dystonie Gesellschaft, Forschungsförderung der Universität zu Lübeck, DFG

Suche nach Mutationen und Deletionen im FRDA-Gen

Die Friedreich-Ataxie wird autosomal rezessiv vererbt und ist in 96% der Patienten durch eine homozygote GAA-Triplett Repeat-Expansion im Intron 1 des FRDA-Gens verursacht. In 4 % findet sich eine „compound"-Heterozygotie, die im Rahmen dieses Projektes an ausgewählten Personen untersucht und nachgewiesen wurde.

Bearbeiter: PD Dr. C. Zühlke, Dr. A. Dalski, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterin: U. Gehlken
Doktorand: M. Habeck
Kooperation: Dr. M. Hoeltzenbein, MPI Molekulare Genetik, Berlin, Deutsche Heredo-Ataxie Gesellschaft

SCA12 Repeat Expansion und Creutzfeld-Jacob Krankheit (CJD)

SCA12 ist eine seltene autosomal dominante spinocerebelläre Ataxie, die durch eine CAG-Repeat Expansion im PPP2R5B Gen verursacht wird. In einem Mutationsscrenning unter 1029 Ataxie Patienten wurden 3 CAG Repeat Expansionen im PPP2R5B Gen nachgewiesen, darunter einmal bei einem CJD Patienten mit cerebellärer Anfangssymptomatik. Dieser Befund stellt erstmals eine mögliche ätiologi-

sche Verbindung zwischen der SCA12 und der CJD Pathogenese dar.

Bearbeiter: Dr. Y. Hellenbroich, Prof. Dr. E. Schwinger, PD Dr. C. Zühlke
Kooperation: PD Dr. M. Nitschke, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. W. Schulz-Schaeffer, Institut für Neuropathologie, Universität Göttingen

Albinismus: Mutationssuche im Tyrosinase-Gen

Beim okulokutanen Albinismus werden zur Zeit 4 Formen, die rezessiv vererbt werden, unterschieden: OCA1, OCA2, OCA3 bzw. OCA4.

Der OCA1 wird durch Mutationen im Tyrosinase-Gen, das auf Chromosom 11q14-21 lokalisiert ist, verursacht. Bei Personen mit Albinismus (180 unabhängige Betroffene) wurden genetische Veränderungen in den 5 Exons dieses Gens durch SSCP-Analysen aufgespürt. Die entsprechenden Veränderungen auf DNA-Niveau wurden durch direkte Sequenzierung nachgewiesen.

Bearbeiter: PD Dr. C. Zühlke, Dr. S. Opitz, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: U. Gehlken, H. Pawlack
Doktorand: M. Kaufmann
Kooperation: PD Dr. B. Käsmann-Kellner, Augenklinik, Universität des Saarlandes

Albinismus: Mutationssuche im P-Gen

Beim okulokutanen Albinismus werden zur Zeit 4 Formen, die rezessiv vererbt werden, unterschieden: OCA1, OCA2, OCA3 bzw. OCA4.

Der OCA2 wird durch Mutationen im P-Gen, das auf Chromosom 15q lokalisiert ist, verursacht. Bei Personen mit Albinismus (180 unabhängige Betroffene) wurden genetische Veränderungen in den 25 Exons dieses Gens durch SSCP-Analysen aufgespürt. Die entsprechenden Veränderungen auf DNA-Niveau wurden durch direkte Sequenzierung nachgewiesen.

Bearbeiter: Dr. S. Opitz, PD Dr. C. Zühlke, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: U. Gehlken, H. Pawlack
Kooperation: PD Dr. B. Käsmann-Kellner, Augenklinik, Universität des Saarlandes

Albinismus: Mutationssuche im TRP1-Gen

Beim okulokutanen Albinismus werden zur Zeit 4 Formen, die rezessiv vererbt werden, unterschieden: OCA1, OCA2, OCA3 bzw. OCA4.

Der OCA3 wird durch Mutationen im TRP1-Gen, das auf Chromosom 9p lokalisiert ist, verursacht. Bei Personen mit Albinismus (180 unabhängige Betroffene)

wurden genetische Veränderungen in den 7 Exons dieses Gens durch SSCP-Analysen aufgespürt. Die entsprechenden Veränderungen auf DNA-Niveau wurden durch direkte Sequenzierung nachgewiesen.

Bearbeiter:	PD Dr. C. Zühlke, Dr. S. Opitz, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	U. Gehlken, H. Pawlack
Doktorandin:	A. Lipka
Kooperation:	PD Dr. B. Käsmann-Kellner, Augenklinik, Universität des Saarlandes

Albinismus: Mutationssuche im MATP-Gen

Beim okulokutanen Albinismus werden zur Zeit 4 Formen, die rezessiv vererbt werden, unterschieden: OCA1, OCA2, OCA3 bzw. OCA4.

Der OCA4 wird durch Mutationen im MATP-Gen, das auf Chromosom 5p lokalisiert ist, verursacht. Bei Personen mit Albinismus (180 unabhängige Betroffene) wurden genetische Veränderungen in den 7 Exons dieses Gens durch SSCP-Analysen aufgespürt. Die entsprechenden Veränderungen auf DNA-Niveau wurden durch direkte Sequenzierung nachgewiesen.

Bearbeiter:	PD Dr. C. Zühlke, Dr. S. Opitz, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	U. Gehlken, H. Pawlack
Doktorandin:	U. Rundshagen
Kooperation:	PD Dr. B. Käsmann-Kellner, Augenklinik, Universität des Saarlandes

Molekulargenetische Untersuchung der Mikrosatelliteninstabilität im Blut und Tumorgewebe bei erblichem Darmkrebs

Bei Patienten mit einer erblichen Darmkrebserkrankung zeigt sich in der aus Tumorgewebe isolierten DNA eine variable Anzahl von Repeats in Mikrosatelliten im Vergleich zur DNA aus Blut. Das Vorliegen einer Mikrosatelliteninstabilität stellt eine Indikation für eine weitere molekulargenetische Diagnostik dar.

Bearbeiter:	Dr. D. Tomi, Prof. Dr. E. Schwinger
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	J. Eckhold
Kooperation:	Dr. U. Roblick, Prof. Dr. H.-P. Bruch, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck

---

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zühlke C, Ries O, Klockgether T (2002) The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. Brain 125: 961-968

02. Augood SJ, Hollingsworth Z, Albers DS, Yang L, Leung JC, Müller B, Klein C, Breakefield XO, Standaert DG (2002) Dopamine transmission in DYT1 dystonia: A biochemical and autoradiographical study. Neurology 59: 445-448
03. Bohnert A, Schürmann M, Hartung A, Hackstein H, Müller-Quernheim J, Bein, G (2002) No linkage of the interleukin-4 receptor locus on chromosome 16p11.2-12.1 with sarcoidosis in German multiplex families. Eur J Immunogenetics 29: 269-272
04. Brederlow B v, Bolz H, Janecke A, Cabrera AL, Rudolph G, Lorenz B, Schwinger E, Gal A (2002) Identification and In Vitro Expression of Novel CDH23 Mutations of Patients with Usher Syndrome Type 1D. Hum Mutation 19: 268-273
05. Bubel S, Peters V, Klein C, Hackler R, Schaefer JR, Hagenah J, Hoffmann GF, Vieregge P (2002) CDG (congenital disorders of glycosylation) – Zur Differentialdiagnose hereditärer Ataxien im Erwachsenenalter. Nervenarzt 73: 754-760
06. Bürk K, Globas C, Bösch S, Klockgether T, Zühlke Ch, Daum I, Dichgans J (2003) Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2, and 3. J Neurol 250: 207-211
07. Dalski A, Hebinck A, Winking H, Butzmann U, Schwinger E, Zühlke Ch (2002) Complete cDNA sequence, expression, alternative splicing, and genomic organization of the mouse Nfat5gene. Cytogenet Genome Res 97: 179-182
08. Denison SR, Wang F, Becker NA, Schüle B, Kock N, Phillips LA, Klein C, Smith DI (2003) Alterations in the common fragile site gene parkin in ovarian and other cancers. Oncogene 22: 8370-8378
09. DeStefano AL, Lew MF, Golbe LI, Mark MH, Lazzarini AM, Guttman M, Montgomery E, Waters CH, Singer C, Watts RL, Currie LJ, Wooten F, Maher NE, Wilk JB, Sullivan KM, Slater KM, Saint-Hilaire MH, Feldman RG, Suchowersky O, Lafontaine AL, Labelle N, Growdon JH, Vieregge P, Pramstaller PP, Klein C, Hubble JP, Reider CR, Stacy M, MacDonald ME, Gusella JF, Myers RH (2002) PARK3 influences Parkinson's disease onset age: A genome scan in the GenePD Study. Am J Hum Genet 70: 1089-1095
10. Doheny D, Danisi F, Smith C, Morrison C, Velickovic M, de Leon D, Bressman SB, Leung J, Ozelius L, Klein C, Breakefield XO, Silverman J, Brin MF (2002) Clinical findings of a myoclonus-dystonia family with two distinct mutations. Neurology 59: 1244-1246
11. Doheny DO, Brin MF, Morrison CE, Smith CJ, Walker RH, Abbasi S, Müller B, Garrels J, Liu L, de Carvalho Aguiar P, Schilling K, Kramer P, de Leon D, Raymond D, Saunders-Pullman R, Ozelius LJ, Klein C, Bressman SB, Schmand B, de Koning-Tijssen MAJ, Silverman JM (2002) Phenotypic features of myoclonus-dystonia in three kindreds. Neurology 59: 1187-1196

12. Eisenbeiss C, Martinez A, Hagedorn-Greiwe M, Reinhardt DP, Bätge B, Brinckmann J (2003) Reduced skin thickness: a new minor diagnostic criterion for the classical and hypermobility types. Br J Dermatol 149: 850-852
13. Foncke EMJ, Klein C, Koelman JHTM, Kramer PL, Schilling K, Müller B, Garrels J, de Carvalho Aguiar P, Liu L, de Froe A, Speelman JD, Ozelius LJ, Tijssen MAJ (2003) Hereditary dystonia associated with epilepsy. Neurology 60: 1988-1990
14. Globas C, Bösch S, Zühlke C, Daum I, Dichgans J, Bürk K (2003) The cerebellum and cognition Intellectual function in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). Neurology 250: 1482-1487
15. Hagenah J, Zühlke C, Hellenbroich Y, Heide W, Klein C (2003) Focal dystonia as presenting sign of SCA17. Mov Disord, online publiziert 31.10.2003
16. Hedrich K, Marder K, Harris J, Kann M, Lynch T, Meuja-Santana H, Pramstaller PP, Schwinger E, Bressmann SB, Fahn S, Klein C (2002) Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson's disease for Parkin mutations. Neurology 58: 1239-1246
17. Hellenbroich Y, Bubel S, Pawlack H, Opitz S, Vieregge P, Schwinger E, Zühlke C (2003) Refinement of the spinocerebellar ataxia type 4 locus in a large German family and exclusion of CAG repeat expansions in this region. J Neurol 250: 668-671
18. Hilker R, Klein C, Hedrich K, Ozelius LJ, Vieregge P, Herholz K, Pramstaller PP, Heiss W-D (2002) The striatal dopaminergic deficit is dependent on the number of mutant alleles in a family with mutations in the parkin gene: evidence for enzymatic parkin function in humans. Neurosci Lett 323: 50-54
19. Horsthemke B, Lich Ch, Buiting K, Achmann R, Purmann S, Weirich H (2003) Problems in detecting mosaic DNA methylation in Angelman syndrome. Eur J Hum Genet 11: 913-915
20. Johannisson R, Leuschner E, Hüppe M, Hinrichs F, Al-Hasani S, Diedrich K, Schwinger E, Mennicke K (2002) Increased frequency of X-bearing sperm in males from an infertility clinic: analysis by two-color fluorescence in situ hybrdization. Cytogenet Genome Res. 98: 240-244
21. Kalscheuer VM, Jiong T, Donnelly A, Hollway G, Schwinger E, Gecz J (2003) Disruption of the Serine/Threonine Kinase 9 Gene Causes Severe X-Linked Infantile Spasms and Mental Retardation. Am J Hum Genet 72: 1401-1411
22. Kann M, Jacobs H, Mohrmann K, Schumacher K, Hedrich K, Garrels J, Wiegers K, Schwinger E, Pramstaller PP, Breakefield XO, Ozelius L, Vieregge P, Klein C (2002) Role of Parkin Mutations in 111 Community-Based Patients with Early-Onset Parkinsonism. Ann Neurol 51: 621-625
23. Kann M, Hedrich K, Vieregge P, Jacobs H, Müller B, Kock N, Schwinger E, Klein C (2002) The parkin gene is not involved in late-onset Parkinson's disease. Neurology 58: 835
24. Karamohamed S, DeStefano AL, Wilk JB, Shoemaker CM, Golbe LI, Mark MH, Lazzarini AM, Guttman M, Montgomery E, Baker K, Lew M, Singer C, Watts R, Currie LJ, Wooten GF, Saint-Hilaire M, Feldman RG, Sullivan

KM, Xu G, Perlmutter J, Racette B, Parsian A, Suchowersky O, Lafontaine AL, Labelle N, Growdon J, Vieregge P, Pramstaller P, Klein C, Stacy M, Gusella JF, Fink SJ, Myers RH, Herbert A (2003) A haplotype at the PARK3 locus influences onset age for Parkinson disease: The GenePD study. Neurology 61: 1557-1561

25. Kis B, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Klein C, Gasperi A, Spoegler F, Schoenhuber R, Pramstaller PP (2002) Prevalence of Parkinson's disease and parkinsonism in South Tyrol. Neurology 58: 1820-1825
26. Klein C, Hedrich K, Kabakci K, Mohrmann K, Wiegers K, Landt O, Hagenah J, Schwinger E, Pramstaller PP, Ozelius L, Gucuyener K, Aysun S, Semir E (2002) Exon deletions in the GCHI gene in two of four Turkish families with dopa-responsive dystonia. Neurology 59: 1783-1786
27. Klein C, Liu L, Doheny D, Kock N, Müller B, de Carvalho Aguiar P, Leung J, de Leon D, Bressman SB, Silverman J, Smith C, Danisi F, Morrison C, Walker RH, Velickovic M, Schwinger E, Kramer PL, Breakefield XO, Brin MF, Ozelius LJ (2002) E-Sarcoglycan mutations found in combination with other dystonia gene mutations. Ann Neurol 52: 675-679
28. Klein C, Hedrich K, Wellenbrock C, Kann M, Harris J, Kramer PL (2003) Frequency of Parkin Mutations in Late-Onset Parkinsons's Disease. Ann Neurol 54: 415-417
29. Kock N, Culjkovic B, Maniak S, Schilling K, Müller B, Zühlke C, Ozelius L, Klein C (2002) Mode of Inheritance and Susceptibility Locus for Restless Legs Syndrome, on Chromosome 12q. Am J Hum Genet 71:205-208
30. Kock N, Müller B, Vieregge P, Pramstaller PP, Marder K, Abbruzzese G, Martinelli P, Lang AE, Jacobs H, Hagenah J, Harris J, Meija-Santana H, Fahn S, Hedrich K, Kann M, Gehlken U, Culkjkovic B, Schwinger E, Wszolek ZK, Zühlke C, Klein C (2002) Role of SCA2 Mutations in Early- and Late-Onset Dopa-Responsive Parkinsonism. Ann Neurol 52: 257-258
31. Kock N, Kasten M, Schüle B, Hedrich K, Wiegers K, Kabakci K, Pramstaller PP, Nitschke MS, Sperner J, Klein C (2003) Clinical and genetic features of myoclonus-dystonia in three cases: a video presentation. Mov Disord, online publiziert 17.10.2003
32. Kutsche K, Ressler B, Katzera HG, Orth U, Gillessen-Kaesbach G, Morlot S, Schwinger E, Gal A (2002) Characterization of Breakpoint Sequences of Five Rearrangements in L1CAM and ABCD1 (ALD) Genes. Hum Mutation 19: 526-535
33. Lencer R, Trillenberg-Krecker K, Schwinger E, Arolt V (2002) Schizoprenia spectrum disorders and eye tracking dysfunction in singleton and multiplex schizophrenia families. Schizoprenia Research 60: 33-45
34. Lincoln S, Wiley J, Lynch T, Langston W, Chen R, Lang A, Rogaeva E, Harris J, Marder K, Klein C, Bisceglio G, Hussey J, West A, Hulihan M, Hardy J, Farrer M (2003) Parkin proven disease: common founders but divergent phenotypes. Neurology 60: 1605-1610
35. Maacke H, Hundertmark C, Miska S, Voss M, Kalthoff H, Stürzbecher HW (2002) Autoantibodies in sera pancreatic cancer patients identify recombination factor Rad51 as a tumour-associated antigen. J Cancer Res Clin Oncol 128: 219-222

36. Maher NE, Golbe LI, Lazzarini AM, Mark MH, Currie LJ, Wooten GF, Saint-Hilaire M, Wilk JB, Volcjak J, Mahre JE, Feldman RG, Guttman M, Lew M, Schuman S, Suchowersky O, Lafontaine AL, Labelle N, Vieregge P , Pramstaller PP, Klein C, Hubble J, Reider C, Growdon J, Watts R, Montgomery E, Baker K, Singer C, Stacy M, Myers RH (2002) Epidemiologic study of 203 sibling pairs with Parkinson's disease: The GenePD study. Neurology 58: 79-84
37. Maniak S, Sieberer M, Hagenah J, Klein C, Vieregge P (2003) Focal and segmental primary dystonia in north-western Germany – a clinico-genetic study. Acta Neurol Scand 107: 228-232
38. Mennicke K, Yang J, Hinrichs F, Müller A, Diercks P, Schwinger E (2003) Validation of Primed in situ Labeling for Interphase Analysis of Chromosomes 18, X and Y in Uncultured Amniocytes. Fetal Diagn Ther 18: 114-121
39. Müller B, Hedrich K, Kock N, Dragasevic N, Svetel M, Garrels J, Landt Ol, Nitschke M, Pramstaller PP, Reik W, Schwinger E, Sperner J, Ozelius L, Kostic V, Klein, C. (2002) Evidence That Paternal Expression of the E-Sarcoglycan Gene Accounts for Reduced Penetrance in Myoclonus-Dystonia. Am J Hum Genet 71: 1303-1311
40. Pal PK, Leung J, Hedrich K, Samii A, Lieberman A, Nausieda PA, Calne DB, Breakefield XO, Klein C, Stoess lAJ (2002) [18F]-Dopa PET imaging in early stage, non-parkin juvenile parkinsonism. Mov Disord 17: 789-794
41. Pramstaller PP, Kis B, Eskelson C, Hedrich K, Scherer M, Schwinger E, Breakefield XO, Kramer PL, Ozelius L, Klein C (2002) Phenotypic Variability in a Large Kindred (Family LA) with Deletions in the parkin Gene. Mov Disord 17: 424-426
42. Pramstaller PP, Künig G, Leenders K, Kann M, Hedrich K, Goetz C, Vieregge P, Klein C (2002) Mutations in the parkin gene associated with hemiparkinsonism-hemiatrophy: A clinical-genetic and PET study. Neurology 58: 808-810
43. Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, Raymond D, Wendt K, Kramer P, Schilling K, Kurlan R, Klein C, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB (2002) Myoclonus dystonia: Possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. Neurology 58: 242-245
44. Schöls L, Bauer I, Zühlke C, Schulte T, Kölmel C, Riess O (2003) Do CTG Expansions at the SCA8 Locus Cause Ataxia? Ann Neurol 54: 110-115
45. Schürmann M, Albrecht M, Schwinger E, Sturhmann M (2002) CFTR gene mutations in sarcoidosis. Eur J Hum Genet 10: 729-732
46. Schürmann M (2003) Genetic of sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 24: 213-221
47. Schürmann M (2003) Angiotensin-convertin enzyme gene polymorphisms in patients with pulmonary sarcoidosis: impact on disease severity. Am J Pharmacogenomics 3: 233-243
48. Schürmann M, Valentonyte R, Hampe J, Müller-Quernheim J, Schwinger E, Schreiber S (2003) CARD15 gene mutations in sarcoidosis. Eur Respir J 22: 748-754
49. Schwinger E (2002) Triple-X-Syndrom. Pädiat Prax 61: 398
50. Schwinger E (2003) Präimplantationsdiagnostik – Medizinische Indikation

oder unzulässige Selektion? In: Gutachten Bio- und Gentechnologie, Hrsg. Friedrich-Ebert-Stiftung, Bonn
51. Thompson DA, McHenry CL, Li Y, Richards J, Othman MI, Schwinger E, Vollrath D, Jacobson SG, Gal A (2002) Retinal Dystrophy Due to Paternal Isodisomy for Chromosome 1 or Chromosome 2, with Homoallelism for Mutations in RPE65 or MERTK, Respectively. Am J Hum Genet 70: 224-229
52. Thyen U, Hagedorn-Greiwe M, Queisser-Luft A (2002) Das Kind mit Behinderung in Familie und Gesellschaft. Monatsschr Kinderheilkd 150: 1112-1125
53. Traut W, Endl E, Garagna S, Scholzen T, Schwinger E, Gerdes J, Winking H (2002) Chromatin preferences of the perichromosomal layer constituent pKi-67. Chromosome Research 10: 685-694
54. Turkmen S, Gillessen-Kaesbach G, Meinecke P, Albrecht B, Neumann LM, Hesse V, Palanduz S, Balg S, Majewski F, Fuchs S, Zschieschang P, Greiwe M, Mennicke K, Kreuz FR, Dehmel HJ, Rodeck B, Kunze J, Tinschert S, Mundlos S, Horn D (2003) Mutations in NSDI are responsible for Sotos syndrome, but are not a frequent finding in other overgrowth phenotypes. Eur J Hum Genet 11: 858-65
55. Vitaliani R, Scaravilli T, Egarter-Vigl E, Giometto B, Klein C, Scaravilli F, An SF, Pramstaller PP (2002) The pathology of the spinal cord in progressive supranuclear palsy. J Pathol Exp Neurol 61:268-274
56. Voigt R, Maier-Weidmann M, Lange PE, Haaf T (2002) Chromosome 10p 13-14 and 22q11 deletion screening in 100 patients with isolated and syndromic conotruncal heart defects. J Med Genet 39: e16
57. Voigt R (2003) Deletion auf Chromosom 8p. Pädiat Prax 63: 102
58. Wellenbrock C, Hedrich K, Schäfer N, Kasten M, Jacobs H, Schwinger E, Hagenah J, Pramstaller PP, Vieregge P, Klein C (2003) NR4A2 mutations are rare among European patients with familial Parkinson's disease. Ann Neurol 54: 415
59. Wieacker PF, Hehr U, Schwinger E (2003) Überlegungen zur Polkörperdiagnostik von Aneuploidien. Reprod 3: 135-136
60. Zühlke C, Gehlken U, Hellenbroich Y, Schwinger E, Bürk K (2002) Phenotypical variability of expanded alleles in the TATA-binding protein gene. Reduced penetrance in SCA17? J Neurol 250: 161-163
61. Zühlke C, Dalski A, Hellenbroich Y, Bubel S, Schwinger E, Bürk K (2002) Spinocerebellar ataxia type 1 (SCA1): Phenotype-genotype correlation studies in intermediate alleles. Eur J Hum Genet 10: 204-209
62. Zühlke Ch, Spranger M, Spranger S, Voigt R, Lanz M, Gehlken U, Hinrichs F, Schwinger E (2003) SCA17 caused by homozygous repeat expansion in TBP due to partial isodisomy 6. Eur J Hum Genet 11: 629-632

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Grote W, Schwinger E (2003) Von der Pränataldiagnostik zur Präimplantationsdiagnostik. In: Oehmichen M, Kaatsch HJ, Rosenau H (Hrsg). Praktische Ethik in der Medizin. Lübeck: Schmidt Römhild, pp 83-94

02. Opitz S, Zühlke C (2002) Albinismus – Leben ohne Melanin: Biologie des Melaninstoffwechsels. BIOforum 10: 672-674
03. Opitz S, Zühlke C (2002) Albinismus – Leben ohne Melanin: Vom Genotyp zum Phänotyp. BIOforum 11: 754-756
04. Schürmann M (2003) Genetics of Sarcoidosis. Semin Respir Crit Care Med 24: 213-221
05. Schürmann M (2003) ACE gene polymorphisms in patients with pulmonary sarcoidosis: impact on disease severity. Am J Pharmacogenomics 3: 233-243

Im Berichtszeitraum:
54 Kurzmitteilungen oder Abstracts, 83 Referate oder Vorträge, 43 Poster

3.05 Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Holger Kirchner

Stellvertretender Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Seyfarth
(zugleich Direktor des Zentrallabors/Klinische Chemie)

Leitender Oberarzt:

Görg, Siegfried, PD Dr. med.

Oberarzt:

Schlenke, Peter, PD Dr. med.

Oberassistenten:

Hennig, Holger, PD Dr. med.
Kruse, Andrea, PD Dr. rer. nat.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Behrends, Jochen (Biologe, Graduiertenkolleg)
Böcher, Regina, Dr. med.
Brand, Jörg-Matthias, Dr. med.
Brockmann, Christian, Dr. med.
Dorn, Isabel, Dr. med.
Fernekorn, Uta (Biologin, Drittmittel)
Finke, Doreen (Biologe)
Frohn, Christoph, Dr. med.
Hartwig, Dirk, Dr. med.
Köppe, Sabine, Dr. med.
Luhm, Jürgen, Dr. rer. nat.
Mack, Birgit, Dr. med.
Müller-Steinhardt, Michael, Dr. med.
Schulze, Torsten (AIP)
Vernik, Regina (Ärztin, Drittmittel)

Gesamtdarstellung – Leistungsbericht

Krankenversorgung

Dem Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin obliegt neben der klinisch-immunologischen Diagnostik die transfusionsmedizinische Versorgung des Universitätsklinikums, der Sana-Kliniken Lübeck GmbH sowie anderer Krankenhäuser Lübecks und Umgebung. Zu den Aufgaben der Blutspendezentrale gehört die Pflege des Blutspenderstammes, die Entgegennahme von jährlich ca. 35.000 Vollblutspenden und ca. 2.000 apparativen Hämapheresen, die Herstellung, Bevorratung und patientengebundene Bereitstellung verträglicher Blutkomponenten

sowie Konsiliartätigkeit bei immunhämatologischen und transfusionsmedizinischen Problemfällen. In den Jahren 2002 und 2003 ist der Bedarf an Blut und Blutprodukten auf einem hohen Niveau geblieben; Versorgungsengpässe konnten jedoch weitestgehend vermieden werden. Der Bedarf an Thrombozytenkonzentraten und gefrorenem Frischplasma am Campus Lübeck wurde durch das Institut zu 100% abgedeckt. Seit Oktober 2003 wird auch der Campus Kiel anteilig mit Thrombozytenkonzentraten aus Vollblutspenden versorgt. Die Qualität der Blutkomponenten wurde weiter verbessert, insbesondere durch Einführung der universellen Leukozytenfiltration und des sogenannten „pre-donation sampling“ .

Die Durchführung der immunhämatologischen Untersuchungen vor Bluttransfusionen leistet einen entscheidenden Beitrag zur Transfusionssicherheit. Im immunhämatologischen Labor werden die Routineuntersuchungen (Blutgruppen, Antikörpersuche und Kreuzprobe) sowie spezielle immunhämatologische Untersuchungen im Einzelfall (letztere auch für alle Krankenhäuser der Umgebung) mit einem jährlichen Umfang von ca. 200.000 Analysen durchgeführt. Das Institut ist an einem überregionalen Zusammenschluss zur Bereitstellung Blutgruppen-, HLA- und HPA-kompatibler Spender beteiligt. Auf diese Weise ist es möglich gewesen, bestimmte Patienten, für die Bluttransfusionen überlebenswichtig sind, die aber das Blut von über 99% aller Spender nicht vertragen, durch überregionale Kooperation zu versorgen.

In Kooperation mit der Medizinischen Klinik I und der Kinderklinik des UKSH Campus Lübeck verläuft die Gewinnung und Transplantation von peripheren Blutstammzellen (PBSZ) auf gleichbleibend hohem Niveau. Eine Rezertifizierung steht noch aus, ebenso die Inbetriebnahme der GMP-gerechten Reinräume der Klasse B zur Stammzellweiterverarbeitung. 2002 und 2003 wurden ca. 173 Stammzellapheresen für die autologe Behandlung von ca. 70 Patienten nach intensivierter Chemotherapie durchgeführt. Darüber hinaus ist am Institut eine regionale Knochenmarkspenderdatei eingerichtet, in der spendewillige Personen aus unserer Region geführt werden. Diese Knochenmarkspendewilligen sind im Zentralen Knochenmarkspenderegister Deutschland (ZKRD) registriert, das weltweit eine Koordinierung bei Knochenmarktransplantationen durchführt. Die lokale Spenderdatei wurde in den vergangenen Jahren auf über 1.800 Spender ausgebaut, womit Lübeck eines der anerkannten Zentren ist. Auf Anforderung von auswärtigen Transplantationszentren wurden 2002/03 vier Knochenmarkspender vermittelt.

Ein weiterer Aufgabenschwerpunkt im Rahmen der Patientenversorgung ist die klinisch-immunologische Diagnostik. Pro Jahr werden im immunologischen Labor des Institutes ca. 40.000 Analysen durchgeführt. Das Spektrum umfasst den Nach weis von Antikörpern gegen körpereigene Antigene, die Quantifizierung von Immunproteinen sowie den Nachweis von Tumormarkern und die Allergiediagnostik. Neben der Durchführung der Laboranalytik steht die enge Zusammenarbeit mit den klinischen Ärzten und deren kompetente Beratung im Vordergrund. Durch weitere Laborzentralisierung am Klinikum konnte das immunologische Labor die Analysen im Bereich Allergiediagnostik im letzten Jahr deutlich steigern. Weiterhin wurden im Jahr 2003 zusätzliche Methoden zur allergologischen in-vitro Funktionsdiagnostik etabliert, um den Kliniken auch bei diagnostischen Problemfällen suffiziente Labordiagnostik zur Verfügung zu stellen. Im letzten Jahr wurde ein Qualitätsmanagement-System vorbereitet, welches die Grundlage der geplanten

Akkreditierung des Labors im Jahr 2004 bildet. Die Labore befinden sich im Bereich „Immunologie“ im Zentralklinikum.

In der Transplantationsimmunologie führt das mit Eurotransplant kooperierende Gewebetypisierungslabor HLA-Typisierungen bei Organempfängern und -spendern durch und steht dem Transplantationszentrum bei der Patientennachsorge konsiliarisch zur Verfügung. In Lübeck konnten 2002/03 jeweils über 70 Nieren transplantiert werden. 1999 wurde das HLA-Labor von der European Federation of Immunogenetics (EFI) akkreditiert. Dadurch wurde die Sicherheit in der HLA-Diagnostik weiter verbessert. Die Anzahl der registrierten Patienten vor Nierentransplantation belief sich Ende 2003 auf >350 Patienten, die vor der Transplantation regelmäßig immunologisch untersucht wurden. In Zusammenarbeit mit dem Transplantationszentrum wurde das seit Jahren bewährte „immunologische Monitoring“ bei Immunsuppression nach Nierentransplantation beibehalten. Darüber hinaus werden HLA-Typisierungen für Patienten mit hämatologischen Erkrankungen oder für Patienten mit Erkrankungen, die eine HLA-Assoziation aufweisen, durchgeführt. Ebenso wurde die Kooperation mit Pränatalmedizin zur Diagnostik und Therapie von Immunthrombozytopenien bei Neugeborenen fortgesetzt.

Die dem Institut eingegliederte Impfsprechstunde konnte ihre Aktivitäten vergrößern. Die Gelbfieberschutzimpfung ist ein fester Bestandteil im Impfprogramm. Gleichzeitig wird in der Impfsprechstunde unseres Instituts das Notfalldepot für ausgewählte, seltene Antiseren (Anti-Schlangengift, Anti-Botulismus) für Schleswig-Holstein geführt. Die umfassende Beratung und Impfung von Fernreisenden erfreut sich zunehmend großer Beliebtheit, zudem wird auch eine Tropenrückkehrer-Untersuchung angeboten.

Zusammenfassende Darstellung der Forschungsschwerpunkte

Am Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin gibt es mehrere immunologische Forschergruppen, die sich mit immunologischer Grundlagenforschung, aber auch mit Fragestellungen aus dem Bereich Transplantationsimmunologie und Transfusionsmedizin beschäftigen.

Das Institut war am Sonderforschungsbereich (SFB 367) „Molekulare Mechanismen entzündlicher und degenerativer Prozesse” und dem Graduiertenkolleg (GRK 288) „Strukturen und Mediatoren der Zellinteraktion” beteiligt. Des weiteren wird mit vielen Instituten und Kliniken des UKSH, Campus Lübeck, des Forschungszentrums Borstel und auswärtigen Wissenschaftlern zusammengearbeitet. Es ist die grundlegende Philosophie des Instituts, dass nur durch Kooperation und interdisziplinäre Forschung entscheidende Fortschritte gemacht werden können. Ziel ist es dabei, an der Schnittstelle zwischen Forschung und Krankenversorgung dafür zu sorgen, dass neue Erkenntnisse schnellstens den Patienten zugute kommen und dass andererseits kontinuierlich die brennenden Probleme der Pathogenese und Therapie menschlicher Erkrankungen mit adäquaten Methoden der Grundlagenforschung bearbeitet werden. Unerlässlich dafür ist eine enge und kontinuierliche Zusammenarbeit zwischen Naturwissenschaftlern und Medizinern. Dieses Konzept der Forschung spiegelt sich in den Forschungsschwerpunkten und Projekten wider.

Fortbildungsveranstaltungen

Mentoren des Studienganges Molekulare Biotechnologie • Monatliche MTA-Fortbildung • Monatliche Arzthelferinnen-Fortbildung • Fortbildung Transfusionsbeauftragte/Transfusionsverantwortliche • Landesärztekammer SH, Bad Segeberg • 14-tägiges Praktikum Immunologie für Studenten der Biologie, Hamburg

Kongresse • Tagungen • Symposien

Lübeck Symposium „Pathogeninaktivierung von Blutprodrukten“, 04.09.2003; PD Dr. med. Peter Schlenke

Lehre

Vorlesung Grundlagen der Immunologie • Kurs Medizinische Mikrobiologie und Immunologie • Beteiligung an der Vorlesung zum Kurs Medizinische Mikrobiologie und Immunologie • Praktikum für Immunologie und Transfusionsmedizin im Rahmen des zellbiologischen Grundkurses • Vorlesung im Rahmen des Graduiertenkollegs • Seminar im Rahmen des Graduiertenkollegs • Praktikum im Rahmen des Graduiertenkollegs • Immunologisches Seminar • Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten • Zentrales Seminar für medizinische Doktoranden • Freie Laborpraktika für Studenten der Biologie, Biochemie und Medizin • Seminar Transfusionsmedizin • Kursus Immunhämatologie für MTAs • Kursus Immunologische Techniken für MTAs • Teilnahme am Infektionsimmunologischen Seminar (Mikrobiologie, Prof. Solbach) • Seminar Spezielle Immunologie Universität Hamburg

Herausgebertätigkeit

Prof. Kirchner: Journal of Interferon and Cytokine Research • Antiviral Research • Cancer Immunology Immunotherapy

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

Prof. Kirchner ist Vertrauensdozent der Studienstiftung des Deutschen Volkes • im Wissenschaftlichem Beirat und Kuratorium des Forschungszentrums Borstel • Mitglied der Gesellschaft für Virologie
Arbeitsgruppe PD Dr. rer. nat. Andrea Kruse ist: Sprecherin beim Meeting „NK cells and Reproduction“ der British Society for Immunology, King’s College, Cambridge, 02.-04. April 2002 • ausgezeichnet mit dem „Award for the best oral presentation“ der 8. Tagung der Alps Adria Society for Immunology of Reproduction in Weimar, September 2002 • ausgezeichnet mit dem Posterpreis bei der 34. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Immunologie in Berlin, September 2003
Arbeitsgruppe PD Dr. med. Siegfried Görg: Promotionsstipendium für Herrn cand. med. Robert Hörster „Der Einfluss von Interferon in der Regulation von B-Zellen im Rahmen des Systemischen Lupus Erythematodes (SLE)“.

Arbeitsgruppe PD Dr. med. Peter Schlenke: INSTAND e.V. Dissertationspreis 2003 an Frau Sara Sheikhzadeh • Staatlicher Universitätspreis 2003 an Dr. med. Hans-Jörg Hammers
Mitarbeiter des Instituts sind Mitglieder folgender Fachgesellschaften • Deutsche Gesellschaft für Immunologie • Deutsche Gesellschaft für Neurologie • Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie • International Society of Interferon and Cytokine Research • International Cytokine Society • International Organization for Mycoplasmology • American Association für Immunologists • Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie • American Association of Blood Banks • Deutsche Krebsgesellschaft • European Association für Cancer Research • International Society for Forensic Haemogentics • Deutsche Gesellschaft für Cytometry • Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie • European Federation for Immunogenetics EFI (Tätigkeit als Inspektor) • Deutsche Gesellschaft für Immungenetik DGI • International Complement Society

Gutachtertätigkeit für die Journale Vox Sanguinis • European Journal of Immunogenetics • Lancet • Transfusion Medicine and Hemotherapy • American Journal of Transplantation • Clinical Chemistry • Annals of Hematology

Forschungsschwerpunkte

Immunologische Grundlagen der mütterlich/fetalen Toleranz

Obwohl Fetus und Plazenta genetische Merkmale der Mutter und des Vaters besitzen, kommt es während der Schwangerschaft zu keiner Abstoßungsreaktion. Eine besondere Rolle spielt der fetale Trophoblast, der eine Grenzschicht zwischen Fetus und mütterlichem Immunsystem darstellt. Diese Barrierefunktion erklärt jedoch nicht die Toleranz des mütterlichen Immunsystems gegenüber dem Trophoblasten selbst. Ein Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich mit der Untersuchung spezifischer Mechanismen, die die Einwanderung von spezialisierten Leukozyten-Subpopulationen in die mütterliche Decidua kontrollieren und somit die lokalen Immunreaktionen regulieren. Eine besondere Rolle spielen dabei die Adhäsionsmoleküle, die für das spezifische Migrationsverhalten von Leukozyten-Subpopulationen verantwortlich sind.Untersuchungen in der Maus zeigten, dass die Einwanderung mütterlicher Leukozyten in das Gewebe des schwangeren Uterus einer bemerkenswerten Regulation unterliegt. Vor allem während der kritischen Phase der frühen Plazentaentwicklung ist das Endothel der uterinen Blutgefäße in der vaskulären Zone und in der zentralen Decidua basalis durch eine stark regulierte Expression hochspezifischer Adhäsionsmoleküle charakterisiert. Diese spezifischen Homing-Mechanismen erlauben den Zutritt einiger Subpopulationen (granulated metrial gland cells, Monozyten, Granulozyten), während potenziell alloreaktive T-und B-Zellen an der Einwanderung gehindert werden. Eine interessante Beobachtung war die Expression einer ungewöhnlichen Kombination von P-Selectin und dem α4β7-Liganden MAdCAM-1 auf mütterlichen Endothelzellen der Gefäße der vaskulären Zone. Diese ungewöhnliche Kombination von vaskulären Adhäsionsmolekülen könnte eine bedeutende Rolle bei der Selektion von Leukozyten

spielen, d.h. nur Subpopulationen, die in der Lage sind, an P-Selektin und MAdCAM-1 zu binden, dürfen die Endothelzellbarriere passieren und ins Gewebe einwandern. Dies könnte zum Beispiel für die $\alpha 4\beta 75^{+}$ Monozyten gelten, die in situ in diesen Gefäßen nachgewiesen werden konnten. Gleichzeitig sollte diese ungewöhnliche Kombination von Adhäsionsmolekülen vor allem alloreaktive T-und B-Zellen an der Einwanderung in das Gewebe hindern. Tatsächlich konnten in den Gefäßen und im Gewebe der vaskulären Zone nur 1-2 % der Zellen als T-und B-Zellen identifziert werden. Zur Zeit wird die funktionelle Bedeutung der Co-Expression von MAdCAM-1 und P-Selektin im schwangeren Uterus der Maus mit Hilfe von Antikörper-Inhibitionsstudien und *homing studies* untersucht. Dazu wird die Methode der *in situ* Video-Mikroskopie eingesetzt.

Leukozyten, die in den schwangeren Uterus gelangen, kommen in direkten Kontakt mit dem fetalen Trophoblasten. Ziel eines Teilprojektes ist es, die Mechanismen und Regulation der interzellulären Wechselwirkungen zwischen fetalem Trophoblasten und Leukozyten zu untersuchen. Mit Hilfe des Zell-Adhäsions-Assays und der Durchflusscytometrie soll festgestellt werden, welche Subpopulationen der humanen peripheren Blutleukozyten an Chariokarzinom-Zelllinien (CCC) zu binden vermögen und welche Adhäsionsmoleküle diese Bindung vermitteln.

Bearbeiter:	PD Dr. A. Kruse, U. Fernekorn, J. Behrends, PD Dr. P. Schlenke, Dr. J. Luhm
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	N. Martens, S. Hartz
Doktoranden:	A. Kahmann, R. Vernik, T. Schulze
Kooperation:	Dr. E. C. Butcher, Stanford University, Department of Pathology, CA, USA
Förderung:	Graduiertenkolleg GRK288 Teilprojekt C5 (Kruse) (bis 12/ 2006), Forschungsschwerpunkt Reproduktionsmedizin des UKSH, Campus Lübeck

Rolle von Komplement und B-Lymphozyten in humoraler Immunantwort und immunologischer Toleranz

Der Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich mit der Rolle von Komplementkomponenten bei der Induktion einer humoralen Immunantwort, bei der Regulation von Toleranz und beim Antigentransport. Wir konnten zeigen, dass der Mangel an Komplementkomponenten C4 oder C3 bei Komplement-Knock-out-Mäusen zu einer verminderten Immunantwort führt. Gleichermaßen haben wir beobachtet, dass auch die Induktion von Toleranz abhängig vom Komplement ist. C4defiziente Tiere entwickeln spontan einen Systemischen Lupus erythematodes (SLE) mit Autoantikörpern gegen nukleäre Antigene. Erklärt werden diese Befunde bislang durch die Interaktion insbesondere von C3d mit dem Komplementrezeptor CD21 auf B-Zellen.

Neben B-Zellen tragen auch Follikulär Dendritische Zellen (FDC) CD21. FDC sind lokalisiert innerhalb der B-Zell-Zonen von Milz und Lymphknoten und tragen grundlegend zur Entwicklung von Keimzentren bei. Follikulär Dendritische Zellen binden und präsentieren dauerhaft natives Antigen in Form von Immunkomplexen

(IC) und bilden somit eine ständige Stimulationsquelle für spezifische B-Zellen. Zur Identifizierung der FDC in der murinen Milz sind verschiedene Marker bekannt. Die monoklonalen Antikörper FDC-M1 und FDC-M2 sind spezifisch für murine FDC. Unsere Untersuchungen zeigen, dass bereits die Existenz, zumindest aber die Aktivierung von FDC beeinträchtigt ist, wenn Komplement C4 fehlt. Eine Erklärung für die Assoziation von SLE und Komplementdefekten könnte daher möglicherweise im funktionellen Mangel von FDC begründet sein.

Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass der intravaskuläre Transport von Antigenen ebenfalls komplementabhängig ist. Immunkomplexe, bestehend aus IgM-Antikörpern und dem korrespondierenden Antigen, lagern sich vorzugsweise in C4 defizienten Tieren an Makrophagen der marginalen Zone (MZM) ab. Dies führt zu einer erhöhten Produktion von IFNα und anschließend kann eine erhöhte Immunantwort gegenüber diesen Antigenen beobachtet werden. Patienten können insbesondere während akuter Schübe des SLE erhöhte Spiegel von Interferon (IFN)α aufweisen, und gelegentlich kommt es als Nebenwirkung einer Therapie mit rekombinantem IFNα zur Induktion von SLE typischen Autoantikörpern. Diese Befunde waren bislang nicht hinreichend verstanden. Unsere Beobachtung, dass in C4 defizienten Mäusen Immunkomplexe die Produktion von IFNα in Zellen der marginalen Zone lymphatischer Organe induzieren, könnte die Assoziation von Komplementdefizienz und SLE besser erklären und eröffnet neue Möglichkeiten einer therapeutischen Intervention.

Bearbeiter:	PD Dr. S. Görg, Dipl.-Biol. D. Finke, Dipl.-Biol. K. Randers, Dr. C. Brockmann
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	K. Kropf
Doktoranden:	B. Zachrau, K. Lüddecke, R. Hoerster
Kooperation:	PD Dr. H.G. Machens, Sektion Plastische Chirurgie, Dr. P. Bugert, Prof. Dr. H. Klüter, Institut für Transfusionsmedizin und Immunologie, Mannheim, Prof. Dr. M. Carroll, Center for Blood Research and Harvard Medical School, Boston, USA, Prof. Dr. T. Marion, Department of Microbiology and Immunology, University of Tennessee, Memphis, Tennessee, USA, Prof. Dr. R. Zawatzky, Abteilung für Tumorimmunologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Förderung:	SFB 367 Teilprojekt C10 Görg, Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät, Mitantragsteller Normalantrag, PD Dr. H.G. Machens, Plastische Chirurgie, Projekt 36/03, Promotionsstipendium für Herrn cand. med. Robert Hörster, Megamedix GmbH, Wedel

Rolle von NK-Zellen in der Tumorabwehr

Wir untersuchten die klinische Anwendung von NK-Zellen bei Patienten mit malignen Tumoren. Dabei werden die Zellen nicht vom Patienten selbst gewonnen wie bei zwei bisher publizierten Pilotstudien, sondern von gesunden Blutspendern. Damit wird sowohl das Problem der verminderten Aktivität von NK-Zellen bei onkologischen Patienten als auch die Problematik der möglichen Tumorzellkontamina-

tion autologer Präparationen umgangen. Um eine immunologische Kompatibilität der Spenderzellen mit dem Empfängerorganismus zu ermöglichen, werden neuere molekularbiologische Erkenntnisse über die Funktion der NK Zellen („missing self hypothesis“) bei der Spenderauswahl berücksichtigt. Die Entwicklung von Protokollen zur Expansion der Zellen im klinischen Maßstab unter GMP-konformen Bedingungen war in den letzten Jahren Gegenstand unserer Bemühungen und hat jetzt zu praktikablen Ergebnissen geführt, so dass die klinischen Applikationen entsprechender Dosen von expandierten Zellen (1×10^{10} pro Applikation) durchgeführt werden können. Außerdem wurde in Zusammenarbeit mit der Klinik für Radiotherapie und Nuklearmedizin die Verteilung der applizierten Zellen im Organismus der Patienten untersucht. Begleitend führen wir Untersuchungen zur Erkennung von Tumorzellen und die dadurch induzierte Cytokinantwort der NK-Zellen durch und untersuchen die Art und Kinetik der an der Signaltransduktion beteiligten Transkriptionsfaktoren von NK-Zellen. Die dabei gewonnenen Daten sollen letztendlich auch zur Optimierung der klinischen Protokolle führen.

Bearbeiter:	Dr. C. Frohn, Dr. J. Luhm, Dr. J. M. Brand, PD Dr. A. Kruse
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	P. Koritke
Doktoranden:	B. Harting, U. Langenkamp, K. Fredecke
Kooperation:	PD Dr. A. Böhle, Dr. C. Doehn, Klinik für Urologie, Prof. Dr. T. Wagner, PD Dr. S.O. Peters, Medizinische Klinik I, Dr. B. Meller, Prof. Dr. M. Bähre, Klinik für Strahlentherapie und Nuklearmedizin, UKSH, Campus Lübeck
Förderung:	FUL 101, Schwerpunkt Onkologie

Proliferation und Differenzierung hämatopoetischer Stammzellen

- **Regulation der Megakayropoese**

Die Arbeiten zur Expansion adulter hämatopoetischer Stammzellen zu megakaryozytären Vorläuferzellen sind weitgehend abgeschlossen. Es konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung von Wachstumsfaktoren (SCF, IL3, IL6, IL11, TPO, FLT-3, MIP-1a, IL1ß) bis zum Tag 10 der in-vitro Flüssigkultur eine 20-fache Expansion aller kernhaltiger Zellen im Mittel erreicht werden konnte. Zirka 36 % aller Zellen exprimierten darüber hinaus das megakaryozyten-typische Glykoprotein CD41. Ähnliche Ergebnisse wurden für die Koexpression weiterer Antigene (CD42, CD61) gefunden. Die weitere Ausdifferenzierung megakaryopoetischer Vorläuferzellen zu reifen Megakaryozyten mit hoher Polyploidität (durch Endomitose) und mit nachweislicher Abschnürung von Thrombozyten nach den sog. Demarkationslinien konnte in dem verwendeten Zellkulturmodell nicht nachgewiesen werden. Diese Beobachtung spricht für einen weiteren „Faktor“ (Zytokin, akzessorische Zellen etc.), der neben Thrombopoetin für die megakaryozytäre Ausreifung von entscheidender Bedeutung ist.

- **Regulation der Erythropoese**

Das Enzym „Adenosine deaminases that act on RNA“ (ADAR1) dient der Prozessierung von mRNA im Sinne eines Adenosine-zu-Inosine-Editings. mRNA Editing führt zur Synthese veränderter und häufig auch funktionell unterschiedlicher Proteine. Im knock-out Mausmodell konnte gezeigt werden, dass ADAR1 essentiell für die Bildung reifer Erythrozyten ist. Ziel dieses Projektes ist es, die Wirkung von ADAR 1 auf die humane Erythropoese zu erforschen. Hierfür soll die ADAR 1 mRNA Expression in Stammzellen und Vorläuferzellen der Erythropoese mit Hilfe von ADAR1 spezifischen antisense Oligonukleotiden oder siRNA gehemmt werden. Es soll beobachtet werden, welche Auswirkungen diese Hemmung auf die Entwicklung der einzelnen erythrozytären Vorstufen sowie auf die Ausreifung von differenzierten Erythrozyten hat. Sollte es zu einem Reifungsblock oder anderen Veränderungen der Erythropoese unter ADAR1-Hemmung kommen, so soll, abgeleitet aus den Beobachtungen, dies möglich editingsubstrat näher charakterisiert werden. Die Ergebnisse sollen dazu beitragen, sowohl die Regulation der Erythropoese, als auch die bisher unbekannte Funktion von ADAR 1 beim Menschen besser zu verstehen.

Bisher konnte ein effektives humanes in-vitro Erythropoesemodell etabliert werden, bei dem die einzelnen Stufen der erythrozytären Progenitorzellentwicklung regelhaft ablaufen und es zur Bildung reifer Retikulozyten/Erythrozyten kommt. Die Entwicklung von Antisense Oligonukleotiden wurde begonnen.

Bearbeiter:	PD Dr. P. Schlenke, Dr. D. Hartwig, Dr. I. Dorn
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	B. Driller, C. Sorg
Doktoranden:	H.J. Hammers, M. Paulsen, C. Schütte, S. Sheikhzadeh
Kooperation:	Prof. Dr. T. Wagner, PD Dr. S.Peters, Dr. I. Dörges, Medizinische Klinik I, Dr. J. Warnecke, Institut für Molekulare Medizin, UKSH, Campus Lübeck
Förderung:	Interne Forschungsförderung Dr. med. Isabel Dorn (J10-2003), Firma Baxter R&D Europe

Pharmakodynamische Wirksamkeit von Immunsuppressiva / Bedeutung von Interleukin-6 Promoterpolymorphismen für den Transplantationserfolg

- **Untersuchung der pharmakodynamischen Wirksamkeit von Cyclosporin A und Tacrolimus nach allogener Nierentransplantation**

Beide Substanzen gehören zur Gruppe der Calcineurininhibitoren und stellen Basis-immunsuppressiva nach allogener Nierentransplantation dar. Trotz ausreichender Blutspiegel stellen akute und chronische Transplantatabstoßungen bei ca. 30-40 % der Patienten ein großes klinisches Problem dar. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der pharmako-dynamischen Wirksamkeit dieser beiden Substanzen und konnte bereits erste Hinweise auf individuelle Unterschiede finden. Dies könnte für eine verbesserte, individuell gesteuerte immunsuppressive Pharmakotherapie nach allogener Nierentransplantation von großer Bedeutung

sein. Erste Ergebnisse wurden bereits auf internationalen Kongressen präsentiert und konnten publiziert werden.

- **Untersuchungen zum Einfluss der IL-6 Promoterpolymorphismen –597, –572 und –174 auf das Langzeit-Nierentransplantatüberleben**

Bei der Untersuchung von Zytokingen-Polymorphismen mit Assoziationen zum Transplantationserfolg konnten wir an einem Patientenkollektiv mit CsA-basierter Dreifachtherapie einen kooperativen Einfluss der IL-6 Promoterpolymorphismen –597, –572, –174 auf den Transplantationserfolg nachweisen und zeigen, dass der GGG/GGG $^{-597/-572/-174}$Genotyp mit dem besten 3-Jahrestransplantatüberleben assoziiert ist. Da bereits ein funktioneller Einfluss dieser 3 Polymorphismen auf die IL-6 Genexpression postuliert wurde, deuten unsere Ergebnisse auf eine pathogenetische Bedeutung von IL-6 für den Transplantationserfolg. Funktionelle Analysen müssen nun klären, ob der $^{-597/-572/-174}$Genotyp einen direkten Einfluss auf die allogene Transplantatabstoßung ausübt oder ob eine Verbindung zur pharmakodynamischen Wirksamkeit von Immunsuppressiva besteht. Daraus könnten sich neue Erkenntnisse über die Rolle von IL-6 bei der Abstoßungsreaktion bzw. der Induktion von Toleranz ergeben.

Bearbeiter:	Dr. M. Müller-Steinhardt
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	B. Ebel
Doktoranden:	N. Schumacher, K. Wortmeier
Kooperation:	Dr. C. Härtel, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Prof. Dr. J. Steinhoff, PD Dr. L. Fricke, Medizinische Klinik I, Dr. M. Bechtel, Klinik für Herzchirurgie, PD Dr. E. Malik, Dr. O. Buchweitz, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. Bein, Universität Giessen
Förderung:	Interne Forschungsförderung 2002, Normalantrag 09/02

Infektionsmechanismen und Epidemiologie durch Blut übertragbarer Viren

Dieser Forschungsschwerpunkt beschäftigt sich mit bekannten oder potenziell transfusionsrelevanten Viren. Im Vordergrund steht die molekulare Virusdiagnostik aus den jeweils relevanten Blutkomponenten. Im weiteren Interesse liegen immunologische Besonderheiten verschiedener Infektionsverläufe sowie Zusammenhänge möglicher Virusinfektionen mit bisher ätiologisch ungeklärten Erkrankungen.

Im Berichtszeitraum abgeschlossen wurde eine Arbeit zur möglichen Übertragung des Hepatitis B-Virus durch HBsAg-negative Blutspenden. Es konnte gezeigt werden, dass unter Verwendung sehr sensitiver Nachweissysteme bei Blutspendern mit den serologischen Zeichen einer ausgeheilten HBV-Infektion in etwa 1,6% der Fälle noch HBV-DNA im Blut gefunden werden kann. Ein mögliches HBV-Übertragungsrisiko durch Blutprodukte aus solchen Spenden könnte durch eine Anti-HBc-Testung aller Blutspenden minimiert werden.

Eine weitere Arbeit beschäftigte sich mit dem molekularen Nachweis der Herpes simplex Viren Typ 1 und 2 im Blut von Patienten und Blutspendern mit klinisch

manifestem Herpes labialis oder Herpes genitalis. Es konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit primärem Herpes genitalis in über 50 % der Fälle HSV-1- oder HSV-2-DNA im Plasma nachweisbar ist. Bei Probanden und Patienten mit Herpes labialis oder mit der Rekrudeszenz eines Herpes genitalis konnte keine HSV-DNA im Blut nachgewiesen werden.

Der überraschende Bericht einer französischen Arbeitsgruppe über das Vorkommen des Marek´s Disease Virus (MDV) im Blut bei etwa 20 % der menschlichen Bevölkerung wurde durch eigene Untersuchungen an experimentell infizierten Hühnern und an Lübecker Blutspendern überprüft und konnte in unserer Population nicht bestätigt werden.

Im Zuge der SARS-CoV-Epidemie wurde in Zusammenarbeit mit der Euroimmun AG, Lübeck, ein Nachweis von SARS-CoV-RNA entwickelt. An Serumproben von SARS-Patienten aus China konnte gezeigt werden, dass die Infektion durch Paralleltestung auf RNA und Antikörper in nahezu 100 % der Fälle aus Serum diagnostiziert werden kann.

Eine Arbeit zum Übertragungsrisiko des Humanen Cytomegalovirus (CMV) durch die Bluttransfusion konnte bisher zeigen, dass im Plasma der ersten Blutspende nach Serokonversion für CMV-IgG-Antikörper in 44 % der Fälle auch CMV-DNA nachweisbar ist, während dieser Nachweis bei 300 Blutspendern ein Jahr und später nach Serokonversion nicht zu führen war. Durch Infektionsversuche an kultivierten Fibroblasten konnte gezeigt werden, dass die im Plasma nachgewiesene CMV-DNA zum Teil infektiösen Viruspartikeln entspricht.

Eine Studie zur Untersuchung des Einflusses von Interferon α (IFN-α) auf das Editing der RNA des Hepatitis Delta-Virus (HDV) sollte der Aufklärung eines neuen Mechanismus der antiviralen Wirkung von IFN-α dienen. Mit einer neu etablierten quantitativen „real-time“ RT-PCR konnte ein deutlicher Expressionsanstieg des Enzyms „Adenosin Deaminase acting on RNA 1“ (ADAR-1) unter Stimulation mit IFN-α nachgewiesen werden. Außerdem konnte gezeigt werden, dass als Folge der ADAR-1-Hochregulation die sogenannte Editingrate von HDV-RNA ansteigt, was die Virusreplikation potenziell hemmt. Mit Hilfe von Antisense- Oligonukleotiden, die die Expression der Varianten der mRNA von ADAR-1 spezifisch hemmen, konnte erstmals die Bedeutung des IFN-α-regulierten Enzyms ADAR1-L für das Editing der HDV-RNA belegt werden.

Bearbeiter:	Prof. Dr. H. Kirchner, PD Dr. H. Hennig, Dr. D. Hartwig, Dr. S. Krüger, Dr. A.B. Maier
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	D. Sander, A. Reimer
Doktoranden:	I. Puchta, C. Lesiecki, L. Schoeneich, G. Buchholz
Kooperation:	Dr. W. Jabs, Medizinische Klinik I, UKSH, Campus Lübeck, PD Dr. F. Nawroth, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universität zu Köln, PD Dr. N. Osterrieder, Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere, Insel Riems, PD Dr. K.P. Wandinger, Charité, Abteilung für Neurologie, Berlin, Dr. T. Pfeiffer, Euroimmun AG, Lübeck, PD Dr. J. Greeve, Inselspital, Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Bern, Schweiz
Förderung:	BBI Boston USA „Serokonversionspanel“

Einzelprojekte

Immunisierungswahrscheinlichkeit Rhesus neg. Patienten durch Rhesus pos. Blut

In bestimmten Situationen ist es notwendig, Rhesus D + Erythrozytenkonzentrate Rhesus negativen Patienten zu transfundieren. Man ist bisher davon ausgegangen, dass etwa 80 % dieser Patienten anschließend einen Anti-D-Antikörper bilden. Unsere Hypothese war, dass solche Patienten eine sehr viel geringere Wahrscheinlichkeit der Antikörperbildung gegen Rhesus D haben. Daher führten wir eine retrospektive Analyse durch, deren Ergebnis unsere Hypothese bestätigte: Anti-D-Antikörper wurden nur in 16 von 78 Patienten gefunden. Unter Berücksichtigung der Datenkonstellation konnte eine erwartete Immunisierungswahrscheinlichkeit von 30,4 % errechnet werden (oberes 95 % Konfidenzintervall: 41,7 %). Die Daten tendierten in Richtung einer inversen Korrelation zwischen der Zahl der transfundierten Konserven und der Wahrscheinlichkeit der Antikörperbildung. Interessanterweise boten einige Patienten zusätzliche Autoantikörper vom Typ IgG, welche in drei Fällen zu einer langanhaltenden Hämolyse im Sinne einer autoimmunhämolytischen Anämie führten.

Transfundierte Patienten entwickeln mit einer sehr viel niedrigeren Wahrscheinlichkeit Antikörper gegen Rhesus D als freiwillige Probanden. Dies könnte entweder am Patientenstatus (z.B. Trauma) liegen, oder aber auf die große Menge an applizierten Fremdantigen mit resultierender Toleranzinduktion zurückzuführen sein.

Bearbeiter:	Dr. C. Frohn
Nichtwiss. Mitarbeiter:	P. Koritke
Kooperation:	Prof. Dr. L. Dümpken, Universität Bern

Charakterisierung und funktionelle Analyse von plasmazytoiden dendritische Zellen

In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die natürlich Interferon-alpha produzierenden Zellen sogenannte plasmazytoide dendritische Zellen (PDC) sind. Wir beschäftigen uns in diesem Einzelprojekt mit der durchflusszytometrischen Charakterisierung von PDC im peripheren Blut und deren Kapazität nach viraler Stimulation IFN-alpha zu produzieren. Der gegenwärtige Fokus ist auf die selektive Beeinflussung der IFN-Produktion durch Immunsuppressiva gerichtet.

Bearbeiter:	PD Dr. P. Schlenke
Doktorand:	M. Paulsen
Kooperation:	Prof. Dr. B. Wollenberg, Dr. A.C. Hopert, Klinik für HNO-Heilkunde, UKSH, Campus Lübeck

Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten

Die Blutkomponententherapie ist in den letzten Jahren bezüglich der Übertragung viraler Erreger sehr sicher geworden; dennoch ist ein geringes Restinfektionsrisiko nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen. Im Rahmen der Thrombozytensubstitution sind ferner potenzielle bakterielle Kontaminationen zu berücksichtigen. In den letzten Jahren wurde das Pathogeninaktivierungsverfahren INTERCEPT für Thrombozytenkonzentrate durch die Firmen Cerus und Baxter entwickelt. Dieses basiert auf der irreversiblen Kreuzvernetzung von DNA und RNA unter Zugabe von Amotosalen, ein Psoralenderivat und nachfolgender UVA-Bestrahlung. Im Rahmen von präklinischen Validierungsstudien wurde die pharmazeutische Qualität und die Thrombozytenfunktion nach Pathogeninaktivierung unter 7-tägiger Lagerung detailliert untersucht.

Bearbeiter: PD Dr. P. Schlenke
Kooperation: M. Bauhaus, Baxter Deutschland, Lily Lin, Cerus, USA

Förderung der cornealen und retinalen Wundheilung durch Blutkomponenten

Corneale Ulzerationen oder Erosionen treten bei einer Vielzahl von Patienten mit schwerem Tränenmangel oder Autoimmunerkrankungen auf. Diese Defekte stellen eine starke Beeinträchtigung der Sehfähigkeit dar und können zur Erblindung führen. Die Erfolge konventioneller Therapien sind bei diesen Patienten häufig unbefriedigend. Blutserum enthält eine Vielzahl von wundheilungsfördernden Faktoren wie Wachstumsfaktoren, Vitaminen oder Fibronektin. Der Einfluss von Herstellungsparametern auf den „Faktoren“-Gehalt und auf die Wirksamkeit des Serums wurde allerdings bisher nicht untersucht. Thrombozyten enthalten wundheilungsfördernde Faktoren (EGF, PDGF etc.) in wesentlich höheren Konzentrationen als Serum. Dies bildet die Rationale eines völlig neuartigen Ansatzes zur Behandlung von chronischen Corneadefekten durch konzentrierte, aus Thrombozyten freigesetzte Wachstumsfaktoren (Platelet Releasate). In Kooperation mit Herrn PD Dr. Geerling (Klinik für Augenheilkunde) werden vor diesem Hintergrund Untersuchungen zur Optimierung der Herstellung von autologem Serum zur topischen Therapie von Augenoberflächenerkrankungen durchgeführt und erste Untersuchungen in Zellkultursystemen zur Wirksamkeit von „Platelet Releasate“ auf Proliferation, Migration und Differenzierung von cornealen Epithelzellen durchgeführt. Ebenso wird z.Z. die Wirkung dieses neuartigen Präparates auf die retinale Wundheilung untersucht. Diese Arbeiten können erste Aufschlüsse über eine mögliche Anwendbarkeit in der Netzhautchirurgie geben.

Bearbeiter: Dr. D. Hartwig
Kooperation: PD Dr. G. Geerling, PD Dr. H. Hoerauf, Klinik für Augenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck

Prolaktin als wichtiger immunologischer Modulator

Prolaktin (PRL) stellt als endokrines Hormon einen wichtigen Modulator immunologischer Reaktionen dar. PRL-Rezeptoren sind auf verschiedenen Immunzell-Populationen im Blut nachgewiesen worden. Streß, Schwangerschaften und medikamentöse Therapien können die Plasma-Spiegel von PRL deutlich anheben und so zu Veränderungen von Immunantworten führen. Mit verschiedenen Methoden sollten die Wirkungen von PRL auf periphere Immunzellen hinsichtlich veränderter Signaltransduktion und Zytokinproduktion untersucht werden. In einer klinischen Studie sollen die Immunreaktionen von Patienten der Klinik für Anästhesiologie unter verschiedenen Betäubungsverfahren, die den Plasma-Spiegel unterschiedlich beeinflussen, untersucht werden.

Bearbeiter: Dr. J.M. Brand, Dr. C. Brockmann, Dr. J. Luhm
Doktorandin: K. Cziupka

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Arolt V, Peters M, Erfurth A, Wiesmann M, Missler U, Rudolf S, Kirchner H Rothermundt M (2003) S100B and response to treatment in major depression: a pilot study. Eur Neuro-Psychopharmacol 13: 235-239
02. Aue A, Hennig H, Krüger S, Kirchner H, Seyfarth M (2003) Immunity against diphtheria and tetanus in German blood donors. Med Microbiol Immunol 192: 93-97
03. Bechtel J, Müller-Steinhardt M, Schmidtke C, Brunswik A, Stierle U, Sievers H (2003) Evaluation of the decellularized pulmonary valve homograft (SynerGraft™), J Heart Valve Dis 12:734-740
04. Brand JM, Frohn C, Luhm J, Kirchner H, Schmucker P (2003) Alterations in the number of circulating lymphocyte subpopulations and enhanced proinflammatory immune response during opioid-based general anesthesia. Shock 20: 213-217
05. Breidthardt T, Frohn C, Luhm J, Kirchner H, Brand JM (2002) Prolactin Induces Enhanced Interferon Gamma Release in Peripheral Whole Blood after Stimulation with either PHA or LPS. Immunobiology 206: 424-431
06. Brueggemann SK, Schlenke P, Klich S, Deeken M, Peters SO, Wagner T (2002) Stem cell toxicity of oxazaphosphorine metabolites in comparison to their antileukaemic activity. Biochem Pharmacol 3: 1337-1341
07. Bugert P, Hoffmann MM, Winkelmann BR, Vosberg M, Jahn J, Entelmann M, Katus HA, Marz WA, Mansmann U, Boehm BO, Goerg S, Kluter H (2003) The variable number of tandem repeat polymorphism in the P-selectin glycoprotein ligand-1 gene is not associated with coronary heart disease. J Mol Med 81: 495-501
08. Bux J, Cassens U, Dielschneider T, Duchscherer M, Edel E, Eichler H, Haas C, Moog R, Peschke H, Peters C, Ryzenkov I, Schlenke P, Ullrich H, Wiesneth M (2003) Tolerance of granulocyte donors towards G-CSF

stimulation and of patients towards granunocyte transfusions: results of a multicentre study trial. Vox Sang 85: 322-325
09. Dorn I, Schlenke P, Mascher B, Stange EF, Seyfarth M (2002) Lamina propia cells in inflammatory bowel disease – intracellular detection of immunoglobulins using flow cytometry. Immunobiol 206: 546-557
10. Frohn C, Jabs WJ, Fricke L, Goerg S (2002) Hemolytic anemia after kidney transplantation: case report and differential diagnosis. Ann Hematol 81: 158-160
11. Frohn C, Höppner M, Schlenke P, Kirchner H, Koritke P, Luhm J (2002) Anti-Myeloma Activity of Natural Killer Lymphocytes. Brit J Haematol 119: 660-664
12. Frohn C, Brand JM, Luhm J (2003) NK cells: a lesson from mismatched hematopoietic transplantation.Trends Immunol 24:8-9
13. Frohn C, Dumbgen L, Brand JM, Goerg S, Luhm J Kirchner H (2003) Probability of anti-D development in D-patients receiving D+ RBCs. Transfusion 43: 893-898
14. Geerling G, Hartwig D (2002) Autologous serum-eye-drops for ocular surface disorders. A literature review and recommendations for their application. Ophtalmologe 99: 949-959
15. Goerg S (2002) The association between Systemic Lupus Erythematosus and Deficiencies of the Complement. System Cellular & Molecular Biology (Noisy.-le-grand); 48: 237-245
16. Hammers HJ, Saballus M, Sheikhzadeh S, Schlenke P (2002) Introduction of a novel proliferation assay for pharamcological studies allowing the combination of BrdU detection and phenotyping. J Immunol Meth 264: 89-93
17. Härtel C, Fricke L, Schumacher N, Kirchner H, Müller-Steinhardt M (2002) Delayed cytokine mRNA expression kinetics after T-lymphocyte costimulation: a quantitative measure of the efficacy of Cyclosporine A-based immunosuppression Clin Chem 48: 2225-2231
18. Härtel C, Hammers H, Schlenke P, Fricke L, Kirchner H, Müller-Steinhardt M (2003) Individual variability in Cyclosporine A sensitivity: the assessment of functional measures upon CD28-mediated costimulation of human whole blood T lymphocytes. J Interf Cytok Res 23: 91-99
19. Hartwig D, Schlager F, Bucsky P, Kirchner H, Schlenke P (2002) Successful longterm erythrocytapheresis therapy in a patient with symptomatic sickle-cell disease using an arteriovenous fistula.Transf Med 12: 75-77
20. Hartwig D, Härtel C, Hennig H, Müller-Steinhardt M, Schlenke P, Klüter H (2002) Evidence for denovo synthesis of cytokines and chemokines in platelet concentrates. Vox Sang 82: 182-190
21. Hartwig D, Klüter H (2002) Febrile and allergic reactions after transfusion of platelet concentratesTransfusion Med Hemother 30: 277-282
22. Hennig H, Puchta I, Luhm J, Schlenke P, Goerg S, Kirchner H (2002) Frequency and load of hepatitis B virus DNA in firsttime blood donors with antibodies to hepatitis B core antigen. Blood 100: 2637-2641
23. Hennig H, Osterrieder N, Müller-Steinhardt M, Teichert HM, Kirchner H, Wandinger KP (2003) Detection of Marek´s disease virus DNA in chicken but not in human plasma. J Clin Microbiol 41: 2428-2432

24. Höppner M, Schlenke P, Kirchner H, Koritke P, Luhm J, Frohn C (2002) A flowcytometry based cytotoxicity assay using stained effector cells in combination with native target cells. J Immunol Meth 267: 157-163
25. Hoerauf H, Klüter H, Joachimmeyer E, Roider J, Framme C, Schlenke P, Kirchner H, Laqua H (2002) Results of vitrectomy and the notouch technique using autologous adjuvants in macula hole treatment. Int Ophthal 24: 151-159
26. Jabs WJ, Wagner HJ, Maurmann S, Hennig H, Kreft B (2002) Inhibition of macrophage inflammatory protein-1α production by Epstein-Barr virus. Blood 99: 1512-1516
27. Kruse A, Martens N, Fernekorn U, Hallmann R, Butcher EC (2002) Alterations in the expression of homing- associated molecules at the maternl/fetal interface during the course of pregnancy. Biol Reprod 66: 333-345
28. Luhm J, Brand, JM, Koritke P, Petersen M, Kirchner H, Frohn C (2002) Large scale generation of NK-lymphocytes for clinical application. J Hematoth Stem Cell Res 11: 651-657
29. Maurmann S, Fricke L, Wagner HJ, Schlenke P, Hennig H, Steinhoff J, Jabs WJ (2003) Molecular parameters for precise diagnosis of asymptomatic Epstein-Barr virus reactivation in healthy carriers. J Clin Microbiol 41: 5419-5428
30. Müller-Steinhardt M, Hennig H, Kirchner H, Schlenke P (2002) Prestorage WBC filtration of RBC units with softshell filters: filtration performance and impact on RBCs during storage for 42 days. Transfusion 42: 153-158
31. Müller-Steinhardt M , Härtel C, Müller B, Kirchner H, Fricke L (2002) The Interleukin-6 promotor polymorphism –174 is associated with longterm kidney allograft survival. Kidney Int 62: 1824-1827
32. Rudolf S, Peters M, Rothermundt M, Arolt V, Kirchner H (2002) The influence of typical and atypical neuroleptic drugs in the production of interleukin-2 and interferongamma in vitro. Neuropsychobiology 46: 180-185
33. Schultz C, Rott C, Temming P, Schlenke P, Möller JC, Bucsky P (2002) Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants. Pediatr Res 51: 317-322

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Schlenke P, Sheikhzadeh S, Kirchner H (2002) Laboratory parameters for monitoring hematopoietic engraftment and immune reconstitution after autologous stem cell transplantation. J Lab Med 26: 399-407
02. Schlenke P, Kirchner H (2002) Transfusionsmedizinsche Aspekte der Erythrozytensubstitution und alternativer Therapiestrategien. FOCUS MUL 4: 221-230

Im Berichtszeitraum

35 Referate bzw. Vorträge, 40 Kurzmitteilungen bzw. Abstracts, 30 Poster

3.06 Institut für Medizinische Biometrie und Statistik

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. A. Ziegler

Stellvertretender Direktor:

PD Dr. rer. physiol. H.-J. Friedrich, AOR (bis 15.9.2002)

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Dahmen, Gerlinde, Dipl.-Stat. (seit 1.3.2002)
Dobberstein, M., Dipl.-Psych.(bis 30.9.2002; 1/3 BMBF)
Franke, Daniel, Dipl.-Math. (FH) (1/2 seit 1.1.2003)
Fröhlich, Andreas, Dr. rer. nat. (seit 1.3.2002; 1/2 DFG,1/2 BMBF)
Igl, Wolfgang, Dipl.-Stat. (seit 1.3.2002; BMBF)
Kleensang, André, Dipl.-Biochem. (1/2 seit 1.1.2003)
König, I. R., Dr. rer. biol. hum. (1/2 DFG ,1/2 BMBF bis 28.2.2002; 1/2 BMBF bis 31.12.2002)
Repsilber, Dirk, Dr. rer. nat. (seit 1.11.2002 ;1/2 DFG)

Gesamtdarstellung – Leistungsbericht

Forschungsschwerpunkte

• Biometrische Betreuung von • Genetisch-epidemiologischen Studien • Klinisch-epidemiologischen Studien • Weiterentwicklung statistischer Verfahren zur Analyse von • Genetisch-epidemiologischen Studien • Klinisch-epidemiologischen Studien

Kongresse • Tagungen • Symposien

Workshop des NGFN/DHGP-Symposium, dort Workshop „Statistical planning and analysis of high throughput gene experiments" • Tagungen des AK Humangenetik der GMDS zu methodischen Themen (Orte: Kiel 2002, Bonn 2003) • Tagung: Biometrical Analysis of Molecular Markers: BAMM 2002 (Heidelberg) • Verbundseminar Bioinformatik Göttingen, Marburg, Lübeck, Heidelberg der AG Statistische Methoden in der Bioinformatik

Lehre

Semester	Bezeichnung	Wochenstunden
WS und SS	Biometrische Beratungen	Zeit nach Anmeldung
WS und SS	Wissenschaftliche Beratungen	Zeit nach Vereinbarung
WS und SS	Forschungsseminar	2 SWS
WS und SS	Biomathematik für Studierende der Medizin - **Vorlesung**	2 SWS
WS und SS	Biomathematik für Studierende der Medizin - **Übung**	2 SWS (Pflichtveranstaltung)
WS und SS	Kursus des Ökologischen Stoffgebietes Teilgebiet Statistik (ÖKO-Kurs Biometrie) **Vorlesung**	2 SWS (Pflichtveranstaltung)
Nur WS	Medizinische Statistik I für Studierende der Informatik **Vorlesung/Übung**	2 SWS (Pflichtveranstaltung)
Nur SS	Medizinische Statistik II für Studierende der Informatik **Vorlesung/Übung**	2 SWS (Pflichtveranstaltung)
SS 2002 und WS 2002/2003	Genetische Epidemiologie	2 SWS
Seit WS 2002/2003 nur WS	Biometrie für Studierende der Molekularen Biotechnologie **Vorlesung/Übungen**	2 SWS (Pflichtveranstaltung)
Seit WS 2002/2003	Medizinische Statistik mit SAS	2 SWS
Seit SS 2003	Lineare Modelle (LIMO) **Vorlesung/Übung**	3 SWS (Pflichtveranstaltung)
Seit SS 2003	Medizinische Statistik Vertiefend (SAS-Praktikum)	2 SWS

Semester	Bezeichnung	Wochenstunden
WS 2003/2004	Einführung in die “Good Clinical Practice”	2 SWS
WS 2003/2004	Verallgemeinerte lineare Modelle **Vorlesung/Übungen**	2 SWS
WS 2003/2004	Verteilungstheorie **Vorlesung**	2 SWS

Beratungen

Klinik für Anästhesiologie:
- Nichtinvasive CO-Messung zur Überwachung der respiratorischen Funktion bei spontanatmenden Erwachsenen

Institut für Anatomie:
- Analyse des Zytokin-Milieus in lymphatischen und nicht lymphatischen Organen auf RNA Ebene

Ärztlicher Direktor BG-Unfallklinik Hamburg-Boberg:
- Notfallmanagement ehrenamtlicher First Responder in der Patientenerstversorgung

AStA:
- Umfrage bezüglich der Nutzung des Semestertickets Verhandlungsgrundlage

Klinik für Augenheilkunde:
- Epitheliotrophe Kapazität von Serum - und Plasma-Augentropfen - Einfluss der Zentrifiguration
- Morphometrie des Darmes bezüglich der Innervation (Ganglien, Nervenzellen)
- Natürliche Tränenersatzmittel aus antologen Blutprodukten
- PHMB zu präoperativen Antisepsis bei Cataract -OP
- Verwendung von Farbstoffen als Hilfsmittel in der Makulachirurgie
- Zentrale Gesichtsfeldfunktion unter photodynamischer Therapie

Klinik für Chirurgie:
- Entwicklung eines Infrarotlaserskapells
- Klinische Etablierung einer neuen Methode zur Validierung der Funktion des N. fazialis
- Kohlendioxid und Raumluft als Insufflationsgase bei der Koloskopie - Vergleich des Einflusses auf Säure-Basen-Haushalt
- Korrelation zwischen VEGF-Gewebekonzentration und Mutationen imp53-Gen bei kolorektalen Karzinomen
- Langzeitergebnisse nach Transplantation der Glandula submandibularis bei Keratakanjunktivitis sicca
- Matched pairs Magencarzinom-Magenstumpfkarcizom
- Mikrodiaylyse nach offener und laparoskopischer anteriorer Rektumresektion
- Multiviszerale Resektion bei kolorektalem Karzinom - eine retrospektive Studie

Procalcitonin
- Quantitative Sepsisdiagnostik
- Überprüfung der prognostischen Relevanz des pKi-67 Antigens mittels Realtime - Polymerasekettenreaktion und Immunhistologie in kolorektalen Karzinomen
- Verbessert Pentoxifyllin den Kreislauf und Metabolismus nach kardiopulmonaler Reanimation
- Versuch einer Oneline Auswertung eines Knochenheilungsvorgangs mittels eines externen Fixatoren-Systems bei frakturierter Tibia des Schafes
- Wert des PET vs. SPET in der Diagnose und Verlaufskontrolle der chronischen Osteomyelitis der Mandibula
- Wertigkeit der Sonographie in der Diagnostik der akuten Appendizitis

Klinik für Dermatologie:
- Änderung der Expression von melanozytären Expressionsmolekülen unter UV-Bestrahlung
- Darstellung des Verlaufs kutaner Wundheilung mittels optischer Kohärenzsonographie (OCT)
- Expression von Rad 51 in Tumoren der Haut
- Messung der Epidermisdicke mit OCT (optischer Kohärenztomographie), Ultraschall und Profilometrie nach 4wöchiger Behandlung der Haut mit 4 verschiedenen Kortikosteroiden

Klinik für Frauenheilkunde:
- In vitro Chemosensitivitätstestung an Plattenephitelzellen des Cullum-Ca
  LH-Pulsanalyse bei Hormonstimulation

Klinik für Herzchirurgie:
- Bedeutung der Noduli von Arantii für den endgültigen Schluss der Aortenklappe
- Effektive Klappenöffnungsflächen nach Ross-Operation: Vergleich verschiedener OP-Techniken
- Genomanalyse bikuspider Aortenklappen
- Großflächige Messung der Brustwandpotentiale mit einem 48-Kanal EKG
- Verbesserung der Hämodynamik von Aortenklappen bei klappenerhaltenden Aorten-Operationen durch Verwendung einer Gefäßprothese mit dehnbaren Sinus-Einsätzen
- Vergleich neurophysiologischer, biochemischer und klinischer Parameter bei Durchführung der modifizierten Ultrafiltration vs. konventioneller Ultrafiltration nach ACVB-Operationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine
- Verlaufskontrolle nach Transmyokardialer Laserrevoskularisatin (TMLR)

Institut für Humangenetik:
- Identifizierung der Mutation für die SCA 4

Institut für Immunologie:
- Hepatitis B und Tetanus Simulationsimpfung versus Einzelimpfung
- Immunität von Blutspendern gegenüber Diphtherie und Tetanus
- Leukozyten/Endothelzell Interaktionen in Schwangeren Uterus der Maus - Mechanismen der mütterlichen/fetalen Toleranz
- Untersuchung von Il -6 Promoten Polymorphismen und Atx-Überleben

Institut für Phoniatrie und Pädandiologie:

- Entwicklung eines Fragebogentests zur auditiven Verarbeitung und Wahrnehmung

Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie:

- Evaluation der Behandlungsangst hausärztlicher zahnärztlicher, chirurgischer und mund-kiefer-Gesichtschirurgie Patienten
- Psychometrische Erfassung der Angstreduktion mittels medizinischer Hypnose bei Zahnsanierung

Klinik für Kinderchirurgie:

- Quantitative Beurteilung der Radiuskurvatur

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin:

- Adipositas im Kindesalter; Studie über Lübecker Grundschulkinder; Gewichtentwicklung während der Grundschulzeit
- Validierung und Standardisierung von Fragebögen an einer Normalpopulation
- Vergleich des Prädiktiven Wertes der neurolog. Standarduntersuchung, der GM nach rechtl. sowie der Lagereaktionen nach Voijta hinsichtlich Outcome im 20. Monat

Klinische Chemie:

- Relation of COLIA1, VDR and CTR gene polymorphisms to bone density and evaluation of these biomarkers for predicting osteoporotik fraktures in north German population
- Vit.-D-Rezeptor Polymorphismus bei Osteoporose

Klinik für Orthopädie:

- Ergebnisse bei Knie-TEP- Wechsel mit Modularsystem PFC Sigma

Medizinische Klinik I:

- Alkohol-Dehydrogenase 3-Polymorphismen in Korrelation mit Pankreatitis, Leberzirrhose und Ösophagus-Karzinomen in der europäischen Bevölkerung
- Ampicillin Sulbactam im Vergleich zu Ceftriaxum bei Pneunomie auf der Intensivstation
- Anwendungsbeobachtung von Lorazepam vs Placebo hinsichtlich des Sedierungsbedarfs und der Patientenzufriedenheit von ERCP
- Die Herzfrequenzvariabilität bei Sepsis
- Die Untersuchung der Häufigkeit primärer Hämostasenstörungen im Vergleich zu Störungen in der plasmatischen Gerinnung bei einem unselektiven chirurgischen, inklinischen und neurologischen Patientengut der Liegendaufnahme des UK-SH Campus Lübeck
- Einfluss einer Hyperbaren Sauerstofftherapie (HBO) auf die threapeutische Effizient einer Chemo-/Strahlentherapie bei menschlichen Tumoren im Nacktmausmodell. Verbesserung der Oxygierung durch Tumorneoangiogenese?
- Stellenwert der diagnost. Feinnadelpunktion CECS-geführt) in der Abklärung von Pankreas-Raumbedingungen
- Untersuchung des angiostatischen Effektes einer Therapie mit dem Cycloxygenasehemmer Celecoxib in Kombination mit Trofosfamid bei menschlichen Tumoren in der Nacktmaus
- Wiederholte dopplersonographische Analyse des Mesenterialflusses zur frühzeitigen Erkennung immunsuppressions-refraktärer Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen
- Erstellung eines Macros/Script in SPSS zur mehrfachen:Berechnung von

CCFen zwischen Gleichspannungspotentialen und EEG Bänder innerhalb definierte Intervalle des Non-Rapid Eye Movement (NREN-REM Schlafzyklus und Bestimmung der statistischen Signifikanze

Institut für Medizinische Psychologie:

- Normierung von Gesichtsfeldmessungen in verschiedenen Krankheitsgruppen
- Zusammenhang zwischen Hirnleistung und Witterungsbedingungen

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene:

- Ermittlung des Infektionsstatus bei Lübecker Prostituierten
- TLR 2/4 Polymorphismen bei Patienten mit ICHIL und C. phenmoniae Infektion

Klinik für Neurochirurgie:

- Beeinflussbarkeit des migratorischen Phänotyps u. der Suszeptibilität für eine zytoreduktive Behandlung mit Temozolomid von Gliomzellen in Mäusehirnen unter intratumoraler Applikation des Thromboxan-Synthese-Inhibitors Furegrelat
- Beeinflussung interspinaler Narbenbildung nach Bandscheiben Operationen durch Einlage von EL-Matrix-Blättern
- Beeinflussung interspinaler Narbenbildung nach Bandscheiben Operationen durch Einlage von EL-Matrix-Blättern
- Ermittlung des Infektionsstatus bei Lübecker Prostituierten
- Langzeitergebnisse der Ventrikulozisternostomie und der Vergleich mit VP-Shunts des gleichen Zeitraums (11.94 - 31.12.99)
- Prä- u. Postoperative Bildgebung u. Diagnostik bei Patienten mit Akustikusneurinom
- Spinale Metastasen und Plasmocyten Therapie und Outcome

Klinik für Neurologie:

- Bedeutung der Liquordiagnostik in der Differentialdiagnose der Multiplen Sklerose
- klinische Daten von Parkinsonpatienten : zeitlicher Verlauf Voruntersuchung (vor 5 Jahren) ; Bezug zu parkin-Mutationen
- Neurotoxische Wirksamkeit endogener, bei Patienten mit M. Parkinson nachgewiesener Dopamin - Derivate
- Prognostischer Wert der Ultraschall-Perfusionsmessung beim akuten Hirninfarkt
- Ultraschall als Biomaraker bei genetisch definierten M. Parkinson

Klinik für Orthopädie:

- Die Zytokinrezeptorverteilung in der Bursa subacromialis und der Supraspinatussehne bei Patienten mit chronischem subacromialen Impingementsyndrom
- Vergleich von Knorpelersatzgeweben am Tiermodell am Condylus femoris et Facies patellae femoris
- Relation of COLIA1, VDR and CTR gene polymorphisms to bone density and evaluation of these biomarkers for predicting osteoporotik fraktures in north German population
- Vit.-D-Rezeptor Polymorphismus bei Osteoporose

Institut für Pathologie:

- Etablierung neuer Behandlungstherapien des lewis lung Carzinoms an einem

Maus-Tiermodell

Plastische Chirurgie:

- Therapiemanagement u. Ergebnisse der Behandlung von älteren Schwerbrandverletzten.

Poliklinik für Rheumatologie:

- Leflunomid vs. Methotrexat zum Remissionserhalt bei genetischer Wegener´schen Granulomatose

Klinik für Psychiatrie:

- Meta-Analyse über epidemiologische Studien (i.S. Hunter & Schmidt)
- Prädiktoren für das Auftreten von extrapyramidalen Nebenwirkungen (EPS) Medikation mit Dopaminantagonisten
- Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol
- Intra- und interindividueller Vergleich von Etoposid und Etoposidphosphat in der Hochdosistherapie (Nebenwirkungen, Pharmakokinetik)

Rheumaklinik Bad Bramstedt:

- Retrospektive Analyse der Wirksamkeit einer Cyclophosphamid-Therapie bei Rheumatoider Vaskulitis

Segeberger Kliniken:

- Doppler-echokardiographische Parameter der diastolischen linksventrikulären Funktion bei terminaler Niereninsuffizenz - Einfluss der Dialyse

Transplantationszentrum:

- Prospektive, randomisierte Studie zum Vergleich einer calcineurin-inhibitorfreien mit einer low-dose CNI-bassierten Immunsuppression bei Nierntransplantierten im ESP-Programm

Klinik für Urologie:

- in vitro Stimulatoren von Leukozyten mit Mykobakterien
- Kombinierte Radio-Chemotherapie mit Paclitaxed bei Patienten mit muskelinvasivem Blasentumor; Ergebnisse einer prospektiven Studie
- Korrelation zw. prä- bzw. posttherapeutischem PSA und Nachweis v. Skelettmetastasen mittel GKSS (Szintigrafie)
- Wertigkeit der hPLAP bei der Primärdiagnose, Verlaufskontrolle u. Therapiebeurteilung von Hodentumoren

Herausgebertätigkeit

Prof. Dr. Andreas Ziegler: Associate Editor Biometrical Journal

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

Prof. Dr. Andreas Ziegler

- November 2003: Berufung auf eine o. Professur für Medizinische Biometrie an der Universität Hamburg

Barbara Wohlers

- 2. Juniorenpreis 2003 des DVMD (Deutscher Verband Medizinischer Dokumentare) in der Kategorie MD-Arbeiten

Forschungsschwerpunkte

1. Biometrische Betreuung
   - Genetisch-epidemiologischer Verfahren (Einzelvorhaben 1. und 9.)
   - Klinisch-epidemiologischer Studien (Einzelvorhaben 10. bis 12.)
2. Weiterentwicklung statistischer Verfahren zur Analyse von
   - Genetisch-epidemiologischer Verfahren (Einzelvorhaben 13. und 19.)
   - Klinisch-epidemiologischer Studien (Einzelvorhaben 20. bis 22.)

Biometrische Betreuung des Projektes RET-Protoonkogen als ätiologisches Bindeglied zwischen M. Hirschsprung und angeborenen zentralen Hypoventilationssyndromen

Patienten mit einem congenitalen zentralen Hypoventilationssyndrom (CCHS) weisen in bis zu 50% einen Morbus Hirschsprung (HSCR) auf. Verschiedenste Studien legen eine genetische Grundlage nahe. Mittels direkter Sequenzierung genomischer DNA von CCHS und HSCR Patienten erfolgt die Analyse der kodierenden Region der Kandidatengene (RET-Liganden GDNF, NTN, ART und PSP und die Homeobox-Gene HOX11l1 und HOX11l2). Wir fragen, ob Mutationen oder Polymorphismen nachzuweisen und phänotypische Merkmale mit DNA- Varianten assoziiert sind.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König
Nichtwiss. Mitarbeiter: K. Blankenberg
Kooperation: PD Dr. G. Fitze, PD Dr. E. Paditz, Klinik für Kinderchirurgie, Prof. Dr. H. K. Schackert, Abteilung Chirurgische Forschung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Förderung: DFG ZI 591/8-1

Sequenzvarianten von Matrix Metalloproteinasen und deren Inhibitoren als ätiologische Faktoren sporadischer cerebraler Aneurysmen

Variante Genexpressionsmuster in Aneurysmawänden von Betroffenen im Vergleich zu Normalgewebe aus der Normalpopulation sind Hinweise, dass neben exogenen Faktoren auch endogene Ursachen für sporadische Aneurysmen bedeutsam sind. Unser Ziel ist es, durch eine komplette Sequenzanalyse der codierenden und Promotorregionen von zunächst acht Genen, die für bedeutende Proteinasen und Anti-Proteinasen der extrazellulären Matrix von Gefäßwänden codieren, Genvarianten zu identifizieren. Allel- und Genotypfrequenzen werden sowohl in einer Studiengruppe von Patienten mit cerebralen Aneurysmen als auch in einer Gruppe von Patienten mit Baucharterienaneurysmen bestimmt und mit einer Kontrollgruppe verglichen, um eine Assoziation mit dem jeweiligen Phänotyp und eventuelle genotypische Überlappungen aufzuzeigen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König

Nichtwiss.
Mitarbeiter: K. Blankenberg
Kooperation: Dr. D. Krex, Prof. Dr. G. Schackert. Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Prof. Dr. H. K. Schackert, Abteilung Chirurgische Forschung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus , TU Dresden
Förderung: DFG ZI 591/6-1

Biometrische Betreuung des Projekts Neurophysiologische, psychometrische und genetische Untersuchung zur Lese-Rechtschreibstörung (LRS)

Die LRS ist eine der häufigsten Schulleistungsstörungen, die mit erheblichen psychischen Problemen einhergehen kann und eine hohe Persistenz bis ins Erwachsenenalter aufweist. Ziele dieser bizentrischen Studie sind die Charakterisierung der Heritabilität verschiedener mit LRS zusammenhängender Merkmale sowie die molekulargenetische Untersuchung einer großen bzgl. basaler Informationsverarbeitungsprozesse charakterisierten Stichprobe.
Insgesamt werden im Rahmen der Studie 400 rechtschreibschwache Probanden und ihre Geschwister phänotypisiert und DNA-Proben gewonnen. Es werden über die LRS-Diagnose hinaus eine Reihe assoziierter Merkmale erhoben. Mit dieser Stichprobe sollen durch genomweite Kopplungsuntersuchung Genorte identifiziert werden, die es erlauben werden, die molekularen Grundlagen basaler Informationsprozesse und ihre Beziehung zur LRS zu verstehen. Parallel werden unter Einbeziehung einer bereits vorhandenen Stichprobe weitergehende molekulargenetische Untersuchungen in Kandidatenregionen vorgenommen.
Im Rahmen dieses Projekts wird im Verlauf der Studie eine Überprüfung der phänotypischen Daten anhand von Validierungsroutinen durchgeführt. An der vorliegenden Stichprobe wurde die Heritabilität der LRS in Abhängigkeit von Geschlecht und Diagnose-Kriterium charakterisiert. Darüber hinaus wurden bereits molekulargenetische Untersuchungen von Kandidatenregionen auf den Chromosomen 15, 18 und 6 vorgenommen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König, Dipl. Biochem. A. Kleensang
Nichtwiss.
Mitarbeiter: B. Wohlers
Doktoranden: A. Kiewert
Kooperation: Prof. Dr. Dr. H. Remschmidt, PD Dr. G. Schulte-Körne, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universität Marburg, Prof. Dr. T. Grimm, Abteilung für Medizinische Genetik, Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, PD Dr. med. B. Müller-Myhsok, Arbeitsgruppe Statistische Genetik, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Prof. Dr. Markus Nöthen, Abteilung für Medizinische Genetik, Universität Antwerpen, Belgien, Dr. P. Propping, Institut für Humangenetik, Universität Bonn, Prof. Dr. A. Warnke, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, Universität Würzburg
Förderung: DFG ZI 591/4-1, ZI 591/4-2

Analyse der Beteiligung des Mismatch Repair Gens hMSH3 an der Tumorigenese hereditärer und sporadischer kolorektaler Karzinome

Die Mehrzahl aller Fälle mit hereditärem nichtpolyposis-assoziiertem kolorektalen Karzinom Syndrom (HNPCC) beruht auf Keimbahnmutationen in den Mismatch Repair (MMR) Genen hMSH2, hMSH6, hMLH1 und hPMS2. Wir wollen kolorektale, primär niedriginstabile Tumore mittels Immunhistochemie auf die Expression des hMSH3-Proteins und mittels Sequenzanalyse auf Mutationen in der Keimbahn und im Tumor untersuchen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler
Kooperation: Dr. J. Plaschke, Prof. Dr. H. K. Schackert, Abteilung Chirurgische Forschung, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden
Förderung: DFG ZI 591/7-1

Biometrische Betreuung des Projektes Genetische Risikofaktoren für die Entwicklung einer kontraktilen Dysfunktion

Veränderungen von Zytokinspiegel, Zytokinrezeptoren sowie Rezeptoren für bakterielle Membranbestandteile beeinflussen den Verlauf und das Überleben von Patienten mit einer kontaktilen Dysfunktion verschiedener Ursachen. Ziel dieser Studie ist die Untersuchung von Korrelationen zwischen Phenotypen von Patienten mit einer kontraktilen Dysfunktion und Genpolymorphismen von verschiedenen Zytokinen sowie Rezeptoren.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König
Kooperation: Prof. Dr. med. P. Zabel, Forschungszentrum Borstel, Abteilung Klinische Medizin, Dr. M. Müller-Bardoff , Medizinische Klinik II
Förderung: BMBF

Molekulare Genetik der Alopecia Areata bei Mensch und Ratte

Die Alopecia areata ist eine häufige und oftmals chronisch verlaufende Autoimmunerkrankung des Haarfollikels. Geplant ist eine Kombination von molekulargenetischen Analysen beim Menschen mit einer großen Zahl von Geschwisterpaaren und Ihren Eltern, sowie ein Tiermodell der Alopecia areata , der DEB-Ratte. Durch die Genom-Analyse sollen chromosomale Regionen identifiziert werden, in denen Gene lokalisiert sind, die zum Phänotyp der Alopecia areata beitragen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dipl.-Biochem. A. Kleensang
Nichtwiss. Mitarbeiter: K. Blankenberg
Kooperation: PD Dr. R. Hoffmann, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Philips-Universität, Marburg, Dr. H. C. Hennies, Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin
Förderung: DFG ZI 591/4-1,-2

Biometrische Betreuung des Projekts Frühkindliche Bewegungsstörungen

Gilles de la Tourette Syndrome (GTS) ist eine häufige neuropsychiatrische Erkrankung mit unbekannter Ursache. In diesem Projekt wurde die PCR-basierte HLA-DR Typisierung von 83 Trios (erkranktes Kind mit beiden Eltern) durchgeführt, um eine mögliche Assoziation zwischen GTS und spezifischen HLA-DR Allelen zu untersuchen. Es konnte kein Transmissions-Disequilibrium eines der 13 analysierten HLA-DR Allele entdeckt werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König
Kooperation: Dr. O. Bandmann, Academic Neurology Unit, University of Sheffield, England
Förderung: BMBF

Biometrische Betreuung des Projekts Molekulare Genetik der humanen Onchozerkose

Die humane Onchozerkose (Flußblindheit) ist eine parasitäre Infektion, verursacht durch den Nematoden Onchocerca volvulus. Das Krankheitsbild der Onchozerkose wird wesentlich auf die immunopathologischen Reaktionen des Wirtes auf das Vorhandensein der Mikrofilarien zurückgeführt.
Ziel dieses Projektes ist es, molekulargenetische Kandidatenregionen, welche die Infektionsphänotypen der Onchozerkose beeinflussen, in einer vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Ghana durchgeführten Studie zu identifizieren.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler , Dr. I. R. König, Dipl.-Biochem. A. Kleensang Nichtwiss.
Mitarbeiter: K. Blankenberg, C. Wichmann
Kooperation: Prof. Dr. R. Horstmann, Dr. C. Timmann, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg

Biometrische Betreuung des Projekts Molekulare Genetik der Malaria

Ziel dieses Projektes ist es, molekulargenetische Kandidatenregionen, welche die Infektionsphänotypen der Malaria beeinflussen, in einer vom Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin durchgeführten Studie zu identifizieren.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler , Dr. I. R. König, Dipl.-Biochem. A. Kleensang
Kooperation: Prof. Dr. R. Horstmann, Dr. C. Timmann, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg

Biometrische Betreuung des Projekts Medizinische Schlaganfalldatenbank

Der Einfluss prognostischer Faktoren auf den Ausgang eines ischämischen Schlaganfalls ist zurzeit noch weitgehend unbekannt. Das Ziel des Projekts ist es, umfassende Modelle zur Vorhersage der funktionalen Abhängigkeit von Patienten 100 Tage nach einem ischämischen Schlaganfall anhand von klinischen

Variablen zu entwickeln und zu validieren.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König
Kooperation: Prof. Dr. H. C. Diener, Dr. C. Weimar, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinik Essen
Förderung: BMBF

Biometrische Betreuung des Projekts RAFRAC „Multizentrische zweiarmige, randomisierte Studie mit Interimsanalyse zum Nachweis eines verlängerten Überlebens bei Radiofrequenzablation und Chemotherapie vs. alleinige Chemotherapie bei Patienten mit inoperablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome"

Die Radiofrequenz-Thermoablation stellt ein neues Therapiekonzept zur Tumordestruktion von primären und sekundären Lebertumoren dar.
Mit Hilfe einer multizentrischen, zweiarmigen, randomisierten Studie soll die Wirksamkeit (Hauptzielkriterium: Gesamtüberleben) und Sicherheit einer Kombinationstherapie mit Radiofrequenzablation und systemischer palliativer Chemotherapie gegenüber einer alleinigen systemischen palliativen Chemotherapie bei Patienten mit inoperablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome prospektiv untersucht werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dipl.-Stat. G. Dahmen
Nichtwiss. Mitarbeiter: B. Wohlers
Kooperation: PD Dr. M. Birth, Dr. P. Hildebrand, Prof. Dr. H. P. Bruch, Klinik für Chirurgie, Dr. T. Leibecke, Institut für Radiologie, PD Dr. S. Peters, Med. Klinik I, UKSH, Campus Lübeck

Biometrische Betreuung der klinischen Studie: Anfärbung der Membrana limitans interna bei Makulaforamen-Chirurgie- ICG versus Trypan Blau

Der Einsatz von Farbstoffen hat die ILM-Delamination im Rahmen der Makuloch-Chirurgie deutlich erleichtert. Das Ziel dieser klinischen, prospektiv randomisierten Studie ist es , den Einfluß der Anfärbung mit ICG bzw. Trypan Blau in Bezug auf die funktionellen Ergebnisse (Visus, zentrales Gesichtsfeld), die anatomischen Ergebnisse (Lochverschluß) sowie das auftretende Komplikationsspektrums zu vergleichen. Primäres Zielkriterium ist der Nachweis einer verbesserten Visusstufe (erfasst mit Snellen Äquivalent) drei Monate nach OP bei Anwendung von Trypan Blau gegenüber ICG.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dipl.-Stat. G. Dahmen

Nichtwiss. Mitarbeiter: B. Wohlers
Kooperation: Dr. H. Hoerauf, Prof. Dr. H. Laqua, Klinik für Augenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck

GEM Lübeck: GEM-Plattform des NGFN

Die GEM werden im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzes gefördert und begleiten patienten- und familienorientierte genetisch-epidemiologische Projekte. Zusätzlich dazu haben sie übergreifende, spezifisch methodologische Aufgaben übernommen.
Der Schwerpunkt des GEM Lübeck liegt auf der Entwicklung neuer statistischer Verfahren für die Analyse von Kopplung und Assoziation von quantitativen Phäno- typen.

Bearbeiter:	Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König, Dr. D. Repsilber, Dr. A. Fröhlich
Nichtwiss. Mitarbeiter:	K. Blankenberg, B. Wohlers
Kooperation:	GEM Berlin, Forschungsgruppe Bioinformatik am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, GEM Bonn, Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie, GEM Göttingen, Abteilung Genetische Epidemiologie, GEM Kiel, Institut für Medizinische Informatik und Statistik, GEM Marburg, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie, GEM München, GSF-Institut für Epidemiologie / IBE

Statistische Verfahren zur Analyse quantitativer Phänotypen

In der Praxis der genetischen Epidemiologie werden zur Aufklärung komplexer genetischer Erkrankungen zunehmend modellfreie kopplungsanalytische Methoden für quantitative Phänotypen eingesetzt. Vergleiche der verschiedenen Verfahren finden sich nur unzureichend in der Literatur.
In diesem Projekt werden die Robustheit und Güte sechs verschiedener kopplungsanalytischer Verfahren für quantitative Phänotypen mit Monto-Carlo Simulationsstudien untersucht.

Bearbeiter:	Prof. Dr. A. Ziegler, Dipl.-Biochem. A. Kleensang, Dipl.-Math. D. Franke
Kooperation:	PD Dr. B. Müller-Myhsok, Arbeitsgruppe Statistische Genetik, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München, Dr. L. Abel, Dr. A. Alcais (GHMI, Human Genetics of Infectious Diseases, Faculté Necker, Paris , Frankreich, Prof. Dr. R. C. Elston, Department of Epidemiology and Biostatistics, Case Western Reserve University, Cleveland , USA
Förderung:	DFG: ZI 591 / 12-1, ZI 591 / 12-2

Genexpressionsanalyse bei Tuberkulose

Die Tuberkulose ist eine chronisch verlaufende Infektionskrankheit, die weltweit verbreitet ist und heutzutage auch in den Industriestaaten durch HIV und Im-

migration wieder an Bedeutung gewinnt. Krankheitsauslöser sind Tuberkelbakterien (Mykobakterium tuberkulosis), die durch Tröpfcheninfektion übertragen werden. Mittels globaler Analyse von Genexpressionsdaten soll Einsicht in die komplexen Mechanismen dieser Krankheit gewonnen werden. Die hierbei verwendeten Referenz- und Loop-Designs der Microarray-Expressionsstudien fordern anspruchsvolle Planung und Auswertung.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. D. Repsilber
Kooperation: Dr. M. Jacobsen, Prof. Dr. S. H. E. Kaufmann, Abteilung Immunologie, Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Charité, Campus Mitte, Berlin

Biometrische Betreuung des Projekts Funktionelle Genomanalyse von Bakterium-Wirts Interaktionen in Sepsis und Sepsis-verursachten Organ Schäden

Ziel dieses Projektes ist es, die Genomanalysen zur Sepsis und daraus entstehenden Schäden biometrisch methodisch zu begleiten. Ca. 1% aller Krankenhauspatienten entwickeln einen septischen Schock mit Mortalitätsraten von 30-40%. Das bedeutet, dass ca. 100,000 Todesfälle auf diese Erkrankung allein in Deutschland zurückzuführen sind. Bisher sind Therapieerfolge eher gering gewesen. Von einem verbesserten Verständnis der Pathogenese und dem Entdecken neuer genetischer Funktionen erhoffen wir uns, neue therapeutische Potentiale zu erschließen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. D. Repsilber
Kooperation: Prof. Dr. T. Chakraborty, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Prof. Dr. G. Bein, Institut für Klinische Immunologie, Prof. Dr. L. Gortner, Zentrum für Pädiatrie
Förderung: BMBF

Gewichtung quantitativer Phänotypen

In den vergangenen Jahren wurden statistische Verfahren zur Untersuchung komplexer genetischer Erkrankungen geradezu explosionsartig weiterentwickelt. Gewichtete Teststatistiken werden in der Genetischen Epidemiologie primär im Zusammenhang mit multiplen Geschwisterschaften diskutiert. Eine andere Möglichkeit gewichtete Teststatistiken in der Genetischen Epidemiologie zu konstruieren basiert auf der Idee, Familien entsprechend ihres unterschiedlichen Informationsgehalts (information content bzw. Entropie) zu gewichten. Die Gewichtung einzelner Familien entsprechend ihrem Informationsgehalt verwendet hingegen das Konzept der Horvitz-Thompson Schätzung.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dipl.-Math. D. Franke
Kooperation: K. B. Jacobs, Courtney Gray-McGuire, Prof. Dr. R. C. Elston, Department of Epidemiology and Biostatistics, Case Western Reserve University, Cleveland, USA
Förderung: DFG: ZI 591/12-1

Gruppensequentielle Studiendesigns in genetisch-epidemiologischen Fall-Kontrollstudien

Da die Analyse von genetischer Assoziation in Fall-Kontroll Designs vermehrt an Interesse gewonnen hat, ist es das Ziel des Projekts, gruppensequentielle Studiendesigns auf diese Situation zu übertragen. In diesem Forschungsvorhaben werden sowohl Studiendesigns erarbeitet, die einen vorzeitigen Abbruch ausschließlich aufgrund von Signifikanz zulassen, als auch solche Designs, die darüber hinaus einen Stopp wegen Hoffnungslosigkeit ermöglichen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König
Förderung: Forschungsförderung der Med. Fakultät der Universität Lübeck

Entwicklung einer effizienteren Methode zur Analyse von Genomotyping-Experimenten

Genomotyping ist ein aktueller bio-medizinischer Ansatz zur Aufklärung der Mechanismen bakterieller Pathogenese und Evolution. Es wird eine neue Methode entwickelt, welche die Effizienz von Genomotyping-Experimenten verbessert. Dazu wird die Genauigkeit der Auswertung des ersten Schritts, der Analyse der Mikroarray-Daten, verbessert, so dass im nachfolgenden zweiten Schritt die Rate der als falsch positiv bestimmten Kandidaten drastisch reduziert werden kann.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. D. Repsilber
Kooperation: Prof. Dr. S. Andersson, H. Lindroos, Institute for Molecular Evolution, University Uppsala, Sweden, Dr. A. Mira, Evolutionary Geno- mics Group, Miguel Hernandez University, San Juan, Alicante, Spain

Methodischer Vergleich prognostischer Modelle

Die korrekte Vorhersage des Krankheitsverlaufs ist in der Medizin unter anderem wichtig für die Beratung von Patienten sowie die Auswahl der geeigneten Therapie. Ein Ziel dieses Projekts ist es, verschiedene Probleme und Lösungsstrategien bei der Entwicklung und Validierung von Prognosemodellen an einem zur Verfügung stehenden Datensatz (siehe Projekt „Medizinische Schlaganfalldatenbank") zu untersuchen.
Das zweite Ziel ist, ausgewählte neue Verfahren (Methoden aus dem Bereich Machine Learning) zur Prognose im medizinischen Setting auf ihre Anwendbarkeit und Interpretierbarkeit hin zu prüfen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König
Kooperation: Prof. Dr. I. Pigeot, Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Bremen, Dr. J. Malley, Mathematical and Statistical Computing Laboratory, National Institutes of Health, Bethesda, USA

GEEs in klinischen Studien

Zur Analyse von Daten mit Clusterstrukturen erfreuen sich generalized estimating equations (GEE) wachsender Beliebtheit. Die Primäranalyse solcher Daten basiert dennoch meist auf klassischen statistischen Methoden, die die Struktur der Daten ignoriert. Die Anwendbarkeit der GEEs im Rahmen klinischer Studien soll herausgearbeitet und diskutiert werden. Außerdem wird ein bereits entwickeltes SAS- Programm zur Fallzahlberechnung unter Berücksichtigung möglicher Studiendesigns erweitert.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dipl.-Stat. G. Dahmen

Datenbankgestütze Datenerfassung klinischer Studien

Die Datenerfassung klinischer Studien unterliegt vielfältigen einschränkenden Forderungen. Angestrebt wird eine praktikable Lösung, die neben der Datenintegrität, die über externe Rechner plattformunabhängig gewährleistet werden muss, ebenso die Datensicherheit und den Datenschutz im erforderlichen Umfang sicherstellt. Folgeentwicklungs- und Lizenzkosten sind hierbei gering zu halten.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dipl.-Stat. G. Dahmen, Dr. A. Fröhlich
Nichtwiss.
Mitarbeiter: B. Fix, B. Wohlers, K. Blankenberg

Detektion, Klassifikation und quantitative Analyse in der Gassensorik

Gassensoren messen chemische Charakteristika und wandeln diese in elektrische Signale um. Sowohl die Signale als auch die Konzentrationsbestimmungen sind als fehlerbehaftet anzusehen. Daher untersuchen wir für die Analyse eines quantitativen Zusammenhangs sogenannte multivariate lineare Regressionsmodelle mit Fehlern-in-den Variablen. Für die qualitative Analyse werden neuere Diskriminanzverfahren (P-Werte) weiterentwickelt.

Bearbeiter: Dipl.-Stat. B.-W. Igl
Kooperation: Prof. Dr. L. Dümbgen, Institut für mathematische Statistik und Versicherungslehre IMSV, Universität Bern, Schweiz, Drägerwerk AG, Lübeck, WMA Airsense, Schwerin
Förderung: BMBF

Automatische Extraktion von prognostischen Faktoren aus wissenschaftlichen Veröffentlichungen (Clinical Cartridges)

In der medizinischen Praxis und Forschung ist es wichtig, neue Informationen aus Datenbanken zu erhalten.
Moderne Verfahren des NLP (natural language processing) ermöglichen die sehr

kontextspezifische Extraktion von Informationen. Solche neuen Ansätze müssen vor ihrem praktischen Einsatz validiert werden (Benchmarking). Da die Suche von Hand bislang den Goldstandard darstellt, werden im Rahmen dieses Projektes die Ergebnisse mit denen einer manuellen Suche verglichen.

Bearbeiter: Prof. Dr. A. Ziegler, Dr. I. R. König
Kooperation: Dr. C. Gieger, Abteilung für Bioinformatik, Institut für Algorithmen und wissenschaftliches Rechnen der Fraunhofer Gesellschaft, Sankt Augustin

Gender-Based Medicine — Berücksichtigung von Geschlecht in den Informationen zur Pharmakotherapie und in klinischen Prüfungen

Im vorliegenden Projekt wird untersucht, in wie weit derzeit in Deutschland geschlechtsbezogene Aussagen in Beipackzetteln verfügbar sind, und ob sich ihre Verfügbarkeit im Verlauf der letzten zehn Jahre erhöht hat. Zweitens wird die angemessene Berücksichtigung der Kategorie Geschlecht in klinischen Studien, untersucht. Dazu werden Protokolle klinischer Studien, die von der Kommission Klinische Studien der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert wurden, herangezogen.

Bearbeiter: Dr. I. R. König
Kooperation: Prof. Dr. R. Kahl, Institut für Toxikologie, Universität Düsseldorf, Prof. Dr. H.-J. Staab, Institut für Pathologie, Universität Tübingen, Prof. Dr. U. Maschewsky-Schneider, Institut für Gesundheitswissenschaften, TU-Berlin

---

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Antoch G, Vogt FM, Freudenberg LS, Nazaradeh F, Goehde SC, Barkhausen J, Dahmen G, Bockisch A, Debatin JF, Ruehm SG (2003) Whole-body dual-modality PET/CT and whole-body MRI for tumor staging in oncology. J Am Medi Assoc 290: 3199-3206
02. Bartsch DK, Sina-Frey M, Lang S, Wild A, Gerdes B, Barth P, Kress R, Grützmann R, Colombo-Benkmann M, Ziegler A, Hahn S A, Rothmund M, Rieder H (2002) CDKN2A germline mutations in familial pancreatic cancer. Ann Surg 236: 730-737
03. Bender R, Lange S, Ziegler A (2002) Wichtige Signifikanztests. Dtsch Med Wochenschr 127: T 1-T3. Online verfügbar
04. Bender R, Ziegler A Lange, S (2002) Logistische Regression. Dtsch Med Wochenschr 127: T 11-T13. Online verfügbar
05. Bender R, Ziegler A, Lange S (2002) Multiple Regression. Dtsch Med Wochenschr 127: T 8-T10. Online verfügbar
06. Bender R, Ziegler A, Lange S (2002) Multiples Testen. Dtsch Med Wochenschr 127: T 4-T7. Online verfügbar

07. Eggers J, Koch B, Meyer K, König I, Seidel G (2003) Monitoring of acute middle cerebral artery occlusion during thrombolytic therapy with transcranial color-coded ultrasound: acceleration of recanalization and improvement of outcome. Ann Neurol 53: 797-800
08. Fitze G, Appelt H, König I R, Görgens H, Stein U, Walther W, Gossen M, Schreiber M, Ziegler A, Roesner D, Schackert HK (2003) Functional haplotypes of the RET proto-oncogene promoter are associated with Hirschsprung disease (HSCR). Hum Mol Genet 12: 3207-3214. Online verfügbar
09. Fitze G, Cramer J, Ziegler A, Schierz M, Schreiber M, Kuhlisch E, Roesner D, Schackert HK (2002) Within-gene interaction between c.135G/A genotypes and Ret protooncogene germline mutations leads to different phenotypes in Hirschsprung disease. Lancet 359: 1200-1205
10. Fitze G, Schierz M, Kuhlisch E, Schreiber M, Ziegler A, Roesner D, Schackert HK (2003) Novel intronic polymorphisms in the RET proto-oncogene and their association with Hirschsprung disease. Human Mutation, Mutations in Brief #632, 22: 177, Online verfügbar
11. Geller F, Ziegler A (2002) Detection rates for genotyping errors in SNPs using the trio design. Hum Hered 54: 111-117
12. Gerdes B, Kress R, Rieder H, Sina-Frey M, Przypadlo E, Barth P, Rehder H, Hahn SA, Schmiegel W, Rothmund M, Ziegler A, Bartsch DK (2002) Familiäres Pankreaskarzinom - Studienkonzept einer Nationalen Fallsammlung mit Früherkennungsprogramm für Hochrisikopersonen. Z ärztl Fortbild Qualitätssich 96: 251-255
13. Gerdes B, Ramaswamy A, Ziegler A, Lang SA, Kersting M, Baumann R, Wild A, Moll R, Bartsch D (2002) P16 is a prognostic marker in resected ductal pancreatic cancer: An analysis of p15INK4a, p53, MDM2, and Rb. Ann Surg 235: 51-59
14. Haake M, Böddeker IR, Decker T, Buch M, Vogel M, Labek G, Maier M, Loew M, Maier-Boerries O, Fischer J, Betthäuser A, Rehack HC, Kanovsk W, Müllerb I, Gerdesmeyer L, Rompe JD (2002) Side effects of Extracorporeal Shock Wave Therapy (ESWT) in the treatment of tennis elbow. Arch Orthop Trauma Surg 122: 222-228
15. Haake M, Hünerkopf M, Gerdesmeyer L, König IR (2002) Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) bei Epicondylitis humeri radialis. Der Orthopäde 31: 623-632.
16. Haake M, König IR, Decker T, Riedel C, Buch M, Vogel M, Auersperg V, Maier M, Loew M, Maier-Boerries O, Fischer J, Betthäuser A, Rehak H C, Kanovsky W, Müller I, Gerdesmeyer L, Müller HH (2002) Extracorporeal Shock Wave Therapy in the treatment of tennis elbow - A randomised multicenter trial. J Bone Joint Surg 84: 1982-1991
17. Hahn SA, Greenhalf B, Ellis I, Sina-Frey M, Rieder H, Korte B, Gerdes B, Kress R, Ziegler A, Raeburn JA, Campra D, Grützmann R, Rehder H, Rothmund M, Schmiegel W, Neoptolemos JP, Bartsch DK. (2003) BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma. J Nat Cancer Inst 95: 214-221

18. Hauser ER , Hsu FC, Daley D, Olson JM, Rampersaud E, Lin JP, Paterson AD, Poisson LM, Chase GA, Dahmen G, Ziegler A (2003) Effects of covariates: A summary of group 5 contributions. Genetic Epidemiology 25: 43-49
19. Hecker M, Bohnert A, König IR, Bein G, Hackstein H (2003) Novel genetic variation of human interleukin-21 receptor is associated with elevated IgE levels in females. Genes and Immunity 4: 228-233
20. Herpertz-Dahlmann BM, Geller F, Böhle C, Khalil C, Trost-Brinkhues G, Ziegler A, Hebebrand J (2003) Secular trends in body mass index measurements in preschool children from the City of Aachen, Germany. Europ J Pediatr 162: 104-109
21. Hinney A, Antwerpen B, Geller F, Schäfer H, Siegfried W, Goldschmidt H, Remschmidt H, Ziegler A, Hebebrand J (2002) No evidence for involvement of the calpain-10 gene `high-risk´ haplotype combination for non-insulin-dependent diabetes mellitus in early onset obesity. Mol Genet Metabol 76: 152-156
22. Jacobsen M, Cepok S, Quak E, Happel M, Gaber R, Ziegler A, Schock S, Oertel WH, Sommer N, Hemmer B (2002) Oligoclonal expansion of memory CD8(+) T cells in cerebrospinal fluid from multiple sclerosis patients. Brain 125: 538-550
23. Jacobsen M, Hoffmann S, Cepok S, Stei S, Ziegler A, Sommer N, Hemmer B (2002) A novel mutation in PTPRC interferes with splicing and alters the structure of the human CD45 molecule. Immunogenetics 54: 158-163
24. Kienapfel H, Springorum HP, Ziegler A, Klose KJ, Georg C, Griss P (2003) Der Einfluss der Femur- und Tibiakomponentenrotation auf das patellofemurale Versagen beim künstlichen Kniegelenkersatz. Orthopäde 32: 312-318
25. Klein KM, Knake S, Hamer HM, Ziegler A, Oertel WH, Rosenow F (2003) Sleep but not hyperventilation increases the sensitivity of the eeg in patients with temporal lobe epilepsy. Epilepsy Res 56: 43-49
26. König IR, Schäfer H, Ziegler A, Müller HH (2003) Reducing sample sizes in genome scans: group sequential study designs with futility stops. Genet Epidemiol 25: 339-349
27. König IR, Weimar C, Diener HC, Ziegler A (2003) Vorhersage des Funktionsstatus 100 Tage nach einem ischämischen Schlaganfall: Design einer prospektiven Studie zur externen Validierung eines prognostischen Modells. Z ärztl Fortbild Qualitätssich 97: 717-722
28. König IR, Ziegler A (2003) Group sequential study designs in genetic-epidemiological case-control studies. Hum Hered 56: 63-72
29. Krex D, Röhl H, König IR, Ziegler A, Schackert HK, Schackert G (2003) Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP)-1, 2, and 3 polymorphisms in a Caucasian population with intracranial aneurysms. Stroke 34: 2817-2821
30. Krex D, Ziegler A, König IR, Schackert HK, Schackert G (2003) Polymorphisms of the NADPH oxidase P22PHOX gene in a caucasian population with intracranial aneurysms. Cerebrovascular Diseases 16: 363-368
31. Müller-Myhsok B, Ziegler A (2003) Chromosome 6. In Cooper D. N., Thomas

N (eds). Encyclopedia of the Human Genome, Vol. 1. Nature Publishing Group: London, pp 590-596
32. Reich K, Mössner R, König IR, Westphal G, Ziegler A, Neumann C (2002) Promoter polymorphisms of the genes encoding tumor necrosis factor-a and interleukin-1b are associated with different subtypes of psoriasis characterized by early and late disease onset. J Invest Dermatol 118: 155- 163
33. Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Krüger U, Ziegler A, Neumann C, Schnuch A (2003) Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the IL16 gene. J Allergy Clin Immunol 112: 1191 -1194
34. Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Schupp P, Gutgesell C, Hallier E, Ziegler A, Neumann C (2003) Cytokine gene polymorphisms in atopic dermatitis. Br J Dermatol 148: 1237-1241
35. Rieder H, Sina-Frey M, Ziegler A, Hahn SA, Przypadlo E, Kress R, Gerdes B, Colombo Benkmann M, Eberl T, Grützmann R, Lorken M, Schmidt J, Bartsch DK (2002) German national case collection of familial pancreatic cancer-clinical-genetic analysis of the first 21 families. Onkologie 25: 262-266
36. Rieder H, Ziegler A, Hahn SA, Rothmund M, Rehder H, Schäfer H, Schmiegel W, Bartsch D (2002) Das familiäre Pankreaskarzinom. Klinische Manifestation, genetische Grundlagen und Möglichkeiten der Früherkennung. Dtsch Ärzteblatt 99: A2489-A2496
37. Saar K, Geller F, Rüschendorf F, Reis A, Friedel S, Schäuble N, Nürnberg P, Siegfried W, Goldschmidt HP, Schäfer H, Ziegler A, Remschmidt H, Hinney A, Hebebrand J (2003) Genome scan for childhood and adolescent obesity in german families. Pediatrics 111: 321-327
38. Schoenian S, Köni, I, Oertel W, Remschmidt H, Ziegler A, Hebebrand J, Bandmann O (2003) HLA-DR typing in Gilles de la Tourette patients and their parents. Am J Med Genet Part B: Neuropsych Genet 119B: 60-64
39. Sibbing D, Asmus F, König IR, Tezenas du Montcel S, Vidailhet M, Sangla S, Oertel WH, Brice A, Ziegler A, Gasser T, Bandmann O (2003) Candidate gene studies in focal dystonia. Neurology 61: 1097-1101
40. Sievers HH, Dahmen G, Graf B, Stierle U, Ziegler A, Schmidtke C (2003) Mid-term results of the Ross procedure preserving the patient's aortic root. Circulation 108: 1150-1160
41. Stroux A, Korth M, Junemann A, Jonas JB, Horn F, Ziegler A, Martus P (2003) A statistical model for the evaluation of sensory tests in glaucoma, depending on optic disc damage. Invest Ophthalmol Vis Sci 44: 2879-2884
42. Tackenberg B, Nitschke M, Willcox N, Ziegler A, Nessler S, Schumm F, Oertel WH, Hemmer B, Sommer N (2003) CD45 isoform expression in autoimmune myasthenia gravis. Autoimmunity 36: 117-121
43. Theisen FM, Linden A, König IR, Martin M, Remschmidt H, Hebebrand J (2003) Spectrum of binge eating symptomatology in patients treated with clozapine and olanzapine. J Neural Transm 110: 111-121
44. Vogel T, Ziegler A, Röher HD, Möslein G (2002) Klinische Register zu

hereditären Karzinomprädispositionen: Eine besondere Herausforderung. Onkologe 8: 46-51
45. Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC (2002) Predicting functional and vital outcome after acute ischemic stroke. J Neurol 249: 888-895
46. Werner M, Sych M, König IR, Herborn N, Illig T, Wjst M (2002) Large-scale determination of SNP allele frequencies in DNA pools using MALDI-TOF Mass Spectrometry. Hum Mutat 20: 57-64
47. Westphal G, Schnuch A, Moessner R, König IR, Kränke B, Hallier E, Ziegler A, Reich K (2003) Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 48: 93-98
48. Ziegler A (2002) Genetische Epidemiologie - Gegenwart und Zukunft. Dtsch Ärzteblatt 99: 2342-2346
49. Ziegler A, Dahmen G, König IR, Wassmer G, Hildebrand P, Birth M (2003) Accelerating clinical trials by flexible designs. Good Clin Practice J 10: 16-19
50. Ziegler A, Kastner C, Chang-Claude J (2003) Analysis of pregnancy and other factors on the detection of human papilloma virus (HPV) infection using Weighted Estimating Equations for follow-up data. Statistics in Medicine 22: 2217-2233
51. Ziegler A, König I R (2003) Genetic distance and map functions. In: Cooper DN, Thomas N (eds). Encyclopedia of the Human Genome, Vol. 2 , Nature Publishing Group: London, pp 818-820
52. Ziegler A, Lange S, Bender R (2002) Überlebenszeitanalyse: Eigenschaften und Kaplan-Meier Methode. Dtsch Med Wochenschr 127: T 14-T16. Online verfügbar

---

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. König IR, Ziegler A (2003) Buchbesprechung zu Ewens WJ, Grant GR: Statistical methods in bioinformatics. Metrika 57: 206-208
02. Müller-Myhsok B, Ziegler A (2003) Chromosome 6. In: Cooper DN, Thomas N (eds). Encyclopedia of the Human Genome. Nature Publishing Group: London, pp 590-596
03. Ziegler A, Hartmann O, König IR, Schäfer H (2003) Statistical genetics—present and future. In: Schwaiger M, Opitz O (eds). Proceedings of the 25th Annual Conference of the GfKl, München. Studies in Classification, Data Analysis, and Knowledge Organization. Springer: Heidelberg, pp 401-409
04. Ziegler A, Kastner C (2002) The effect of misspecified response probabilities on parameter estimates from Weighted Estimating Equations. In: Gregori D, Carmeci G, Friedl H, Ferligoj A, Wedlin A (eds). Correlated Data Modeling, Franco Angeli: Milano, pp103-119
05. Ziegler A, König IR (2003) Genetic distance and map functions. In: Cooper DN, Thomas N (eds). Encyclopedia of the Human Genome. Nature Publishing Group: London, pp 818-820

06. Ziegler A, Müller-Myhsok B (2003) Buchbesprechung zu Day INM: Molecular Genetic Epidemiology: A Laboratory Perspective. Hum Genet 112: 101-102

Im Berichtszeitraum

43 Referate oder Vorträge, 12 Poster, 8 Kurzmitteilungen oder Abstracts

3.07 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Werner Solbach

Stellvertretender Direktor:

Prof. Dr. med Matthias Maaß

Oberärzte / Oberassistenten:

Dennin, Reinhard, Prof. Dr. rer. nat.
Fenner, Ines Dr. med. (seit 02.01.2003)
Kämmerer, Regine, Dr. med. (bis 30.6.2002)
Laskay, Tamás, PD Dr. rer. nat., PhD
Ohgke, Helge, Prof. Dr. med.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Aga, Eresso, Dipl.-Biol. (DFG, bis 31.10.2003)
Bollinger, Anna-Lena (DFG, seit 01.09.2002)
Dittmann, Rike, Dr. med. (bis 30.06.2002)
Ewert, Irene, Dr. med.
Gieffers, Jens, Dr. med. (seit 02.01.2003)
Keller, Reinhard, Dr.-Ing. (FH)
Kuhnt-Lenz, Christiane, Dr. med. (seit 01.02.2002)
Lensing, Carmen, Dr. med. (seit 01.10.2002)
Lotz, Sonja, Approb. Pharm. (DFG, seit 01.01.2003)
Müller, Kerstin, Dipl. Biol. (DFG, bis 31.01.2002)
Rupp, Jan, Dr. med. (DFG, seit 1.09.2001)
Senkpiel, Klaus, Dr. rer. nat.
Starke, Andrea, Dr. med. (seit 01.05.2002)
Tiemer, Bettina (bis 31.07.2003)
van Zandbergen, Ger, Dr. rer. nat., PhD (DFG, seit 01.01.2000)
Wilde, Inga, Dipl.-Biol. (DFG, seit 01.01.2003)
Wobbe, Viola, Dipl.-Biol. (DFG, seit 01.05.2003)

Gastwissenschaftler:

Prof. Dr. Jianer Wo, Zhejiang University, Hangzhou, VR China (März bis Oktober 2003)
Prof. Dr. Zhang, Zheng, Center for Disease Prevention & Control, Zhejiang, VR China (Januar bis Dezember 2003)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Krankenversorgung

Im Bereich der Medizinischen Mikrobiologie hat das Institut die Aufgabe der laborbezogenen Infektionsdiagnostik für Patienten des Universitätsklinikums. Die Labordiagnostik wird begleitet von infektiologischer Konsiliartätigkeit in verschiedenen Kliniken sowie von Empfehlungen für die Auswahl antimikrobieller Chemotherapeutika. Im Berichtszeitraum wurden rund 740.000 Einsendungen bearbeitet. Im Bereich der Hygiene liegen die Schwerpunkte in der Erfüllung der Vorgaben des Infektionsschutzgesetzes für das UKSH, Campus Lübeck. Dies beinhaltet die Geschäftsführung der Hygienekommission, die aufsuchende Epidemiologie und Beratung bei infektiösen Problemfällen, die laufende Untersuchung und Gebrauchsabnahme hygienetechnischer Einrichtungen und die Überprüfung von hygienisch relevanten Schadstoffbelastungen an Arbeitsplätzen des Klinikums. Daneben nimmt das Institut im Auftrag des Ministeriums für Soziales des Landes Schleswig-Holstein die Aufgaben eines Medizinaluntersuchungsamtes wahr. Übergreifende Aspekte umfassten im Berichtszeitraum den Ausbau eines umfassenden Qualitätsmanagementsystems mit dem Ziel des Kompetenznachweises nach DIN EN ISO/IEC 17025. Das Institut ist seit dem 27. 05. 2002 akkreditiert. Bisher nicht realisiert ist die seit dem 1.1.2002 gesetzlich vorgeschriebene bauliche Einstufung des Labors zur Tuberkulosediagnostik nach dem L3-Standard. Die Planungen sind abgeschlossen, eine Einstellung in den Finanzplan 2004 ist vom Vorstand des UKSH vorgesehen.

Forschung

In der mikrobiologischen Forschung stand die Analyse pathogenetisch relevanter Mechanismen bei intrazellulär lebenden Infektionserregern (Parasiten, Bakterien, Viren) im Vordergrund. Beispielhaft für Mikroorganismen, deren Wirtszellen dem retikulo-endothelialem System zugerechnet werden, wurde untersucht, welchen Regeln die sich entwickelnde Immunantwort bei einer Infektion mit Leishmania major gehorcht. In einem trilateralen Projekt mit Partnerlaboratorien in Israel und Palästina wurden epidemiologische Zusammenhänge der Leishmaniose untersucht. Bei den bakteriellen Erregern hatten die Arbeiten das Ziel, den Zusammenhang zwischen dem Nachweis von Chlamydia pneumoniae in Gefäßwänden und deren entzündliche Veränderungen zu erforschen sowie die Nachweismethoden international zu standardisieren.

Bei den Viren standen Untersuchungen zur Aufklärung des Zusammenhanges zwischen Hepatitis-C-Virus-Genomsequenzen und homologen Sequenzen in der normalen menschlichen Erbsubstanz im Mittelpunkt.

Im Bereich der hygienerelevanten Forschung wurden Verfahren zur zeitnahen und empfindlichen Detektion biogener Luftbelastungen erforscht sowie Methoden zur Reduktion dieser Belastungen entwickelt. Umfangreiche Untersuchungen widmeten sich der Untersuchung der Virussicherheit von Dialysefiltern. Mit dem Ziel, thermolabiles ärztliches Instrumentarium (z.B. Endoskope) möglichst schonend zu sterilisieren, wurde die Wirksamkeit neuer Desinfektionsmittel unter praxis-

nahen Bedingungen untersucht.

Substantielle Drittmittel der DFG wurden im Rahmen des SFB 367 (2 Teilprojekte), im Graduiertenkolleg 288 (1 Teilprojekt), in Schwerpunktprogrammen („Infektionen des Endothels", „Innate Immunity", je 1 Teilprojekt), im Sonderprogramm „Deutschland-Israel-Palästina" (1 Projekt), dem Kompetenznetzwerk des BMBF zur ambulant erworbenen Pneumonie (CAPNETZ) aus dem universitätsinternen Forschungsförderungsprogramm, sowie von der Industrie eingeworben. Durchschnittlich wurden pro wissenschaftliche Vollkraft 235.000 €/Jahr eingeworben.

Übergreifende Aspekte umfassten die Renovierung eines Teils der Institutslaborfläche. Wegen Mangels an Forschungsfläche im Institut mussten ca. 150 m2 Laborfläche im Innovationscampus Lübeck (Multifunktionscenter) angemietet werden. Diese konnten im November 2003 bezogen werden, u.a. durch die neu eingerichtete Arbeitsgruppe „Persistenz" (Dr. J. Gieffers).

Lehre

Das Institut bildet in den Fächern Medizinische Mikrobiologie und Hygiene folgende Gruppen aus bzw. weiter:
• Fachärzte für Medizinische Mikrobiologie und Infektionsepidemiologie (volle Ermächtigung der Landesärztekammer) • Fachärzte für Hygiene und Umweltmedizin (volle Ermächtigung der Landesärztekammer) • Studierende im Studiengang „Humanmedizin" (Fächer „Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene"; Querschnittsbereiche „Infektiologie" und „Prävention") • Studierende im Bachelor/ Master-Studiengang „Molecular Life Science" (früher: „Molekulare Biotechnologie") der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät • Studierende im Master-Studiengang „Medical Technology" (gemeinsamer Studiengang der Universität zu Lübeck mit der Fachhochschule Lübeck) • Studierende im Studiengang „Medizintechnik" an der Fachhochschule Lübeck
• Schüler der MTLA-Schule Lübeck • Schüler der Kinderkrankenpflege- und Pflegeschule • Biologielaboranten (Industrie- und Handelskammer Lübeck) • Doktoranden der Medizin und Biologie

Soweit die Prüfungsleistungen bundesweit zentral erfasst werden (IMPP Mainz), gehören die Studierenden der Universität zu Lübeck in den vertretenen Fächern konstant zum oberen Drittel bis Viertel.

Fortbildungsveranstaltungen

• Neun Weiterbildungsveranstaltungen mit insgesamt 43 Fortbildungspunkten, vergeben durch die Landesärztekammer Schleswig-Holstein • Ausrichtung des „Joint International Congress of the German and Dutch Societies for Parasitology", 22.- 25. März 2002 in Lübeck-Travemünde • Ausrichtung der Lübecker Fachtage für Umwelthygiene, September 2002 und September 2003 • Beteiligung am 5. Lübecker Hochschultag 13. November 2003

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

Prof. Dr. W. Solbach ist Gutachter für
• die Deutsche Forschungsgemeinschaft (gewählter Fachgutachter) • das BMBF (Schwerpunktgutachter) • das IMPP (Kontrollkommission)
Er gehört dem Herausgebergremium der Journale Immunobiology • Medical Microbiology and Immunology an und ist im Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Immunologie • Vorstand der Stiftung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie • Prodekan der Medizinischen Fakultät (bis Juni 2002) • Mitglied im Konvent der Medizinischen Fakultät • Mitglied im Senat der Universität.

Alle Projektleiter sind Sondergutachter für die DFG oder das BMBF und für zahlreiche nationale und internationale Zeitschriften. Sie sind Mitglieder relevanter nationaler und internationaler wissenschaftlicher Fachgesellschaften oder Normierungsgremien (VDI). Prof. Maaß ist Mitglied im „CDC Committee on Chlamydia pneumoniae Diagnostic Assay Standardization", Centers for Disease Control, Atlanta GA, USA.

Forschungsschwerpunkte

Bereich A. Die frühe Phase der Infektion mit intrazellulären Krankheitserregern

Die Abwehrmechanismen in der prä-immunen Frühphase der Infektion (10-48 Stunden) sind entscheidend für die Entwicklung der sich anschließenden adaptiven Immunantwort gegen Infektionserreger. In der Arbeitsgruppe werden deshalb die frühen Ereignisse nach Infektionen mit intrazellulären Krankheitserregern studiert.

Molekularbiologische Untersuchungen haben ergeben, dass zahlreiche Chemokine (chemotaktische Zytokine) innerhalb von wenigen Stunden nach lokaler Infektion im infizierten Gewebe freigesetzt werden. Diese Chemokine regulieren die Entzündungsreaktion und leiten die Immunantwort ein. Histologische Analysen zeigten die durch Chemokine gesteuerte Migration neutrophiler Granulozyten (PMN) in die infizierte Haut nach Infektion mit intrazellulären Erregern, wie zum Beispiel Leishmania major. Obwohl PMN der Zahl nach die ersten Entzündungs- zellen sind, die in die infizierte Haut rekrutiert werden, ist ihre Funktion in der Ab- wehr gegen intrazelluläre Erreger unbekannt. Die Studien zeigen, dass PMN in-trazelluläre Krankheitserreger ohne die üblicherweise notwendige Mitwirkung von Opsoninen phagozytieren können. Die Erreger sezernieren einen chemotakti- schen Faktor, der die PMN an die Infektionsstelle attrahiert. Nach Phagozytose werden die antimikrobiellen Effektormechanismen der PMN nicht aktiviert und die Erreger überleben intrazellulär. Dies bedeutet, dass PMN als Wirtszellen für intra- zelluläre Ereger dienen können. Da PMN eine sehr kurze Lebensdauer haben (6- 24 Stunden), wurden sie bisher nicht als Wirtszellen für Erreger in Betracht gezo- gen. Infizierte PMN leben jedoch 2-3 Tage, weil Apoptose-induzierende Genpro- gramm verzögert ablaufen. In dieser

Zeit nehmen sie Krankheitserreger als Zwischenwirt" auf und geben sie an Zellen des monozytären/Makrophagen-Systems weiter.

Bearbeiter:	Prof. Dr. W. Solbach, PD Dr. T. Laskay, Dr. G. van Zandbergen, Dr. J. Gieffers, Prof. Dr. M. Maaß
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	S. Dannenberg, B. Hansen, B. Lembrich
Doktoranden/ Diplomanden:	Dipl.-Biol. E. Aga, Dipl. Biol. A.-L. Bollinger, Approb. Pharm. S. Lotz, Dipl.-Biol. K. Müller, Dipl.-Biol. I. Wilde, M. Gabert (Stud. Biotechnologie, FH Emden), cand. med. L. Esmann, cand. med. H. Fsadni, cand. med. E. Maniak
Kooperation:	Dr. J. Gieffers, Prof. Dr. M. Maaß, Dr. B. Gibbs, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Dr. A. Müller, Dr. E. Csernok, Poliklinik für Rheumatologie, PD Dr. M. Klinger, Institut für Anatomie, Prof. Dr. R. Hilgenfeld, Institut für Biochemie, Prof. Dr. V. Gauss-Müller, Institut für Medizinische Molekularbiologie, PD Dr. D. Katschinski, Institut für Physiologie, PD Dr. E. Brandt, LG Biologische Chemie, Prof. Dr. S. Ehlers, LG Molekulare Infektiologie, PD Dr. H. Haas, LG Zelluläre Allergologie, PD Dr. U. Seitzer, LG Molekulare Infektiologie, Prof. Dr. S. Uhlig, LG Lungenpharmakologie, Forschungszentrum Borstel, Prof. Dr. T. Hartung, Universität Konstanz, PD Dr. M. Hermann, Medizinische Klinik III, Universität Erlangen-Nürnberg, Dr. R. Lang, Institut für Medizinische Mikrobiologie, TU München, Prof. Dr. M. Lohoff, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universität Marburg, Prof. Dr. B. Dahlbäck, Dept. Clinical Chemistry, Lund University, Malmö, Schweden, Prof. Dr. A. Falus, Institut für Genetik, Zell- und Immunbiologie, Universität Budapest, Ungarn, Prof. Dr. J. Jensenius, Dept. of Medical Microbiology and Immunology, University of Aarhus, Dänemark, Prof. Dr. J. Schröder, Klinik für Dermatologie, Universität Kiel, Dr. C. Serhan, Center for Experimental Therapeutics and Reperfusion Injury, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA, Dr. A. Warburg, The Kuvin Center for Study of Parasitic Diseases, Hadassah University, Jerusalem, Israel
Förderung:	DFG: SFB 367 (B10), GRK 288 (B8), SPP 1112 „Innate Immunity", So 220/5-3, Forschungsschwerpunkt „Infektabwehr" der Medizinischen Fakultät der Universität Lübeck

Bereich B. Chlamydia pneumoniae und Arteriosklerose

Koronare Herzkrankheit in Folge der Arteriosklerose ist führende Todesursache in Industrienationen. Die bekannten Risikofaktoren sind zur ätiologischen Klärung der Atherogenese unzureichend. Aus arteriosklerotischen Plaques primär steno-

sierter Gefäße und aus restenosierten venösen Bypass-grafts konnte das intrazelluläre Bakterium Chlamydia pneumoniae kultiviert werden. Da Chlamydien in der Regel persistierende, meist repiratorische Infektionen auslösen und Arteriosklerose ein chronisch-entzündliches Krankheitsbild ist, stellt sich die Frage nach einer kausalen Beziehung von Chlamydien-Infektion und Arteriosklerose. In vitro induzieren die Chlamydien in Gefäßwandzellen genau das Genexpressionsprofil, das auch für die Arteriosklerose des Menschen charakteristisch ist, aber bisher in seiner Entstehung nicht erklärt ist. Infizierte zirkulierende Monozyten konnten in vivo als Träger der systemischen Dissemination des primär respiratorischen Erregers identifiziert werden. In Monozyten entsteht eine persistierende, nicht produktive Infektion, die gegenüber Antibiotika refraktär ist. Die differentielle Genregulation von C. pneumoniae in der persistierenden und in der replikativen Infektion sowie die pathologischen Signaltransduktionskaskaden der vaskulären Wirtszellen stehen im Vordergrund der aktuellen Studien. Diese werden an einem Modell der transendothelialen Migration infizierter Monozyten sowie am Mausmodell der Arteriosklerose durchgeführt. Besonderes Augenmerk gilt der Beeinflussbarkeit der frühen Signaltransduktion (Rho/Rac) durch Statine und der infektiös induzierten Proliferation über den Transkriptionsfaktor Egr-1. Die bisherigen Befunde machen eine infektiöse Komponente für die Arteriosklerose plausibel, sind aber noch nicht beweisend. Ob C. pneumoniae Arteriosklerose initiiert, zu ihrer Progression beiträgt oder nur kolonisiert, kann daher noch nicht abschließend beantwortet werden.

Bearbeiter:	Prof. Dr. M. Maaß, Dr. R. Dittmann, Dr. J. Rupp, Dr. T. Laskay, Dr. G. van Zandbergen
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	A. Gravenhorst, A. Hellberg, T. Lüdemann
Doktorandinen:	V. Wobbe, H. Füllgraf, J. M. Kern, M. Koch
Kooperation:	Prof. Dr. K. Dalhoff, Dr. B. Schaaf, Medizinische Klinik III, PD Dr. M. Klinger, Institut für Anatomie, Prof. Dr. H. Schunkert, Medizinische Klinik II, Prof. Dr. H. H. Sievers, PD Dr. C. Bartels, Klinik für Herzchirurgie, UKSH, Campus Lübeck, Dr. E. Brandt, LG Biologische Chemie, Forschungszentrum Borstel, Dr. med. R. Dechend, Prof. Dr. F. Luft, Franz-Volhard-Klinik, Berlin, Prof. Dr. N. Suttorp, Dr. M. Krüll, Charité, Berlin, Dr. P. Apfalter, Prof. Dr. A. Hirschl, Klinische Mikrobiologie, Universität Wien, Dr. G. I. Byrne, University of Tennessee, Memphis, TN, USA, Dr. H. Caldwell, Dr. B. Belland, Rocky Mountain Laboratories, NIAID, NIH, Hamilton MT, USA, Dr. S. Dowell, Dr. B. Fields, CDC, Atlanta GA, USA, PD Dr. A. Essig, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Ulm, Dr. P. Heuschmann, Neurologische Klinik, Universität Erlangen, PD Dr. R Mitusch, Klinikum Stralsund, Prof. Dr. E. Straube, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Jena
Förderung:	DFG: SFB 367 (B11), SPP 1130 Infektionen des Endothels (Ma 2070/4-1), BMFT, CAPNETZ (B2), Deutsche Stiftung für

Herzforschung, Forschungsförderung Medizinische Fakultät (2 Junioranträge), Universität Lübeck, Bayer Vital Pharma GmbH

Bereich C. Charakterisierung der persistierenden Infektion von Chlamydia pneumoniae

Chlamydien sind Bakterien, die sich ausschließlich im Inneren von eukaryoten Zellen vermehren. Sie durchlaufen einen Entwicklungszyklus, der extrazellulär lebensfähige und infektiöse Elementarkörperchen sowie die teilungsfähigen Retikularkörperchen umfasst. In einem Stadium, das als Persistenz bezeichnet wird, verweilen die Chlamydien als Retikularkörper im Zellinneren, ohne das Wachstum fortzusetzen oder die Zelle zu lysieren. Persistierende Chlamydien sind charakterisiert durch einen Verlust der Infektiösität, eine aberrante Morphologie, eine spezifisch veränderte Genexpression und durch die Reversibilität dieses Zustandes.

Fast jeder Mensch wird im Laufe seines Lebens durch C. pneumoniae infiziert. Der Erreger verursacht ca. 10 % der ambulant erworbenen Pneumonien sowie Infektionen der Gefäße. Stämme mit unterschiedlicher Pathogenität konnten bislang nicht identifiziert werden. Die sequenzierten Isolate sind zu 99,9 % identisch. Unsere Studien zeigen jedoch einen Zusammenhang zwischen bestimmten Genpolymorphismen (single nucleotid polymorphism) und der Fähigkeit zur Persistenz. Dies ermöglicht die Isolierung und Charakterisierung spezifischer Genotypen, die aus verschiedenen anatomischen Regionen (Herz, Lunge) isoliert werden.

Trotz adäquater Antibiotikatherapie gibt es eine Reihe von Fällen, bei denen die Erkrankungen therapieresistent sind und die Erreger persistieren. Die Ursache der Therapieversager ist unbekannt, spezifische Resistenzmechanismen sind bisher nicht beschrieben. Es muss daher vermutet werden, dass während des Persistenzzustandes Diffusionshindernisse für die Antibiotika auftreten, die eine wirksame Elimination verhindern. Möglicherweise induzieren die Antibiotika selbst den Zustand der Persistenz.

Bearbeiter:	Dr. J. Gieffers, Prof. Dr. M. Maaß, Dr. G. Van Zandbergen
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	S. Pätzmann, K. Roßdeutscher
Doktorandin:	K. Siewert
Kooperation:	Dr. J. Deiwig, Institut für Biochemie, Prof. Dr. A. Gebert, PD Dr. M. Klinger, Institut für Anatomie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. S. Schütze, Institut für Immunologie, UKSH, Campus Kiel, Prof. Dr. R. Belland, Dept. of Molecular Sciences, University of Tennessee Health Science Center, Tennessee, TN, USA, Dr. H. Caldwell, Rocky Mountain Laboratories, NIAID, NIH, Hamilton MT, USA
Förderung:	DFG Gi 344/2-1, Medizinische Fakultät (N 23/2003), Universität Lübeck

Bereich D. Chronische virale Infektionen

Natur und Bedeutung Hepatitis-C-Virus (HCV) homologer Sequenzen im menschlichen Genom

Unter Verwendung Methylierungs-sensitiver Restriktionsenzyme wurden Methylierungsmuster für den 5'-nicht-kodierenden Genombereich (5'-NCR) der HCV-DNA charakterisiert, die aus der PBMC-Fraktion gesunder HCV-negativer Probanden gewonnen wurden. Derartige Methylierungen an bestimmten CpG-haltigen Sequenz-Regionen mit Steuerungspotential werden für das An- und Abschalten von Transkriptionsprozessen diskutiert. Die Ergebnisse haben definitive Hinweise auf individuelle Unterschiede solcher Methylierungsmuster gegeben. Die weiteren Untersuchungen befassen sich mit vermuteten Translokationsphänomenen.

Analyse von Mutationen, die beim Human-Immunodeficiency-Virus (HIV) zur Therapieresistenz führen

Die Untersuchungen befassen sich mit der vergleichenden Sequenzanalyse geklonter Genabschnitte der HIV-Protease und -Reversen-Transkriptase. Sie geben Aufschluss zur Differenzierung der individuellen Resistenzlage.

Verteilung von Geno-/Subtypen des Hepatitis-B-Virus (HBV) in Isolaten aus China im Vergleich zu Europa

Neben der Sequenzanalyse zur Geno-/Subtypisierung wurden Mutationsanalysen im precore/core Genombereich des HBV durchgeführt. Bei einem Kollektiv mit dem klinischem Status des Leberversagens konnten Zusammenhänge bestimmter Mutationen in der precore/core Region und dem Genotyp C dargestellt werden, die das klinische Bild zumindest mitbestimmen.

Bearbeiter:	Prof. Dr. R. Dennin
Doktoranden:	H. Heiling, Ji Yan
Kooperation:	Prof. Dr. L. Fricke, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. Chen Zhi, Zhejiang University, Hangzhou, VR China, Dr. Ch. Roos, Arbeitsgemeinschaft Genetik, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen
Förderung:	Sonderprogramm des Landes Schleswig-Holstein "Austausch von Gastwissenschaftlern mit der Volksrepublik China", Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD), CDPC (Center of Disease and Prevention Control), Ministry of Health, Zhejiang Province, VR China, Roche Diagnostics

Bereich E. Umwelthygienische Untersuchungen

Hygienische Beurteilung von Pkw-Innenraumfiltern

Die im September 2003 begonnene Studie dient der Bestimmung von Stand- bzw. Verwendungszeiten von PKW-Innenraumfiltern in Bezug zur Luftqualität des Fahrgastraumes. Insgesamt werden bis Ende 2004 PKW-Luftfilter großer Autolieferanten auf mikrobiologische Kontamination und Emissionsverhalten sowie Abscheideleistung hin untersucht.

Bearbeiter:	Dr. K. Senkpiel, Dr.-Ing. R. Keller, Prof. Dr. H. Ohgke
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	M. Müller, O. Smuglov
Kooperation:	Dipl.-Ing. M. Korthus, FH Lübeck, FB Angewandte Naturwissenschaften
Förderung:	FAT Forschungsvereinigung Automobiltechnik e.V., Arbeitskreis 5 „Klimatisierung"

Hygienische Bewertung von Luftreinigungsmethoden

Die im Jahre 2002 begonnenen Untersuchungen zum Einsatz eines portablen Luftreinigers (Fa. Sharp), dessen Leistungseffizienz in Bezug zur Reduzierung der Konzentrationen von chemischen Schad- und Geruchsstoffen sowie von mikrobiellen Kontaminationen, sind abgeschlossen.

Bearbeiter:	Prof. Dr. H. Ohgke, Dr. K. Senkpiel, Dr.-Ing. R. Keller
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	M. Müller, S. Buschschulte
Kooperation:	Dr.-Ing. H. Nojima, Appliance Systems Group, Sharp Corporation, Osaka, Ja pan
Förderung:	Sharp Corporation, Osaka, Japan

Multizentrische Pilotstudie „Hintergrundwerte von flüchtigen Schimmelpilzmetaboliten in unbelasteten Wohngebäuden". Toxizitätsuntersuchungen von Pilzsporenextrakten

Ziel der Studie war die Ermittlung von Hintergrundwerten an flüchtigen mikrobiellen organischen Substanzen, die von Schimmelpilzen in einem normalen Wohnumfeld freigesetzt werden. Vor dem Hintergrund eines unklaren Gefährdungspotentials durch toxische Einflüsse inhalierter Konidiosporen wurden die Sporen innenraumrelevanter Pilze kultiviert und das toxische Potential ermittelt.

Bearbeiter:	Dr.-Ing. R. Keller, Dr. K. Senkpiel, Prof. Dr. H. Ohgke
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	L. Peeck, K. Stareczek
Doktorand:	T. Schulz

Kooperation: Prof. Dr. W. Butte, Institut für Reine und Angewandte Chemie, Carl-von-Ossietzky Universität, Oldenburg, Dipl.-Geol. H.-J. Mergner, Dipl.-Chem. S. Reinhardt-Benitez, Institut des Ruhrgebietes, Gelsenkirchen, Dipl.-Biol. D. Laußmann, Robert- Koch-Institut, Berlin, Dr.-Ing. H. Schleibinger, Institut für Hygiene und Umweltmedizin, Charité, Berlin, Dr. A. Schmidt, Dr. G. Walker, Eukos Umweltanalytik Nord GmbH, Plön, Dipl.-Ing. K. Döringer, Fachdienst Gesundheit der Kreisverwaltung Ostholstein, Eutin

Ermittlung der Konzentration von Mikroorganismen mittels optischer Verfahren

Die Bestimmung der Luftkeimkonzentration in OP-Räumen ist bisher nur über zeitaufwendige Verfahren, wie z.B. das Anzüchten möglich und wird deshalb nicht regelmäßig durchgeführt. Eine regelmäßige Kontrolle der Konzentration der Bakterien in der OP-Luft gerade für sensible Operationen, z.B. in der Knochen- und Gelenkchirurgie, ist jedoch zur Vermeidung schwerwiegender Infektionen unabdingbar. In der Studie wurden im Berichtszeitraum folgende Schritte realisiert:
• automatisches Verfahren mit einem motorisierten Mikroskoptisch mit frei wählbarer Schrittweite und abzufahrender Untersuchungsfläche • Aufnahme von axialen Bilderstapeln • automatische Detektion der Fokuslage (Filteroberfläche) • automatisches Nachverfahren der Fokuslage auch mit schwachen Fluoreszenzsignalen • automatische Abspeicherung der Bilddaten auf einem separaten PC-System • automatisches Auswerten der Bilder der inkl. Kontrolle (online)

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Ohgke, Dr. K. Senkpiel
Diplomand: G. Neumann
Kooperation: Prof. Dr. E. Koch, Dipl.-Ing. N. Koop, Prof. Dr. R. Birngruber, Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH

Einzelprojekte

Bereich A. Die frühe Phase der Infektion mit intrazellulären Krankheitserregern

Analyse des molekularen Mechanismus der Apoptosehemmung durch Leishmania major

Die Phagozytose des intrazellulären Parasiten Leishmania major verzögert die Spontan-Apoptose neutrophiler Granulozyten. In diesem Projekt wird der Mechanismus der Apoptosehemmung untersucht. Dabei wird sowohl die Genexpression (multiple RT-PCR, RNase Protection Assay) als auch die Proteinexpression (ELISA) der Moleküle der bcl-2-Familie analysiert.

Bearbeiter: PD Dr. T. Laskay, Prof. Dr. W. Solbach
Doktorand: E. Aga (Dipl.-Biol.)
Kooperation: PD Dr. D. Katschinski, Institut für Physiologie
Förderung: DFG, SFB 367, GRK 288

Wirkung von Lipopteichonsäure Gram-positiver Bakterien auf neutrophile Granulozyten

Neutrophile Granulozyten werden durch Lipopolisacharide (LPS) Gram-negativer Bakterien aktiviert. Obwohl Infektionen durch Gram-positiven Bakterien auch zur Granulozyten-Aktivierung führen, sind die an der Aktivierung beteiligten Komponenten dieser Bakterien nicht bekannt. In diesem Projekt wird die Wirkung von hochreiner Lipoteichonsäure auf neutrophile Granulozyten untersucht.

Bearbeiter: PD Dr. T. Laskay
Diplomand: S. Lotz (Appr.-Pharm.)
Kooperation: Prof. T. Hartung, Universität Konstanz
Förderung: Forschungsschwerpunkt “Körpereigene Infektabwehr” der Medizinischen Fakultät, Universität Lübeck

Die Wirkung von Typ-I-Interferonen auf die Lebensdauer von neutrophilen Granulozyten

Typ-I-Interferone (IFN-alpha, IFN-beta) spielen eine wichtige Rolle für die frühen Ereignisse der Entzündungsreaktion bzw. der sich entwickelnden spezifischen Immunantwort. Da während der Frühphase meist Granulozyten am Infektionsort dominieren, wird in diesem Projekt die Wirkung von Typ-I-Interferonen auf die Granulozyten untersucht. Schwerpunkt des Vorhabens ist die Fähigkeit der Interferone, die Lebensdauer von neutrophilen Granulozyten zu verlängern.

Bearbeiter: PD Dr. T. Laskay, Prof. Dr. W. Solbach
Doktoranden: E. Aga (Dipl.-Biol.)
Förderung: Forschungsschwerpunkt „Körpereigene Infektabwehr" der Medizinischen Fakultät, Universität Lübeck

Leishmania Parasiten sezernieren einen chemotaktischen Faktor für neutrophile Granulozyten

In Kulturüberständen von Leishmania-Promastigoten wurde ein chemotaktischer Faktor nachgewiesen, der die Migration von neutrophilen Granulozyten, aber nicht von Makrophagen oder Lymphozyten spezifisch stimuliert. In diesem Projekt werden die biochemischen Eigenschaften und die Wirkungsweise dieses Faktors untersucht.

Bearbeiter: Dr. G. van Zandbergen, PD Dr. T. Laskay, Prof. Dr. W. Solbach

Kooperation: Prof. Dr. J. Schröder, Klinik für Dermatologie, Universität Kiel
Förderung: DFG, SFB 367 (B 10)

Chemokinproduktion durch T-Helfer-Lymphozyten

Zum Nachweis der murinen Chemokin Genexpression wurden „RNase Protection Assay (RPA) multi-probe Template Sets" entwickelt. RPA-Analysen muriner T-Zell-Klone haben die differenzielle Chemokinproduktion T-Helfer-1 (Th1) und T-Helfer-2 (Th2) Zellen gezeigt. In diesem Projekt wird die biologische Relevanz dieser Befunde im experimentellen Infektionsmodell untersucht.

Bearbeiter: PD Dr. T. Laskay
Doktoranden: K. Müller (Dipl.-Biol.), M. Gabert (Stud. Biotechnologie, FH Emden)

Neutrophile Granulozyten als Vehikel für intrazelluläre Krankheitserreger

Intrazelluläre Erreger wie Leishmania major oder Chlamydia pneumoniae können in neutrophilen Granulozyten (PMN) überleben. PMN sind kurzlebige Zellen mit rascher Spontan-Apoptose. Apoptotische PMN werden im Gewebe durch Makrophagen phagozytiert. In diesem Projekt wird untersucht, ob die Aufnahme infizierter PMN durch Makrophagen dazu führt, dass die intrazellulären Erreger in den Makrophagen überleben und sich vermehren können.

Bearbeiter: Dr. G.van Zandbergen, PD Dr. T. Laskay, Prof. Dr. M. Maaß
Förderung: DFG, SFB 367 (B10)

Analyse der Chemokin-Genexpression in der Frühphase der Leishmanieninfektion

Das Projekt hat das Ziel, die infektions-induzierte Chemokin-Expression am Infektionsort (Haut) und im drainierenden Lymphknoten in der prä-immunen Phase der Infektion zu untersuchen. Chemotaktische Zytokine steuern die Migration und Rezirkulation von Leukozyten. Die Rolle der rekrutierten Leukozyten-Populationen für die Entstehung der T-Zell-vermittelten Immunantwort wird analysiert.

Bearbeiter: PD Dr. T. Laskay
Doktorandin: K. Müller (Dipl.-Biol.)
Kooperation: Prof. Dr. M. Lohoff, PD Dr. F. Sommer, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Krankenhaushygiene, Universität Marburg
Förderung: DFG, SFB 367 (B10)

Bereich B. Chlamydia pneumoniae und Arteriosklerose

Pathologische Signaltransduktion bei vaskulärer Infektion

In vitro, (ex vivo) am „Rat Aortic Ring" und in vivo am Mausmodell wird der Einfluß der chronischen C. pneumoniae-Infektion auf die Atherogenese untersucht. Dabei wird die proinflammatorische (Rho/Rac, MAPK, NFkappaB; COX-2) und angiogenetische Signaltransduktion (Egr-1, VEGF, Endothelin) analysiert. Parallel werden die Pathomechanismen der nicht-atherogenetischen, aber angioproliferativen Bartonella bacilliformis-Infektion definiert.

Bearbeiter:	Prof. Dr. M. Maaß, Dr. R. Dittmann, Dr. J. Rupp, Dr. T. Laskay, Dr. G. van Zandbergen
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	A. Gravenhorst, A. Hellberg, T. Lüdemann
Doktoranden:	V. Wobbe, M. Koch, J. M. Kern
Kooperation:	Prof. Dr. K. Dalhoff, Dr. B. Schaaf, Medizinische Klinik III, Prof. H. Schunkert, Medizinische Klinik II, PD Dr. M. Klinger, Institut für Anatomie, UKSH, Campus Lübeck, Dr. E. Brandt, Forschungszentrum Borstel, Dr. G. I. Byrne, University of Tennessee, Memphis, TN USA, Dr. med. R. Dechend, Prof. Dr. F. Luft, Franz-Volhard-Klinik, Berlin, Prof. Dr. N. Suttorp, Dr. M. Krüll, Charité, Berlin
Förderung:	DFG, SFB 367 (B11), Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät, Universität Lübeck, Bayer Vital GmbH

Gene-profiling der persistierenden C. pneumoniae-Infektion

Das Genexpressionsprofil von C. pneumoniae wird bei persistierender und akuter Infektion analysiert. Modelle sind die spontane Persistenz in Monozyten, Infektion im in vitro Modell zur Interaktion vaskulärer Zellen, sowie ein Mausmodell der vaskulären Infektion. Zielgene kommen aus dem Typ-III- Sekretionsapparat und dem Aminosäurestoffwechsel.

Bearbeiter:	Prof. Dr. M. Maaß, Dr. J. Gieffers, Dr. R. Dittmann, Dr. J. Rupp
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	A. Gravenhorst, A. Hellberg, T. Lüdemann
Doktoranden:	H Füllgraf, V. Wobbe
Kooperation:	Prof. Dr. K. Dalhoff, Medizinische Klinik III, PD Dr. M. Klinger, Institut für Anatomie, Prof. Dr. H. Sievers, PD Dr. C. Bartels, Klinik für Herzchirurgie, Prof. H. Schunkert, Medizinische Klinik II, Dr. H. Caldwell, Dr. B. Belland, Rocky Mountain Lab., NIAID, NIH, Hamilton MT, USA, Dr. G.I. Byrne, University of Tennessee, Memphis, TN, Dr. R. Dechend, Prof. Dr. F. Luft, Franz-Volhard-Klinik, Berlin, Prof. Dr. N. Suttorp, Dr. M. Krüll, Charité, Berlin, Prof. Dr. E. Straube, Institut für Medizinische

	Mikrobiologie, Universität Jena
Förderung:	DFG, SPP 1130 Infektionen des Endothels (Ma 2070/4-1), Bayer Vital GmbH

Chlamydia pneumoniae-Infektion zirkulierender Blutmonozyten

Die Epidemiologie der vaskulären C pneumoniae Infektion ist unbekannt. An einem repräsentativen, hinsichtlich des arteriosklerotischen Gefäßstatus charakterisierten Querschnitt der erwachsenen Bevölkerung in Norddeutschland (SHIP-Studie, Greifswald) wird die Häufigkeit der C. pneumoniae-Infektion in zirkulierenden Monozyten, dem Vektorensystem, das die Infektion vom Respirationstrakt in die Gefäßwand disseminiert, untersucht. Parallel werden neue Methoden der molekularen Diagnostik erprobt.

Bearbeiter:	Prof. Dr. M. Maaß, Dr. J. Rupp
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	A. Gravenhorst
Kooperation:	Dr. P. Apfalter, Prof. Dr. A. Hirschl, Klinische Mikrobiologie, Universität Wien, Dr. S. Dowell PhD, Dr. B. Fields, CDC, Atlanta GA, Dr. P. Heuschmann, Neurologische Klinik, Universität Erlangen, PD Dr. R Mitusch, Klinikum Stralsund, Prof. Dr. E. Straube, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Jena
Förderung:	Deutsche Stiftung für Herzforschung

Standardisierung der molekularen Diagnostik respiratorischer C. pneumoniae -Infektionen

Die C. pneumoniae-Infektion kann zu akuten, meist ambulant erworbenen, Pneumonien führen oder chronisch in den unteren oder oberen Atemwegen verlaufen. Die Diagnostik der respiratorischen Infektion ist nicht standardisiert. Im Projekt wird versucht, einen nationalen Standard zur molekularen Diagnostik der C. pneumoniae-Infektion zu erarbeiten und Testmethoden zu etablieren, die erlauben, zwischen akuten und chronischen Infektionen zu differenzieren.

Bearbeiter:	Prof. Dr. M. Maaß, Dr. J. Rupp
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	A. Gravenhorst, A. Hellberg
Kooperation:	Prof. Dr. K. Dalhoff, Dr. B. Schaaf, Medizinische Klinik III, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. E. Straube, Institut für Med. Mikrobiologie, Universität Jena, PD Dr. A. Essig, Institut für Med. Mikrobiologie, Universität Ulm, Dr. P. Apfalter, Prof. Dr. A. Hirschl, Klinische Mikrobiologie, Universität Wien, S. Dowell PhD, B. Fields PhD, CDC, Atlanta GA, USA
Förderung:	BMBF CAPNETZ

Molekulare Mechanismen der Therapieresistenz von Chlamydien

Wir glauben, dass das jeweilige Entwicklungsstadium von C. pneumoniae, insbesondere der Persistenzzustand, Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika hat. Deshalb widmen wir uns der Frage, wie unter diesen Bedingungen das Antibiotikum zu seinem Wirkort innerhalb der Organelle des Chlamydieneinschlusses gelangt. Langfristiges Ziel ist es, verbesserte Therapieoptionen für Chlamydieninfektionen zu entwickeln.

Bearbeiter:	Dr. J. Gieffers
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	K. Rossdeutscher
Doktorandin:	K. Siewert
Kooperation:	Prof. Dr. A. Gebert, PD Dr. M. Klinger, Institut für Anatomie, Dr. J. Deiwig, Institut für Biochemie, Prof. Dr. S. Schütze, Institut für Immunologie, UKSH, Campus Kiel
Förderung:	DFG, Gi 344/2-1

Unterscheidung der akuten und chronisch-persistierenden Chlamydia pneumoniae Infektion durch Spezifitätsanalyse der humoralen Immunantwort

In Vorarbeiten wurden die genetische Regulation des Persistenzzustandes untersucht und die Gene identifiziert, die in diesem Zustand heraufreguliert sind. In diesem Projekt soll die humorale Immunantwort gegen die unter Persistenz exprimierten Proteine untersucht werden. Ziel ist es, Antigenprofile zu definieren, an Hand derer eine persistierende C. pneumoniae Infektion serologisch zu diagnostizieren und von der durchgemachten Infektion abzugrenzen ist.

Bearbeiter:	Dr. J. Gieffers, Prof. Dr. M. Maaß, Dr. G.van Zandbergen
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	S. Pätzmann
Kooperation:	Dr. J. Deiwig, Institut für Biochemie
Förderung:	Medizinische Fakultät (N 23/2003), Universität Lübeck

Genotypisierung von Chlamydia pneumoniae Isolaten unterschiedlichen Ursprungs

Die Sequenzierung der C. pneumoniae Isolate AR-39, CWL-029 und J138 zeigte eine überraschende Homologie von 99,9%. Dennoch können einige Polymorphismen zur genotypischen Charakterisierung genutzt werden. In diesem Projekt werden bereits bekannte und neue Polymorphismen respiratorischer und kardiovaskulärer Isolate bestimmt. Sie dienen der Erstellung phylogenetischer Stammbäume und der Identifizierung relevanter Cluster von Isolaten unterschiedlicher Herkunft.

Bearbeiter:	Dr. J. Gieffers, Prof. Dr. M. Maaß

Nichtwiss.
Mitarbeiterin: K. Rossdeutscher
Kooperation: Dr. H. Caldwell, Rocky Mountain Laboratories, NIAID, NIH, Hamilton MT, Prof. Dr. R. Belland, University of Tennessee Health Science Center, Dept. of Molecular Sciences, Tennessee, TN, USA
Förderung: DFG, Gi 344/2-1

Bereich D. Chronische virale Infektionen

Lokalisation Hepatitis C-Virus homologer Sequenzen in PBMC HCV-negativer Probanden

Vorarbeiten haben gezeigt, dass HCV-homologe Sequenzen in der DNA-Fraktion aus PBMCs individuelle Methylierungsmuster in den Schnittsequenzen verschiedener Restriktionsendonucleasen aufweisen. Mit diesem Projekt wird der Frage nachgegangen, ob die HCV-homologen DNA-Sequenzen nur in der PBMC-Fraktion enthalten oder auch in menschlichen Spermien bzw. im Genom anderer Spezies.

Bearbeiter: Prof. R. H. Dennin
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: U. Reinhardt
Kooperation: Dr. G. Griesinger, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. J. Wo, Zhejiang University, Hangzhou, PR China

---

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Aga E., Katschinski DM, van Zandbergen G, Laufs H, Hansen B, Müller K, Solbach W, Laskay T (2002) Inhibition of the spontaneous apoptosis of neutrophil granulocytes by the intracellular parasite Leishmania major. J Immunol 169: 898-905
02. Dalhoff K, Ewig S, Höffken G, Lorenz J, Maass M, Niedermeyer J, Ratjen F, Welte T, Wilkens H (2002) Recommendations for the diagnosis, therapy and prevention of pneumonia in the immunocompromised host (Deutsche Gesellschaft für Pneumologie: Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Prävention von Pneumonien bei erworbenem Immundefizit). Pneumologie 56: 807-831
03. Dechend R, Gieffers J, Dietz R, Joerres A, Rupp J, Luft FC, Maass M (2003) HMG-CoA reductase inhibition reduces Chlamydia pneumoniae-induced macrophage-vascular smooth muscle cell interaction and activation. Circulation 108: 261-265

04. Dennin RH, Wo J (2003) Human DNA contains sequences homologous to the 5'-non-coding region (5'-NCR) of hepatitis C virus : Characterization with restriction endonucleases reveals individual varieties. Chinese Med J 116: 1092-1098
05. Dennin RH, Lafrenz M (2003) Die HIV-Epidemie in Deutschland - Die Ahnungslosen, die Uneinsichtigen, die Überträger therapieresistenter HIV. Sexuologie 10: 148-154
06. Gieffers J, Belland RJ, Whitmire W, Ouellette S, Crane D, Maass M, Byrne GI, Caldwell HD (2002) Isolation of Chlamydia pneumoniae clonal variants by a focus forming assay. Infect Immun 70: 5827-5834
07. Gieffers J, Durling L, Oulette SP, Rupp J, Maass M, Byrne GI, Caldwell HD, Belland R (2003) Genotypic differences in the Chlamydia pneumoniae tyrP locus related to vascular tropism and pathogenicity. J Inf Dis 188: 1085- 1093
08. Gieffers J, Tamplin V, Maass M, Belland R, Caldwell HD (2003) Micromanipulation of the Chlamydia pneumoniae inclusion: implications for cloning and host pathogen interactions: FEMS Microbiol Lett 226: 45-49
09. Kienast A, Menz D.-H, Dreps J, Klinger M, Bunse A, Ohgke H, Solbach W, Laqua H, Kämmerer R, Hoerauf H (2003) Effekt einer neuen Oberflächenbehandlung von Intraokularlinsen aus Silikon durch Fluoralkylsilan auf Adhärenzverhalten Endophthalmitis-relevanter Bakterien in vitro. Ophthalmologie 10: 825-831
10. Krengel S, Kuhnt-Lenz K, Fetscher S, Solbach W, Wolff HH (2003) Vibrio-vulnificus Sepsis. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft 1: 959-961
11. Kreft B, Jabs WJ, Laskay T, Klinger M, Solbach W, Kumar S, van Zandbergen G. (2002) Polarized expression of Tamm-Horsfall protein by renal tubular epithelial cells activates human granulocytes.Infect Immun. 70: 2650-2656
12. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, Peters SO, Gutzeit O, Arlt AC, Solbach W, Gross WL (2003) Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis 62: 1230-1233
13. Lamprecht P, Vargas Cuero AL, Müller A, Csernok E, Maass M, Solbach W, Gross WL, Klenerman P (2003) Altered immune response in Wegener`s granulomatosis: Cell Immunol 224: 1-7
14. Laskay T, van Zandbergen G, Solbach W (2003) Neutrophil granulocytes - Trojan horses for Leishmania major and other intracellular microbes? Trends Microbiol 11: 210-214
15. Laufs, H, Müller K, Fleischer J, Reiling, N, Jahnke N, Jensenius JC, Solbach W, Laskay T (2002) Intracellular survival of Leishmania major in neutrophil granulocytes after uptake in the absence of heat-labile serum factors. Infect Immun 70: 826-835
16. Li L, Wo J, Shao J, Zhu H, Wu N, Lu Y, Wenig J, Li M, Yao H, Hu M, Yan J, Dennin RH (2003) SARS-Coronavirus Replicates in Mononuclear Cells of Peripheral Blood (PBMCs) from SARS Patients. J Clin Virol 28: 239-244

17. Minnerop M, Bös M, Harbrecht U, Maass M, Urbach H, Klockgether T, Schröder R (2002) CNS infection with Chlamydia pneumoniae complicated by multiple strokes. J Neurol 249: 1329-1331
18. Müller K, Bischof S, Sommer F, Lohoff M, Solbach W, Laskay T (2003) Differential production of macrophage inflammatory protein 1gamma (MIP- 1gamma), lymphotactin, and MIP-2 by CD4(+) Th subsets polarized in vitro and in vivo. Infect Immun 71: 6178-6183
19. Neureiter D, Heuschmann P, Stintzing S, Kolominsky-Rabas P, Barbera L, Jung A, Ocker M, Maass M, Faller G, Kirchner T (2003) Detection of Chlamydia pneumoniae but not of Helicobacter pylori in symptomatic atherosclerotic carotids associated with enhanced serum antibodies, inflammation and apoptosis rate. Atherosclerosis 168: 153-162
20. Rostasy K, Reiber HO, Pohl D, Lange P, Ohlenbusch A, Eiffert H, Maass M, Hanefeld F (2003) Chlamydia pneumoniae in children and adolescents with multiple sclerosis: frequency and quantity of intrathecal antibody synthesis. Neurology 61: 125-128
21. Rupp J, Maass M (2003) Egr-1: a major link between infection and atherosclerosis? Circ Res 92: E78
22. Rupp J, Maass M (2003) Bakteriell induzierte Angioproliferation und Inflammation als möglicher Pathomechanismus bei Arteriosklerose. Hygiene und Mikrobiologie 7: 68-71
23. Rupp J, Kothe H, Mueller A, Maass M, Dalhoff K (2003) Imbalanced secretion of IL-1ß and IL-1RA in Chlamydia pneumoniae-infected mononuclear cells from COPD patients. Eur Resp J 22: 274-279
24. Rupp J, Reincke B, Schaaf B, Dalhoff K (2003) PET-imaging proves giant-cell arteritis as the cause of FUO in a patient with a pulmonary nodule of unknown malignancy. Pneumonologie 57: 383-386
25. Schaaf B, Boehmke F, Esnashaari H, Seitzer U, Kothe H, Maass M, Zabel P, Dalhoff K (2003) Pneumococcal septic shock is associated to Interleukin-10-1082 gene promoter polymorphism. Am J Resp Crit Care 168: 476-480
26. Schulz T, Senkpiel K, Ohgke H (2002) Vergleich von Zytotoxizitätsverfahren zur Beurteilung einer Schimmelpilz-Sporenexposition. Mycotoxin Research 18: 203-207
27. Schultz H, Heintz H, van Zandbergen G, Ullrich S, Reinhold-Keller, E, Gross WL (2003) ANCA against the bactericidal/permeability increasing protein (BPI-ANCA) can compromise the antibiotic function of BPI in a Wegener's granulomatosis patient. Clin Exp Rheumatol 21:763-766
28. Senkpiel K, Neumann G, Koop N, Ohgke H (2002) Biomonitoring von luftgetragenen Bakterien mittels Laserscanningmikroskopie. Umweltmed Forsch Prax 7: 210-211
29. Senkpiel K, Keller R, Ohgke H (2003) Bestimmung von chemischen und mikrobiologischen Luftkomponenten mit und ohne Betrieb des Luftreinigungsgerätes Modell FU-40SE in einem Büroraum für Datenverarbeitung. Ges Ing124: 292-297

30. Theegarten D, Anhenn O, Aretz S, Maass M, Mogilevski G (2002) Detection of Chlamydia pneumoniae in unexplained pulmonary hypertension. A new aspect in pathogenesis of primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 19: 1-3
31. van der Boog PJ, van Zandbergen G, de Fijter JW, Klar-Mohamad N, van Seggelen A, Brandtzaeg P, Daha MR, van Kooten C (2002) Fc alpha RI/ CD89 circulates in human serum covalently linked to IgA in a polymeric state. J Immunol 168: 1252-1258
32. van Zandbergen G., Hermann N, Laufs H, Solbach W, Laskay T (2002) Leishmania promastigotes release a granulocyte chemotactic factor and induce the IL-8 production but inhibit the IP-10 production of neutrophil granulocytes. Infect Immun 70: 4177-4184
33. Wille R, Dennin RH, Lafrenz M (2002) Hinter-Fragwürdigkeit der etablierten AIDS-Bekämpfungskonzeption. Sexuologie 9: 141–144

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Ehlers S, Lehmann J, Müller K, Laskay T, Buer J, Lauber J (2002) Measuring immune responses in vivo. In: SHE Kaufmann, D Kabelitz (eds) Methods in Microbiology. Academic Press Amsterdam Vol 32, pp 403- 431
02. Keller R (2002) Microbial volatile organic compunds (MVOCs) in Innenräumen: Entwicklung einer Methode zur Detektion von MVOCs aus Schimmelpilzen. In: Fortschritt-Berichte VDI Reihe 17 Biotechnik/Medizintechnik (219). VDI-Verlag: Düsseldorf, pp 1 - 141
03. Keller R (2002) Mikrobielle Sekundärmetabolite aus Schimmelpilzen - Nachweis und Bewertung. In: Mücke H (Hrsg). Schimmelpilze im Wohnbereich. Gröbner: Bamberg, S 181-220
04. Keller R, Senkpiel K, Samson RA, Hoekstra ES (Hrsg) (2002) Umgebungsanalyse bei gesundheitlichen Beschwerden durch mikrobielle Belastungen im Innenraum. Schriftenreihe des Inst. für Medizinische Mikrobiologie u. Hygiene der Universität zu Lübeck (ISSN 1433-030X), Band 6, 455 Seiten
05. Keller R (2002) Mikrobielle Sekundärmetabolite aus Schimmelpilzen - Nachweis und Bewertung. In: Keller R, Senkpiel K, Samson RA, Hoekstra ES (Hrsg) Umgebungsanalyse bei gesundheitlichen Beschwerden durch mikrobielle Belastungen im Innenraum: Schriftenreihe des Instituts für Medizinische Mikrobiologie u. Hygiene der Universität zu Lübeck (ISSN 1433-030X), S 193 – 240
06. Keller R, Senkpiel K, Samson RA, Hoekstra ES (2003) (Hrsg) Schutzmaßnahmen vor mikrobiellen Belastungen des Innenraumes. Radtke Druck Lübeck, Schriftenreihe des Inst. für med. Mikrobiologie u. Hygiene der Universität zu Lübeck (ISSN 1433-030X), Band 7
07. Keller R (2003) Hintergrundwerte von flüchtigen Sekundärmetaboliten in unbelasteten Wohngebäuden. In: Keller R, Senkpiel K, Samson RA, Hoekstra ES (Hrsg) Schutzmaßnahmen vor mikrobiellen Belastungen des Innenraumes. Radtke Druck Lübeck, Schriftenreihe des Instituts für

Medizinische Mikrobiologie u. Hygiene der Universität zu Lübeck (ISSN 1433-030X), Band 7: 127-139
08. Koop N, Neumann G, Ohgke H, Senkpiel K (2002) Ermittlung der Konzentration von Mikroorganismen mittels optischer Verfahren. In: Birngruber R (Hrsg) Forschungs- und Entwicklungsbericht 2001, Medizinisches Laserzentrum Lübeck (MLL), 4.4 Medizintechnologie, S 59-60
09. Nojima H, Nishikawa K, Shimizu Y, Schwartz B, Senkpiel K, Ohgke H (2003) Development of novel air purification technology using ions generated by discharge plasma (1), Physical background and biological effect on indoor air quality. Healthy Buildings, Energy-Efficient Healthy Buildings, National University of Singapore, NUS,Singapore, Ed.: Tham Kwok Wai, Chandra Sekhar, David Cheong, Stallion-Press, ISBN: 981-04-9974-4, Proceedings Vol.1: 655-669
10. Rupp J, Maass M (2003) Molecular pathogenesis of vascular Chlamydia pneumoniae-infection. In: Proceedings on vascular dementia. Monduzzi Editore: Rom, pp 125-132
11. Senkpiel K, Autorenkollektiv (2002) In: Seifert B, Moriske HJ, Szewzyk R (Hrsg) Leitfaden zur Vorbeugung, Untersuchung, Bewertung und Sanierung von Schimmelpilzen in Innenräumen. Umweltbundesamt, Berlin, S 1-74
12. Senkpiel K, Koop N, Neumann G, Ohgke H (2002) Ermittlung der Konzentration von Mikroorganismen mittels optischer Verfahren. In: Birngruber R (Hrsg) Forschungs- und Entwicklungsbericht 2001, Medizinisches Laserzentrum Lübeck, S 59-60
13. Senkpiel K, Ohgke H (2002) Schutzmaßnahmen vor biogenen Belastungen im Innenraum. In: Keller R, Senkpiel K, Samson RA, Hoekstra ES (Hrsg) Umgebungsanalyse bei gesundheitlichen Beschwerden durch mikrobielle Belastungen im Innenraum: Schriftenreihe des Instituts für Medizinische Mikrobiologie u. Hygiene der Universität zu Lübeck (ISSN 1433-030X) Band 6: S 371-400
14. Senkpiel K (2003) Einsatz von Pkw-Innenraumfiltern und ihre Leistungseffizienz. In: Keller R, Senkpiel K, Samson RA, Hoekstra ES (Hrsg) Schutzmaßnahmen vor mikrobiellen Belastungen des Innenraumes. Radtke Druck Lübeck, Schriftenreihe des Instituts für Med. Mikrobiologie u. Hygiene der Universität zu Lübeck (ISSN 1433-030X), Band 7: 191-208
15. Solbach W, Müller K, Gessner A (2002) Infektionsimmunologie. In: Bänkler HW (Hrsg) Medizinische Immunologie 2. Auflage. ecomed: Landsberg, Loseblattsammlung, 42 Seiten

16. Solbach W (2003) Medizinische Mikrobiologie und Virologie. In: Unsicker G (Hrsg) Lehrbuch Vorklinik. Deutscher Ärzteverlag: Köln, S 209-249

Im Berichtszeitraum

70 Kurzmitteilungen oder Abstracts, 48 Referate oder Vorträge, 28 Poster

3.08 Institut für Medizinische Psychologie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Dr. phil. Dr. med. habil. Fritz Schmielau

Wissenschaftlicher Mitarbeiter:

Dr. rer. nat. Reinhard Eder, Dipl.-Psych.
Akademischer Oberrat (Stellv. Direktor)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Das Institut für Medizinische Psychologie (IMP) hat im Berichtszeitraum durchgeführt:

- Klinisch-Neuropsychologische Forschung und Diagnostik und Behandlungen von cerebral geschädigten Patienten
- Lehre im vorklinischen Abschnitt des Studiums der Humanmedizin
- Medizintechnische Entwicklungen
  In Kooperation mit der Firma Joachim Schäfer, Sigmaringen, wurde ein zweiter industrieller Prototyp des visuellen "Lübecker Reaktionsperimeters LRP" (internationale Patente) weiterentwickelt und das Verfahren zur Erlangung der CE-Kennzeichnung eingeleitet. Die am IMP seit 1985 entwickelten neuro-visuellen Rehabilitationsmethoden wurden durch einen neuartigen IT-Ansatz (Therapie über das Internet) erweitert.

Schwerpunkte im Forschungsbereich

- Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom (ADS) • Neuro-visuelle Rehabilitation • Richtungshören • Informations-Technologie

Schwerpunkte im klinischen Bereich

- Neuropsychologische Diagnostik von Patienten mit neuro-visuellen und/oder kognitiven Defiziten • Neuro-visuelle Rehabilitation

Lehre

- Kursus der Medizinischen Psychologie (4. Vorklinisches Semester), 3 SWS Pflichtvorlesung und Pflichtseminare mit klinischen Bezügen.
- Im Rahmen der vorklinischen Lehre wurde der Physikums-relevante Stoff im Fach Medizinische Psychologie auf CD-ROM herausgegeben und die CDs kostenlos an alle Studierenden verteilt. Dies war mittels Finanzierung durch industrielle Sponsoren möglich.

Kooperationen

- Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie • Institut für Theoretische Informatik, UKSH, Campus Lübeck • University of California Irvine (USA) • Firma Joachim Schäfer, Sigmaringen • Heilpädagogische Fakultät der Universität Köln • Segeberger Kliniken SKT, Neurologie, Bad Segeberg • Vorwerker Kliniken für Kinder- und Jugendpsychiatrie

Fortbildungsveranstaltungen

- Fortbildungsnachmittage (Oberseminar der Medizinischen Psychologie mit dem Schwerpunkt "Klinische Neuropsychologie"), zu denen Universitätsinterne und externe Referenten eingeladen wurden.
- 1999 war eine psychologische Supervisionsgruppe etabliert worden, die sich im Berichtszeitraum alle 6 Wochen zu aktuellen Fallbesprechungen traf. Diese Gruppe wurde Ende 2003 aufgelöst und in die neue GNP-Regionalgruppe Nord (Kiel) integriert.

Mitgliedschaften

Prof. Schmielau ist Mitglied folgender Fachgesellschaften:

- European Brain and Behavior Society (EBBS) • Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP) • Society for Neuroscience (SN) • Deutsche Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische Neuropsychologie (DGNKN)

Dr. Eder ist Mitglied folgender Fachgesellschaften:

- Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP) • Deutsche Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) • Deutsche Gesellschaft für Neurotraumatologie und Klinische • Neuropsychologie (DGNKN) • Bund Deutscher Psychologen (BDP) • Deutsche Gesellschaft für Psychologie (DGPs) • Schädel-Hirn-Patienten in Not e.V.

Forschungsprojekte

Neuro-visuelle Rehabilitation und funktionelle Kernspintomographie: Ein prä-post Vergleich

Im Bereich der Erforschung visueller Rehabilitationsmechanismen wurde die Kooperation mit dem Department of Ophthalmology der University of California in Irvine fortgesetzt. Ziel der Zusammenarbeit ist ein durch das National Institute of Health (NIH) finanziertes mehrjähriges Projekt zur Untersuchung der gehirnphysiologischen Veränderungen als Folge der visuellen Rehabilitationsbehandlung.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. F. Schmielau
Kooperation: Prof. E. K. Wong, jr., M.D., Department of Ophthalmology, University of California Irvine, USA

Aufmerksamkeits-Defizit-Störung (ADS)

Als Basis einer Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit ADS wurde eine Kontrollgruppe von 126 Kindern der Altersgruppe 7 - 12 Jahre hinsichtlich elementarer neuropsychologischer Funktionen diagnostiziert. Durch Kooperation mit niedergelassenen Kinderärzten und der ortsansässigen Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie konnten 32 Kinder der klinischen ADHS-Gruppe untersucht werden. Ein besonderer Schwerpunkt dieser Studie ist der Vergleich von visuellen und auditiven Aufmerksamkeitsleistungen.
Es kamen folgende Verfahren zum Einsatz: • Audiometrie (incl. Tinnitusprüfung) und Binoptometrie • Reaktionszeitverteilung und Ortungsgenauigkeit am auditiven Perimeter (ARP) • Reaktionszeituntersuchung auf visuelle Reize im gesamten Gesichtsfeld am visuellen Perimeter (LRP).

Als begleitende neuropsychologisch-testdiagnostische Methoden wurden angewandt: • PC-gestützte Reaktionszeitmessungen ohne/mit Vorwarnton • PC-gestützte Daueraufmerksamkeitsleistungen • Selektive Aufmerksamkeitstestung für hohe/tiefe Töne (Wahlreaktions-Zeit-Paradigma) • PC-gestützte Aufmerksamkeitsuntersuchungen zur Unterscheidung von visuell ähnlichen Reizen (Impulskontrolle) • Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder • Prüfung der Rechtschreibleistung.

Als Ergebnisse lassen sich bisher festhalten:
1. Die Reaktionszeiten sind deutlich altersabhängig, d.h. siebenjährige Kinder sind gegenüber zwölfjährigen noch erheblich verlangsamt.
2. Die Streuung der Reaktionsschnelligkeit ist bei klinisch auffälligen Kindern (ADS / ADHS) größer.
3. In der Normierungsstichprobe findet sich bereits ein klinisch-auffälliger Probandenanteil, da sich vermutlich die Eltern eine Diagnose/Therapie ihrer im Schulbetrieb verhaltensauffälligen Kinder erhofften.
4. Die Ortungsgenauigkeit bei ADS/ADHS-Kindern ist mit derjenigen von Kontrollkindern vergleichbar.

Die statistische Betreuung der Arbeit und die Auswertung der Ergebnisse fanden in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Statistik des UKL statt.

Bearbeiter:	Dr. R. Eder, Dipl.-Psych., Prof. Dr. Dr. F. Schmielau
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	A. Wilhoeft
Kooperation:	Dipl.-Psych. G. Schmid, Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie, Ing.-grad. H. Koller, Vorklinische Elektronikwerkstatt, stud. med. F. Luckhardt, cand. psych. M. Giesel, Prof. Dr. G. Lauth, Heilpädagogische Fakultät der Universität Köln

Auditive Funktionen

Im Rahmen einer psychologischen Diplomarbeit wurde untersucht, ob ein Einfluss der Frequenz von Sinustönen auf die Genauigkeit und Lokalisation dieser Reize besteht. Die Studie wird ausgewertet.

Bearbeiter: cand. Psych. M. Giesel, Prof. Dr. Dr. F. Schmielau, Dr. R. Eder
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: A. Wilhoeft
Kooperation: Ing.-grad. H. Koller, Vorklinische Elektronikwerkstatt

Normierung des Lübecker Reaktionsperimeters LRP

Im Rahmen einer medizinischen Dissertation wird das seit 1996 zu Zwecken der neuro-visuellen Rehabilitation eingesetzte Perimeter LRP an Probanden normiert. Dazu werden im Diagnostik-Modus Norm-Gesichtsfelder an normalsichtigen Probanden verschiedener Altersklassen (20 – 29, 30 – 39, 40 – 49, 50 – 59, 60 Jahre) gemessen und mit denen von Patienten mit Gesichtsfelddefekten unterschiedlicher Ätiologie verglichen. Laufzeit: 2 Jahre

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. F. Schmielau
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: A. Wilhoeft
Doktorand: C. Knepel

Einfluss des Wetters auf die Hirnleistung cerebral geschädigter Patienten

Im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit wurde in einer retrospektiven Studie untersucht, welchen Einfluss verschiedene Wetterformen auf die Leistungsfähigkeit von Patienten mit Hirnschädigungen haben. Dazu werden die Trainingsdaten von Patienten, die sich in den Jahren 1994 und 1995 am Institut für Medizinische Psychologie einer regelmäßigen Rehabilitationsbehandlung mit dem Lübecker Reaktionsperimeter LRP unterzogen haben, mit ausgesuchten Wetterparametern korreliert. Die Studie wird fortgesetzt.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. F. Schmielau
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: A. Wilhoeft
Doktorandin: M. Schümann

Telemedizin: Neuro-visuelle Rehabilitation via Internet

Zur Steigerung der Effizienz und globalen Verbreitung der neuro-visuellen Rehabilitationsmethode (nach Schmielau) wurde im Rahmen einer Pilot-Studie die Entwicklung von Software weitergeführt, die eine Therapie von Patienten mit neuro-visuellen Defiziten über das Internet gestattet. Über den Server des Instituts können seit Ende 2003 weltweit Patienten zuhause an ihrem PC-Monitor

therapiert werden. Das Konzept wurde auf der MEDICA 2003 der Öffentlichkeit vorgestellt. In den USA läuft seit Herbst 2003 eine klinische Studie, um die Therapieeffizienz der Behandlung zu untersuchen.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. F. Schmielau
Kooperation: Corpo Base GmbH, Dr. G. Buntrock, Prof. E.K. Wong jr., M.D., Department of Ophthalmology, University of California Irvine, USA

Reaktionsschnelligkeit und Richtungshören bei Kindern am auditiven Perimeter

An 7-12jährigen Kindern (n=126) mehrerer Lübecker Grund- und Hauptschulen wurde das Richtungshörvermögen und die Verteilung einfacher Reaktionszeiten auf akustische Reize im Hörraum untersucht. Dieses Kollektiv diente als Basis einer nachfolgenden klinischen Studie (n = 32) in Kooperation mit der Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie des UKSH, Campus Lübeck, (Wahrnehmungsstörungen; Aufmerksamkeitsdefizite) und niedergelassenen Pädiatern.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. F. Schmielau, Dr. R. Eder
Nichtwiss. Mitarbeiterin: A. Wilhoeft
Doktoranden: B. Zachrau, A. Rohay (Diplomandin)
Kooperation: Dipl.-Psych. G. Schmid, PD Dr. H. J. Friedrich, Institut für Biometrie und Statistik, UKSH, Campus Lübeck

---

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Schmielau F, Eder R, Wilhoeft A (2002) CD-ROM "Vorlesung Medizinische Psychologie".

Im Berichtszeitraum

3 Kurzmitteilungen bzw. Abstract, 14 Referate bzw. Vorträge, 2 Poster

3.09 Institut für Molekulare Medizin

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Georg Sczakiel

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Hopert, Anne-Christine, Dr. rer. nat. (bis 14.7.2003)
Kretschmer-Kazemi Far, Rosel, Dr. rer. nat.
Restle, Tobias, Prof. Dr. rer. nat. (seit 01.09.2003)
Warnecke, Jens, Dr. rer. nat.

Stipendiaten und Gäste:

Laktionov, Pavel, Dr. (Novosibirsk)
Rukova, Elena, Dr. (Novosibirsk)
Vlassov, Valentin, Prof. Dr. (Novosibirsk)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Seit der Neubesetzung des Instituts für Molekulare Medizin am 1. Mai 2000 steht die besondere Funktion als Brückeninstitut innerhalb der Medizinischen Fakultät im Vordergrund. Dies wird durch die zusätzliche Verantwortung des Instituts für die UKL-zentralen Einrichtungen “KEF” und “Isotopenlabor” betont. Zudem sieht sich das Institut für Molekulare Medizin als Schnittstelle zwischen klinisch-medizinischer Forschung der eigenen Fakultät und den Instituten der naturwissenschaftlichen Fakultät (TNF) der Universität Lübeck, wie zum Beispiel der Informatik, Chemie und Molekularbiologie.

Im wissenschaftlichen Blickpunkt des Institutes stehen Nukleinsäure-Wirkstoffe, eine Substanzklasse, die sehr unterschiedlichen Wirkmechanismen folgend dazu geeignet ist, Genexpression oder Genprodukte in Zielzellen und –geweben gezielt und spezifisch zu beeinflussen. Hierzu zählen beispielsweise Antisense-Nukleinsäuren, siRNA, Aptamere, Ribozyme und andere biowirksame Ribonukleinsäuren. Damit sind molekularbiologische Werkzeuge vorhanden, die hochspezifisch und sehr wirksam zur Beeinflussung maligner und pathologischer Expression genetischer Information benutzt werden können. Darüber hinaus kann mit ihrer Hilfe die biologische Funktion neu identifizierter Gene, zum Beispiel im Rahmen des humanen Genomprojektes, aufgeklärt werden. Ebenso können grundsätzlich solche Gene ausgeschaltet werden, die kausal an humanpathogenen Prozessen in der Onkologie, im Entzündungsbereich oder der Infektionsmedizin beteiligt sind. Somit können neuartige Konzepte für kausal ausgerichtete und wegen der hohen Spezifität relativ nebenwirkungsfreie therapeutische Konzepte verfolgt werden.

Die Expertise des Institutes für Molekulare Medizin spannt hierbei einen besonders weiten Bogen, der vom biochemischen und biophysikalischen Verständnis der Wirkungsweise solcher Nukleinsäure-Wirkstoffe über die Untersuchung ihres Verhaltens in Zellkulturmodellen im Labor bis hin zu ihrer Anwendung und vorklinischen Erprobung *in vivo* reicht.

Mit besonderem Nachdruck und innerhalb eines internationalen Netzes kompetenter Partner verfolgt das Institut in einem zweiten Forschungsschwerpunkt neuartige Ansätze zur zellulären Einschleusung therapeutischer Nukleinsäuren.

Diese Aktivitäten standen bei Kongressen zu “Oligomeren Nukleinsäure-Wirkstoffen” im Mittelpunkt, die das Institut für Molekulare Medizin im Herbst 2001 in St. Goar sowie im Juni 2003 in Novosibirsk für Teilnehmer aus der Industrie und dem akademischen Bereich veranstaltete.

Das Institut für engagiert sich innerhalb der medizinischen Fakultät an Lehrinhalten im Bereich der modernen molekularbiologischen und molekularmedizinischen Disziplinen. Es unterstützt zudem im Rahmen seiner Brückenfunktion in ganz wesentlichem Umfang die Lehre im neuen Bachelor- und Master-Studiengang “Molekulare Biotechnologie” an der Universität Lübeck.

Forschungsschwerpunkte

Antisense-Nukleinsäuren und doppelsträngige RNA (siRNA/RNAi)

Die Projekte am Institut befassen sich mit der Entwicklung von Nukleinsäure-Wirkstoffen und ihrer Anwendung in der klinischen Medizin, wobei Antisense-Nukleinsäuren und siRNA gegenwärtig im Mittelpunkt des Interesses stehen. Hierbei werden Methoden und typische Denkweisen aus der Biochemie, Biophysik, Bioinformatik, Molekularbiologie und Zellbiologie angewandt und sinnvoll miteinander verknüpft. Die medizinischen Anwendungsfelder schließen Inflammation, Tumordiagnostik und -therapieansätze, Genfunktionsanalyse sowie Hauterkrankungen ein.

Die bekanntesten Vertreter der Wirkstoffklasse Antisense-Nukleinsäuren umfassen Antisense-Oligonukleotide, Antisense-RNA und Antisense-Gene. Im weiteren Sinne zählen hierzu ebenfalls katalytische RNA und Ribozyme, sofern diese über eigene komplementäre Sequenzanteile Basenpaarungen mit ihrer Ziel-RNA eingehen. Antisense-Nukleinsäuren, die auf rein zufälliger Basis ausgewählt werden, haben eine niedrige statistische Erfolgswahrscheinlichkeit, wobei einer der kritischen Schritte des Wirkungsmechanismus die Initiation der Doppelstrangbildung zwischen Antisense-Nukleinsäuren und Ziel-RNA darstellt. Die relativ neuartige Wirkstoffklasse “siRNA” wird mit vergleichbaren mechanistisch orientierten Blick analysiert. Wir untersuchen die Struktur-Funktionsbeziehung von RNA-RNA- und DNA-RNA-Annealing um das Verständnis der Wirksamkeit von Antisense-Molekülen und siRNA zu rationalisieren und die Erfolgswahrscheinlichkeit ihres Entwurfs deutlich zu verbessern. Aus dem Vergleich von RNA-Strukturanalysen mit der biologischen Aktivität ausgewählter siRNA- und Antisense-Spezies in Zellkultur werden empirische Auswahlkriterien für den Entwurf dieser Wirkstoffe abgeleitet. Einzelschritte dieses Verfahrens, das eine intensive Analyse der Ziel-RNA einschließt, werden zunehmend durch Computergestützte Algorithmen automatisiert.

Zelluläre Aufnahme nackter Nukleinsäuren und extrazelluläre Nukleinsäuren

Im Rahmen neuartiger nicht-viraler zellulärer Einschleusungsverfahren werden gegenwärtig karyophile DNA-Sequenzelemente und DNA-Motive gesucht und charakterisiert, die zelluläre Aufnahme signalisieren: Rekombinante DNA, die in Zielzellen von Interesse eingeschleust werden soll, muss die Zellmembran durchdringen und in den Zellkern gelangen um dort aktiv exprimiert zu werden. Beide Schritte stellen bedeutsame Hürden für apparente Genexpression dar. Am Institut wird mit kombinatorischen Ansätzen in Zellkultur nach DNA- und RNA-Sequenzelementen gesucht, die als zelluläres sowie nukleäres Importsignal dienen können und für den Zytoplasma-Kern-Transport von rekombinanter DNA wie auch von kurzkettigen Nukeinsäuren heran gezogen werden können. In analoger Weise suchen wir nach DNA-Sequenzen, die die zelluläre Aufnahme *in cis* bewirken.

Einzelprojekte

Systematische Analyse der Struktur-Funktionsbeziehung von Antisense-Oligonukleotiden und siRNA

Das Ziel dieses Projektes ist es, durch die Verknüpfung von theoretischen, computergestützten und experimentellen Analysen die für die Entwicklung biologisch wirksamer siRNA und Antisense-Nukleinsäuren erforderlichen Faktoren zu definieren und zu verstehen. Hierdurch wollen wir allgemeine, möglicherweise zu automatisierende, Algorithmen für die effiziente sowie zeit- und kostensparende Entwicklung solcher Wirkstoffe schaffen. Im Fokus unserer Fragestellungen stehen die Optimierung des theoretischen, computer-gestützten Ansatzes zur Vorhersage von lokalen Sekundärstrukturmotiven der Target-mRNA sowie mechanistische und Wirkstoff-stabilisierende Analysen, die für die biologische Aktivität von siRNA und Antisense-Nukleinsäuren in Zellkultur ausschlaggebend sind.

Bearbeiter:	Dr. R. Kretschmer-Kazemi Far, Prof. Dr. G. Sczakiel
Doktoranden:	J. Leppert, M. Overhoff, T. Sabelhaus
Nichtwiss. Mitarbeiter:	K. Frank, G. Kreuztfeldt, W. Wünsche
Kooperation:	Prof. R. Hartmann, M. Gössringer, Institut für Biochemie, bzw. Institut für Pharmazeutische Chemie, Philipps-Universität Marburg, Prof. Dr. S.J. Pöppl, Dr. R. Linder, S. Hädel, Institut für Medizinische Informatik, PD Dr. J. Brinkmann, Dr. S. Krengel, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Prof. R. Broll, Dr. M. Duchrow, Dr. U. Windhövel, Klinik für Chirurgie, Dr. W. Günther, Klinik für Neurochirurgie, Prof. E. Böhle, Dr. I. Kausch, Klinik für Urologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. V. Vlassov, Dr. P. Laktionov, Dr. E. Rukova, Institute for Bioorganic Cjemistry, University of Novosibirsk, USSR, M. Gallo, Dr. A.M. Iribarren, Institut for Genetic Engineering and Molecular Biology, University

of Buenos Aires and National Research Council, Argentina, Dr. O. Matveeva, Department of Human Genetics, University of Utah, USA, Dr. M. Lemaitre, EuroGentech S.A., Liége, Belgien, Prof. Dr. B. Lebleu, University of Montpellier, France

Förderung: Forschungsschwerpunkt Onkologie (FSO) und Forschungsförderung (N12-2002) der Universität

Target-RNA Struktur und Antisense-Effekte *in vivo* - funktionelle Zusammenhänge

Das Ziel dieses Projektes ist die Aufklärung von Mechanismen, die dem Antisense Effekt *in vivo* zu Grunde liegen. Die Untersuchung der mRNA Struktur in Lösung, Bindungsstudien und RNase H-Experimente werden mit dem Ziel durchgeführt, Regeln für eine effektivere Voraussage von biologisch wirksamen Antisense-Molekülen zu erstellen.

Bearbeiter: Dr. J.M. Warnecke, Prof. Dr. G. Sczakiel
Kooperation: Dr. M. Hofmann, Dr. V. Gekeler, ALTANA Pharma AG, Konstanz
Förderung: DFG

Kombinatorische Ansätze für den zellulären Import von Antisense-Molekülen

RNA Aptamere sind hoch spezifische RNA-Liganden, die durch funktionelle Experimente aus einem Pool von Zufallssequenzen ausgewählt werden, um spezifisch und mit hoher Affinität an vorgegebene Moleküle zu binden.

Ziel dieses Projektes ist die Isolierung funktioneller RNA Moleküle unter Verwendung des Pools von Strukturmotiven der in natürlichen vorkommenden RNAs vorliegt. Diese Pools werden mehreren Zyklen von Modifikation, Mutation und Selektion unterzogen um Sequenzmotive zu finden, die spezifisch in eukaryontische Zellen importiert werden. Ausgewählte Sequenzen werden im folgenden mit wirksamen Antisense-Molekülen verknüpft, mit dem Ziel einer verbesserten zellulären Aufnahme einerseits und zelltypspezifischer Aufnahme andererseits.

Bearbeiter: Dr. J.M. Warnecke, Dr. A.C. Hopert

DNA-cis-Elemente zur zellulären Aufnahme einzel- und doppelsträngiger DNA

Eine breite therapeutische Anwendung der Antisense-Technik wird unter anderem durch die wenig effiziente Aufnahme von “nackten” Antisense-Oligonukleotiden in eukaryontische Zellen verhindert. Methoden, die *in vitro* Anwendung finden, um die Aufnahme zu verbessern, wie kationische Lipide oder Elektroporation, sind *in vivo* nicht anwendbar oder bergen unvorhersehbare Risiken (virale Vektoren). Ziel dieses Projektes ist es, in kombinatorischen Ansätzen Sequenzmotive in Oligonukleotiden zu identifizieren, die die Aufnahme von kurzen therapeutischen Nuklein-

säuren in klinisch relevante Zielzellen entscheidend verbessern können.

Bearbeiter: Dr. A.C. Hopert, Prof. Dr. G. Sczakiel
Nichtwiss. Mitarbeiter: G. Kreuztfeldt, W. Wünsche, S. Schwindt
Kooperation: M. Lehmann, DKFZ, Heidelberg, Dr. O. Matveeva, Department of Human Genetics, University of Utah, USA, Prof. V. Vlassov, Dr. P. Laktionov, Institute of Bioorganic Chemistry, University of Novosibirsk, Russland, Prof. J.-M. Lehn, Université L. Pasteur, Strasbourg, and Collège de France, Paris, Frankreich, Prof. P. Lehn, Hopital Robert Debre, INSERM U959, Paris, Frankreich, Prof. A. Kim, Institute of Nuclear Physics, Tashkent, Uzbekistan
Förderung: EU, INTAS

Extrazelluläre Nukleinsäuren im Urin als diagnostischer Marker

In der Tumordiagnostik wurde in den vergangenen Jahren durch die Detektion von spezifischen mRNA-Fragmenten in Vollblut und Serum von Patienten eine völlig neuartige Perspektive eröffnet. Nach der Etablierung eines modifizierten Verfahrens zur RNA-Isolierung aus Gesamturin und nachfolgender RT-PCR konnten wir eine Korrelation zwischen dem Tumorgrading von Patienten mit Blasenkarzinom und dem Ki-67 mRNA-Titer in Urin nachweisen. Als nächster Schritt auf dem Weg zu einem Routineverfahren der nichtinvasiven Tumordiagnostik sollen zur Erhöhung der Spezifität (bisher 90.4 %) in einer multiplex-PCR zeitgleich ein Entzündungsmarker sowie ein gewebespezifischer Marker nachgewiesen werden.

Bearbeiter: Dr. J.M. Warnecke
Doktorand: T. Menke
Kooperation: Prof. Dr. A Böhle, Dr. I. Kausch, Klinik für Urologie, Dr. S. Krüger, Institut für Pathologie, UKSH, Campus Lübeck

Systematische Analyse zellfreier Nukleinsäuren im Blutplasma zur Tumordiagnostik beim Mammakarzinom

Das Prinzip der Analyse von DNA in Blut und Serum zur Tumordiagnostik ist bereits jetzt an der Schwelle zur klinischen Routineanwendung. Als Indikator krankhaft veränderter Genexpression gewinnt auch die Analyse von RNA in Körperflüssigkeiten zunehmend an medizinischer Bedeutung. Im Rahmen dieses Projektes soll mittels Macroarray-gestützter Genexpressionsanalyse ein mRNA-Profil des Serums von Patientinnen mit Mammacarcinom im Vergleich zu gesunden Probandinnen erstellt werden. Anschließend soll ein Standardprocedere erarbeitet werden, das die Quantifizierung der ausgewählten Marker-mRNA in Patientenserum erlaubt. Im Anschluß an die Etablierung des Verfahrens soll dann anhand ausgewählter Patientinnen die Möglichkeit der Tumordiagnostik am Beispiel des Mammacarcinoms evaluiert werden.

Bearbeiter: Dr. J.M. Warnecke
Doktorandin: A.L. Hoffmann
Kooperation: Dr. H.C. Kolberg, Dr. F. Köster, Prof. Dr. K. Diedrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck

Extrazelluläre RNAs als wichtiges Molekül für Zell-Zell-Interaktionen

In den frühen 70er Jahren konnte in Zellkulturexperimenten gezeigt werden, dass sich RNA-Moleküle nicht ausschließlich innerhalb von Zellen sondern auch in der extrazellulären Umgebung befinden und als Makromoleküle von einer Zelle zur anderen gelangen. In diesem internationalen Kooperationsprojekt wird das Potential extrazellulärer RNA (exRNA) als Signalmolekül in der Zell-Zell-Kommunikation untersucht. Eine erste Charakterisierung erfolgt duch Klonierung und Sequenzierung; mit Hilfe von *probing*-Experimenten werden RNA-Modifikationen und die Struktur in Lösung untersucht. Die Darstellung der Bindung von exRNAs an die Zelloberfläche, der Zellimport und die intrazelluläre Verteilung sowie die Identifizierung beteiligter Proteine andererseits wird durch die Verwendung modifizierter RNAs ermöglicht.

Bearbeiter: Dr. J.M. Warnecke
Doktorandin: K. Böttcher
Kooperation: Dr. P. Laktionov, Prof. V. Vlassov, Institute of Bioorganic Chemistry, University of Novosibirsk, Russland

Kleine RNA-Moleküle als neue Inhibitoren enzymatischer Prozesse

Dieser Themenkomplex beschäftigt sich mit funktionellen oligomeren Ribonukleinsäuren (insbesondere Aptamere) und deren möglicher therapeutischer/ diagnostischer Anwendung. Neben einer medizinischen Applikation ist aber auch der Einsatz dieser Moleküle als sogenannte "molekulare Werkzeuge" von Interesse. So haben wir z. B. ein RNA Aptamer erfolgreich bei der Klärung mechanistischer Fragestellungen eingesetzt, indem wir bestimmte konformationelle Zustände des Enzyms Reverse Transkriptase induziert und nachhaltig stabilisiert haben. Es gibt derzeit eine Reihe vielversprechender neuer Therapieansätze, die auf funktionellen oligomeren Nukleinsäuren (*antisense* RNA, Ribozyme, Aptamere, *si(small interfering)*RNA) beruhen. Allen gemein ist jedoch das bis *dato* ungelöste Problem der Zellgängigkeit. In diesem Kontext arbeiten wir an der Entwicklung neuer Strategien zur Applikation von nicht-zellgängigen Substanzen wie Peptiden und Nukleinsäuren. Hierzu verfolgen wir gegenwärtig zwei Strategien: (1) Applikation von Nukleinsäuren mit nicht-viralen Vektoren (*carrier peptide* - siehe unten) und (2) endogene RNA-Expression mittels bestimmter DNA-Vektoren. Kürzlich konnten wir zeigen, daß ein anti-HIV-1 RT RNA Aptamer in der Lage ist die HIV-Replika-tion in Zellkultur zu blockieren (*proof of principle*).

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Restle, Dr. F. Pileur
Doktorandin: D. Grohmann

Kooperation: Dr. L. Chaloin, CNRS/Université Montpellier, France, Dr. G. Divita, CRBM-CNRS, Montpellier, NascaCell GmbH Tutzing
Förderung: EU

Peptiddelivery-Systeme für oligomere Nukleinsäure-Wirkstoffe

Die Mehrzahl der potentiellen Zielmoleküle funktioneller Nukleinsäuren (Aptamere, *antisense* RNA und siRNAs) ist schwer zugänglich, da intrazellulär lokalisiert. Der intrazelluläre Transport derartiger Substanzen ist demzufolge von zentraler Bedeutung für eine diagnostische/therapeutische Anwendung. Insbesondere im Fall von Oligonukleotid-Inhibitoren ist die therapeutische Wirksamkeit jedoch stark limitiert aufgrund der geringen intrinsischen Permeabilität der Zellmembran. Hierbei spielen Faktoren wie Hydrophobizität und Ladungsspezifität der biologischen Membranen in Kombination mit enzymatischen Barrieren der Zelloberfläche eine entscheidende Rolle. Eine *in vivo* Applikation derartiger, *in vitro* wirksamer Substanzen ist daher, bedingt durch die Hydrophilizität in Verbindung mit einem relativ großem Molekulargewicht und entsprechender elektrischer Ladung, oft sehr schwierig wenn nicht unmöglich. *Carrier peptide*, die als *shuttle* für einen kontrollierten intrazellulären Transport von funktionellen Oligonukleotiden fungieren, stellen ein neues und innovatives Konzept dar, um das Problem der geringen Bioverfügbarkeit dieser potentiellen Diagnostika/Therapeutika zu umgehen. Derartige Wirkstoffe werden derzeit, aufgrund der beschriebenen Limitierungen, praktisch kaum als mögliche Therapeutika in Betracht gezogen. Ein geeignetes *carrier peptide*-System sollte folgenden Kriterien genügen: (I) Es sollte biokompatibel und biologisch abbaubar sein, (II) keine intrinsische Toxizität und Antigenizität zeigen, (III) nicht im Körper akkumulieren, (IV) adäquate funktionelle Gruppen für eine chemische Fixierung aufweisen, (V) möglichst hohe Spezifität für die Zielzellen haben und (VI) die biologische Aktivität der zu transportierenden Substanz bis zum Erreichen des Zielmoleküls aufrechterhalten.

Bearbeiter: Prof. Dr. T. Restle
Doktoranden: S. Veldhoen, A. Trampe
Kooperation: Prof. Dr. A.G. Beck-Sickinger, Universität Leipzig, Dr. T. Billert, Jenabioscience, Jena, Prof. Dr. E. Giralt, Universität Barcelona, Spanien, Dr. C. Le Grimellec, CBS Inserm, Montpellier, Dr. F. Heitz, CRBM-CNRS, Montpellier, France, Prof. Dr. H.P. Merkle, ETH Zürich
Förderung: EU

Ursachen der variierenden Selektivität von DNA Polymerasen

Dieses Projekt beschäftigt sich mit der großen Gruppe (Y-Familie) der kürzlich entdeckten sogenannten "*Bypass*-Polymerasen". Diese DNA-Polymerasen sind unter anderem für diverse Reparaturprozesse (z. B. TT-Dimere nach UV-Bestrahlung, Entstehung von Hautkrebs) in der Zelle verantwortlich und daher sehr wichtig für die fehlerfreie Replikation des Genoms. Ein interessantes Merkmal

dieser Polymerasegruppe ist ihre hohe Ungenauigkeit beim Kopiervorgang. Eine der zentralen Fragestellungen in diesem Zusammenhang lautet: Was macht die Substratspezifität (*fidelity*) von DNA-Polymerasen aus ? Zur Klärung dieser Frage untersuchen wir die Effekte von chemisch modifizierten Nukleotidsubstraten auf bestimmte Konformationsänderungen der Enzyme während der Polymerasereaktion (unter anderem induced fit - Mechanismus der Nukleotidbindung). Vergleichende Analysen zwischen sogenannten genauen bzw. ungenauen Enzymen sollen weitere Aufschlüsse in diesem Kontext ergeben. Gegenwärtig untersuchen wir HIV RT, Klenow, Pfu- (Pyrococcus furiosus) und Dhb- (DinB *homolog*) Polymerase.

Bearbeiter:	Prof. Dr. T. Restle, Dr. P. Rothwell
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	F. Neuffer
Doktorandin:	J. Cramer
Kooperation:	Dr. A. Marx, Universität Bonn, Dr. J. Jäger, University of Leeds, England, Dr. G. Mirambeau, CNRS, Villejuif, Frankreich, Dr. J. Pata, Yale Universität, New Haven, USA, Prof. Dr. J. Schneider-Mergener, Humboldt-Universität zu Berlin, Prof. Dr. C. Seidel, Universität Düsseldorf

---

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Chaloin L, Lehmann MJ, Sczakiel G, Restle T (2002) Endogenous expression of a high-affinity pseudoknot RNA aptamer suppresses replication of HIV-1. Nucleic Acids Res 30: 4001-4008
02. Cramer J, Strerath M, Marx A, Restle T (2002) Exploring the Effects of Active Site Constraints on HIV-1 Reverse Transcriptase DNA Polymerase Fidelity. J Biol Chem 277: 43593–43598
03. Hormes R, Sczakiel G (2002) The size of hammerhead ribozymes is related to cleavage kinetics: the role of substrate length. Biochimie 84: 897-903
04. Jagath JR, Matassova NB, de Leeuw E, Warnecke JM, Lentzen G, Rodnina MV, Luirink J, Wintermeyer W (2001) Important role of the tetraloop region of 4.5S RNA in SRP binding to its receptor FtsY. RNA 7: 293-301
05. Kausch I, Lingnau A, Endl E, Sellmann K, Deinert I, Ratliff TL, Jocham D, Sczakiel G, Gerdes J, Bohle A (2003) Antisense treatment against Ki-67 mRNA inhibits proliferation and tumor growth in vitro and in vivo. Int J Cancer 105: 710-716
06. Kretschmer-Kazemi Far R, Nedbal W, Sczakiel G (2001) Concepts to automate the theoretical design of effective antisense oligonucleotides. Bioinformatics 17:1058-1061
07. Kretschmer-Kazemi Far R, Sczakiel G (2002) The role of target accessibility for antisense inhibition. Curr Opin Mol Ther 4: 149-153
08. Kretschmer-Kazemi Far R, Sczakiel G (2003) The activity of siRNA in mammalian cells is related to structural target accessibility: a comparison with antisense oligonucleotides. Nucleic Acids Res 31: 4417-4423

09. Lehmann M, Patzel V, Sczakiel G (2000) Theoretical design of antisense genes with statistically increased efficacy. Nucleic Acids Res 28: 2597-2604
10. Marcello M, Fischer R, Troster H, Trendelenburg MF, Sczakiel G (2002) Selecting karyophilic DNA cis elements in Xenopus laevis oocytes; a new approach. Int J Dev Biol 46: 309-316
11. Nedbal W, Tomakidi P, Lehmann MJ, Dorfer C, Kohl A, Sczakiel G (2002) Antisense-mediated inhibition of ICAM-1 expression: a therapeutic strategy against inflammation of human periodontal tissue. Antisense Nucleic Acid Drug Dev 12: 71-78
12. Patzel V, Sczakiel G (2000) In vitro selection supports the view of a kinetic control of antisense RNA-mediated inhibition of gene expression in mammalian cells. Nucleic Acids Res 28: 2462-2466
13. Pfeiffer T, Tekos A, Warnecke JM, Drainas D, Engelke DR, Seraphin B, Hartmann RK (2000) Effects of phosphorothioate modifications on precursor tRNA processing by eukaryotic RNase P enzymes. J Mol Biol 298: 559-565
14. Rothwell P, Berger S, Kensch O, Felekyan S, Antonik M, Wöhrl BM, Restle T, Goody RS, Seidel CAM (2003) Multiparameter single-molecule fluorescence spectroscopy reveals heterogeneity of HIV-1 reverse transcrip-tase: primer/template complexes. PNAS 100: 1655-1660
15. Scherr M, Rossi JJ, Sczakiel G, Patzel V (2000) RNA accessibility prediction: a theoretical approach is consistent with experimental studies in cell extracts. Nucleic Acids Res 28: 2455-2461
16. Sczakiel G (2000) Theoretical and experimental approaches to design effective antisense oligonucleotides. Frontiers in Biosciences 5: 194-201
17. Sczakiel G (2000) Towards a theoretical design of antisense oligonucleotides. In: Gewirtz AM (ed) Antisense molecular therapy. Blood Cells Mol Dis, pp 70-71
18. Strerath M, Cramer J, Restle T, Marx A (2002) Implications of Active Site Constraints on Varied DNA Polymerase Selectivity. JACS 124: 11230-11231.
19. Strunk E, Stemmann N, Hopert AC, Wünsche W, Frank K, Vollmer G (2000) Relative binding affinity does not predict biological response to xenoestrogens in rat endometrial adenocarcinoma cells. J Steroid Biochem Mol Biol 74: 73-81
20. Warnecke JM, Nitschke M, Moolenaar CE, Rietschel ET, Hartmann RK, Mamat U (2000) The 5'-proximal hairpin loop of lbi RNA is a key structural element in repression of D-galactan II biosynthesis in Klebsiella pneumoniae serotype O1. Mol Microbiol 36: 697-709
21. Warnecke JM, Sontheimer EJ, Piccirilli JA, Hartmann RK (2000) Active site constraints in the hydrolysis reaction catalyzed by bacterial RNase P: analysis of precursor tRNAs with a single 3'-S-phosphorothiolate internucleotide linkage. Nucleic Acids Res 28: 720-727
22. Willkomm DK, Gruegelsiepe H, Goudinakis O, Kretschmer-Kazemi Far R, Bald R, Erdmann VA, Hartmann RK (2003) Evaluation of bacterial RNase P RNA as a Drug Target. ChemBioChem 4: 1041-1048

3.10 Institut für Neuroendokrinologie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. rer. soc. Jan Born

Wissenschaftliche Mitarbeiter/Mitarbeiterinnen:

Benedict, Christian, Dipl.-Oec. Troph. (seit 15.04.2003, FUL)
Dimitrov, Stoian, Dipl.-Psych. (seit 01.08.2002, DFG)
Drosopoulos, Spyridon, Dipl.-Psych. (seit 15.11.2002, DFG)
Fischer, Stefan, Dipl.-Psych. (DFG)
Gais, Steffen, Dipl.-Psych. (DFG)
Hallschmid, Manfred, Dipl.-Psych. (seit 01.04.2002, DFG)
Krug, Rosemarie, Dr. Dipl.-Psych.
Marshall, Lisa, Dr. Dipl.-Biol. (FUL, DFG)
Mölle, Matthias, Dr. Dipl.-Ing.
Rasch, Björn, Dipl.-Psych. (seit 01.10.2003, VW-Projekt)
Wagner, Ulrich, Dipl.-Psych. (DFG)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Die Forschung des Instituts ist humanexperimentell und klinisch orientiert. Den Hauptschwerpunkt bildet das Thema 'Schlaf und Gedächtnisbildung'. Zu diesem Thema leitet das Institut gegenwärtig federführend eine Forschergruppe der DFG, an der insgesamt 7 weitere theoretische und klinische Einrichtungen der Universität Lübeck beteiligt sind. Der Zeitraum der Förderung dieses Projekts begann mit dem Jahr 2002. Zusätzlich bestehen im Rahmen dieses Schwerpunkts kooperative Forschungsprojekte mit mehreren in- und ausländischen Einrichtungen (u.a. mit dem Department Neuromodulation et Processus Mnésiques, CNRS UMR 7102, Paris, dem Center for Behavioral Neuroscience, Rutgers University und dem Department of Psychiatry, Harvard Medical School), die u.a. durch die Volkswagenstiftung gefördert werden.

Einen zweiten Schwerpunkt stellt die Erforschung der neuroendokrinen Regulation von Hunger und Sättigung bei Gesunden und Patienten mit Ess- bzw. Gewichtsregulationsstörungen dar. Kleinere Projekte beschäftigen sich u.a. mit der Regulation kognitiver Prozesse durch Hormone des Menstruationszyklus. Die Forschung des Instituts verbindet klinisch-neurophysiologische (u.a. EEG, fMRI), neuropsychologische (Verhaltenstests), endokrinologische (Hormon- und Zytokin-Assays) und neuropharmakologische Methoden. Das Institut ist außerdem an der präklinischen studentischen Ausbildung beteiligt.

Fortbildungsveranstaltungen

- Neurowissenschaftliches Kolloquium im Rahmen des MUL-Forschungsschwerpunktes "Cerebrale und neuroendokrine Kontrolle von Wahrnehmung und Bewegung"
- Endokrinologisches Seminar (zusammen mit den Kliniken für Innere Medizin I,

Gynäkologie und Pädiatrie) im Rahmen des MUL-Forschungsschwerpunktes "Endokrine Transmission"

Kongresse

- 7. Jahrestagung der Sektion Neuroendokrinologie der DGE, 17.-18. Oktober 2003 in Lübeck (Neuroendocrine regulation of eating and body weight; Neuroendocrinology of sleep; Gonadal steroids and the brain; Pituitary).

Lehre

Summerschool der DGPs– 'Psychoneuroendokrinologie', 24.-27. März 2003, Düsseldorf; Organisator: Prof. Kirschbaum

Herausgebertätigkeit

J. Born wurde in das Editorial Board folgender Zeitschriften berufen: • Journal of Sleep Research • Zeitschrift für Neuropsychologie • Noise & Health

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

- Ernst und Berta Scharrer Preis der DGE 2003 für M. Hallschmid, B. Schultes: "Direct current electrical potential shift reflects immediate signalling of systemic insulin to the human brain"

- Ernst und Berta Scharrer Preis der DGE 2002 für S. Fischer: "Melatonin acutely improves the neuroendocrine architecture of sleep in blinds"

- Nachwuchsforscherpreis FG Biologische Psychologie 2002 für M. Hallschmid: "Neuropeptide Y attenuates cortical DC-potential signs of satiety in man"

- J. Born wurde als Sprecher der FG Biologische Psychologie und Neuropsychologie der DGPs bestätigt.

Forschungsschwerpunkte

Gedächtnisbildung im Schlaf: Konsolidierung psychologischer, metabolischer und immunologischer Setpoints (DFG-Forschergruppe)

Diese Forschergruppe untersucht Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung im Schlaf, wobei Gedächtnis hier nicht nur als psychologisches Gedächtnis – also deklaratives und prozedurales Gedächtnis aufgefasst wird, sondern auch als "metabolisches" und "immunologisches" Gedächtnis – als Setpoint-Setzung für immunologische und metabolische Funktionen. Die Forschergruppe wurde zwischenzeitlich positiv begutachtet, bewilligt und ab 4/02 gefördert.

Beteiligte Institute und Kliniken: Abteilung für Neuroradiologie (Prof. Petersen), Insitut für Anatomie (Prof. Westermann), Institut für Mathematik (Prof. Fischer), Klinik für Neurologie (Prof. Kömpf), Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie (Prof. Hohagen), Medizinische Klinik I (Prof. Fehm)

Inhalt und Ziele der Forschergruppe

Schlaf dient - über seine allgemeine Erholungsfunktion hinausgehend - insbesondere dazu, das Gedächtnis zu konsolidieren. Dieses ist die Rahmenhypothese dieser Forschergruppe. Die Definition von "Gedächtnis" bezieht sich dabei auf eine fundamentale Funktion geregelter biologischer Systeme, innerhalb derer sich Gedächtnis in der Stabilisierung von Sollwerten (Setpoints) abbildet. In der Wachphase, in der Prozesse des Lernens und des Abrufs von Gedächtnisinhalten vorherrschen, sind Setpoints (angeborene sowie erlernte) im Rahmen der Interaktion des Organismus mit seiner Umwelt destabilisierenden Einflüssen ausgesetzt (Stress). Der Schlaf repräsentiert vor diesem Hintergrund eine Phase, in der unter stressfreien Bedingungen eine Konsolidierung von Gedächtnis, d.h. die Stabilisierung von Setpoints, und damit eine überdauernde, 'strategische' Adaptation des Organismus an Stressoren ermöglicht wird.

Es werden im Rahmen der Forschergruppe Schlaf-assoziierte Mechanismen der Gedächtnisbildung auf drei Ebenen untersucht: (1) auf der Ebene psychologischer Gedächtnisbildung unter Berücksichtigung neurophysiologischer und neuroendokriner Mechanismen, (2) auf der Ebene metabolischer Setpoints und (3) auf der Ebene immunologischer Gedächtnisbildung. Gedächtnisbildung im Schlaf wird dabei auf allen drei Analyseebenen in Bezug auf ausgewählte pathophysiologische Zustände (Insomnie, Hemineglect, Schlaf-Apnoe, Metabolisches Syndrom, Bluthochdruck, Infektionen) untersucht. Vermutet wird, dass auf allen drei Ebenen die Gedächtnisbildung nach gemeinsamen Prinzipien verläuft.

Erwartet wird, dass durch die Analyse der Schlaf-assoziierten Gedächtnisbildung auf den verschiedenen Ebenen zugrundeliegende, gemeinsame Prinzipien dieser Prozesse, aber gleichzeitig auch für die jeweilige Ebene spezifische Prozesse der Gedächtnisbildung im Schlaf erkennbar werden. Das dem Antrag zugrundeliegende Konzept beruht auf der Annahme, dass Schlaf durch die Generierung eines spezifischen 'Konsolidierungsmodus' die Bildung von Langzeitgedächtnis auf allen drei der hier interessierenden Analyseebenen verbessert. Dieser Konsolidierungsmodus ist (i) mit der im 'Wachmodus' bestehenden Regulation von Antworten auf akute Belastungen und Stress inkompatibel und beruht (ii) auf der Verarbeitung internal generierter, 'tonischer' Signale, die (iii) eine Art 'Reaktivierungsprozess' in Setpoint-regulierenden Netzwerken stimulieren. (iv) Der Konsolidierungsmodus wird auf den 3 Analyseebenen durch einen parallelen Einfluss Schlaf-spezifischer Veränderungen von Neurotransmitter- und neuroendokrinen Signalen vermittelt.

Bearbeiter: Dipl.-Oec. Troph. C. Benedict, Dipl.-Psych. S. Dimitrov, Dipl.-Psych. S. Drosopoulos, Dipl.-Psych. S. Fischer, Dipl.-Psych. S. Gais, Dipl.-Psych. M. Hallschmid, Dr. Dipl.-Psych. R. Krug, Dr. Dipl.-Biol. L. Marshall , Dr. Dipl.-Ing. M. Mölle, Dipl.-Psych. B.

	Rasch, Dipl.-Psych. U. Wagner
Nichtwiss. Mitarbeiter:	A. Otterbein, H. Ruf, I. von Lützau, C. Otten
Doktoranden:	M. Baran, Z. Bataghva, N. Bandorf, T. Basedow, W. Becker, B. Behn, N. Bender, M. Borrmann, J. Bredthauer, P. Bremer, K. Chara, S. Dade, M. Degirmenci, A.L. Elsner, K. Haase, M. Hansmann, A. Hattke, L. Hecking, B. Heindl, K. Helms, C. Hölscher, K. Laske, S. Meinert, T. Nelskamp, S. Özcan, J. Poßin, S. Sabban, B. Scharf, S. Schmid, D. Schnabel, S.V. Schuknecht, M. Schuler, J. Schulte-Hengesbach, M. Sherif, J. Tsen, T.T. Nguhen, G. Visser, F. Weidmann, M. Weiskirch, C. Wulf, D. Zamel, C. Zabukovec, E. Zils, E.Reiprich
Kooperation:	Institut für Anatomie (Prof. Westermann), Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin (Prof. Kirchner), Institut für Mathematik (Prof. Fischer), Klinik für Neurologie (Prof. Kömpf), Klinik für Psychiatrie (Prof. Hohagen), Medizinische Klinik I (Prof. Fehm), Abteilung Neuroradiologie (Prof. Petersen), Forschungszentrum Borstel, und mit Wissenschaftlern der Universitäten Kiel, Marburg, Freiburg, Ulm, Berlin, Osnabrück und Paris.
Förderung:	DFG (For 457, Forschergruppe + Einzelprojekte), VW-Stiftung (NORA), FUL - Projekte

Einzelprojekte

Gedächtnisbildung im Schlaf: Konsolidierung psychologischer, metabolischer und immunologischer Setpoints

Diese Forschergruppe setzt sich aus 11 Unterprojekten zusammen, von denen die unten gelisteten unter substantieller Beteiligung des Instituts für Neuroendokrinologie bearbeitet werden.

Psychologische Determinanten schlafassoziierter Gedächtnisbildung: Emotionen, implizites und explizites Lernen

Ziel des Projekts ist die Erforschung der schlafassoziierten Gedächtnisbildung nach implizitem Lernen, und zwar im Hinblick auf Konsolidierung des Gelernten, auf explizites Bewusstwerden des Gelernten und im Hinblick auf emotionale Prozesse. Arbeitshypothese ist aufgrund bisheriger Ergebnisse, dass der REM-Schlaf das implizite und der Tiefschlaf das explizite Gedächtnis fördert.

Dies soll in verschiedenen, großenteils für die Schlafforschung neuen Paradigmen überprüft werden, in denen implizites und explizites Lernen in unterschiedlicher Weise miteinander verknüpft sind: Motorisches Lernen, emotionale Bewertung, Erkennen expliziter Regeln, Sensitivierung von Wahrnehmung. Die Aufgaben werden jeweils vor der kritischen Schlafperiode bearbeitet und danach erneut getestet. Diese kritische Periode ist für verschiedene Gruppen von Probanden entweder die zweite Nachthälfte, in der REM-Schlaf dominiert, oder die erste Nachthälfte, in der Tiefschlaf dominiert; Kontrollgruppen bleiben über die

kritischen Perioden wach.

Wenn sich stabile Effekte im Sinne der Arbeitshypothese zeigen, sollen in der nächsten Antragsperiode die Mechanismen dieser durch die Schlafphasen differentiell bewirkten Konsolidierungsprozesse durch bildgebende Verfahren der Gehirnaktivität vor und nach dem Schlaf (funktionelle Magnetresonanztomographie, ereignisbezogene EEG-Potentiale) weiter aufgeklärt werden.

Konsolidierung von Gedächtnis im Schlaf: Neuropharmakologische und neuroendokrine Bedingungen

Gedächtnisbildung im Schlaf findet abhängig vom Gedächtnistyp (deklarativ/ prozedural) im Rahmen eines mehrstufigen Prozesses sowohl im Delta- als auch im REM-Schlaf statt. Der Konsolidierungsprozess basiert dabei vermutlich auf der Reaktivierung von neuronalen Netzwerken, die gelerntes Material enkodieren, und wird wesentlich durch Schlaf-assoziierte Veränderungen der Neurotransmitter- und neuroendokrinen Aktivität reguliert. (1) Aufbauend auf Voruntersuchungen werden im Humanversuch zunächst die folgenden Hypothesen geprüft: (a) Deklaratives Langzeitgedächtnis profitiert primär vom Deltaschlafreichen frühen Schlaf, unabhängig vom Auftreten von REM-Schlaf. (b) Prozedurales Langzeitgedächtnis profitiert umgekehrt primär vom REM-Schlaf-reichen Schlaf, allerdings nur, nachdem ein bestimmtes Quantum an Deltaschlaf aufgetreten ist. (2) Der zentrale Teil des Projekts bezieht sich auf die neurochemischen Bedingungen der Konsolidierungs- bzw. Reaktivierungsprozesse im Schlaf. (a) Es wird vermutet, dass Reaktivierungsprozesse im Deltaschlaf an die niedrige cholinerge Aktivität in diesem Schlafstadium, und solche im REM-Schlaf an die niedrige noradrenerge Aktivität gebunden sind. Die Schlaf-assoziierte Gabe von cholinergen (Physostigmin) bzw. noradrenergen Agonisten (Reboxetin) sollte daher entsprechende Gedächtniskonsolidierungsprozesse stören. (b) Durch die Schlaf-assoziierte Gabe von glutamatergen NMDA- und AMPA-Rezeptorantagonisten (Ketamin, Caroverin) sowie durch Gabe von 'neurotrophen' Faktoren soll geprüft werden, inwiefern Prozesse der (Re-) Induktion und Aufrechterhaltung synaptischer Langzeitpotenzierung im Schlaf-assoziierten Konsolidierungsprozess eine Rolle spielen. (c) In Bezug auf die neuroendokrine Regulation im Schlaf wird die Beteiligung zentralnervöser Mineralocorticoid- und Glucocorticoidrezeptoren und von Hormonen des somatotropen Systems an der Schlaf-assoziierten Gedächtnisbildung analysiert.

Neokortikale Verarbeitungsmodi als Abbild von Gedächtnisprozessen im Schlaf

Das erste Projektziel ist, funktionale Modi neokortikaler Verarbeitung im Schlaf und ihre neurophysiologischen Mechanismen zu differenzieren. Dazu werden die zeit-räumlichen Muster von vier Aspekten der elektrischen Aktivität des Neokortex verglichen: (1) kortikale Gleichspannungs-(DC) Potentialverschiebungen, (2) die Leistung in den traditionellen Frequenzbändern sowie die dimensionale Komplexität des EEGs und (3) Ereignis-korrelierte Potentialreaktionen (EKP). (4) Weiterführende Studien zielen auf die Differenzierung von Schlafprozessen mittels fMRI

ab. Die im fMRI beobachteten Aktivierungsmuster sollen mit den Mustern elektrischer Aktivität in Beziehung gesetzt werden.

Das zweite Projektziel ist, eine lernspezifische Reaktivierung umschriebener kortikaler Areale im Schlaf in der EEG-Aktivität und im fMRI nachzuweisen. Dazu sollen für Phasen deklarativen und prozeduralen Lernens spezifische EEG- bzw. fMRI Aktivierungsmuster bestimmt werden. Anschließend wird untersucht, ob und wenn ja, wann im nächtlichen Schlaf eine Reaktivierung dieser Muster nachzuweisen ist. Die Arbeiten sollen Grundlagen für das Verständnis der Mechanismen neokortikaler Verarbeitung und Gedächtnisbildung im Schlaf und ihrer Störungen schaffen.

Wach-Sakkaden und Schlaf-REMs als Indikatoren visuomotorischer Gedächtniskonsolidierung im Schlaf: Einflüsse von Sakkaden-Typ, Memorisierungszeit und Läsionen kortikaler Sakkadenzentren

Sakkadische Blickzielbewegungen im Wachzustand und die Sakkaden-ähnlichen "rapid eye movements" (REMs) im Schlaf sollen in diesem Projekt untersucht werden als Indikatoren visuell-räumlicher und visuomotorischer Gedächtnisbildung sowie deren Konsolidierung im Schlaf. Wach-Sakkaden und REMs stehen funktionell in einer engen Wechselbeziehung: Die mehrstündige repetitive Sakkaden-Ausführung in eine bestimmte Richtung unterdrückt in der nachfolgenden Schlafphase die Häufigkeit von REMs in dieselbe Richtung. Zudem sind bei Patienten mit Läsionen der Sakkadenzentren im rechten Frontal- oder Parietallappen nicht nur linksgerichtete Wach-Sakkaden, sondern auch REMs beeinträchtigt. Somit könnten Wach-Sakkaden und REMs durch dieselben Kortexareale und Gedächtnisprozesse gesteuert werden. Zur Prüfung dieser Hypothese soll im ersten Teil des Projektes bei Normalprobanden der Effekt des richtungsselektiven Sakkaden-Trainings auf REMs und Wach-Sakkaden sowie dessen Konsolidierung durch Schlaf untersucht werden. Es ist zu klären, ob der Trainingseffekt neben den unter Kontrolle des Parietallappens stehenden visuell geführten Reflexsakkaden auch Willkürsakkaden betrifft. Dies sind die vorwiegend vom Frontallappen gesteuerten, in Gegenrichtung eines Blickziels ausgeführten "Antisakkaden" und Sakkaden zu erinnerten Blickzielen, bei denen in Abhängigkeit von der Memorisierungszeit (Intervall zwischen Blickzielpräsentation und Sakkade) das räumliche Arbeitsgedächtnis oder das deklarative Gedächtnis aktiviert wird. In einem zweiten Teil des Projekts soll bei Schlaganfallpatienten der Einfluß von umschriebenen Läsionen der kortikalen Sakkadenzentren auf die Sakkaden- bezogene Gedächtnisbildung untersucht werden, mit der Frage, ob sich das Defizit von Sakkaden und REMs in das zur Läsion kontralaterale Blickfeld durch Sakkaden-Training und nachfolgenden Schlaf therapeutisch beeinflussen lässt. In einem dritten Teil soll die oben postulierte Gemeinsamkeit von Wach-Sakkaden und REMs bezüglich ihrer physiologischen Parameter durch erstmalige Vergleichsmessungen mit dem hochauflösenden Magnetspulensystem bei Gesunden und Narkolepsie-Patienten überprüft werden.

"Reset" und Konsolidierung des Glukose-Setpoints im Schlaf bei Gesunden und Diabetikern: Eine mathematische Modellbildung anhand experimenteller Daten

Die Blutglukose-BG-Konzentration verändert sich unter physiologischen und pathophysiologischen Bedingungen: während des Schlaf-Wach-Zyklus, des Fastens, nach rekurrierenden Hypoglykämien und bei Adipositas. Es ist unklar, ob den BG-Veränderungen unter diesen Bedingungen eine Glukose-Setpoint Modulation zu Grunde liegt.

Im theoretischen Teil des hier vorgestellten Projektes soll ein mathematisches Modell formuliert werden, das sogenannte "Fishbone-Model" (siehe Abbildung). Glukose ist das wichtigste Energiesubstrat für das Gehirn. Die Glukoseaufnahme ins Gehirn erfolgt insulinunabhängig, die in Muskel- und Fettgewebe insulinabhängig. Das Grundprinzip in dem beschriebenen Modell ist, dass insulinunabhängige Glukosetransporter und insulinabhängige Glukosetransporter den relativen Anteil an Glukose regeln, welcher vom Gehirn aufgenommen werden kann. Die Glukosekonzentration wird an diversen Stellen im Körper gemessen. Entsprechend sind im "Fishbone-Model" diese fünf "formalen" Glukose-Sensoren in Reihe dargestellt. Die Stimulation von jedem dieser fünf Glukose-Sensoren führt zu einer vermehrten Glukoseaufnahme ins Gehirn: durch eine endogene Glukose-Allokation oder durch exogene Glukosezufuhr. Das wesentliche Feedback-Signal ist die Glukosekonzentration; weitere Feedback-Signale sind die Hormone Leptin, Insulin und Cortisol. Die hormonellen Feedback-Signale Leptin, Insulin und Cortisol haben hierbei Bedeutung für eine BG-Setpoint Integration.

Während des Schlafes kommt es zu einer BG-Erhöhung mit verminderter Insulin-Sekretion und -Wirkung, und damit wird die Glukoseaufnahme in periphere Gewebe vermindert. Wie die Schlaf-assoziierte BG-Erhöhung entsteht, ist bislang unklar. Wir vermuten, dass eine Modulation des Setpoints primär am hypothalamischen Glukose-Sensor erfolgt. Eigene Vorarbeiten zeigen, dass Insulin längerfristig erhöhend und Cortisol erniedrigend den BG Setpoint beeinflussen können.

Im experimentellen Teil des hier vorgestellten Projektes soll mit Hilfe des Modells der BG-Setpoint und dessen Änderung in Abhängigkeit vom Schlaf-wach-Zyklus unter verschiedenen Bedingungen analysiert werden. Eine BG-Setpoint-Erniedrigung tritt wahrscheinlich nach rekurrenten Hypoglykämien auf, d.h. rekurrente Hypoglykämien führen zu einer Schwächung der neuroendokrinen Gegenregulation und Symptomwahrnehmung während nachfolgender Hypoglykämien, im Sinne eines metabolischen Habituationsprozesses. Der hypoglykämie-induzierte Cortisolanstieg während vorausgehender Hypoglykämien scheint ein wesentlicher pathophysiologischer Faktor in der Entstehung dieser Hypoglykämie-Abwehrstörung zu sein, die von eminenter klinischer Relevanz für den Typ 1 Diabetes ist. Eigene Vorarbeiten zeigten, dass die Hypophysen-Nebennieren- (HPA)-Achse während der ersten beiden Schlafzyklen gehemmt ist. Dementsprechend bleibt der hypoglykämie-induzierte Cortisolanstieg während des frühen Schlafs aus. In dem Projekt wird untersucht, inwieweit eine Hypoglykämie während des frühen Schlafes, im Vergleich zu gleichartigen Hypoglykämien bei Wachheit oder im späten Schlaf mit assoziierten

Cortisolanstiegen die Hypoglykämie-Abwehr am darauffolgenden Tag beeinträchtigt. Erwartet wird, dass nach einer Hypoglykämie im frühen Schlaf mit fehlendem Cortisolanstieg die Hypoglykämie-Abwehr nicht habituiert.

Darauf aufbauend sollen Wirkungen verschiedener pharmakologischer Modifikationen des BG-Setpoints untersucht werden, mit dem Ziel, der Entwicklung einer Hypoglykämie-Abwehrstörung Habituation durch eine Verstärkung der Insulinwirkung bzw. durch eine Abschwächung der Cortisolwirkung entgegenzuwirken. Als pharmakologische Intervention werden die Einflüsse von cholinergen Substanzen wie Physiostigmin und GABA-ergen Substanzen auf den BG-Setpoint untersucht. Erwartet wird, dass diese Interventionen bei gleichzeitiger Erhöhung des BG-Setpoints einen protektiven Effekt auf die Hypoglykämie-Abwehr ausüben.

Ziel des Projektes ist es ein Modell des Glukose-Metabolismus mathematisch zu formulieren. Daten aus den o.g. unterschiedlichen experimentellen Bedingungen werden den Modell-Variablen zugeordnet. Mit dem Modell lassen sich Setpoints explizit beschreiben. Die Hypothese dieser Arbeit soll mittels Modell-Bildung auf der Basis eigener Daten getestet werden. Therapie-Interventionen sind langfristig besonders aussichtsreich, wenn sie am Setpoint des Closed-Loop-Systems ansetzen.

Setpointsetzung im Schlaf: Die Beeinflussung des Körpergewichts durch zentralnervös wirksame Hormone

Das Körpergewicht wird nach einem bestimmten Setpoint reguliert. Offensichtlich wird eine Verschiebung des Setpoints nach oben und damit eine Zunahme des Körpergewichts vom Organismus eher toleriert, als eine Verschiebung des Setpoints nach unten. Einer Abnahme des Körpergewichts arbeitet der Organismus mit einer Vielzahl von Mechanismen entgegen. Die heutige Vorstellung der Gewichtsregulation basiert auf dem Gleichgewicht antagonistisch wirkender Hormone, die die Nahrungszufuhr und den Grundumsatz über einen Angriffspunkt im Hypothalamus regulieren. Als zentralnervös anabol wirkende Hormone gelten Neuropeptide Y, Agouti-related Peptide, Melanin-concentrating Hormone und Cortisol. Katabole Wirkungen im Hypothalamus zeigen Hormone wie Leptin, Insulin, alpha-MSH und CRH.

In vorangegangenen Untersuchungen konnten wir zeigen, dass Hormone wie Insulin oder alpha-MSH nach intranasaler Gabe direkt unter Umgehung des Blutkreislaufs ins Gehirn gelangen und zentralnervöse Effekte zeigen. Die intranasale Gabe von alpha-MSH führte dabei bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Abnahme des Körpergewichts und der Körperfettmasse.

Aufbauend auch diesen Vorarbeiten soll nun in dem geplanten Projekt die Bedeutung des Schlaf für die Setpointsetzung des Körpergewichts durch diese Neuropeptide und damit für die dauerhafte Veränderung des Körpergewichts näher spezifiziert werden. Es spricht einiges dafür, dass der Setpoint des Körpergewichts während des Schlafs an die Bedürfnisse des Tages angepasst und konsolidiert wird. Nur während des Schlafs erhält das Gehirn über humoral afferente Signale wie Insulin und Leptin zuverlässig Informationen über den Fettgehalt des Körpers, da während des Schlafs Schwankungen durch exogene

Faktoren weitgehend eliminiert sind. Wir und andere Untersucher konnten zeigen, dass die hypothalamisch regulierte Aktivierung der Hypophysen-Nebennierenrindenachse oder des sympathoadrenalen Systems während des Schlafs gehemmt ist. So führt selbst ein starker Stimulus wie eine Hypoglykämie während des Schlafs zu keiner Aktivierung dieser Systeme. Dies könnte dafür sprechen, dass ein Ruhen der hypothalamischen Aktivität eine notwendige Voraussetzung darstellt, um den Setpoint des Körpergewichts zu konsolidieren. Andererseits wäre gut vorstellbar, dass sich in dieser Phase der Setpoint durch exogene Hormongabe beeinflussen lässt, da dadurch dem Gehirn durch die manipulierten neuropeptidergen Feed-backsignale ein verändertes Körpergewicht vorgespiegelt wird.

Ein enger Zusammenhang der gewichtsregulierenden Hormone mit dem Schlaf zeigt sich auch in der Beobachtung, dass im Tierversuch die intracerebroventrikuläre Gabe der anorexigen Hormone alpha-MSH und CRH den Anteil der Wachphasen während des Schlafs erhöhen und den des NonREM Schlafs reduzieren. Das orexigene Neuropeptid Y reduziert dagegen den Wachanteil und die Einschlaflatenz und erhöht die Menge an Tiefschlaf. Die Bedeutung dieser Zusammenhänge bei Schlafstörungen, Adipositas oder Fastensituationen ist noch nicht geklärt.

Zusammenhänge von Neuropeptiden und Setpointsetzung des Körpergewichts und Schlafgeschehen sollen beispielhaft durch folgende Versuchsanordnung geklärt werden: Bei übergewichtigen Probanden, die sich einer Reduktionsdiät unterziehen wollen, wird in verschiedenen Gruppen die Wirkung der intranasalen Gabe von Insulin, alpha-MSH, CRH und Placebo untersucht. Dabei wird in Untergruppen jeweils die Gabe dieser Substanzen nach dem Nachtschlaf mit der Applikation vor dem Schlaf verglichen. Die Versuche umfassen eine Behandlungsphase von 4 Wochen zur Gewichtsreduktion und von 6 Wochen zur Gewichtserhaltung. Nach Behandlungsende folgt eine Nachbeobachtungsphase bis 6 Monate nach Behandlung. Erwartet wird, dass die Gabe dieser Hormone vor dem Einschlafen zu einer Verschiebung des Setpoints führt, die es den Probanden erlaubt, das erreichte Gewicht zu halten. Dagegen wird nach morgendlicher Neuropeptid- und Placebogabe das Ausgangsgewicht rasch wieder erreicht. Gleichzeitig werden Veränderungen im Nachtschlaf anhand des Schlaf-EEGs erfasst.

Intranasale Neuropeptide zur Behandlung des gestörten Schlafs im Alter

Schlaf besteht aus aufeinander abgestimmten Mustern zentralnervöser und endokriner Aktivität. Der gestörte Schlaf bei alten Menschen zeichnet sich insbesondere durch eine gleichzeitige Reduktion von Deltaschlaf, eine Enthemmung der Aktivität des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HHN)–Systems und eine verminderte Freisetzung von Wachstumshormon in den frühen, ersten Stunden des Schlafs aus. Das Projekt konzentriert sich auf die Untersuchung von Neuropeptiden (Vasopressin, GHRH, PreproTRH(158-183)), von denen vermutet wird, dass sie zentralnervös wirkend die Aktivität des HHN-Systems hemmen. Es wird untersucht, ob diese Neuropeptide nach akuter und subchronischer Gabe die neuroendokrine Schlafarchitektur bei alten Menschen in der Weise verändern,

dass es im frühen Schlaf gleichzeitig zu einer verstärkten Hemmung des HHN-Systems und zu vermehrtem Deltaschlaf sowie langfristig zu entsprechenden metabolischen Veränderungen (Erniedrigung von Insulinresistenz und Übergewicht) kommt. Um direkte zentralnervöse Effekte dieser Neuropeptide hervorzurufen, werden sie intranasal appliziert.

Auswirkungen von Hypoxie und Hypoglykämie auf den Glukosemetabolismus von Patienten mit Schlafapnoesyndrom und gesunden Probanden

Patienten mit Metabolischem Syndrom weisen häufig ein Schlafapnoesyndrom (SAS) auf, welches mit erhöhten Nüchternglukosewerten und Plasmainsulinkonzentrationen verbunden ist. Eine Assoziation zwischen gestörtem Glukosemetabolismus und SAS wurde bisher zwar beschrieben, ein kausaler Zusammenhang aber nicht untersucht. Das beantragte Projekt basiert auf der Grundhypothese, dass chronisch rezidivierende Hypoxien entsprechend wiederholter Hypoglykämien zu einer Erhöhung des zerebralen Glukose-Setpoints führen, die entsprechende metabolische Veränderungen zur Folge hat. Daher sollen Schlafapnoepatienten im Hinblick auf veränderte Parameter des Glukosemetabolismus vor und nach verbesserter Oxygenierung durch eine dreimonatige Therapie mit Continous Positive Airway Pressure (CPAP) untersucht werden. Um zu zeigen, dass diese potentiellen Effekte auf der Beseitigung der Hypoxien und nicht auf einer allgemein verbesserten Schlafqualität basieren, sollen zusätzlich bei gesunden Probanden die Auswirkungen akuter Hypoxie bei Wachheit und im Schlaf auf den Glukosemetabolismus evaluiert werden.

Schlaf-gesteuerte Formation spezifischer Immunität

»Schlaf Dich gesund« impliziert eine immunsupportive Funktion des Schlafes, die aufgrund der einzigartigen endokrinen Konstellation im nächtlichen Schlaf mit niedrigen Plasmaspiegeln überwiegend immunsuppressiver (Cortisol, Katecholamine) und hohen Spiegeln überwiegend immunstimulierender Hormone (Wachstumshormon (GH), Prolaktin, Melatonin) naheliegend ist. Im Tierversuch führte Schlafentzug zu einer Abschwächung der Viruselimination und Antikörperbildung. Vorarbeiten an gesunden Probanden zeigten, dass Schlaf insbesondere das spezifische Immunsystem aktiviert. Im Vergleich zu einer durchwachten Nacht führte regulärer Nachtschlaf zu einer Stimulation der Produktion von Interleukin-2 (IL-2) und zu Hinweisen auf eine verstärkte Akkumulation von Lymphozyten im extravasalen lymphatischen Gewebe. Die funktionale und klinische Relevanz dieser Befunde wurde durch eine weiterführende Studie untermauert, in der Probanden in der Nacht nach einer Impfung gegen Hepatitis-A entweder regulär schliefen oder wach blieben. Bei regulärem Nachtschlaf nach Impfung war der 28 Tage später evaluierte Impferfolg (Antikörpertiter) doppelt so hoch wie bei Schlafentzug nach Impfung. Diese Befunde sind erste Belege für die Hypothese, dass Schlaf speziell die immunologische Gedächtnisbildung fördert.

In dem beantragten Projekt soll (i) aufbauend auf dem Paradigma des Impfexperiments geklärt werden, ob sich eine ähnliche, supportive Wirkung des

Schlafes (vs. Wachheit) auf die Immunantwort, wie sie sich im Rahmen der Hepatitis-A-Impfung gezeigt hatte, auch für eine Lebendimpfung (Gelbfieber) nachweisen lässt. Dabei soll das Ausmaß der Immunaktivierung durch die Gelbfieberimpfung Aufschluss über mögliche zelluläre oder humorale Mediatoren der Schlaf-assoziierten Unterstützung immunologischer Prozesse geben. (ii) Bei alten Menschen, die typischerweise chronisch schlechten Schlaf, hohe Cortisolnadirkonzentrationen und verminderte GH-, Prolaktin- und Melatoninanstiege im Schlaf zeigen, soll der Impferfolg einer Influenzaimpfung mit der Schlafarchitektur während der Nächte vor und nach Impfung korreliert werden. Es wird vermutet, dass vor allem geringer Deltaschlaf, hohe Cortisol- und niedrige GH-Konzentrationen im frühen Nachtschlaf Prädiktoren für schlechten Impferfolg darstellen. (iii) Für den akuten Effekt des Schlafs auf die Entwicklung der spezifischen Immunantwort scheint die Balance der T-Helfer-Zytokine von entscheidender Bedeutung zu sein. Mehrere Experimente deuten auf ein Überwiegen der Th1- (IL-2, IFN-γ) über Th2-Zytokine (IL-4, IL-10) während des nächtlichen Schlafes hin. Es soll daher parallel die Th1/Th2-Balance unter Schlaf- und Schlafentzugsbedingungen auch unter unstimulierten Bedingungen untersucht werden.

In einer zweiten Phase des Projektes sollen vor allem endokrine Vermittlungsmechanismen untersucht werden. Es soll geklärt werden, (iv) ob durch Schlaf-assoziierte Gaben von GH, Prolaktin oder Melatonin der Erfolg einer Influenzaimpfung bei jungen und alten Menschen verbessert werden kann, und (v) ob Gaben geringer Mengen von Cortisol bzw. Somatostatin während des frühen Schlafs die Th1/Th2-Balance zuungunsten von Th1-Zytokinen verschlechtert. (vi) Schließlich soll bei gesunden Probanden durch die selektive Deprivation von Delta- bzw. REM-Schlaf geklärt werden, ob eine dieser Schlafstadien von besonderer Bedeutung für spezifische Immunfunktionen ist.

Regulation des Schlafs durch Zytokine

Zytokine sind Mediatoren neuro-immunologischer Interaktionen und bedingen möglicherweise Müdigkeit und vermehrten Schlaf im Rahmen von Infektionen. Tierversuche zeigten, dass Gabe von Zytokinen der frühen, unspezifischen Immunabwehr (TNF-α, IL-1, IFN-α) Schlaf, insbesondere Tiefschlaf induziert. Beim Menschen sind die Wirkungen von Zytokinen auf den Schlaf weniger erforscht. Entgegen den tierexperimentellen Beobachtungen führten bei gesunden Probanden sowohl Gaben von IL-6 und IFN-α als auch die Induktion von TNF-α durch ein Endotoxin zu einer akuten Verflachung des Schlafes mit verringerten Anteilen an Delta- und REM-Schlaf. Auf der anderen Seite förderte Schlaf seinerseits selektiv die Produktion T-Zell-abhängiger Zytokine der spezifischen Immunabwehr, wie IL-2 und IFN-γ. Vor diesem Hintergrund soll in diesem Projekt geklärt werden, ob T-Zell-abhängige Zytokine der spezifischen Immunabwehr beim Menschen unter physiologischen Bedingungen den Schlaf fördern. Besonderes Interesse gilt der Balance zwischen Th1- und Th2-Zytokinen, die im Schlaf zugunsten von Th1-Zytokinen verschoben ist. Es werden folgende Ziele verfolgt:

(1) Die Rolle der Balance zwischen Th1- und Th2-Zytokinaktivität für den Schlaf soll durch einen direkten Vergleich der Wirkung von IFN-γ (Th1-Zytokin) und IL-4 bzw. IL-10 (Th2-Zytokine) evaluiert werden. Vermutet wird ein somno-

gener Effekt von IFN-γ, während IL-4 entgegengesetzte Wirkungen hervorrufen könnte. Zusätzlich sollen Wirkungen von IL-2-Gaben auf den Schlaf getestet werden. Da die Verwendung sehr niedriger, subcutaner Dosierungen in Vorarbeiten keine gesicherten Schlüsse bezüglich zentralnervöser Wirkungen dieses Zytokins zuließ, soll in der geplanten Studie die zentralnervöse Wirkung auf den Schlaf durch die intranasale Gabe des Zytokins sichergestellt werden.

(2) Es sollen weiterhin Wirkungen neurotropher Faktoren (wie NGF, BDNF, IGF-1) auf den Schlaf untersucht werden. Diese Faktoren werden in Rahmen der spezifischen Immunantwort freigesetzt und üben einen fördernden Einfluss auf die Differenzierung von Lymphozyten und das Überleben von B-Memory-Zellen aus. Auf der anderen Seite fördern sie Prozesse der synaptischen Plastizität. Parallel zu den Wirkungen auf den Schlaf werden daher Wirkungen der neurotrophen Faktoren auf die Konsolidierung psychologischer Gedächtnisinhalte untersucht.

(3) Im Vergleich zu den vermuteten Schlaf-induzierenden Effekten bestimmter T-Zell-Zytokine soll der in Vorarbeiten gezeigte Schlaf-unterdrückende Effekt von proinflammatorischen Zytokinen der frühen unspezifischen Immunantwort präzisiert werden. Vermutet wird, dass IL-6 akut die Ausprägung von Deltaschlaf unterdrückt, zeitlich verzögert aber über die Stimulation sekundärer, wahrscheinlich T- zellulärer Zytokine Schlaf fördert. Es soll daher die Wirkung einer zeitlich vorgeschobenen IL-6-Gabe auf den Schlaf und der Verlauf der Aktivität T-zellulärer Zytokine nach IL-6-Gabe untersucht werden.

Um hormonelle Mechanismen zu identifizieren, die möglicherweise Zytokinwirkungen auf den Schlaf vermitteln, wird in allen Experimenten die Aktivität der wichtigsten Schlaf-relevanten neuroendokrinen Achsen (des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems, der somatotropen und der thyreotropen Achse), sowie die Prolaktinfreisetzung erfasst.

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Born J, Lange T, Kern W, McGregor GP, Bickel U, Fehm HL (2002) Sniffing neuropeptides - a transnasal approach to the human brain. Nat Neurosci 5: 514-515
02. Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Jelkmann W, Born J, Fehm HL, Peters A (2002) Vascular endothelial growth factor (VEGF): a novel endocrine defensive response to neuroglycopenia. J Clin Endocrinol Metab 87: 835-840
03. Frühwald-Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A (2002) The effect of experimentally induced insulin resistance on the leptin response to hyperinsulinaemia. Int J Obesity 26: 510-516
04. Fruehwald-Schultes B, Oltmanns KM, Toschek B, Sopke S, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A (2002): Short-term treatment with metformin decreases serum leptin concentration without affecting body weight and body fat content in normal-weight healthy men. Metabolism 51: 531-536
05. Fischer S, Hallschmidt M, Elsner AL, Born J (2002) Sleep forms memory for finger skills. P Natl Acad Sci USA 99: 11987-11991

06. Fischer S, Smolnik R, Herms M, Born J, Fehm HL (2003) Melatonin acutely improves the neuroendocrine sleep architecture of sleep in blind individuals. J Clin Endocrinol Metab 88: 5315-5320
07. Gais S, Born J, Peters A, Frühwald-Schultes, Heindl B, Fehm HL, Kern W (2003) Hypoglycemia counterregulation during sleep. Sleep 26: 55-59
08. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J (2002) Learning dependent increases in sleep spindle density. J Neurosci 22: 6830-6834
09. Gais S, Sommer M, Fischer S, Perras B, Born J (2002) Post-trial administration of vasopressin in humans does not enhance memory formation. Peptides 2: 581-583
10. Hallschmid M, Gais S, Meinert S, Born J (2003) Neuropeptide Y attenuates cortical DC-potential signs of satiety in man. Psychoneuroendocrinology 28: 529-539
11. Hallschmid M, Mölle M, Fischer S, Born J (2002) EEG synchronization upon reward in man. Clin Neurophysiol 113: 1059-1065
12. Krug R, Mölle M, Dodt C, Fehm HL, Born J (2003) Acute influences of estrogene and testosterone on divergent and convergent thinking in postmenopausal women. Neuropsychopharmacology 28: 1538-1545
13. Lange T, Marshall L, Späth-Schwalbe E, Fehm HL, Born J (2002) Systemic immune parameters and sleep after ultra low dose administration of IL-2 in healthy men. Brain Behav Immun 16: 663-674
14. Lange T, Perras B, Fehm HL, Born J (2003) Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. Psychosomatic Medicine 65: 831-835
15. Marshall L, Mölle M, Born J (2003) Spindle and slow oscillations at slow wave sleep transitions are linked to strong shifts in cortical DC potential. Neuro-science 121: 1047-1053
16. Mölle M, Marshall L, Gais S, Born J (2002) Grouping of spindle activity during slow oscillations in human non-REM sleep. J Neurosci 15: 10941-10947
17. Mölle M, Marshall, L, Fehm, HL Born, J (2002) EEG theta synchronization conjoined with alpha desynchronization indicate explicit encoding. Eur J Neurosci 15: 923-928
18. Oltmanns KM, Deininger E, Wellhoener P, Schultes B, Kern W, Marx E, Dominiak P, Born J, Fehm HL, Peters A (2003) Influence of captopril on symptomatic and hormonal responses to hypoglycemia in humans. Br J Clin Pharmacol 55: 347-353
19. Perras B, Schultes B, Schwaiger R, Metz CH, Wesseler W, Born J, Fehm HL (2002) Growth hormone-releasing hormone facilitates hypoglycemia induced release of cortisol. Regul Peptides 31: 663-674
20. Perras B, Wagner U, Frühwald B, Born J, Fehm HL (2003) Improvement of sleep and pituitary-adrenal inhibition after subchronic intranasal vasopressin treatment in elderly humans. J Clin Psychopharmacology 23: 35-44
21. Pietrowsky R, Krug R, Fehm HL, Born J (2002) Food deprivation fails to affect preoccupation with thoughts of food in anorectic patients. Brit J Clin Psychol 41: 321-326
22. Schultes B, Oltmanns K, Kern W, Born J, Fehm HL, Peters A (2002) Acute and prolonged effects of insulin-induced hypoglycemia on the pituitary-

thyroid axis in humans. Metabolism 51: 1370-1374
23. Schultes B, Oltmanns KM, Kern W, Fehm HL, Born J, Peters A (2003) Modulation of hunger by plasma glucose and metformin. J Clin Endocrinol Metab 88: 1133-1141
24. Smolnik R, Fischer S, Hagenah J, Kis B, Born J, Vieregge P (2002) Brain potential signs of slowed stimulus processing following cholecystokinin in Parkinson's Disease. Psychopharmacology 161: 70-76
25. Wagner U, Fischer S, Born J (2002) Changes in emotional responses to aversive pictures across periods rich of slow wave sleep versus rapid eye movement sleep. Psychosomatic Medicine 64: 627-634
26. Wagner U, Hallschmid M, Verleger R, Born J (2003) Signs of REM sleep dependent enhancement of implicit face memory: a repetition priming study Biol Psychol 62: 197-210

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Born J (2003) Biologische Psychologie 2010 - Visionen zur Zukunft des Faches in der Psychologie. Psychologische Rundschau 54: 120-128
02. Born J, Gais S (2003) Roles of early and late nocturnal sleep for the consolidation of human memories. In: Sleep and Brain Plasticity. Maquet P, Stickgold R, Smith C (Eds) Oxford University Press: Oxford, pp 61-85
03. Kern W, Born J, Fehm HL (2002) The role of insulin in Alzheimer's disease. Drug Development Research 56: 511-525
04. Marshall L, Born J (2002) Brain-immune interactions in sleep. In: Neurobiology of the immune system. Int Rev Neurobiol 52: 93-131
05. Peters A, Schweiger U, Frühwald-Schultes B, Born J, Fehm HL (2002) The neuroendocrine control of glucose allocation. Exp Clin Endocrinol Diabetes 110: 199-211
06. Wagner U, Born J (2003) Psychoendokrine Aspekte neuropsychologischer Funktionen: Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. In: Die Neuropsychologie psychischer Störungen. Lautenbacher S, Gauggel S (Hrsg) Springer: Berlin, pp 123-146

Im Berichtszeitraum

20 Kurzmitteilungen bzw. Abstracts, 20 Referate bzw. Vorträge, 20 Poster, 2 Filme

3.11 Institut für Pathologie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Alfred C. Feller

Stellvertretender Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Peter Horny

Oberassistenten:

Bos, Ingeborg, PD Dr. med.
Merz, Hartmut, Prof. Dr. med.
Moubayed, Pierre, PD Dr. med.
Reusche, Erich, Prof. Dr. med.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Bernd, Heinz-Wolfram, Dr. med.
Bölter, Bettina, Dr. rer. nat. (seit 01.04.2003)
Briese, Juliane, Dr. med. (ÄiP, 01.01.2003 – 31.01.2004)
Gauer, Ingrid, Dr. med. (01.01.2003 – 31.12.2003)
Hatje, Harald, Dipl.-Ing.
Hatton, Diana, (ÄiP, 01.06.2002 – 30.11.2003)
Höfig, Kai, Dr. rer. nat. (seit 01.05.2003)
Henning, Wilhelm, Dr. rer. nat. (seit 01.11.2002)
Holl-Ulrich, Konstanze, Dr. med.
Johannisson, Reiner, Prof. Dr. rer. nat.
Kleine, Tatjana, Dr. rer. nat. (01.06.2003 – 31.01.2004)
Krokowski, Manuela, Dr. med.
Krüger, Stefan, Dr. med.
Lange, Karin, Dr. med. (seit 15.04.2003 Mutterschutz)
Noack, Frank, Dr. med.
Stellmacher, Florian (AiP, seit 16.11.2003)
Stürzbecher, Horst-Werner, Prof. Dr. biol. hum. (seit 01.11.2002)
Thorns, Christoph, Dr. med.
Yuan, Ying, Dr. (DAAD Stipendiat)
Wohlschläger, Charlotte, Dr. med. (11.12.2002 – 09.09.2003, Mutterschutz)

Gesamtdarstellung – Leistungsbericht

Krankenversorgung

Im Berichtszeitraum wurden etwa 56.000 Gewebeproben und Operationspräparate analysiert (2002: 27.560; 2003: 28.353). Dies entspricht etwa 200.000 histologischen Einzelschnittpräparaten. Im gleichen Zeitraum wurden für mehr als 8.500 Patienten eine intra-operative Schnellschnittdiagnostik (2002: 2.557; 2003:

2.714) und 5.673 zytologische Untersuchungen durchgeführt (2002: 3.073; 2003: 2.600). Für die Konsiliartätigkeit sind mehr als 17.000 Fälle zu veranschlagen (2002: 8.141; 2003: 9.221), d. h. die Zunahme im Vergleich zum letzten Forschungsbericht liegt bei mehr als 25 %. Diese Konsiliarfälle umfassen vorwiegend Einsendungen aus dem Gebiet der Lymphknoten- und Knochenmarkdiagnostik und damit verbundener zeitaufwendiger und teurer Immunhistochemie sowie molekularer Pathologie. So wurden in mehr als 90 % der Konsiliarfälle immunhistochemische Zusatzuntersuchungen notwendig. Im allgemeinen Einsendegut liegt die prozentuale Anzahl immunhistochemischer Spezialfärbungen jedoch nur bei etwa 20–25 % aller Fälle. Ergänzende molekularpathologische Untersuchungen wurden in etwa 4.500 Fällen durchgeführt. Im Rahmen der Qualitätssicherung und Ausbildung für die Facharztanerkennung zum Pathologen lag die Zahl der Obduktionen bei annähernd 600 Fällen (2002: 300; 2003: 273). Damit setzt sich der zuvor schon über längere Zeit beobachtete negative Trend mit starkem Rückgang der Obduktionfrequenz weiter fort.

Forschungsschwerpunkte

Nach wie vor liegt der Schwerpunkt unserer Forschungstätigkeit in der Etablierung und Anwendung moderner molekularbiologischer, zellbiologischer und immunhistochemischer Methoden, wobei auf eine praxisnahe Anwendung für diagnostische Fragen aus allen Gebieten der Humanpathologie, speziell jedoch der Knochenmark- und Lymphknotendiagnostik, besonders geachtet wird. So bildet der morphologische Aspekt nach wie vor den Ausgangspunkt für experimentelle Fragestellungen, wobei stets darauf geachtet wird, den Bezug zum klinischen Krankheitsbild zu erhalten.

Fortbildungsveranstaltungen

Nach wie vor werden regelmäßig wöchentliche institutsinterne Fortbildungsveranstaltungen, die inzwischen bei der Ärztekammer Schleswig-Holstein angemeldet sind, durchgeführt. Für die Teilnahme wird jeweils ein Fortbildungspunkt vergeben. Turnusmäßig wird hierbei von Mitarbeitern des Institutes (Ärzten und Biologen) durch bis zu 50-minütige Darstellungen ein aktueller Aspekt aus diagnostischen oder wissenschaftlichen Problemen in der Pathologie oder molekularen Biologie vorgestellt. Danach erfolgt jeweils eine Diskussion mit der Möglichkeit, anfallende Probleme ausführlich zu besprechen. Seltene und schwierige Fälle aus der täglichen Diagnostik werden am Diskussionsmikroskop gemeinsam mikroskopiert und diskutiert.

Im Berichtszeitraum hielt Prof. Dr. P. Valent (Universität Wien, AKH, Abteilung Hämatologie) wissenschaftliche Referate mit klinischen Aspekten zu der Krankheitsgruppe der seltenen Mastozytosen, was die enge Zusammenarbeit mit Professor Horny aus unserem Institut weiter vertiefte und fortsetzte. Im Jahre 2003 hielt sich Professor Valent eine Woche als Gastprofessor an unserem Institut auf. Ein weiterer mehrtägiger Aufenthalt an unserem Institut wurde auch Herrn Professor Dr. D. Menke, Hämatologie der Mayo-Klinik, Jacksonville,

Florida, USA, ermöglicht, wodurch eine schon lange Zeit bestehende enge Kooperation mit Professor Horny intensiviert und fortgesetzt wurde. Schließlich war Frau Dr. Hermine Agis (Universität Wien, AKH, Abteilung Hämatologie) zwei Wochen als Gastärztin an unserem Institut tätig. Frau Dr. Agis beschäftigte sich hier mit der Etablierung immunhistochemischer Färbeverfahren zur Darstellung von basophilen Granulozyten und Gewebsmastzellen. Es ist geplant, die enge wissenschaftliche Kooperation sowohl mit der Universität Wien als auch mit der Mayo- Klinik in Jacksonville fortzusetzen.

Kongresse • Tagungen • Symposien

- Symposium "Immunotherapy in Oncology", 22. 02. 2002, Lübeck. Chairman: Prof. Dr. A.C. Feller; Forschungsschwerpunkt: Onkologie
- Arbeitssitzungen deutscher Referenzpathologen für Lymphomdiagnostik in Lübeck: 14. bis 16.01.2002 • 08. bis 10.09.2002 • 08. bis 09.12.2002 • 25. bis 27. 05.2003 • 30.06. bis 02.07.2003 • 26. bis 28.10.2003

Lehre

Hinsichtlich der Lehre und akademischen Fortbildungen befindet sich die Universität derzeit in einem Übergangsstadium. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Bemühung, Klinik und Pathologie enger zu verzahnen, was in einer gemeinsamen klinisch-pathologischen Vorlesung, die bei den Studenten auf eine sehr gute Resonanz stieß, erste Früchte zeigte. Hierbei werden ausgewählte Themen aus der Speziellen Pathologie von einem kompetenten klinischen Kollegen aus seiner Sicht, gelegentlich unter Hinzuziehung geeigneter Patienten, besprochen. Der Pathologe ergänzt dann das klinische Erscheinungsbild durch entsprechende mikroskopische und makroskopische Befunde. Auch im Kursus der Allgemeinen Pathologie wurde noch eine intensivere Unterrichtsform mit Durchführung von Seminaren eingeführt. Es finden darüber hinaus mit verschiedenen Kliniken regelmäßig klinisch-pathologische Konferenzen bzw. Falldemonstrationen statt (Innere Medizin, Chirurgie, Gynäkologie und Perinatologie). Darüber hinaus werden nach wie vor regelmäßig Falldemonstrationen im Städtischen Krankenhaus Süd, jetzt Sana-Klinik, durchgeführt.

Herausgebertätigkeit

Mitherausgeber: Annals of Hematology

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

2. Posterpreis für

- Merz H, Lange K, Nadrowitz R, Uckert W, Blankenstein T, Feller AC (2003) "Überexpression von NPM-ALK in hämatopoietischen Stammzellen induziert verschiedene maligne Non-Hodgkin-Lymphome in der IL-9 transgenen Maus" Verh Dtsch Ges Path 80

“SICOT 2002 Poster Recognition Award” für

- Weber M, Johannisson R, Bos I, Schröder S, Rehder H (2002) Oligohydramnios sequence as human morphological model of hip dysplasia and luxation. SICOT 2002 XXII World Congress, San Diego, USA, 23.-30.8.2002, Abstract Book p 583.

Forschungsschwerpunkte

Harnblasenkarzinom

In Lübeck steht ein großes Kollektiv sowohl an nicht-invasiven als auch an invasiven Tumoren zur Verfügung, an denen Studien unter Verwendung der Immunhistochemie und der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierungstechnik (FISH) betrieben werden.

Bearbeiter:	Dr. S. Krüger
Doktoranden:	I. Lange, F. Mess, G. Weitsch
Kooperation:	Prof. Dr. H.W. Stürzbecher, Institut für Humangenetik, Prof. Dr. D. Jocham, Prof. Dr. A. Böhle, Dr. I. Kausch, Klinik für Urologie, Prof. Dr. G. Szakiel, Dr. J. Warnecke, Institut für Molekulare Medizin, Prof. Dr. H. P. Bruch, Dr. J. Habermann, Dr. U. Roblick, Klinik für Chirurgie, Prof. Dr. H. G. Machens, Sektion Plastische Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck, Dr. W. Stöcker, Euroimmun Labordiagnostika, Lübeck

Imprinting-Gene in testikulären Keimzellen

Über die beim Menschen noch wenig untersuchten Methylierungsmuster der Imprinting-Gene während der Spermatogenese werden beispielhaft an zwei Genen, nämlich SNRPN (Prader-Willi/Angelman-Region) auf dem Chromosom 15 und IGF-II auf dem Chromosom 11, Umschaltungsphänomene mit Hilfe molekulargenetischer Methodik und immunhistochemischer Darstellung in verschiedenen Keimzelldifferenzierungsstadien analysiert. Es gibt verschiedene Hinweise, dass abnormes genetisches Imprinting in Zusammenhang mit verschiedenen Erkrankungen steht.

Männliche Infertilität

Die Störung männlicher Keimzelldifferenzierung bzw. die dadurch bedingte Infertilität oder eingeschränkte Fertilität auf Grund genetisch bedingter, spezifischer meiotischer Chromosomenpaarungsmuster und verursacht durch den Einfluss von verschiedenartigen xenobiotischen Noxen auf die Meiosechromosomen wird auf ultrastruktureller Ebene untersucht. Ergänzend dazu werden detaillierte Literaturrecherchen (auch für das weibliche Geschlecht) erstellt.

Ferner werden die im Rahmen von TESE-ICSI erhobenen histologischen Daten im Hinblick u. a. auf ihren prognostischen Wert und auf die Sicherheit bei der Beurteilung eines Sertoli-Zell-Only-Syndroms ausgewertet. Dies steht im Kontext zu der klinischen Auswertung der TESE-ICSI-Daten.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson, PD Dr. I. Bos
Nichtwiss.
Mitarbeiter: Dipl.-Ing. C. Brunken
Doktoranden: A. Wopp, F. Bert, S. Jütting, G. Stock, H. Maretzke
Kooperation: Prof Dr. E. Schwinger, Dr. R. Voigt, Institut für Humangenetik, Prof. Dr. K. Diedrich, Prof. Dr. R. Felberbaum, Prof. Dr. S. Al-Hasani, Dr. D. Finas, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Prof. Dr. D. Jocham, Dr. T. Drechsler, Klinik für Urologie, Prof. Dr. M Hüppe, PD. Dr. K. Wagner, Klinik für Anästhesiologie, Prof. Dr. O. Hiort, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Prof. Dr. C.P. Siegers, Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. M. Weber, Klinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Aachen, Prof. Dr. W. Küpker, Frauenklinik, ZKH Bremen, Prof. Dr. A. F. Holstein, Institut für Anatomie, Prof. Dr. W. Schulze, Klinik für Andrologie, UKE Hamburg, Prof. Dr. K. Niedobitek, Institut für Pathologie, Berlin-Lankwitz, PD Dr. M. Bals-Pratsch, Zentrum für Endokrinologie, Reproduktionsmedizin und Humangenetik, Regensburg, PD Dr. F.M. Köhn, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München, Dr. T. Schill, Oststadt- Klinikum, Medizinische Universität Hannover
Förderung: FUL: Reproduktionsmedizin – Regulation menschlicher Entwicklung – Von der Präimplantation zur postnatalen Entwicklung

Aluminiumintoxikationen - Hämodialyse

Projekt 1 • Gemeinsame Bearbeitung einer Serie von akuten, tödlich verlaufenden Aluminiumintoxikationen bei hämodialysierten Patienten in Curacao, Niederländische Antillen.

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Reusche
Kooperation: Dr. G.B. van der Voet, Toxicology Laboratory, Leiden University, Medical Center (LUMC), Leiden, The Netherlands, Ken Berend, Diatel Curaçao, Curaçao, Netherlands Antilles

Projekt 2 • Erstellung eines Buchartikels über die Morphologie des ZNS bei Hämodialyse • Gemeinsame erste Fallbeschreibung einer fatalen Aluminiumintoxikation ohne Hämodialyse (Maaloxan-Abusus)

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Reusche
Kooperation: Prof. Dr. P. Zatta, CNR-Institute for Biomedical Technologies, University of Padova, Department of Biology, Padova, Italy

Endometriose

Morphologische Parameter und molekularbiologische Aspekte der Endometriose und ihre Relevanz.

Bearbeiter: PD Dr. P. Moubayed
Doktorand: F. Fuchs
Kooperation: Prof. Dr. K. Diedrich, PD Dr. L. Malik, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck

M. Dupuytren

Morphologische und immunhistochemische Untersuchungen am Gewebsverband und in der Zellkultur gezüchteten Myofibroblasten zur Klärung der Pathogenese des M. Dupuytren.

Bearbeiter: PD Dr. P. Moubayed
Doktorandin: A.K. Otto
Kooperation: Prof. Dr. P. Mailänder, PD Dr. B. Reichert, Klinik für Chirurgie, Sektion Plastische Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Tumoren der Glandula parotis

Die Expression von Matrix-Metalloproteinasen I, II und ihren Inhibitoren, des Oncogen Her-2 neu sowie das Suppressorgen P53 in benignen bzw. malignen Tumoren der Parotis und ihre klinische Relevanz.

Bearbeiter: PD Dr. P. Moubayed
Doktorandin: M. Kühl
Kooperation: Prof. Dr. B. Wollenberg, PD Dr. K. Sommer, HNO-Klinik, UKSH, Campus Lübeck

Ultrastrukturelle Untersuchungen des Gewebes um Gelenkendoprothesen

Bearbeiter: PD Dr. I. Bos, Prof. Dr. R. Johannisson
Doktoranden: M. Zagorski, J. Stuttmann

Einfluss verschiedener parenteraler Fettlösungen auf die Entwicklung einer Leberfibrose unter Langzeit-parenteraler Ernährung am Modell des Kaninchens

Bearbeiter: PD Dr. I. Bos
Kooperation: Dr. M. Kohl, Dr. Entenmann, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck

Optimierung der matrixgekoppelten autologen Knorpelzelltransplantation

Bearbeiter: PD Dr. I. Bos
Kooperation: Dr. Gille, Klinik für Orthopädie, UKSH, Campus Lübeck

Identifizierung von Abriebpartikeln von Gelenkendoprothesen mit Hilfe der Laser-Mikrosonden-Massenanalyse

Bearbeiter: PD Dr. I. Bos
Kooperation: Prof. Dr. U. Seydel, Dr. Lindner, Forschungszentrum Borstel

Analyse der Bedeutung genomischer Instabilität für die Tumorentstehung: Wechselwirkungen zwischen Rad51 und dem Tumorsuppressor p53

Die molekularen Konsequenzen pathologischer Änderungen von Schlüsselfaktoren der DNA-Reparatur und deren Beitrag zur Entwicklung maligner Krebserkrankungen sind bisher nicht verstanden. Neue Befunde belegen jedoch eine enge Verknüpfung der Signalwege ausgehend von DNA-Schäden in Richtung Schadenskorrektur, Zellzyklusregulation, Differenzierung, der Induktion genomischer Instabilität und der Apoptose/Nekrose. Zahlreiche Studien belegen, dass der Tumorsuppressor p53 entscheidend zur Aufrechterhaltung der genomischen Stabilität einer normalen Zelle beiträgt. p53 erfüllt seine Aufgabe als "Wächter des Genoms" unter anderem durch Induktion eines Zellzyklusarrests nach DNA Schädigung oder durch Einleiten der Eliminierung geschädigter Zellen durch Apoptose. Die physische Interaktion mit dem Rekombinationsenzym Rad51 verbindet Wildtyp p53 direkt mit Prozessen der homologen Rekombination und der Reparatur von DNA Doppelstrangbrüchen. Die zentrale Bedeutung von Rad51 für Rekombination und DNA Reparatur wird zusätzlich durch seine Interaktion mit weiteren Tumorsuppressoren wie zum Beispiel BRCA1 und BRCA2 unterstrichen.

Im Rahmen dieser Studie wird der Zusammenhang zwischen der Expression und dem genetischem Status von p53 und Rad51 an Modellsystemen in vitro sowie an ex vivo Material am Beispiel des Mamma- und des Blasen-Karzinoms untersucht. Als wesentlicher neuer Aspekt werden Mechanismen der Rad51-induzierten Modulation von Zellproliferation und Zelltod an induzierbaren Zellsystemen für die Expression von Rad51 analysiert und die Auswirkungen der Überexpression von Rad51 auf die zelluläre Homeostase geklärt. Der Vergleich des funktionellen und genetischen Status von Tumorsuppressoren wie BRCA1, BRCA2 und p53 sowie des Rekombinationsfaktors Rad51 erlaubt möglicherweise Rückschlüsse auf ihre Bedeutung in der Beurteilung der anzuwendenden Therapie für den einzelnen Patienten und der Prognose nach Abschluss der Chemotherapie.

Die bisherigen Resultate lassen den Schluss zu, dass im Gegensatz zu Einzelnukleotid-Polymorphismen im nicht-kodierenden Exon 1 des rad51-Gens der Rad51 Proteingehalt prognostische Bedeutung für die Rezidivbildung nichtinvasiver Blasentumoren hat. Rad51 kann somit als unabhängiger Marker für die Prognose des einzelnen, an einem Blasentumor leidenden Patienten eingesetzt werden.

Eine Charakterisierung des Promotors des Rad51-Gens ergab, dass der Promotor aus zwei nicht überlappenden Segmenten und zwei regulatorischen Segmenten besteht. Für die weiteren Untersuchungen erfolgt gegenwärtig die Konstruktion eines bicistronischen Vektors für die Expression des GFP-Proteins und der Luciferase. In diesen Vektor werden anschließend die rad51- Promotor-Fragmente einkloniert, um die Regulation der rad51-mRNA-Expression unter

verschiedenen physiologischen Bedingungen sowie im Verlauf der Progression des Mamma-Karzinoms messen zu können. Vergleich dieser Parameter wird entscheidend zur Aufklärung des Ineinandergreifens von Prozessen der Proliferationsregulation, der DNA-Reparatur und der Aufrechterhaltung der genetischen Integrität der Zelle beitragen und bietet daher die Grundlagen zur Entwicklung einer Rad51-basierten Tumortherapie.

Die bereits an einem Patientenkollektiv beobachtete Korrelation der Überexpression von Rad51 mit dem histologischen "Grading" von Mamma-Karzinomen soll an einem statistisch relevanten Kollektiv mit dem Überleben der Patientinnen in Beziehung gesetzt werden. Die Verwendung des klinischen Materials gestattet die Beurteilung der genannten Faktoren in vivo. Der Vergleich dieser Parameter erlaubt daher Rückschlüsse auf ihre Bedeutung für die individuelle Risikoeinschätzung und möglicherweise zur Art einer individuellen Therapie.

Bearbeiter:	Prof. Dr. H.W. Stürzbecher, Dr. L. Hasselbach, Dr. W. Henning, Dr. Y. Yuan, PD Dr. S. Krüger, Prof. Dr. A.C. Feller
Nichtwiss. Mitarbeiter:	V. Sandberg, B. Thode
Doktoranden:	W. Hamdorf, L. Brokamp, S. Haase, B. Oidtmann, Q. Guibin
Kooperation:	Prof. Dr. A. Böhle, Klinik für Urologie, Dr. H.C. Kolberg, Prof. Dr. K. Diedrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, PD Dr. D. Katschinski, Institut für Physiologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. S. Zheng, Cancer Institute, Zhejiang Medical University, Hangzhou, China, Dr. D. Zarling, Dr. G. Reddy, Pangene Corporation, Mountain View, California, USA, Prof. Dr. C.C. Harris, NIH, Bethesda, USA
Förderung:	DFG: STU 178/7-1; STU 178/7-2; FSO, Projekt A7; DLR Internationales Büro des BMBF, GRC 01/082

Neue Strategien zur Krebsbehandlung durch gezielte Modulation der Konformation des Tumorsuppressors p53

Trotz erheblicher Erfolge in der Behandlung von Tumorerkrankungen ist Krebs immer noch eine der häufigsten Todesursachen in westlichen Ländern. Schädigungen des Genoms stehen am Anfang von Kausalketten, die zu Krebs führen. Neue Befunde belegen eine enge Verknüpfung der Signalwege ausgehend von DNA- Schäden in Richtung Schadenskorrektur, Zellzyklusregulation, Differenzierung, der Induktion genomischer Instabilität und der Apoptose/Nekrose. Die funktionelle Inaktivierung des Tumorsuppressors p53 ist ein zentrales Ereignis bei der Entwicklung einer weiten Palette von Tumorerkrankungen. Dies erfolgt entweder durch Mutation des p53 Gens selbst oder durch Modulation der p53- Wildtyp Funktion oder von Komponenten der p53-Signalkaskade ("p53 stress signaling pathway"). Dieser Befund macht p53 selbst sowie mit p53 assoziierte Proteine wie das Rekombinationsenzym Rad51 zu einem sehr attraktiven Angriffspunkt für neue therapeutische Ansätze. Die molekulare Charakterisierung der Unterschiede zwischen normalen und

veränderten Formen von p53 ist daher Voraussetzung für die gezielte Manipulation von p53 Funktionen durch chemische Agenzien und Peptide.

Ziel dieser Studie ist es, Parameter der physischen Interaktion zwischen Rad51 und p53 mit Hilfe einer Kombination biophysikalischer und genetischer Ansätze im Detail verstehen zu lernen. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass Rad51 einen transienten Zellzyklusarrest induzieren kann, der durch die p53 unabhängige Induktion des Cyclin-Kinaseinhibitors p21Waf-1 vermittelt ist. Darüber hinaus vermindert Rad51 die Transaktivator-Funktion von p53 nach einem DNA Schaden. Erste Hinweise deuten darauf hin, dass diese Modulation der p53 Funktion durch Rad51 auf einer Sequestrierung von funktionellem p53 in spezielle Rad51 enthaltende Bereiche des Zellkerns (foci) erfolgt. Überexpression von Rad51 im experimentellen UiRad51-System führt zu einer verstärkten Resistenz der Zellen gegenüber einer Reihe unterschiedlicher zytotoxischer Drogen wie Calicheamicin 1, Actinomycin D, Staurosporin und Cisplatin.

Dieses Projekt testet übergreifend sowohl molekulare Grundlagen als auch die sich hieraus ergebenden Konsequenzen für die biologische Funktion von p53 in experimentellen Modellen. Der Vergleich dieser Parameter wird entscheidend zur Aufklärung des Ineinandergreifens von Prozessen der Proliferationsregulation, der DNA-Reparatur und der Aufrechterhaltung der genetischen Integrität der Zelle beitragen und bietet daher die Grundlagen zur Entwicklung einer p53- und Rad51-basierten Tumortherapie mittels chemischer Verbindungen und/oder anti-sense Oligonukleotiden.

Bearbeiter:	Prof. Dr. H.W. Stürzbecher, Dr. W. Henning, S. Markosian, Prof. Dr. H. Merz
Nichtwiss. Mitarbeiter:	V. Sandberg, B. Thode
Doktoranden:	L. Brokamp, T. Kremer, T. Jarutat
Kooperation:	Prof. Dr. G. Sczakiel, Institut für Molekulare Medizin, PD Dr. D. Katschinski, Institut für Physiologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. J. Gerdes, Forschungszentrum Borstel, Dr. E. Bosmans, Eurogenetics, Tessenderlo, Belgien, Dr. M. Laiho, Haartman Institut, Deptartment of Virology, University of Helsinki, Finland, Prof. Dr. T. Maimets, Institute of Molecular & Cell Biology, University of Tartu, Estland, Prof. Dr. C. Vorgias, Biology Department, Division of Biochemistry and Molecular Biology, Universität Athen, Griechenland, Prof. Dr. K. Wiman, Microbiology & Tumor Biology Center, Karolinska Institute, Stockholm, Schweden
Förderung:	Framework 5 der Europäischen Union, QLG1-CT-1999-00851; DAAD: Stipendium, FSO,Projekt A6

Retroviraler Transfer von Onkogenen/Suppressorgenen in hämatopoietische Stammzellen transgener Mäuse (Doppel-Hit-Modelle)

Das onkogene Potenzial von Genen soll untersucht werden, deren Überexpression in Zelltypen des hematopoietischen Systems die Initiation distinkter Lymphome und hämatopoietischer Neoplasien erwarten lässt. So ist z. B. die konsti-

tutive Expression von bcl-1 bzw. alk1 mit der Entstehung humaner Mantelzell-lymphome bzw. anaplastischer großzelliger Lymphome assoziiert. Durch Rekonstitution letal bestrahlter Mäuse mit Knochenmarkvorläuferzellen, die mit solchen Onkogenen retroviral transfiziert wurden, können sehr erfolgreich murine Tumormodelle etabliert werden. Die histologische, immunhistochemische und molekular-biologische Untersuchung solcher Modelle trägt dazu bei, die Entstehung von Lymphomen und hämatopoietischen Neoplasien besser zu verstehen. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit zur Identifikation bestimmter diagnostischer Marker und der Entwicklung neuer Therapiekonzepte.

Gewebearray-Technik mit Multiparameteranalysen mit Daten aus RNA-Microarray-Analysen

Hierbei gilt es, mit konventionellen Techniken Risikoparameter, d. h. prognostisch relevante Marker herauszufinden, die für die Pathogenese und das klinische Verhalten relevant sind.

Beispielsweise fanden wir eine gute Korrelation zwischen Ansprechen auf Chemotherapie, Überleben des Patienten und morphologischer Unterscheidung zwischen centroblastischem und immunoblastischem Lymphom. Die zytoplasmatische Immunglobulinexpression, die immunhistochemisch nachgewiesen wird, korreliert wahrscheinlich ebenfalls mit den genannten Parametern.

Ein derzeit noch nicht publiziertes Forschungsvorhaben stellt die Gewebe-Array-Technologie dar. Hierzu werden Gewebearrays verschiedener Gewebe wie Normalgewebe verschiedenster Organe, Tumorgewebe, entwicklungsabhängige oder organbezogene Gewebe mit den unterschiedlichsten Läsionen auf Träger aufgebracht, die dann immunhistochemisch oder molekulgenetisch (z.B. mit der in-situ-Hybridisierung, mit der FISH-TEchnik) analysiert werden können. Im Gegensatz zu den zur Verfügung stehenden "Stanz"- Technologien, die variable Ergebnisse bei nur winzigen Gewebeproben (1000 Zellen/Äquivalente) liefern, verwenden wir Chips, die mit einem eigens konstruierten Industierobotor hergestellt werden.

Mit dieser Technik wird es möglich sein, Massenscreenings von Antikörpern oder DNA-/ RNA-Sonden an verschiedensten Gewebeproben durchzuführen. Die Optionen, die sich hierdurch ergeben, sind bedeutend. Da Patentverfahren laufen, können weitere Details und Ergebnisse an dieser Stelle zunächst nicht weiter dargestellt werden.

Mantelzell-Lymphomstudie mit RNA-Microarray-Analysen am Mantelzellen-Lymphom

Im Rahmen der Mantelzell-Lymphom-Studie wird ein Drittmittelprojekt durch die EU gefördert. Wir bringen hierzu ein RNA-Array-Projekt ein, welches technisch durch die Zusammenarbeit mit Professor Hummel, Arbeitsgruppe von Professor Stein in Berlin, unterstützt wird (siehe hierzu auch Punkt 2). Hierbei werden isolierte Zellen von leukämisch verlaufenden Mantelzell-Lymphomen sowie Mantelzell-Lymphom Zell-Linien und verschiedene B-Zell-Kontrollpopulationen unter-

sucht. Im Rahmen dieses Projektes haben wir auch einen Gewebechip für Mantelzell-Lymphome (hier gibt es vier Untergruppen) hergestellt, der mit FISH-Technik und auf Protein-Ebene immunhistochemisch weiter analysiert werden kann, so dass auf einem Objektträger bis zu hundert Untersuchungen gleichzeitig durchgeführt werden können.

Bearbeiter:	Prof. Dr. H. Merz, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Nichtwiss. Mitarbeiter:	B. Branke, J. Kurtenbach
Doktoranden:	G. Trauth, S. Meier, I. Hintsche, M. Carstens, J. Briese, T. Gaiser, C. Jenetzky
Kooperation:	Fa. MorphoSys, Martinsried, Prof. J. v. Dongen, Department of Immunology, Rotterdam, PD Dr. R. Siebert, Institut für Humangenetik, Universität Kiel, Dr. M. Bentz, Universität Ulm, Prof. J. van Snick, Institut Ludwig pour la Recherche sur le Cancer, Brüssel, PD Dr. M. Hummel, Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin, Prof. Dr. T. Blankenstein, Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin, Berlin
Förderung:	European Commission, Forschungsförderung der Universität Lübeck

Einzelprojekte

Molekulare Pathologie der Mastozytosen

Nach wie vor werden regelmäßig Mastozytosen wie auch Mastzellhyperplasien molekularbiologisch untersucht zum Nachweis oder Ausschluss von Punktmutationen des Proto-Onkogens c-kit (bei systemischen Mastozytosen weitaus am häufigsten die Mutation D816V). Der Nachweis oder Ausschluss einer Punktmutation von c-kit hat diagnostische Bedeutung und wird als Nebenkriterium bei der revidierten Klassifikation der Mastozytosen (im WHO-Buch über hämopoetische Neoplasien) geführt. Inzwischen sind fast 700 Gewebeproben molekular hinsichtlich dieser Mutationen untersucht worden.

Bearbeiter:	Prof. Dr. H.P. Horny, Dr. F. Noack
Kooperation:	Dr. K. Sotlar, Pathologisches Institut, Universität Tübingen

Immunphänotyp reaktiver und neoplastischer Gewebsmastzellen

Mittels durchflusszytometrischer Untersuchungen wurde gezeigt, dass Gewebsmastzellen bei Patienten mit Mastozytose einen aberranten Immunphänotyp, speziell eine Ko-Expression des T-Zellen-assoziierten Antigens CD25, aufweisen. CD25 entspricht der a-Kette des Interleukin 2-Rezeptors und wird normalerweise auf aktivierten T-Zellen und Megakaryozyten exprimiert. Inzwischen liegt ein paraffingängiger Antikörper gegen CD25 vor, so dass die vorhandenen und neu zu diagnostizierenden Fälle von Mastozytosen nun systematisch hinsichtlich einer CD25-Expression analysiert werden können. Es zeigt sich hierbei, dass bei fast

allen Fällen von Mastozytosen eine aberrante Ko-Expression des Antigens CD25 auf Mastzellen nachgewiesen werden kann und dass dieser Befund eine strenge positive Korrelation mit dem Auftreten von Punktmutationen im c-kit-Proto-Onkogen aufweist.

Bearbeiter: Prof. Dr. H.P. Horny
Kooperation: Prof. Dr. P. Valent, AKH, Abteilung Hämatologie, Medizinische Universität Wien, Österreich, Dr. K. Sotlar, Pathologisches Institut, Universität Tübingen

Expressionsanalysen bei großzelligen anaplastischen Lymphomen und Hodgkin-Lymphomen

Es wurden mit der cDNA-Array-Technik Expressionsprofile von verschiedenen Hodgkin- und ALCL Zelllinien erstellt. Die Zelllinien dieser beiden Lymphomentitäten weisen unterschiedliche Expressionsprofile auf. Die differentielle Expression einzelner Gene, wie z.B. Timp-1, wurde mit der semiquantitativen RT-PCR verifiziert und mittel immunhistochemischer Methoden auch auf Proteinebene nachgewiesen.

Bearbeiter: Dr. C. Thorns, Dr. K. Lange, Prof. Dr. H. Merz
Doktorand: T. Gaiser

Matrix-CGH bei peripheren T-Zell Lymphomen

Die Matrix-CGH ermöglicht die Analyse chromosomaler Veränderungen mit einer hohen Auflösung. Es wurden in Zusammenarbeit mit dem Cancer Center der University of California, San Francisco periphere T-Zell Lymphome untersucht, um anhand eines genetischen Musters die bestehende Klassifikation zu überarbeiten.

Bearbeiter: Dr. C. Thorns
Kooperation: Prof. Dr. D. Pinkel, Prof. Dr. B. Bastian, Cancer Center der University of California, San Francisco, USA
Förderung: DFG

Matrix-Metalloproteinasen bei Non-Hodgkin-Lymphomen

Matrix-Matalloproteinasen (MMPs) spielen eine wichtige Rolle bei der Metastasierung maligner Tumoren. Es wurde die Rolle der MMPs sowie des Inductors (EMMPRIN) bei malignen Lymphomen untersucht. Die Expression von EMMPRIN ist mit einem höheren Malignitätsgrad der Lymphome korreliert.

Bearbeiter: Dr. C. Thorns, Dr. H.W. Bernd, Dr. K. Höfig
Kooperation: Dr. W. Stöcker, Euroimmun Medizinische Labordiagnostik GmbH, Lübeck

Matrix-Metalloproteinasen bei Hodgkin-Lymphomen

Hodgkin-Lymphome sind durch relativ wenige Tumorzellen mit einem bunten Hintergrund an reaktiven Zellen charakterisiert. Zwischen den Hodgkin-Zellen und den umgebenden fibro-histiozytären Zellen und Entzündungszellen besteht eine komplexe Interaktion, die u. a. durch eine gegenseitige Induktion bzw. Aktivierung von Matrix-Metalloproteinasen gekennzeichnet ist.

Bearbeiter: Dr. C. Thorns, Dr. H.W. Bernd

Matrix-Metalloproteinasen bei Glioblastomen

Es wurden oligodendrogial differenzierte Glioblastome (WHO Grad IV) und gemistozytische Astrozytome (WHO Grad III) untersucht. MMP-7, MMP-10 und MMP-11 werden in neoplastischen gemistozytischen Astrozyten exprimiert, während sie nicht in oligodendrozytischen Tumoren gefunden werden. Dies könnte die schlechte Prognose der astrozytischen Tumoren erklären.

Bearbeiter: Dr. C. Thorns
Kooperation: Dr. V. Thorns, Institut für Neuropathologie, Medizinische Hochschule Hannover

Prognostische Marker bei follikulären Lymphomen

Die follikulären Lymphome werden in der WHO-Klassifikation nach der Anzahl der Blasten pro Keimzentrum graduiert (I bis III). Die Übereinstimmung zwischen unterschiedlichen Befundern ist allerdings nur mäßig. Anhand neuer immunhistochemischer Marker soll die Graduierung erleichtert werden.

Bearbeiter: Dr. C. Thorns, Dr. H.W. Bernd, Dr. M. Krokowski, Prof. Dr. H. Merz
Kooperation: Prof. Dr. Stein, Berlin, Prof. Dr. Hiddemann, München

Immunmodulatorische Therapieansätze im Maus-Tumor-Modell

Es wurde die Wirkung von Tumorzellvakzinen und verschiedenen immunmodulatorischen Adjuvanzien allein und in Kombination im Mausmodell an fünf unterschiedenen Tumorzelllinien untersucht. Die biologischen Effekte wurden mittels FACS- und ELISA-Analysen dokumentiert.

Bearbeiter: Dr. M. Krokowski, Prof. Dr. A.C. Feller, Prof. Dr. H. Merz, Dr. C. Bittner, Dr. K. Lange
Doktoranden: M. Carstens, G. Trauth, M. Hadlak, M. Hölzemann, I. Hintsche

Myelokathexis-Studie

Histologische und zytologische Begutachtung sowie Dokumentation der zuge-

hörigen klinischen Daten von Patienten aus einem umschriebenen Einsendegebiet (Cluster), die gehäuft Myelokathexis-ähnliche Atypien aufweisen. An Knochenmark- und Blutausstrichen von ca. 20 Patienten/-innen werden nun exemplarisch DNA- und RNA-Analysen durch Matrix-CGH und Micro-Array Technologie vorgenommen.

Bearbeiter: Dr. M. Krokowski, Prof. Dr. A.C. Feller, Prof. Dr. H. Merz
Nichtwiss. Mitarbeiterin: U. Fischer
Kooperation: Dr. B. Heinzow, Landesamt für Natur und Umwelt des Landes Schleswig-Holstein, Kiel

Infiltrationsmuster systemischer Mastozytosen im Knochenmark

Es wurden systematisch etwa 100 Patienten mit bekannter systemischer Mastozytose nach den geltenden WHO-Kriterien histologisch, zytologisch und molekulargenetisch untersucht und dokumentiert, um evtl. sich abzeichnende Infiltrationsmuster der verschiedenen Formen der Mastozytose zu ermitteln.

Bearbeiter: Dr. M. Krokowski, Prof. Dr. H.P. Horny,
Kooperation: Prof. Dr. P. Valent, Medizinische Universität Wien, Dr. K. Sotlar, Universität Tübingen

OCT-Studie

Mittels der optischen Kohärenztomographie (OCT) wurde bei etwa 30 Patientinnen mit malignitätsverdächtigen Läsionen an der Portio und Cervix uteri oder an der Vulva Schnittbilder angefertigt und mit der Histologie verglichen.

Bearbeiter: Dr. M. Krokowski
Kooperation: Dr. M. Löning, S. Hillbricht, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck

Prognostische Relevanz neuer, mittels Immunhistochemie und FISH-Technik evaluierbarer Parameter beim Harnblasenkarzinom

An großen Kollektiven von Harnblasenkarzinomen wurden verschiedene Parameter immunhistochemisch oder mittels FISH auf ihre Korrelation und ihre prognostische Relevanz hin untersucht. Zu den immunhistochemischen Parametern gehören Ki67-Antigen und "minichro-mosome maintenance protein 2" (MCM2), ferner Rad51 (Rekombinationsfaktor) und das p53-Tumorsuppressorprotein. Mittels FISH-Technik wurden Aneusomien der Chromosomen 3, 7 und 17 sowie chromosomale Aberrationen des 9p21-Genlokus analysiert und mit dem klinischen Verlauf korreliert.

Bearbeiter: Dr. S. Krüger, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Doktoranden: I. Lange, F Mess, G. Weitsch

Kooperation: Prof. Dr. D. Jocham, Prof. Dr. A. Böhle, Dr. I. Kausch, Klinik für Urologie, Prof. Dr. G. Szakiel, Dr. J. Warnecke, Institut für Molekulare Medizin, UKSH, Campus Lübeck, Dr. W. Stöcker, Euroimmun Medizinische Labordiagnostika GmbH, Lübeck

Analyse differentieller/prognostischer Marker bei diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen

Immunhistochemische Untersuchungen eines einheitlich therapierten Patientenkollektivs mit hochmalignen Non-Hodgkin-Lymphomen (aus einer Studie der DSHNHL)und Ableitung eventueller different exprimierter Marker zur Differentialdiagnose einzelner Entitäten sowie Suche nach prognostisch relevanten Markern.

Organisationstätigkeit im Rahmen von deutschlandweiten und internationalen Studien zu Non-Hodgkin-Lymphomen (Studien der DSHNHL)

Herstellung eines "Multi-Tissue-Arrays" aus Patientenmmaterial der NHL-B-Studie (DSHNHL) zur Erstellung eines Expressionsprofils verschiedener Antikörper (u. a. MMP, TIMP) und Korrelation mit Daten aus der CGH-Analyse sowie klinischen Parametern. Erstellung, Verschlüsselung und Weitergabe sowie Betreuung von Patientendaten der laufenden Therapiestudien der DSHNHL (NHL-B, MINT, 1999-1, 1999-2 u. a.). Mitorganisation der regelmäßigen Referenzpathologen-Treffen, Mitarbeit bei verschiedenen Studien des Referenzpanels. Auswertung von Patientenmaterial und Versand von Archivmaterial im Rahmen verschiedener klinischer Forschungsprojekte.

Bearbeiter: Dr. H.W. Bernd, Dr. C. Thorns
Kooperation: Prof. Dr. Pfreundschuh, Homburg, Prof. Dr. Hiddemann, München, Referenzentren für Lymphknotenpathologie in Kiel, Berlin, Frankfurt, Ulm, St. Gallen, PD Dr. M. Bentz, Ulm, Prof. Dr. Kneba, Kiel, Prof. Dr. L. Trümper, Göttingen

Meiotische Paarungsmuster als Ursache männlicher Keimzelldifferenzierungsstörungen

Sowohl genetisch bedingte spezielle Paarungsmuster in der Meiose durch z.B. Translokationen als auch durch exogene Noxen (wie z.B. Bestrahlung und Chemotherapeutika) hervorgerufene Störungen der normalen Chromosomenpaarung können die Keimzelldifferenzierung stören und Infertilität bedingen. Mit Hilfe von Chromosomenspreitungen werden auf ultrastruktureller Ebene die meiotischen Chromosomenpaarungsmuster analysiert.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson
Nichtwiss. Mitarbeiter: A. Dummer
Doktorand: S. Jütting

Kooperation: Prof Dr. Schwinger, Institut für Humangenetik, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. A.F. Holstein, Institut für Anatomie, Prof. Dr. W. Schulze, Klinik für Andrologie, UKE, Hamburg, PD Dr. F.M. Köhn, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München

Der Einfluss von Umweltfaktoren auf die weibliche Fertilität unter ontogenetischen Gesichtspunkten

In dieser Literaturstudie werden die Arbeiten, die sich mit dem Einfluss von Noxen auf die Fertilität der Frau während der verschiedenen Lebensphasen beschäftigen, nach den Kriterien der "Evidenced Based Medicine" eingeordnet und gewertet, mit dem Ziel zu prüfen, welche Literaturaussagen klinisch relevant sind.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson
Doktorand: A. Wopp

Gefährdung der männlichen Fertilität durch Umwelteinflüsse?

In zahlreichen Studien wird der Effekt von Umwelteinflüssen auf die männliche Fertilität beschrieben und teils in Lehrbücher als feststehende Fakten weitergereicht. In der Literaturstudie konnte bei kritischer Auswertung gezeigt werden, dass nur wenige Arbeiten strengen wissenschaftlichen Kriterien standhalten.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson
Doktorand: F. Bert

Übergewichtung X-tragender Spermien bei infertilen Männern

Mit Hilfe der FISH-Technik wird untersucht, inwieweit bei Männern, die in Infertilitätskliniken untersucht werden, ein Ungleichgewicht zwischen dem Verhältnis zwischen X- und Y-Spermien im Ejakulat besteht. In einer Pilotstudie wurde eine Übergewichtung der X-tragenden Spermien aufgezeigt.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson
Kooperation: Prof Dr. E. Schwinger, Dr. R. Voigt, Institut für Humangenetik, Prof. Dr. K. Diedrich, Prof. Dr. S. Al-Hasani, Dr. D. Finas, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: FUL "Reproduktionsmedizin – Regulation menschlicher Entwicklung – Von der Präimplantation zur postnatalen Entwicklung"

Vergleich von Histologien und Nativpräparaten subfertiler Patienten unter besonderer Berücksichtigung des Sertoli-Cell-Only-Syndroms

Hodenbiopsiepräparate von Patienten für das TESE-ICSI-Programm werden retrospektiv ausgewertet, um Aufschluss über testikuläre Keimzellverteilungs-

muster bei infertilen Patienten zu erhalten. Ziel ist es, die Sicherheit der urologischen Beurteilung insbesondere beim Sertoli-Cell-Only-Syndroms bzw. beim CIS zu erhöhen und die Aussagekraft von Nativpräparaten zu prüfen.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson
Doktorandin: G. Stock
Kooperation: Prof. Dr. D. Jocham, Klinik für Urologie, Prof. Dr. M Hüppe, Klinik für Anästhesiologie, Prof. Dr. K. Diedrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: FUL "Reproduktionsmedizin – Regulation menschlicher Entwicklung – Von der Präimplantation zur postnatalen Entwicklung"

Methylierungsstatus spezifischer Gene während der Spermatogenese

Ziel des Projektes ist es, den Methylierungsstatus von Imprinting-Genen am Beispiel der Prader-Willi/Angelman-Region auf dem Chromosom 15 im Verlaufe der männlichen Keimzelldifferenzierung zu analysieren. Hintergrund der Untersuchung ist die Frage, ob möglicherweise späte Spermatiden, die für das TESE-ICSI- Prammm geeignet sind, noch nicht ihr definitives Methylierungsmuster erreicht haben. Fernziel ist es, mit Hilfe des speziell entwickelten PCR-Verfahrens, das im pg-Bereich arbeitet, Methylierungsmuster spermatogenese-relevanter Gene bei Infertilitätsstörungen zu untersuchen.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: Dipl.-Ing. C. Brunken
Kooperation: Prof. Dr. E. Schwinger, Institut für Humangenetik, Prof. Dr. K. Diedrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: FUL "Reproduktionsmedizin – Regulation menschlicher Entwicklung – Von der Präimplantation zur postnatalen Entwicklung"

Expressionsmuster von Imprinting-Genen in testikulären Keimzellen

Am Beispiel des Imprinting-Gens IGF-II auf dem Chromosom 11 wird mit immunhistochemischen Methoden - unter Vergleich von Patienten mit unterschiedlichem Grad von Differenzierungsstörungen – geprüft ob und inwieweit sich auf histologischer Ebene Methylierungsmuster widerspiegeln.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson
Nichtwiss.
Mitarbeiter: Dipl.-Ing. C. Brunken
Kooperation: Prof Dr. E. Schwinger, Institut für Humangenetik, Prof. Dr. K. Diedrich, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Prof. Dr. D. Jocham, Klinik für Urologie, PD. Dr. K. Wagner, Klinik für Anästhesiologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. W. Küpker, Frauenklinik, ZKH Bremen

Förderung: FUL "Reproduktionsmedizin – Regulation menschlicher Entwicklung – Von der Präimplantation zur postnatalen Entwicklung"

Ultrastrukturelle Morphologie letaler Skelettdysplasien

In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Aachen erfolgt eine elektronenmikroskopische Darstellung und Analyse einer der letalen Skelettdysplasien – nämlich die Achondrogenesie - im Vergleich mit den lichtmikroskopischen und klinischen Daten, um zu prüfen, ob exogene (mechanische), Faktoren oder endogene (genetische Faktoren) als ursächlich für die Entstehung der Skelettdysplasie anzusehen sind.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson
Doktorand: H. Maretzke
Kooperation: Prof. Dr. M. Weber, Klinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Aachen

Zur Geschichte des Institutes für Pathologie des UKSH, Campus Lübeck

Insbesondere die Entstehung des Institutes im letzten Jahrhundert als auch herausragende Ereignisse wie z.B. die Beschreibung des "Darmbrandes" durch Ernst Jeckeln werden zusammengetragen.

Bearbeiter: Prof. Dr. R. Johannisson
Kooperation: Prof. Dr. med. K. Niedobitek, Institut für Pathologie, Berlin-Lankwitz

Morphologische und immunhistochemische Parameter primär systemischer Vaskulitiden, speziell der Wegener´schen Granulomatose (WG)

Evaluierung charakteristischer morphologischer Parameter der WG. Charakterisierung phänotypischer und funktioneller Merkmale von B- und T-Lymphozyten in granulomatösen Läsionen der WG. Etablierung eines In-vitro-Granulom-Modells. Untersuchungen der ANCA-Expression von B-Lymphozyten im granulomatösen Gewebe bei WG.

Bearbeiter: Dr. K. Holl-Ulrich
Kooperation: Prof. Dr. W. L. Gross, Dr. A. Müller, Dr. J. Voswinkel, PD Dr. P. Lamprecht, Poliklinik für Rheumatologie, UKSH, Campus Lübeck

Referenzpathologie für das Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein. Untersuchungen zur Inzidenz primär systemischer Vaskulitiden in Schleswig-Holstein und im eigenen Untersuchungsgut

Referenzpathologie für das Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein. Konsiliarische Begutachtung und Auswertung von Vaskulitis-Fällen. In Zusammenarbeit mit dem

Vaskulitis-Register Schleswig-Holstein werden seit 1998 alle im Institut für Pathologie diagnostizierten Fälle von Vaskulitiden anonymisiert systematisch erfasst, nach Diagnosen codiert und ausgewertet.

Bearbeiter: Dr. K. Holl-Ulrich
Nichtwiss. Mitarbeiterin: G. Stock
Kooperation: Prof. Dr. W. L. Gross, Dr. E. Reinhold-Keller, Dr. K. Herlyn, Dr. R. Wagner-Bastmeyer, Poliklinik für Rheumatologie, UKSH, Campus Lübeck und Rheumaklinik Bad Bramstedt

Einheilungsverhalten von autologen und alloplastischen Stützgerüsten nach Trachealrekonstruktion

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Möglichkeit der Rekonstruktion von langstreckigen Trachealdefekten mittels eines freien Dünnndarmtransplantats, aufgespannt mit Keramik-, Titan- oder körpereigenen Knorpelringen.

Bearbeiter: Dr. K. Holl-Ulrich
Doktorand: P. Kral
Kooperation: PD Dr. S. Remmert, Dr. S. Meyer, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck

Duraimplantate im Tierversuch

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Reusche
Nichtwiss. Mitarbeiterin: G. Feldhoff
Doktorand: F. Christmann
Kooperation: Prof. Dr. A. Sepehrnia, Klinik für Neurochirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Einfluss von transmyocardialer Laser Revasculatisation auf die Entstehung von Mikroembolien im ZNS

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Reusche
Nichtwiss. Mitarbeiterin: G. Feldhoff
Kooperation: Dr. E. Kraatz, Klinik für Herzchirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Experimentelle Verlaufstudien der Durchtrennung des Nervus hypoglossus nach parteieller Resektion und Ersatz der Zunge

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Reusche
Nichtwiss. Mitarbeiterin: G. Feldhoff
Kooperation: Dr. E. Gehrking, Klinik für HNO-Krankheiten, UKSH, Campus Lübeck

Experimentelle Studien zur Anwendung neuartiger Lasertechniken am Kaninchen

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Reusche
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: G. Feldhoff
Kooperation: Dr. U. Knopp, Klinik für Neurochirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Tierexperinmentelle Untersuchungen zur Antagonisierung cerebraler Vasospasmen durch intrathekale Applikation potenter Vasodilatantien

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Reusche
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: G. Feldhoff
Kooperation: Dr. P. Militzer, Klinik für Neurochirurgie, Dr. Wissmann, Institut für Radiogie/Neuroradiologie,UKSH, Campus Lübeck

Tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluss von BCNU nach Implantation humaner Gliomzelllinien

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Reusche
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: G. Feldhoff
Kooperation: Dr. Brockmann, Klinik für Neurochirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Mitochondriale Mutationen bei Seniler Demenz vom Alzheimer Typ (SDAT)

Bearbeiter: Prof. Dr. E. Reusche
Kooperation: PD Dr. C. Meißner, Institut für Rechtsmedizin UKSH, Campus Lübeck

Funktionelle Wechselwirkungen zwischen dem Tumorsuppressor p53 und dem Rekombinationsfaktor Rad51

Die Beobachtung, dass p53 Aktivitäten des Rekombinationsfaktors Rad51 inhibieren kann, wirft die Frage auf, ob auch Rad51 Einfluss auf Funktionen von p53 haben kann. Daher wurden Zellklone etabliert, die induzierbar Rad51 überexprimieren und zusätzlich ein p53 abhängiges Reporter-Konstrukt enthalten, welches die Transaktivatoraktivität von p53 detektiert. Mit Hilfe dieses Systems kann der Einfluss von Rad51 auf p53 Funktionen erfasst und quantifiziert werden.

Bearbeiter: Dr. W. Henning, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Doktorand: L. Brokamp
Kooperation: Dr. C. Englert, Institut für Genetik, Forschungszentrum Karlsruhe, Dr. D. Moradpour,Medizinische Universitätsklinik für Innere Medizin 2, Universität Freiburg
Förderung: DFG:,STU 178/7-1; STU 178/7-2

Modulation des Wachstumsverhaltens von Tumorzellen durch Rad51 Antisense-Oligonukleotide und siRNA

Das Rekombinationsenzym Rad51 wird in menschlichen Tumoren, in dreidimensionalen Zellkultursystemen (Spheroiden) und in einem Xenotransplantationsmodell der Maus überexprimiert. Durch Transfektion von Rad51 Antisense- Oligonukleotiden und/oder siRNA in Tumorzellinien soll der Gehalt an Rad51 Protein reduziert und die Auswirkungen dieser Modulation auf das Wachstumsverhalten und die Sensitivität der Zellen gegenüber Chemotherapeutika und Strahlung untersucht werden.

Bearbeiter: Dr. L. Hasselbach, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Nichtwiss. Mitarbeiterin: B. Thode
Kooperation: Prof. G. Sczakiel, Institut für Molekulare Medizin, UKSH, Campus Lübeck, Dr. G. Reddy, Pangene Corporation, Mountain View, California, USA
Förderung: DFG:,STU 178/7-1; STU 178/7-2

Immunhistochemische Charakterisierung der Expression des Rekombinationsfaktors Rad51 in nicht-invasiven Blasenkarzinomen

Die Expression der Tumorsuppressorproteine p53 sowie der Gehalt des Rekombinationsfaktors Rad51 wird an Paraffin-Schnitten von Blasentumoren bestimmt. Bisher wurden mehr als 100 Schnitte analysiert. Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Korrelation der Expression von Rad51 mit der Tumor-Rekurrenz und Prognose der Patienten. Rad51 kann somit als Prognose-Indikator für nicht-invasive Blasentumoren verwendet werden.

Bearbeiter: Dr. W. Henning, Dr. S. Krüger, Prof. Dr. A.C. Feller, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Doktorandin: B. Oidtmann
Kooperation: Prof. Dr. A. Böhle, Klinik für Urologie, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: DFG: STU 178/7-1; STU 178/7-2, FSO, Projekt A7

Ebenen der Regulation des Rekombinationsfaktors Rad51

Die Expression des Rekombinationsfaktors Rad51 gilt als strikt reguliert. Die Beobachtung, dass es in Tumoren zu einer Überexpression kommt, wirft die Frage nach positiven bzw. negativen Stimuli der Expression auf. Apoptose auslösende Zytostatika bewirken einen schnellen Abbau von Rad51 über einen Proteasomen abhängigen Weg. Der Mechanismus dieses Abbauweges ist Gegenstand gegenwärtiger Untersuchungen.

Bearbeiter: Dr. W. Henning, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Nichtwiss. Mitarbeiterin: V. Sandberg

Doktorand: T. Jarutat
Förderung: Framework 5 der Europäischen Union, QLG1-CT-1999-00851, FSO, Projekt A6

Charakterisierung der Promotorregion des rad51 Gens

Um die Regulation des rad51 Gens näher zu beleuchten, wurde der 5-seitige Bereich des Gens sequenziert. Die vorhergesagte regulatorische Region umfasst 5,4kb vor dem Translationsstart. Die Sequenzanalyse ergab bekannte Konsensus Bindestellen für RNA-Polymerase II abhängige Faktoren sowie für Transkriptionsfaktoren wie AP-2, SP1, Ets-1 und c-Myc. Es wurde keine TATA-Box oder Initiator Element gefunden. Funktionelle Untersuchungen sollen nun den Mechanismus der Regulation aufklären.

Bearbeiter: Dr. L. Hasselbach, Dr. Y. Yuan, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Doktorand: W. Hamdorf
Förderung: DFG: STU 178/7-1; STU 178/7-2, FSO, Projekt A7

Charakterisierung der Interaktion zwischen dem Tumorsuppressor p53 und dem Rekombinationsfaktor Rad51

Um die Bindung zwischen p53 und Rad51 im Detail verstehen zu lernen und gezielt beeinflussen zu können, wurden die für die Interaktion benötigten Domänen auf beiden Proteinen kartiert. In Zusammenarbeit mit Prof. Vorgias wurden etwa 20 Varianten von Rad51 erstellt, die Mutationen in der putatven Binderegion für p53 enthalten. Derzeit werden geeignete Zellklone hergestellt, um die erwarteten biochemischen Eigenschaften der Proteine zu überprüfen.

Bearbeiter: Dr. W. Henning, S. Markosian, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Nichtwiss. Mitarbeiterin: B. Thode
Kooperation: Dr. E. Bosmans, Eurogenetics, Tessenderlo, Belgien, Prof. Dr. C. Vorgias, Biology Department, Div. of Biochemistry and Molecular Biology, Universität Athen, Griechenland
Förderung: DLR Internationales Büro des BMBF, GRC 01/082, Framework 5 der Europäischen Union,QLG1-CT-1999-00851, FSO, Projekt A6

Zellzykluskontrolle durch Rad51

Da Rad51 Defizienz im Unterschied zu seinem bakteriellen Homolog RecA für Vertebratenzellen letal ist, muss davon ausgegangen werden, dass Rad51 zusätzlich zu seinen klassischen Funktionen als Rekombinations- und DNA-Reparaturenzym in höheren Organismen weitere Funktionen erfüllt. Unsere Untersuchungen an konstruierten induzierbar Rad51 überexprimierenden Zellen haben gezeigt, dass Rad51 Überexpression zu einem p21Waf-1 vermittelten Zellzyklusarrest führt. Die Regulation der Rad51 modulierten Genexpression ist Gegenstand gegenwärtiger Untersuchungen.

Bearbeiter: Dr. W. Henning, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Nichtwiss. Mitarbeiterin: B. Thode
Kooperation: Dr. M. Laiho, Haartman Institut, Department of Virology, University of Helsinki, Finland
Förderung: Framework 5 der Europäischen Union, QLG1-CT-1999-00851

Untersuchungen zur Rad51-vermittelten Chemoresistenz von Tumorzellen

Überexpression des Rad51 Proteins in einem experimentellen System führt zur Resistenz der Zellen gegenüber DNA-Doppelstrangbruch induzierende Agenzien. Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen dass Rad51 aber Resistenz auch gegen eine ganze Palette zytotoxischer Agenzien mit unterschiedlichem Wirkmechanismus auslösen kann. Mechanismen der Rad51 abhängigen Chemoresistenz werden gegenwärtig untersucht.

Bearbeiter: Dr. W. Henning, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Nichtwiss. Mitarbeiter: B. Thode, V. Sandberg
Doktorand: T. Kremer
Kooperation: Dr. E. Bosmans, Eurogenetics, Tessenderlo, Belgien, Prof. C. Vorgias, Biology Department, Division of Biochemistry and Molecular Biology, Universität Athen, Griechenland
Förderung: Framework 5 der Europäischen Union, QLG1-CT-1999-00851, FSO, Projekt A6, DLR Internationales Büro des BMBF, GRC 01/082

Untersuchung des Einzelnukleotid Polymorphismus im nicht-kodierenden Exon 1 des rad51 Gens

Ein Einzelnukleotid-Polymorphismus im nicht-kodierenden Exon 1 des rad51-Gens erhöht das Brustkrebs Risiko für Trägerinnen einer Mutation im Tumorsuppressorgen BRCA2. Die Analyse dieses Polymorphismus in mehr als 100 Fälle nicht-invasiver Blasenkarzinome ergab keine signifikante Korrelation mit Tumor- Rekurrenz oder Tumorprogression.

Bearbeiter: Dr. W. Henning, Dr. L. Hasselbach, Dr. S. Krüger, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Doktorandin: S. Haase
Kooperation: Prof. Dr. A. Böhle, Klinik für Urologie, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: DFG: STU 178/7-1; STU 178/7-2, FSO, Projekt A7

Molekulare prognostische Studien Klein-zelliger Lungen Tumoren mittels Immunhistochemie an Hochdurchsatz-Gewebe-Arrays

Diese Untersuchungen wurden an Gewebe-Arrays durchgeführt, die mehrere hundert einzelne Proben von Lungentumoren enthielten. Die Ergebnisse zeigen, dass Rad51 von prognostischer Bedeutung für Entwicklung von 'Squamous cell'

Karzinomen ist.

Bearbeiter:	Dr. S. Krüger, Prof. Dr. H.W. Stürzbecher
Doktorand:	Q. Guibin
Kooperation:	Lung Cancer Research Institute of Guangdong Province, China
Förderung:	DAAD, Stipendium,Stipendium für Q. Guibin, DFG: STU 178/7-1; STU 178/7-2, FSO, Projekt A7

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Bechtel J F M, Noack F, Sayk F, Erasmi AW, Bartels C, Sievers HH (2003) Histopathological Grading of Ascending Aortic Aneurysm: Comparison of Patients with Bicuspid versus Tricuspid Aortic Valve. J Heart Valve Dis 12:54-59, discussion 59-61
02. Berg C, Geipel A, Kohl M, Krokowski M, Baschat AA, Germer U, Gembruch U (2003) Prenatal sonographic features of Harlequin ichthyosis. Arch Gynecol Obstet 268: 48-51
03. Bernd HW, Burmester E, Horny HP (2002) Unusual coincidence of lymphoepithelial cyst and mucinous cystadenoma of the pancreas. Virchows Arch Sept 441: 303-305
04. Birth M, Markert U, Strik M, Wohlschläger C, Brugmans F, Gerberding J, Bruch HP (2002) Vascular closure staples – a new technique for biliary reconstruction. Transplantation 73: 31-38
05. Bos I (2003) Comparative histological and morphometric autopsy study of femora and acetabula with stable cemented hip protheses. Hip International 13: 86-93
06. Bos I, Johannisson R (2003) Transmissionselektronenmikroskopische Darstellung der Abriebpartikel von Gelenkendoprothesen und von ultrastrukturellen Zellveränderungen. Biomed Technik 48:20-26
07. Carstens M, Bittner C, Krokowski M, Hadlak M, Feller AC, Merz H (2003) Whole cell ELISA for measuring anti-tumour effects of immunotherapies in a mouse tumour model of ALCL. In Vivo17: 359-363
08. Dufek P, Bos I, Ostendorf U (2002) Histomorphologie des Distraktionskallus nach Tibiaverlängerung. Chir Praxis 60: 453-458
09. Erasmi AW, Sievers H, Wohlschläger C (2002) Inflammatory response after Bioflue application. Ann Thorac Surg 73: 1025-1026
10. Fösel T, Gauer I C, Eisenmann G, Mauser M (2003) Abszedierende und nekrotisierende Aspergillusmyokarditis bei einem chirurgischen Intensivpatienten – ein seltenes Ereignis. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 38: 538-541
11. Gaiser T, Thorns C, Merz H, Noack F, Feller AC, Lange K (2002) Gene profiling in anaplastic large-cell lymphoma-derived cell lines with cDNA expression arrays. Hematotherapy & Stem Cell Res 11: 423-428
12. Gauer I C, Peters K, Guldner N W, Feller A C (2003) Seventy-five years´ survival in partial atrioventricular septal defect. J Heart Valve Dis 12:

538-542
13. Geipel A, Berg C, Germer U, Krokowski M, Smrcek J, Gembruch U (2003) Prenatal diagnosis of femur-fibula-ulna complex by ultrasound examination at 20 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 22: 79-81
14. Habermann JK, Upender MB, Roblick UJ, Krüger S, Freitag S, Blegen H, Bruch HP, Schimmelpenning H, Auer G, Ried T (2003) Pronounced chromosomal instability and multiple gene amplifications characterize ulcerative colitis-associated colorectal carcinomas. Cancer Genet Cytogenet 147: 9-17
15. Harder L, Gesk S, Martin-Subero JI, Merz H, Hochhaus A, Maass E, Feller AC, Grote W, Siebert R, Fetscher S (2003) Cytogenetic and molecular characterization of simultaneous chronic and acute myelocytic leukemia. Cancer Genet Cytogenet 142: 80-82
16. Hecker H, Johannisson R, Koch E, Siegers CP (2002) In vitro evaluation of the cytotoxic potential of alkylphenols from Ginkgo biloba L. Toxicology 177: 167-177
17. Henning W, Krüger S, Kremer T, Brokamp L, Jarutat T, Oidtmann B, Haase S, Miska S, Stürzbecher HW (2003) Rad51 at the intersection of cell cycle checkpoints and DNA repair pathways. Molec Radiation Biol 4: 26-28
18. Holl-Ulrich K, Reinhold-Keller E, Müller A, Feller AC (2002) Pathologie der Vaskulitis: Differentialdiagnose und ausgewählte Krankheitsbilder. Pathology of Vasculitis: Differential Diagnosis and Selected Disorders. Verh Dtsch Ges Path 86: 83-90
19. Horny HP, Krokowski M, Feller AC, Hintze G, Sotlar K, Valent P (2002) Aleukämische Mastzellenleukämie (vormals: "maligne Mastozytose"): Eine extrem seltene Leukämieform. Wien klin Wschr 114: 222-228
20. Horny HP, Valent P (2002) Histopathological and immunohistochemical aspects of mastocytosis. Int Arch Allergy Immunol 127: 115-117
21. Horny HP (2002) Commentary: Bone marrow lymphocytosis in myelodysplastic syndromes. Leuk Res 26: 531
22. Johannisson R, Leuschner E, Hüppe M, Hinrichs F, Al-Hasani S, Diedrich K, Schwinger E, Mennicke K (2002) Increased rate of X-bearing sperm in males from an infertility clinic: analysis by two-color fluorescence in situ hybridization. Cytogenet Genome Res 98: 240-244
23. Johannisson R, Schulze W, Holstein AF (2003) Megalospermatocytes in the human testis exhibit asypnapsis of chromosomes. Andrologia 35: 46-151
24. Johannisson R, Schulze W, Holstein AF(2003) Megalospermatocytes in the human testis exhibit asynapsis of chromosomes. Andrologia 35: 146-151
25. Johannisson R, Sack K, Niedobitek F (2003) Zum 100. Geburtstag von Ernst Jeckeln. Zugleich Rückschau auf eine in Norddeutschland abgelaufene Epidemie. Der Pathologe 24: 154-157
26. Jordan JH, Schernthaler GH, Fritsche-Polanz R, Sperr W R, Födinger M, Chott A, Geissler K, Lechner K, Horny HP, Valent P (2002) Stem cell factor-induced bone marrow mast cell hyperplasia mimicking systemic mastocytosis (SM): histopathologic and morphologic evaluation with special reference to recently established SM-criteria. Leuk Lymphoma 43: 575-582

27. Komocsi A, Lamprecht P, Csernok E, Mueller A, Holl-Ulrich K, Seitzer U, Moosig F, Schnabel A, Gross WL (2002) Periperhal blood and granuloma CD4(+)CD 28(-) T cells are a major source of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in Wegener´s granulomatosis. Am J Pathol 160: 1717-1724
28. Krapp M, Geipel A, Germer U, Krokowski M, Gembruch U (2002) First-trimester sonographic diagnosis of distal urethral atresia with megalourethra in VACTERL association. Prenat Diagn 22: 422-424
29. Kröber SM, Aepinus C, Ruck P, Müller-Hermelink HK, Horny HP, Kaiserling E (2002) Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type involving the mucosa of both the urinary bladder and stomach. J Clin Pathol 55: 554-557
30. Kröber SM, Horny HP, Steinke B, Kaiserling E (2003) Adult Hypocellular Acute Leukaemia with Lymphoid Differentiation. Leuk Lymphoma 44: 1797-1801
31. Krokowski M, Jocham D, Choi H, Feller AC, Horny HP (2003) Malignant extragastrointestinal stromal tumor of bladder. J Urol 169: 1790-1791
32. Krokowski M, Winzer M, Lange K, Thorns C, Gafumbegete E, Feller AC, Merz H (2003) Mycosis fungoides in childhood and adolescence with clonal T-cell receptor gamma gene rearrangement. Two cases. Hautarzt 54: 536-540
33. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, Matthiensen A, Böhmer T, Marquardt T, Sayk F, Feller AC, Böhle A (2002) Overexpression of c-erbB-2 oncoprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome. Internat Oncol 21: 981-987
34. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, Matthiensen A, Böhmer T, Marquardt T, Sayk F, Feller AC, Böhle A (2002) Overexpression of c-erbB-2 oncoprotein in muscle-invasive bladder carcinoma: relationship with gene amplification, clinicopathological parameters and prognostic outcome. Internat Oncol 21: 981-987
35. Krüger S, Schmidt H, Küpker W, Rath FW, Feller AC (2002) Fibrosarcoma associated with a benign cystic teratoma of the ovary. Gynecol Oncol 84: 150-154
36. Krüger S, Schmidt H, Kausch I, Böhle A, Holzhausen HJ, Johannisson R, Feller AC (2003) Primitive neuroectodermal tumor (PNET) of the urinary bladder. Path Res Pract 199: 751-754
37. Krüger S, Weitsch G, Büttner H, Matthiensen A, Böhmer T, Marquardt T, Sayk F, Feller AC, Böhle A (2002) HER2 Overexpression in Muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder: prognostic implications. Int J Cancer 102: 514-518
38. Krüger S, Mess F, Böhle A, Feller AC (2003) Numerical aberrations of chromosome 17 and the 9p21 locus are independent predictors of tumor recurrence in non-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Int J Oncol 23: 41-48
39. Krüger S, Thorns C, Böhle A, Feller AC (2003) Prognostic significance of a grading system considering tumor heterogeneity in muscle-invasive

urothelial carcinoma of the urinary bladder. Int Urol Nephrol 35: 169-173
40. Krüger St, Thorns C, Stöcker W, Müller-Kunert E, Böhle A, Feller A C (2003) Prognostic Value of MCM2 Immunoreactivity in Stage T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. European Urology 43: 138-145
41. Küpker W, Al-Hasani S, Johannisson R, Sandmann J, Ludwig M, Jocham D, Diedrich K (2002) The use of cryopreserved mature and immature testicular spermatozoa for intracytoplasmatic sperm injection: risks and limitations. Semin Reprod Med 20: 25-36
42. Kujath P, Krüger S, Bechthold H, Eckmann C (2002) Diagnose und Therapie der Streptokokkenmyositis. Dtsch Med Wschr 127: 2508-2510
43. Lamprecht P, Bruhl H, Erdmann A, Holl-Ulrich K, Csernok E, Seitzer U, Mack M, Feller AC, Reinhold-Keller E, Gross WL, Muller A (2003) Differences in CCR5 expression on peripheral blood CD4+CD28- T cells and in granuolomatous lesions between localized and generalized Wegener's granulomatosis. Clinical Immunology 108:1-7
44. Lamprecht P, Erdmann A, Mueller A, Csernok E, Reinhold-Keller E, Holl-Ulrich K, Feller AC, Bruehl H, Gross WL (2003) Heterogeneity of CD4 and CD8+ memory T cells in localized and generalized Wegener´s granulomatosis. Arthritis Res Ther 5: R 25-31
45. Lamprecht P, Lerin-Lozano C, Merz H, Dennin RH, Gause A, Voswinkel J, Peters SO, Gutzeit O, Arlt AC, Solbach W, Gross WL (2003) Rituximab induces remission in refractory HCV associated cryoglobulinaemic vasculitis. Ann Rheum Dis 62:1230-1233
46. Lange K, Uckert W, Blankenstein Th, Nadrowitz R, Bittner C, Renauld J-C, van Snick J, Feller A C, Merz H (2003) Overexpression of NPM-ALK induces different types of malignant lymhpomas in IL-9 transgenic mice. Oncogene 22: 517-527
47. Linke SP, Khabie N, Jeffries BA, Havlik JS, Spillare EA, Miska S, Henning W, Wang XW, Hofseth LJ, Yang Q, Farnsworth J, Garfield S, Nagashima K, Valerie K, Stürzbecher HW, Harris CC (2003) Nuclear polymerisation of hRad51 is modulated by p53, hRad54, and DNA damage. Cancer Res 63: 2596-2605
48. Löning M, Lankenau E, Strunck C, Krokowski M, Hillbricht S, Diedrich K, Hüttmann G (2003) Optische Kohärenztomographie – ein neues hochauflösendes Schnittbildverfahren als Ergänzung zur Kolposkopie. Geburtsh Frauenheilk 63: 1153-1157
49. Maacke H, Hundertmark C, Miska S, Voss M, Kalthoff H, and Stürzbecher H-W (2002) Autoantibodies in sera of pancreatic cancer patients identify recombination factor Rad51 as tumour associated antigen. J. Cancer Res Clin Oncol 128: 219-222
50. Machens HG, Salehi J, Weich H, Münch S, Siemers F, Krapohl BD, Herter KH, Krüger S, Reichert B, Berger A, Vogt P, Mailänder P (2003) Angiogenic effects of injected VEGF165 and sVEGF-1 (sFLT-1) in a rat flap model. J Surg Res 111: 136-142
51. Manz MG, Berger C, Horny HP, Beck P, Brugger W, Viehbahn R, Kanz L, Knecht H (2002) Sustained remission of an extensive monclonal, Epstein-Barr virus-associated diffuse large B-cell lymphoma in a kidney-

pancreas transplant recipient. Tansplantation 73:995-997
52. Merz H, Lange K, Koch BU, Bauer O, Gaulard P, Feller AC (2003) Primary extranodal CD8 positive epitheliotropic T-cell lymphoma arising in a leiomyoma of the uterus. BJOG 110: 527-529
53. Merz H, Lange K, Gaiser T, Müller A, Kapp U, Bittner C, Harder S, Siebert R, Bentz M, Binder T, Diehl V, Feller AC (2002) Characterization of a novel human anaplastic large cell lymphoma cell line tumorigenic in SCID Mice. Leuk Lymphoma 43:165-172
54. Müller A, Lange K, Gaiser T, Hofmann M, Bartels H, Feller AC, Merz H (2002) Expression of angiopoietin-1 and its receptor TEK in hematopoietic cells from patients with myeloid leukaemia. Leuk Res 26:163-168
55. Mueller A, Holl-Ulrich K, Feller AC, Gross WL, Lamprecht P (2003) Immune phenomena in localized and generalized Wegener's granulomatosis. Clin Exp Rheumatol 21: 49-54
56. Noack F, Reusche E, Gembruch U (2003) Prenatal Diagnosis of ‘True Tail' with Cartilage Content? Fetal Diagn Ther 18: 226-229
57. Noack F, Sayk F, Ressel A, Berg,C, Gembruch U, Reusche E (2002) Ivemark syndrome with a genesis of the corpus callosum: a case report with a review of the literature. Prenat Diagn 22: 1011-1015
58. Noack F, Escribano L, Sotlar K, Nunez R, Schuetze K, Valent P, Horny HP (2003) Evolution of Urticaria Pigmentosa into Indolent Systemic Mastocytosis: Abnormal Immunophenotype of Mast Cells without Evidence of c-kit Mutation ASP-816-VAL. Leuk Lymphoma 44: 313-319
59. Noack F, Sotlar K, Thorns C, Smrcek J, Diedrich K, Feller A C, Horny HP (2003) VEGF-, KIT Protein- and Neutral Endopeptidase (NEP/ CD10)-positive Myofibroblasts – Percursors of Angiogenesis in Chorioangiomas? Placenta 24: 758-766
60. Paech V, Lorenzen A, Stoehr A, Lange K, Merz H, Meigel WN, Plettenberg A (2002) Remission of a cutaneus mycosis fungoides after topical 5-ALA sensitisation and photodynamic therapy in a patient with advanced HIV-infection. Eur J Med Res 7: 477-479
61. Schill T, Bals-Pratsch M, Küpker W, Sandmann J, Johannisson R, Diedrich K (2003) Clinical and endocrine follow-up of patients after testicular sperm extraction. Fertil Steril 79: 281-286
62. Smrcek JM, Germer U, Krokowski M, Berg C, Krapp M, Geipel A, Gembruch U (2003) Prenatal ultrasound diagnosis and management of body stalk anomaly: analysis of nine singleton and two multiple pregnancies. Ultrasound Obstet. Gynecol 21: 322-328
63. Sotlar K, Escribano L, Landt O, Möhrle S, Herrero S, Torrelo A, Lass U, Horny HP, Bültmann B (2003) Technical Advance. One-Step Detection of c-kit Point Mutations Using Peptide Nucleic Acid-Mediated Polymerase Chain Reaction Clamping and Hybridization Probes. Am J Pathol 162:737-746
64. Sotlar K, Fridrich C, Mall A, Jaussi R, Bültmann B, Valent P, Horny H-P (2002) Detection of c-kit point mutation Asp-816 to Val in microdissected single mast cells and leukemic cells in a patient with systemic mastocytosis and concomittant chronic myelomonocytic leukemia. Leuk Res 26:

979-984
65. Sperr WR, Horny H-P, Valent P (2002) Spectrum of associated clonal hematologic non-mast cell lineage disorders occurring in patients with systemic mastocytosis Int Arch Allergy Immunol 127:140-142
66. Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, Semper H, Simonitsch-Klupp I, Horny HP, Valent P (2002) Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease. Int Arch Allergy Immunol 128: 136-141
67. Sperr WR, Stehberger B, Wimazal F, Baghestanian M, Schwartz LB, Kundi M, Semper H, Jordan JH, Chott A, Drach J, Jager U, Geissler K, Greschniok A, Horny H-P, Lechner K, Valent P (2002) Serum tryptase measurements in patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma 43: 1097-1105
68. Strunk T, Schultz C, Gottschal S, Reusche E, Bucsky P (2003) Anaplastic ependymoma with pleuropulmonary relapse. Med Ped Oncol 41: 467-468
69. Thorns C, Rohrmoser B, Feller AC, Horny HP (2002) Correspondence: Chronic cholecystitis and myeloid metaplasia. Histopathology 41: 273-279
70. Thorns C, Feller AC, Merz H (2002) EMMPRIN (CD 147) is expressed in Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma. An immunohistochemical study of 60 cases. Anticancer Research 22: 1983-1986
71. Thorns C, Bernd HW, Hatton D, Merz H, Feller AC, Lange K 2003) Matrix-Metalloproteinases in Hodgkin Lymphoma. Anticancer Research 23: 1555- 1558
72. Thorns C, Urban H, Remmler K, Dietel A, Lange K, Merz H (2003) Primary cutaneous T-cell lymphoma of the penis. Histopathology 42: 513-514
73. Thorns V, Walter GF, Thorns C (2003) Expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-10 and MMP-11 in Human Astrocytic and Oligodendroglial Gliomas. Anticancer Research 23: 3937-3944
74. Twesten W, Johannisson R, Holterhus P-M, Hiort O (2002) Schwere 46,XY Virilisierungsstörung durch 17ß-Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Mangel. Klin Pädiatr 214: 314-315
75. Uppenkamp M, Feller AC (2002) Classification of Malignant Lymphoma. Onkologie 25: 563-570
76. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Metcalfe DD (2002) Smouldering mastocytosis: a novel subtype of systemic mastocytosis with slow progression. Int Arch Allergy Immunol 127: 137-139
77. Valent P, Samorapoompichet P, Sperr WR, Horny HP, Lechner K (2002) Myelomastocytic leukaemia: myeloid neoplasm characterized by partial differentiation of mast cell-lineage cells. Hematol J 3: 90-94
78. Valent P, Akin C, Sperr W R, Horny HP, Metcalfe DD (2003) Mast cell proliferative disorders: current view on variants recognized by the World Health Organization. Hematol Oncol Clin N Am 17: 1227-1241
79. Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Lechner K, Bennett J M, Metcalfe DD (2003) Review: Diagnosis and Treatment of Systematic Mastocytosis: State of the Art. Br J Haematol 122: 695-717
80. Weber M, Siebert CH, Goost H, Johannisson R, Wirtz D (2002) Malleolus

externus plasty for joint reconstruction in fibular aplasia: Preliminary report of a new technique. J Pediatr Orthop B 11: 265-273
81. Wehkamp J, Fellermann K, Herrlinger KR, Wohlschläger C, Baxmann S, Schmidt K, Schwind B, Duchrow M, Feller AC, Stange EF (2002) Human beta-defension 2 but not beta-defension 1 is expressed preferentially in colonic mucosa of inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 14:745-752
82. Wehkamp J, Schwind B, Herrlinger KR, Wohlschläger C, Baxmann S, Schmidt K, Duchrow M, Feller AC, Stange EF, Fellermann K (2002) Innate immunity and colonic inflammation: enhanced expression of epithelial alpha-defensins. Dig Dis Sci 47: 1349-1355
83. Wimazal F, Jordan JH, Sperr WR, Chott A, Dabbass S, Lechner K, Horny HP, Valent P (2002) Increased angiogenesis in the bone marrow of patients with systemic mastocytosis. Am J Pathol 160: 1639-1645
84. Wohlschlaeger C, Lange K, Merz H, Feller AC (2003) Aberrant Immunophenotypes of Mantle Cell Lymphomas. Leuk Lymphoma 44: 269-273
85. Xu YP, Zhao XQ, Sommer K, Moubayed P (2003) Correlation of matrix metalloproteinase-2, -9, tissue inhibitor-1 of matrix metalloproteinase and CD44 variant 6 in head and neck cancer metastasis. J Zhejiang Univ Sci 4: 491-501

Buch, Buchbeitrag, Übersichtsartikel, Review

---

01. Feller AC, Diebold J (2004) Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas based on the WHO Classification. Springer: Berlin Heidelberg (erschienen Dezember 2003)
02. Noack F, Krüger S, Hofmann M, Ortmann O (2003) HER-2-Diagnostik beim Mammakarzinom: Aktuelle Methoden und Zukunftsperspektiven. HER-2 Diagnostics in Breast Cancer: Current Methods and Future Perspectives. Geburtshilfe Frauenheilkunde 63: 1119-1126
03. Hatje H, Speer R, Heller B, Noack F, Stein H, Hogrefe D, Feller AC, Hummel M (2003) Lymphknotenreferenzzentren: Aktuelle Online Studienpatienten- und Materialdatenbank In: Jäckel (Hrsg) Telemedizinführer Deutschland: Ober-Mörlen, pp 100 – 103
04. Valent P, Akin C, Sperr W R, Horny H-P, Arock M, Lechner K, Bennett J M, Metcalfe DD (2003) Review: Diagnosis and Treatment of Systematic Mastocytosis: State of the Art Br J Haematol 122: 695-717
05. Reusche E (2002) Aluminium and Alzheimer- Old controversy with neuw arguments. In: Oehmichen S, Ritz-Timme C, Meissner C (Eds) Aging, morphological, biochemical, molecular and social aspects. Schmidt-Roemhild: Lübeck, pp 175-191
06. Reusche E (2003) Aluminium and central nervous system morphology in hemodialysis. In: Zatta P (Ed) Metal ions and neurodegenerative diseases. World Scientific: New Jersey London Singapore, pp 117-139

07. Holl-Ulrich K, Reinhold-Keller E, Muller A, Feller AC (2002) Pathologie der Vaskulitis: Differentialdiagnose und ausgewählte Krankheitsbilder. Verh Dtsch Ges Pathol 86: 83-90
08. Mueller A, Holl-Ulrich K, Feller AC, Gross WL, Lamprecht P (2003) Immune phenomena in localized and generalized Wegener´s granulomatosis. Clin Exp Rheumatol 21 (6 Suppl 32): 49-54
09. Henning W, Stürzbecher HW (2003) Homologous recombination and cell cycle checkpoints:Rad51 in tumour progression and therapy resistance. Toxicology 193: 91-109
10. Feller AC (2003) Klassifikation und Differentialdiagnose der NK/T-Zell-Lymphome. Verh Dtsch Ges Path 87: 43-52

Im Berichtszeitraum

20 Kurzmitteilungen bzw. Abstracts, 15 Referate bzw. Vorträge, 13 Poster

3.12 Institut für Physiologie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Jelkmann

Oberassistenten:

de Wit, Cor, Priv.-Doz. Dr. med. (seit 01.10.2003)
Pagel, Horst, apl. Prof. Dr. rer. nat.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Batmunkh, Chimedtseren, Ärztin (seit 01.07.2002, DFG, Mongolische Akademie der Wissenschaften)
Depping, Reinhard, Dr. rer. nat. (seit 15.04.2002)
Doege, Kathrin, Dipl.-Chem. (seit 01.07.2003, DFG, SFB 367)
Hellwig-Bürgel, Thomas, Dr. rer. nat.
Höpfl, Bernd, Arzt (seit 01.10.2003)
Huang, Wei-Qui, Ph.D. (Changsda, VR China, vom 01.02.2002 bis 31.01.2003, DAAD)
Katschinski, Dörthe M., Priv.-Doz. Dr. med. (bis 31.12.2002)
La Ferla, Katia, Dipl.-Biol. (bis 08.11.2002, DFG, SFB 367)
Le, Luu Nguyen, Arzt (bis 08.11.2002, DFG, GRK 288)
Marxsen, Jan, Dr. med. (vom 01.02.2002 bis 31.12.2002)
Metzen, Eric, Dr. med.
Mohamed Gad Elmoula, Hamid, M.D. (bis 31.01.2002, Universität Khartoum, Sudan, Stipendiat der Sudanesischen Regierung)
Ressel, Anke, Ärztin im Praktikum (vom 01.08.2002 bis 31.07.2003)
Stengel, Petra, Dr. rer. nat.
von Wussow, Ursula, Dipl.-Biol. (seit 01.11.2003)
Wagner, Anika, Dipl.-Oec. Troph. (seit 01.03.2003, DFG, GRK 288)
Weiss, Christoph, Prof. Dr. med., Ph.D. (Lond.), Emeritus
Wölfle, Stephanie, Apothekerin (seit 01.11.2003, DFG)
Wolber, Eva-Maria, Dr. rer. nat. (bis 31.01.2002)

Gesamtdarstellung – Leistungsbericht

Am Institut werden grundlagen- und krankheitsrelevante wissenschaftliche Untersuchungen durchgeführt. Dabei lassen sich vier Schwerpunkte herausstellen:

- An Zellkulturen und anderen Alternativmodellen wird die Beziehung zwischen Sauerstoffversorgung und Entzündungsreaktionen einerseits und der Synthese angiogener Wachstumsfaktoren bzw. der Gefäßneubildung andererseits untersucht. Dabei soll auch geklärt werden, wie biologische Sauerstoffsensoren funktionieren und wie sie pharmakologisch und genetisch beeinflusst werden können. Ziel der Arbeiten ist es, neue Wege zur Therapie von Wundheilungsstörungen und soliden Tumoren aufzuzeigen.
- An Zellkulturen, isolierten Organen und Patientengeweben werden Mechanis-

men der Synthese der hämopoietischen Wachstumshormone Erythropoietin, welches die Produktion der roten Blutzellen steigert, und Thrombopoietin, welches die Produktion von Blutplättchen steigert, untersucht. Begleitend werden klinische Studien zur Erkennung und Behandlung von Blutzellbildungsstörungen (Anämie, Thromboseneigung) durchgeführt. Mit diesen Arbeiten ist das Institut in den Sonderforschungsbereich 367 („Molekulare Mechanismen entzündlicher und degenerativer Prozesse“) und das Graduiertenkolleg 288 („Strukturen und Mediatoren der Zellinteraktion“) eingebunden.

- Isoliert perfundierte Nieren der Ratte werden als Versuchmodell genutzt, um renale Wirkungen von Hormonen und Pharmaka zu ergründen.
- Mittels Intravitalmikroskopie in einem Skelettmuskel der Maus wird die Regulation der Organdurchblutung untersucht. In diesem Präparat lassen sich die Arteriolen, welche das Gewebe versorgen und die Durchblutung kontrollieren, direkt beobachten. Es werden Gefäßdurchmesser, Blutfließgeschwindigkeit und das Membranpotential der Gefäßzellen (Endothel, glatte Muskelzellen) gemessen. Bei dieser Regulation spielt das Endothel, die innerste Schicht der Gefäßwand, durch die Freisetzung verschiedener Mediatoren eine herausragende Rolle. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Koordination des Gefäßverhaltens. So führen eine Reihe von vasomotorisch wirksamen Stimuli nicht nur zu einer Gefäßantwort an der Applikationsstelle, sondern auch zu Durchmesseränderungen an entfernten, stromaufwärts hiervon gelegenen Regionen. Die Ausbreitung der Gefäßreaktion entlang der Arteriole erfordert Zellverbindungen, die von den sog. Gap Junctions gebildet werden. Ziel der Untersuchungen ist es, die Rolle endothelialer Mediatoren und der Gap Junctions bei der Regulation der Organdurchblutung zu untersuchen.

Kongresse

- “12. Westerländer Gespräch“ vom 26. – 29.09.2002 in Westerland. J. Grote, Bonn, W. Jelkmann, Lübeck, C. Stick, Kiel
- “VIII. Treffen hansischer Physiologen des Ostseeraumes“ vom 23. -24.05.2003 in Lübeck. H. Pagel, Lübeck
- "6th International Lübeck Conference on the Pathophysiology and Pharmacology of Erythropoietin and other Hematopoietic Growth Factors" vom 26. – 29.06.2003 in Lübeck. W. Jelkmann und H. Pagel, Lübeck
- “Annual Meeting der Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie e.V.” vom 16.-18.10.2003 in München. C. de Wit, Lübeck

Lehre

Die Unterrichtsveranstaltungen für Medizinstudenten/innen umfassten die Hauptvorlesung, das Seminar und das Praktikum der Physiologie. Außerdem beteiligten sich die Wissenschaftler/innen des Instituts an der Ausbildung in den Studiengängen Molekulare Biotechnologie, Informatik und Technisches Gesundheitswesen (Fachhochschule).

Prof. Jelkmann ist Sprecher des von der DGF eingerichteten Graduiertenkollegs 288 („Strukturen und Mediatoren der Zellinteraktion“).

Herausgebertätigkeit

Prof. Jelkmann ist im "Editorial Board" folgender Publikationsorgane:
• Annals of Hematology • Journal of Interferon and Cytokine Research • PRCA Communiqué: A Global Perspective • Drug Design Reviews-Online • BloodLine Online Hematology Resource
Priv.-Doz. Dr. de Wit ist im Editorial Board des Journals "Microcirculation"

Berufungen • Ernennungen • Mitgliedschaften • Preise

Prof. Jelkmann hat den an ihn ergangenen Ruf auf eine C4-Professur für Experimentelle Sportmedizin an die Deutsche Sporthochschule Köln abgelehnt.

Prof. Jelkmann ist (war) Mitglied
• der Tierschutzkommission Schleswig-Holstein • der ständigen Programmkommission der Deutschen Physiologischen Gesellschaft • des wiss. Beirats des Bundesinstituts für Sportwissenschaft, Bonn • des Arbeitskreises „Nichtonkologische Hämatologie“ der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie • des Global Scientific Advisory Board (GSAB) gegen Pure Red Cell Aplasia (PRCA) • des wiss. Beirats des Instituts für pharmazeutische und medizinische Prüfungsfragen (IMPP), Mainz

Priv.-Doz. Dr. de Wit war/ist
• Präsident der Deutschen Gesellschaft für Mikrozirkulation und Vaskuläre Biologie (2003) • Mitglied des Nucleus der Arbeitsgruppe für Mikrozirkulation der European Society of Cardiology

Frau Dr. Wolber hat ein Stipendium im Emmy Noether-Programm der DFG erhalten.
Frau Dipl.-Biol. La Ferla erhielt ein Reisestipendium der Int. Soc. Exp. Hematology für einen Kongressbesuch in Kanada.

Daniel Stiehl (Doktorand) erhielt für wiss. Aufenthalte in den USA Reisestipendien des Boehringer Ingelheim Fonds und der Allianz Versicherungsgruppe.

Forschungsschwerpunkte

Erythropoietinmangel als Ursache von Anämien

Das Knochenmark bildet aus hämopoietischen Stammzellen kontinuierlich junge Blutzellen. Spezifische Wachstumsfaktoren und Hormone regulieren die Knochenmarksaktivität. Das Glykoproteinhormon Erythropoietin stimuliert die rote Zellreihe. Gebunden an membranständige Rezeptoren regt es seine Zielzellen zur

Teilung und Hämoglobin- synthese an. In 10-15 Proliferations- und Differenzierungsschritten wachsen aus den erythroid determinierten Vorläuferzellen junge Erythrozyten heran. Beim Erwachsenen wird Erythropoietin überwiegend in der Niere gebildet. Die Leber trägt zu etwa 20 % bei. Kommt es beim Nierengesunden zur Gewebshypoxie (O_2-Mangel), nimmt die Erythropoietinkonzentration im Blutplasma innerhalb weniger Stunden drastisch zu. Ursachen einer Gewebshypoxie mit gesteigerter Erythropoietinbildung können eine verminderte Hämoglobinkonzentration im Blut (Blutungsanämie) oder ein niedriger O_2-Druck im arteriellen Blut (Höhenaufenthalt oder Lungenfunktionsstörung) sein. Mit molekularbiologischen Methoden konnten verschiedene DNA-Sequenzen in der Nachbarschaft des Erythropoietin-Gens identifiziert werden, die seine Expression in Niere und Leber kontrollieren. Besonders wichtig ist der „hypoxie-induzierbare Transkriptionsfaktor 1“ (HIF-1), der an hypoxie-responsive DNA-Elemente (HRE) bindet. HIF-1 kontrolliert auch die Expression anderer Gene, die Proteine kodieren, welche den Organismus gegen O_2-Mangel schützen, wie z. B. der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) und verschiedene glykolytische Enzyme.

Erythropoietinmangel führt zur hyporegenerativen, normozytären und normochromen Anämie. Seine häufigste Ursache ist die chronische Niereninsuffizienz. Patienten im Prädialyse- und Dialysestadium werden seit einigen Jahren sehr erfolgreich mit gentechnisch hergestelltem, rekombinanten humanen Erythropoietin (rhuEPO) behandelt. Das Medikament ersetzt das – chemisch gleiche – endogene Hormon und stimuliert dosisabhängig die Erythropoiese. Unsere Untersuchungen an isoliert perfundierten Nieren und Leberzellkulturen haben gezeigt, dass verschiedene Mediatoren, die bei entzündlichen und malignen Erkrankungen vermehrt anfallen [z. B. Interleukin-1 (IL-1) oder der Tumornekrosefaktor a (TNFa)] die Bildung von Erythropoietin- mRNA und – Protein unterdrücken. Da nach unseren Befunden auch die Anämie chronisch entzündlicher und maligner Erkrankungen auf einem Erythropoietinmangel beruht, ist die Gabe von rhuEPO auch bei anämischen Patienten mit Auto immunerkrankungen, AIDS oder Tumoren vertretbar.

Bearbeiter:	Prof. Dr. W. Jelkmann, Prof. Dr. H. Pagel, Dr. E. Metzen, Dr. T. Hellwig-Bürgel, Dipl.-Biol. K. La Ferla, C. Bathmunkh
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	T. Svensson, P. Rouina, U. Frackowski, R. Meuer, B. Stier, I. Jensen, S. Schwindt, G. Huck
Doktoranden:	C. Reimann, J. Krajewski, D. Stiehl
Förderung:	DFG (SFB 367-C8, GRK 288); Mongolische Adademie der Wissenschaften; Ortho Biotech, Neuss

Zentralnervöse und lokale Steuerung der renalen Synthese von Erythropoietin

Der Einfluss der Hirnstamm-Funktion auf die Synthese von Erythropoietin wurde erstmals im Tierexperiment untersucht. Durch Erhöhung des intrakraniellen hydrostatischen Druckes verminderte sich die Sauerstoff-Versorgung des Hirnstammes, was zur vermehrten Bildung von Erythropoietin führte. Gegenwärtig

wird der molekulare Mechanismus dieser neu entdeckten Reaktion untersucht. Am Modell der isoliert perfundierten Mausniere konnte gezeigt werden, dass Nieren transgener Tiere mit einer Überexpression des Erythropoietin-Gens auf einen hypoxischen Reiz nicht mit einer gesteigerten Erythropoietin-Synteserate antworten. Da die Tiere jedoch infolge des deutlich erhöhten Erythropoietin-Plasmaspiegels eine verdoppelte Erythrozyten-Konzentration haben (Hämatokrit bis 85%), ist deren vaskuläre, glomeruläre und tubuläre Nierenfunktion gegenüber den Normalwerten drastisch verschlechtert.

Bearbeiter:	Prof. Dr. H. Pagel
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	U. Frackowski, H. Dünnebeil, S. Dürkop
Doktorandin:	J. Klaus
Kooperation:	Dr. F. Qadri, Institut für Pharmakologie, PD Dr. K. Wagner, Klinik für Anästhesiologie, UKSH, Campus Lübeck, PD Dr. B. Hocher, Zentrum Nephrologie, Charité Berlin, Prof. Dr. M. Gassmann, Institut für Veterinärphysiologie, Universität Zürich
Förderung:	Bundesinstitut für Sportwissenschaft, Bonn

Der hypoxieinduzierbare Transkriptionsfaktor HIF-1 als Signalmolekül für Zytokineffekte

Hypoxie bewirkt zellartspezifisch eine Steigerung der Expression der Gene für das Hormon Erythropoietin, den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), die induzierbare NO-Synthase (iNOS), bestimmte glykolytische Enzyme, den Glukosetransporter 1 und andere Proteine, die regulativ die O_2- und Energieversorgung des Gewebes verbessern. Ligand zur Aktivierung der genannten Gene ist der dimere hypoxieinduzierbare Faktor 1 (HIF-1a/b). Der pO_2-sensible Partner ist HIF-1a, da dieser bei Normoxie rasch degradiert wird. Bislang wurde angenommen, daß der HIF-1-Komplex ausschließlich durch Hypoxie aktiviert wird. In unseren Zellkulturarbeiten mit menschlichen Hepatomzellen haben wir jedoch entdeckt, daß die proentzündlichen Zytokine IL-1 und Tumornekrosefaktora (TNF-a) pO_2-unabhängig die HIF-1-Aktivität steigern. Diese Reaktion, die wir inzwischen an verschiedenen anderen menschlichen Geweben bestätigen konnten, ist von großer pathophysiologischer Bedeutung. Es ist anzunehmen, dass der Transkriptionsfaktor HIF-1 nicht nur *trans*-aktivierender Faktor bei der Anpassung an Hypoxie, sondern auch Mediator zytokinvermittelter Entzündungsreaktionen ist.

Daher versuchen wir in laufenden Untersuchungen, neue pharmakologische Wege zu finden, um die transkriptionelle Aktivität von HIF-1 zu modulieren. Zum einem wird der Einfluss von Glukokortikoiden auf die HIF-1 DNA-Bindung untersucht. Zum anderen werden neue Wirkstoffe entwickelt, die die Enzyme hemmen (HIF-α Prolyl- und Asparaginylhydroxylasen), welche die HIF-1α Degradation einleiten.

Bearbeiter:	Dr. E. Metzen, Prof. Dr. W. Jelkmann, Dr. T. Hellwig-Bürgel, Dr. P. Stengel, Dr. J. Marxsen, Dr. Wei-Qui Huang, Dipl.-Oec. Troph. A. Wagner, Dipl.-Chem. K. Doege
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	B. Stier, T. Svensson, I. Jensen, S. Schwindt, P. Rouina, G. Huck, R. Meuer
Doktorand:	D. Stiehl
Förderung:	DFG (SFB 367-C8, GRK 288); DAAD

Funktionelle Bedeutung von HSP90 für die hypoxische Stabilisierung von HIF-1α

Der hypoxieinduzierbare Faktor (HIF)-1 spielt eine wichtige Rolle bei der systemischen und zellulären Adaptation von Tumorzellen an O_2-Mangel und ist damit entscheidend an der Tumorprogression und Metastasierung beteiligt. HIF-1 induziert die vermehrte Synthese von Enzymen, die einen anaeroben Stoffwechsel begünstigen, und von proangiogenen Gewebehormonen wie den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor, der die Tumorangiogenese fördert. Wahrscheinlich ist HIF-1 für das Überleben und das kontinuierliche Wachstum von Tumorzellen unter hypoxischen Bedingungen notwendig. Zur Zeit gibt es keine pharmakologische Möglichkeit zur Inhibierung von HIF-1, die klinisch in Form einer anti-HIF-1 Tumortherapie genutzt werden könnte.

Kürzlich konnten wir zeigen, dass das Hitze-Schock-Protein 90 (HSP90) die a-Untereinheit von HIF-1 stabilisieren kann. Aufbauend auf diesem Befund wird eine umfassende Charakterisierung der HSP90/HIF-1α Interaktion vorgenommen: Identifizierung der Bestandteile/Untereinheiten des HSP90/HIF-1α Heterokomplexes, Beeinflussung der HIF-1 Aktivität durch Überexpression von HSP90 sowie der Nachweis von HIF-1α in normalen im Vergleich zu genetisch HSP90b manipulierten hypoxischen murinen embryonalen Stammzellen.

Bearbeiter:	PD Dr. D. Katschinski, A. Ressel (ÄiP), L. Le (Arzt)
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	S. Schindler
Doktorand:	D. Heinrich
Kooperation:	PD Dr. K. Wagner, Klinik für Anästhesiologie, UKSH Campus Lübeck, Dr. A. K. Voss, Dr. T. Thomas, The Walter and Eliza Hall, Institute of Medical Research, Melbourne, Australien, T. Hofer, Universität Zürich
Förderung:	GRK 288; Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der UL (Projekt 2)

PASKIN, ein potentieller Sauerstoffsensor

Alle Säugetierzellen besitzen die Fähigkeit, Hypoxie zu messen und sich sehr rasch durch die Aktivierung entsprechender Gene an die veränderten Umweltbedingungen anzupassen. Kürzlich konnten wir ein neues Säugetier-Gen klonieren, das einem bakteriellen Sauerstoffsensor ähnelt. Das Genprodukt erhielt

den Namen PASKIN, da es eine PAS (“period, arylhydrocarbon receptor, single-minded“) und eine Kinase Domäne enthält, die für die bakterielle Sauerstoffmessung und Signalweitergabe von essentieller Bedeutung sind. Im Rahmen des Forschungsschwerpunktes wurden die Expression und Funktionen von PASKIN analysiert, rekombinantes PASKIN Protein bzw. Fragmente davon in Bakterienkulturen zur Erzeugung von Antikörpern hergestellt und das subzelluläre Expressionsmuster von PASKIN charakterisiert. Wir haben PASKIN-defiziente Mäuse gezüchtet und für in vitro Untersuchungen embryonale Stammzellen gewonnen. Ferner wurden mit PASKIN interagierende Proteine molekularbiologisch im "Yeast two-Hybrid" System identifiziert.

Bearbeiter:	PD Dr. D. Katschinski, Dr. R. Depping, Dr. P. Stengel
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	B. Stier, S. Schindler
Kooperation:	Prof. Dr. R. Wenger, Prof. Dr. M. Gassmann, Dr. I. Desbaillets, T. Hofer, Universität Zürich
Förderung:	DFG (WE 2672/1-1)

Bildung und Wirkung von Thrombopoietin

Das Hormon Thrombopoietin regelt die Megakaryopoiese und Blutplättchenmasse. Mit immunologischen und molekularbiologischen Methoden führten wir erstmals Bestimmungen der Thrombopoietin– und Thrombopoietin–mRNA-Konzentration in menschlichen Geweben durch. Wir fanden, daß die Leber das dominierende Thrombopoietin-produzierende Organ des Menschen ist. Bei intakter Leberfunktion steigt die Thrombopoietinkonzentration im Blut drastisch an, wenn die Megakaryozyten- und/oder Plättchenmasse verkleinert ist. Die Thrombozytopenie bei akutem Leberversagen beruht auf einer insuffizienten Thrombopoietin-Genexpression. Blutplättchen und ihre Vorläuferzellen verstoffwechseln das Hormon. Elektronenmikroskopisch und enzym immunologisch konnten die Bindung, Aufnahme und Wiederabgabe von Thrombopoietin an isolierten Blutplättchenpräparaten dargestellt werden.

Bei chronisch entzündlichen und malignen Erkrankungen ist die Thrombopoietinkonzentration im Blut abnormal hoch. Zellkulturexperimente zeigten, dass das proentzündliche Zytokin Interleukin 6 (IL-6) die Thrombopoietinproduktion in der Leber anregt. IL-6 ist Induktor der Synthese verschiedener Akutphase-Proteine. Die Konzentration des zirkulierenden IL-6 ist bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen erhöht. Ein direkter Beweis für die Steuerung der Thrombopoietinsynthese durch IL-6 wurde in IL-6 defizienten Mäusen (IL-6 “knock-out“) erbracht. Solche Tiere reagieren auf einen Entzündungsreiz nicht mit der normalen Zunahme der Thrombopoietin-Genexpression und Plasma-Thrombopoietinkonzentration. Teleologisch betrachtet ist die entzündungsbedingte reaktive Thrombozytose nützlich. Thrombozyten setzen chemotaktische Stoffe, durch die Leukozyten an einen Infektionsort gelockt werden, sowie antimikrobielle Faktoren frei, die die Abwehr von Krankheits-erregern unterstützen.

Bearbeiter:	Prof. Dr. W. Jelkmann, Dr. E.-M. Wolber

Nichtwiss.
Mitarbeiterin: T. Svensson
Doktorandinnen: G. Giesen, H. Burmester
Kooperation: PD Dr. M. Klinger, Institut für Anatomie, Prof. Dr. J. Fandrey, Institut für Physiologie, Gesamthochschule Essen, Prof. Dr. M. Burdelski, Pädiatrische Klinik, UKE Hamburg
Förderung: DFG (SFB 367-C8); Forschungsförderung der Medizinischen Fakultät der UL

Zellkopplung über Connexine: Rolle bei der Regulation der Durchblutung

Die Durchblutung im Skelettmuskel kann bei maximaler Arbeit auf das 20fache des Ruhewertes zunehmen. Um solche ausgeprägten Durchblutungsänderungen zu erreichen, müssen die zuführenden Gefäße sich über eine große Strecke deutlich erweitern. Eine solche Koordination des zellulären Verhaltens erfordert Informationsübertragung entlang des Gefäßes. In der Mikrozirkulation sind die vaskulären Zellen über Zellkontakte (Gap Junctions) miteinander gekoppelt, was solch ein koordiniertes Verhalten der Zellen ermöglichen kann. Gap Junctions bestehen aus verschiedenen Connexinen, die interzelluläre Kanäle bilden. Über diese Kanäle können Ionen und Botenstoffe bis zu einer molekularen Masse von 1 kDa strömen oder diffundieren. Die Koordination lässt sich mittels Intravitalmikroskopie und direkter Beobachtung der Gefäße untersuchen, indem eine Arteriole lokal stimuliert wird. Nach einer solchen Stimulation bleibt die Gefäßantwort nicht auf diese Stelle beschränkt, sondern breitet sich stromaufwärts und stromabwärts aus. Diese „fortgeleiteten Gefäßantworten“ sind jedoch nur nach bestimmten vasomotorischen Stimuli zu beobachten. Angesichts der hohen Ausbreitungsgeschwindigkeit und der Art der Reize, die in der Lage sind, solche Antworten auszulösen, vermuten wir, dass das zugrunde liegende Signal eine Änderung des Membranpotentials ist. Diese breitet sich dann über die interzellulären Gap Junction Kanäle entlang der Gefäßwand aus und induziert eine Durchmesseränderung. In Abhängigkeit von der Richtung der Änderung des Membranpotentials (Depolarisation oder Hyperpolarisation) wird eine Konstriktion bzw. Dilatation ausgelöst. Für die Auslösung einer Hyperpolarisation ist das Endothel von entscheidender Bedeutung. So setzt das Endothel neben Stickstoffmonoxid (NO) auch einen hyperpolarisierenden Faktor (EDHF) frei. Letzterer ist in der Lage, eine Hyperpolarisation im Endothel und im glatten Muskel auszulösen. Die Beteiligung der Gap Junctions bei den fortgeleiteten Gefäßantworten haben wir in einem “knockout“ Modell untersucht. Gap Junctions sind aus Connexinen (Cx) aufgebaut, die nach ihrem Molekulargewicht benannt werden. In den Zellen der Gefäßwand finden sich Cx-40, Cx-43, Cx-37 und Cx-45. Morphologisch konnten wir eine ausgeprägte Expression von Cx-40 im Endothel nachweisen. In Tieren, die für Cx-40 defizient sind, ist die Ausbreitung einer endothelial vermittelten Dilatation unterdrückt. Dies legt nahe, dass Cx-40 eine signifikante Rolle bei der Weiterleitung der Hyperpolarisation und damit der nachfolgenden Dilatation spielt.

Zusammengenommen zeigen diese Befunde, dass eine Koordination über Gap Junctions vermittelte Zellkopplung tatsächlich stattfinden kann. Zur Zeit wird

untersucht, inwieweit diese Zellkopplung eine Rolle bei der funktionell wichtigen Durchblutungszunahme bei Skelettmuskelarbeit spielt. Weiterhin wird mittels Membranpotentialmessung die Ausbreitung und Typisierung der beteiligen Ionenkanäle studiert. Denkbar ist, dass diese Vorgänge unter pathophysiologischen Bedingungen verändert sind. Daher wird in einem weiteren Versuchsansatz untersucht, ob die Fortleitung bei der Atherosklerose eingeschränkt ist.

Bearbeiter:	PD Dr. Cor de Wit, B. Höpfl, S. Wölfle
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	R. Meuer
Förderung:	DFG (WI 2071/1-1)

Einzelprojekte

Pathophysiologie der Erythropoietinbildung

Hemmung der Erythropoietinbildung bei entzündlichen und malignen Erkrankungen durch Zytokine in vivo; molekulare Mechanismen der Zytokinwirkung; Langzeiteffekte der Zytokine; Antagonisierung des Interleukin 1-Effektes durch Proteinkinase A-Aktivatoren

Bearbeiter:	Prof. Dr. W. Jelkmann, Dr. E. Metzen, Dr. T. Hellwig-Bürgel, Batmunkh
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	T. Svensson, P. Rouina, G. Huck
Doktorand:	J. Krajewski
Förderung:	DFG (SFB367-C8, GRK 288); Mongolische Akademie der Wissenschaften

Leistungsentwicklung chilenischer Biathleten bei Höhenaufenthalt

Entwicklung des Trainingsplans für das chilenische Biathlon-Nationalteam; Untersuchung der Akklimatisierung der Athleten an mehrmonatigen Höhenaufenthalt (2800 m); Leistungsentwicklung, kardiale und respiratorische Kapazität, roter Blutstatus, Anionentransport, Redoxparameter, erythropoietische und proangiogene Hormone, muskuläre Anpassung.

Bearbeiter:	Prof. Dr. W. Jelkmann
Doktorand:	I. Heinicke (Dipl.-Sportökonom)
Kooperation:	Prof. Dr. M. Gassmann, Institut für Veterinärphysiologie, Universität Zürich, Prof. Dr. C. Behn, Programa de Fisiologia y Biofisica, Universidad de Chile, Santiago, Chile
Förderung:	Schweizer Nationalfond

Anpassung des Kreislaufsystems an chronische Polyglobulie

Versuchsmodell: transgene Mäuse mit Überexpression des Erythropoietin-Gens und Erythrozytose; Untersuchungen der Herzfunktion in vivo (Telemetrie) und der Nierenfunktion an isoliert perfundierten Organen.

Bearbeiter:	Prof. Dr. H. Pagel, Dr. R. Depping, Prof. Dr. W. Jelkmann
Kooperation:	PD Dr. K. Wagner, Dr. K. Kawakami (Gastarzt aus Japan), Klinik für Anäesthesiologie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. R. Wenger, Institut für Physiologie, Universität Zürich, Prof. Dr. M. Gassmann, Institut für Veterinärphysiologie, Universität Zürich, Prof. Dr. Joachim Fandrey, Institut für Physiologie Gesamthoch- schule Essen
Förderung:	Bundesinstitut für Sportwissenschaft, Bonn, Forschungs-förderung der Medizinischen Fakultät der UL, Shinshu Universität, Japan

Mechanismus der Aktivierung des Transkriptionsfaktorkomplexes HIF-1

Bildung und Wirkung der HIF-α Prolylhydroxylasen, Bindung des von - Hippel Lindau-Proteins an HIF-1α, proteasomaler Abbau von HIF-1α in Zellkulturen; Entwicklung neuer Pharmaka zur Unterdrückung der HIF-α Prolylhydroxylierung; Angiogenesemodell der Chorioallantois.

Bearbeiter:	Dr. E. Metzen, Dr. P. Stengel, Dipl.-Chem. K. Doege, Dr. T. Hellwig-Bürgel, Prof. Dr. W. Jelkmann
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	I. Jensen, B. Stier, T. Svensson, S. Schwindt
Förderung:	DFG (SFB 367-C8)

Der hypoxie-induzierbare Faktor-1 (HIF-1) als Signalmolekül für Zytokineffekte

Ziel: Aufklärung der molekularen Mechanismen der zytokininduzierten normoxischen HIF-1-Aktivierung. Prüfung der Hypothese, dass Interleukin 1 und Tumornekrosefaktor α unabhängig vom zellulären O_2-Angebot die HIF-1α Degradation verhindern; Quantifizierung der mRNA-Expression der HIF-α Prolylhydroxylasen mittels “real-time“ PCR und Northern-Blotting, Darstellung der Prolylhydroxylasen mittels Western-Blotting, Bestimmung der Enzymaktivitäten der Prolylhydroxylasen in zytosolischen und nukleären Extrakten mit in vitro modi-fizierbaren Gal-HIF-Fusionsproteinen und dem VHL-“Capture-Assay“, pharma-kologische und genetische Modulation der Enzymaktivitäten.

Bearbeiter:	Dr. E. Metzen, Dipl.-Chem. K. Doege, Dr. T. Hellwig-Bürgel, Batmunkh, Dipl.-Oec. Troph. A. Wagner, Prof. Dr. W. Jelkmann

Nichtwiss.
Mitarbeiterinnen: I. Jensen, S. Schwindt, T. Svensson, P. Rouina, B. Stier
Förderung: DFG (Schwerpunktprogramm 1128, Me 1712-1), DFG (SFB 367-C8)

Einfluss von Glukokortikoiden auf die Aktivität des hypoxie-induzierbaren Faktors 1 (HIF-1)

Prüfung der Hypothese, dass Glukokortikoide ihre anti-inflammatorische Wirkung partiell durch Hemmung der Bildung bzw. der Aktivität des HIF-1-Komplexes ausüben. Reportergenaktivität hypoxischer Hepatomzellkulturen nach Dexamethasonbehandlung, Untersuchung der Wechselwirkung zwischen HIF-1 und dem Glukokortikoid-Glukokortikoidrezeptor-Komplex an verschiedenen Zellkulturmodellen, Bestimmung von Entzündungsmediatoren wie des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) in Zellkulturüberständen.

Bearbeiter: Dr. T. Hellwig-Bürgel, Dipl.-Oec. Troph. A. Wagner, Prof. Dr. W. Jelkmann
Nichtwiss.
Mitarbeiterinnen: T. Svensson, P. Rouina, G. Huck
Förderung: DFG (GRK 288-B11)

VEGF-Synthese in kultivierten neuronalen Zellen

Prüfung der Hypothese, dass Glukosemangel zu einer Stimulation der mRNA-Expression und Produktion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) führt. Inkubation neuronaler Zellen bei verschiedenen Glukose-konzentrationen und Sauerstoffpartialdrucken; Untersuchung von HIF-1 α Akkumulation (Western-Blotting), HIF-1 DNA-Bindung (EMSA), VEGF mRNA (Northern-Blotting, “real-time“ PCR) und immunoreaktivem VEGF (ELISA); Wirkung der Glukosehomöostase relevanten Hormone Insulin, Leptin und Cortisol.

Bearbeiter: Prof. Dr. W. Jelkmann
Nichtwiss.
Mitarbeiterinnen: T. Svensson, P. Rouina
Förderung: Medizinische Fakultät der UL (Forschungsschwerpunkt Gehirn, Hormone und Verhalten)

Regulation und Funktion einer HIF-1 α Isoform in Spermien

Der Hoden ist das menschliche Organ mit einem sehr niedrigen Gewebe-pO_2. Zusätzlich ist der Hoden deutlichen Temperaturschwankungen ausgesetzt. Es ist kürzlich gelungen, eine spezifische Expression einer Isoform von HIF-1α in Spermien der Maus zu identifizieren. Aufbauend auf diesen Befunden wurde anhand von 5`RACE-Untersuchungen eine entsprechende Hoden-spezifische humane Isoform identifiziert. Die funktionelle Bedeutung von HIF-1α für die

Spermiogenese wird nun durch Etablierung eines hodenspezifischen HIF-1α „knock-outs“ in der Maus untersucht. In diesem Modell soll die Bedeutung von HIF-1α für die pO_2- sowie temperaturabhängige Veränderungen der Spermiogenese bzw. Fertilität untersucht werden.

Bearbeiter:	Dr. R. Depping
Kooperation:	PD Dr. K. Wagner, Klinik für Anästhesiologie, UKSH, Campus Lübeck, PD Dr. D. Katschinski, Universität Halle, Prof. Dr. R. Wenger, Universität Zürich
Förderung:	DFG (Ka1269/5-1); Medizinische Fakultät der UL (Forschungsschwerpunkt Repoduktionsmedizin)

Charakterisierung von PASKIN

Etablierung und Optimierung des "Yeast-Two-Hybrid-Systems"; Identifizierung neuer Proteine, die mit PASKIN interagieren; Gewinnung und Charakterisierung von rekombinantem PASKIN.

Bearbeiter:	Dr. P. Stengel
Nichtwiss. Mitarbeiterin:	B. Stier
Kooperation:	Prof. Dr. H.-W. Stürzbecher, Institut für Humangenetik, UKSH, Campus Lübeck, Dr. U. Mamat, Forschungszentrum Borstel, Prof. Dr. R. Wenger, Universität Zürich
Förderung:	Medizinische Fakultät der UL

Steuerung der Thrombopoietinproduktion

Bestimmung der Thrombopoietinkonzentration im Serum von Normalpersonen und Patienten mit Thrombozytopenien; Thrombopoietin-Genexpression in Leberzellkulturen; Einflussimmunmodulierender Zytokine; RNA-Extraktion aus Leber- , Nieren- und Darmgeweben von Patienten und Versuchstieren mit degenerativen und entzündlichen Erkrankungen, Thrombopoietin-mRNA-Quantifizierung mittels kompetetiver RT-PCR.

Bearbeiter:	Prof. Dr. W. Jelkmann
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen:	T. Svensson, P. Rouina
Doktorandin:	H. Burmester
Kooperation:	Prof. Dr. M. Burdelski, Univ. Kinderklinik, Hamburg, Dr. E.-M. Wolber, Harvard University, Boston, USA

Regelung der renalen Synthese von Urodilatin

Untersuchungen zu den antagonistischen Wirkungen von Urodilatin, dem atrialen natriuretischen Peptid (ANP) und Aldosteron an der isoliert perfundierten Rattenniere; Einfluss von Angiotensin II (A II) und Endothelin (ET) auf die

Urodilatin-Freisetzung; Pharmakologische Untersuchungen mit Losartan (A II-Antagonist) bzw. Bosentan (AT-Antagonist).

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Pagel

Nichtwiss.
Mitarbeiterinnen: U. Frackowski, H. Dünnebeil, S. Dürkop
Kooperation: Dr. M. Heringlake, PD Dr. K. Wagner, Klinik für Anästhesiologie, UKSH, Campus Lübeck

Akutes Nierenversagen durch gramnegative Sepsis

Bakterielle Virulenzfaktoren (E.coli) können eine Sepsis mit konsekutivem akuten Nierenversagen auslösen, indem vermehrt entzündliche Zytokine wie TNF-α ausgeschüttet werden. Ziel des Projektes: Aufklärung der pathophysiologischen Grundlagen und Therapieoptimierung. Experimentelle Modelle: Ganztierversuche und isoliert perfundierte Maus- und Rattennieren. Pharmaka: Urodilatin und Pentoxifyllin.

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Pagel
Nichtwiss.
Mitarbeiterinnen: U. Frackowski, H. Dünnebeil, S. Dürkop
Kooperation: Dr. A. Bauer, Medizinische Klinik I des UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. B. Kreft, Klinik für Nephrologie, Städtisches Krankenhaus Hildesheim
Förderung: Medizinische Fakultät der UL (J21-2002)

Nephrotoxizität von Zytostatika

Untersuchungen der toxischen Einflüsse von Zytostatika (Ifosfamid/Carboplatin) auf die Funktion und die Histologie der Niere; Hemmung der renalen organischen Anionen- transporter (rOAT) und der renalen organischen Kationentransporter (rOKT) zur Ver- hinderung der Schäden .

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Pagel
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: U. Frackowski
Doktorandin: A. Panzner
Kooperation: Prof. Dr. G. Burckhardt, Zentrum Physiologie und Pathophysiologie, Universität Göttingen

Gewebsmonitoring mittels Mikrodialyse während Hypoxie und Reoxygenierung

Die Mikrodialyse ermöglicht es, Rückschlüsse auf die lokale Stoffwechselsituation einzelner Organe zu ziehen. Dies wird am Tiermodell unter Hypoxie und anschließen- der Reoxygenierung untersucht.

Bearbeiter: Prof. Dr. H. Pagel
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: U. Frackowski
Doktorand: C. Wirtz
Kooperation: Dr. L. Bahlmann, Dr. M. Heringlake, PD Dr. S. Klaus, PD Dr. Klaus Wagner, Klinik für Anästhesiologie, UKSH, Campus Lübeck

Rolle von Connexinen bei der Durchblutungsregulation

Typisierung der beteiligten Kaliumkanäle bei der Hyperpolarisation nach Acetylcholin in der Maus in vivo; Rolle des Connexin 40 bei der Ausbreitung der Hyperpolarisation; Untersuchung weiterer Substanzen, die eine Hyperpolarisation auslösen können.

Bearbeiter: PD. Dr. Cor de Wit, B. Höpfl, S. Wölfle
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: R. Meuer
Förderung: DFG (WI 2071/1-1)

Fortgeleitete Vasomotorantworten in Atherosklerosemodellen

Untersuchung der ACh-induzierten Vasodilatation im Modell der Atherosklerose an der Maus (LDL-Rezeptor- und ApoE-“knockout“-Maus); Untersuchung der Fortleitung nach K^+ -Depolarisation und ACh in diesen Tieren ohne bzw. mit fett-/cholesterinreicher Diät.

Bearbeiter: PD Dr. Cor de Wit, B. Höpfl, S. Wölfle
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: R. Meuer
Förderung: DFG (WI 2071/1-1)

Entwicklung eines Modells der molekularbiologisch gezielten Ausschaltung spezifischer Proteine

Gezielt lokalisierte Applikation von Antisense-RNA oder RNAi mittels Magnetotrans- fektion; Untersuchung der Gefäßfunktion in dem transfizierten Gebiet; Ausschaltung des muskarinergen Ach- Rezeptors zur Modellvalidierung; gezielte Ausschaltung weiterer Connexine in Wildtyp und Connexin 40 defizienten Mäusen.

Bearbeiter: PD Dr. Cor de Wit, B. Höpfl, S. Wölfle
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: R. Meuer
Förderung: DFG (WI 2071/1-1)

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

01. Aga E, Katschinski DM, van Zandbergen G, Laufs H, Hansen B, Muller K, Solbach W, Laskay T (2002) Inhibition of the spontaneous apoptosis of neutrophil granulocytes by the intracellular parasite Leishmania major. J Immunol 169: 898-905
02. Dame C, Wolber EM, Freitag P, Hofmann D, Bartmann P, Fandrey J (2003) Thrombopoietin gene expression in the developing human central nervous system. Brain Res Dev Brain Res 143: 217-223
03. Dantz D, Bewersdorf J, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Jelkmann W, Born J, Fehm HL, Peters A (2002) Vascular endothelial growth factor: a novel endocrine defensive response to hypoglycaemia. J Clin Endocrinol Metab 87: 835-840
04. Gunga HC, Fries D, Humpeler E, Kirsch K, Boldt LE, Koralewski E, Johannes B, Klingler A, Mittermayr M, Röcker L, Yaban B, Behn C, Jelkmann W, Schobersberger W (2002) Austrian moderate altitude study (AMAS 2000) – fluid shifts, erythropoiesis, and angiogenesis in patients with metabolic syndrome at moderate altitude (@ 1700 m). Eur J Appl Physiol 88: 497-505
05. Hellwig-Bürgel T, La Ferla-Brühl K, Reimann C, Krajewski J, Jelkmann W (2002) Die Balance der Transkriptionsfaktoren: Entschlüsselung der molekularen Ursache der Anämie chronischer Entzündungen. Focus MUL 19: 216-222
06. Heringlake M, Gosch U, Wagner K, Pagel H, Klotz KF (2002) Effects of hyperbaric oxygenation on mortality in murine polymicrobial sepsis. Eur J Underwater Hyperbaric Med 2: 103-106
07. Heringlake M, Klaus S, Bahlmann L, Pagel H, Schmucker P (2003) Der Zusammenhang zwischen arteriellem Blutdruck, thorakalem Blutvolumen und der renalen Exkretion von Urodilatin bei Variation der Körperposition. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 32: 166-171
08. Heringlake M, Klaus S, Bahlmann L, Pagel H, Sehested J (2003) The renal excretion of urodilatin in humans is related to variations in the renin-angiotensin-aldosterone system. J Appl Res, Vol 3, Iss 2 (http://www.jrnlappliedresrearch.com/articles/Vol3Iss2/heringlake.htm)
09. Höpfl G, Wenger RH, Ziegler U, Stallmach T, Gardelle O, Achermann R, Wergin M, Kaser-Hotz B, Saunders HM, Williams KJ, Stratford IJ, Gassmann M, Desbaillets I (2002) Rescue of hypoxia-inducible factor-1"-deficient tumor growth by wild-type cells is independent of vascular endothelial growth factor. Cancer Res 15: 2962-2970
10. Jabs WJ, Logering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber EM, Klinger MH, Fricke L, Steinhoff J (2003) The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. Eur J Immunol 33: 152-161
11. Katschinski DM, Le L, Heinrich D, Wagner KF, Hofer T, Schindler SG, Wenger RH (2002) Heat induction of the unphosphorylated form of hypoxia-inducible factor-1" is dependent on heat shock protein-90 activity.

J Biol Chem 277: 9262-9267
12. Katschinski DM, Marti HH, Wagner KF, Shibata J, Eckhardt K, Martin F, Depping R, Paasch U, Gassmann M, Ledermann B, Desbaillets I, Wenger RH (2003) Targeted disruption of the mouse PAS domain serine/threonine kinase PASKIN. Mol Cell Biol 23: 6780-6789
13. Klaus S, Heringlake M, Gliemroth J, Pagel H, Staubach K, Bahlmann L (2003) Biochemical tissue monitoring during hypoxia and reoxygenation. Resuscitation 56: 299-305
14. La Ferla K, Reimann C, Jelkmann W, Hellwig-Bürgel T (2002) Inhibition of erythropoietin gene expression signaling involves the transcription factors GATA-2 and NF-κB. FASEB J 16: 1811-1813
15. Linden T, Katschinski DM, Eckhardt K, Scheid A, Pagel H, Wenger RH (2003) The antimycotic ciclopirox olamine induces HIF-1α stability, VEGF expression, and angiogenesis. FASEB J 17: 761-763
16. Marti HH, Katschinski DM, Wagner KF, Schäffer L, Stier B, Wenger RH (2002) Isoform-specific expression of hypoxia-inducible factor-1a during the late stages of mouse spermiogenesis. Mol Endocrinol 16: 234-243
17. Metzen E (2002) Hypoxie-induzierte Expression des Erythropoietingens: Der Transkriptionsfaktor HIF-1α wird in Normoxie abgebaut, in Hypoxie aktiviert. Focus MUL 19: 213-215
18. Metzen E, Berchner-Pfannschmidt U, Stengel P, Marxsen JH, Stolze I, Klinger M, Huang WQ, Wotzlaw C, Hellwig-Buergel T, Jelkmann W, Acker H, Fandrey J (2003) Intracellular localisation of human HIF-1 alpha hydroxylases: implications for oxygen sensing. J Cell Sci 116: 1319-1326
19. Metzen E, Zhou J, Jelkmann W, Fandrey J, Brune B (2003) Nitric oxide impairs normoxic degradation of HIF-1 alpha by inhibition of prolyl hydroxylases. Mol Biol Cell 14: 3470-3481
20. Ressel A, Schmitt O, Weiss C, Feyerabend T (2002) Therapeutic outcome and side-effects after radiotherapy, chemotherapy and/or hyperthermia treatment of head and neck tumour xenografts. Eur J Cancer 38: 594-601
21. Scheid A, Wenger RH, Schaffer L, Camenisch I, Distler O, Ferenc A, Cristina H, Ryan HE, Johnson RS, Wagner KF, Stauffer UG, Bauer C, Gassmann M, Meuli M (2002) Physiologically low oxygen concentrations in fetal skin regulate hypoxia-inducible factor 1 and transforming growth factor-$3. FASEB J 16: 411-413
22. Schmitt O, Schubert C, Feyerabend T, Hellwig-Bürgel T, Weiss C, Kühnel W (2002) Preferential topography of proteins regulating vascularization and apoptosis in a MX1 xenotransplant after treatment with hypoxia, hyperthermia, ifosfamide, and irradiation. Am J Clin Oncol 25: 325-336
23. Schürmann M, Kolev V, Menzel K, Yordanova J (2002) Spatial coincidence modulates interaction between visual and somatosensory evoked potentials. Neuroreport 13: 779-783
24. Schürmann M, Raij T, Fujiki N, Hari R (2002) Mind's ear in a musician: Where and when in the brain. NeuroImage 16: 434-440
25. Schürmann M, Grumbt M, Heide W, Verleger R (2003) Effects of same- and different-modality cues in a Posner task: extinction-type, spatial, and non-spatial deficits after right hemispheric stroke. Brain Res Cogn Brain Res

16: 348-358
26. Schütt A, Rosso OA, Figliola A (2002) A discovery of new features of gastropod local field potentials by application of wavelet tools. J Neurosci Methods 119: 89-104
27. Schütt A, Ito I, Rosso OA, Figliola A (2003) Wavelet analysis can sensitively descrive dynamics of ethanol evoked local field potentials of the slug (Limax marginatus) brain. J Neurosci Methods 129: 135-150
28. Shibata J, Hasegawa J, Siemens HJ, Dibbelt L, Li D, Katschinski DM, Fandrey J, Jelkmann W, Gassmann M, Wenger RH, Wagner KF (2003) Hemostasis and coagulation at a hematocrit level of 0.85: functional consequences of erythrocytosis. Blood 101: 4416-4422
29. Stiehl DP, Jelkmann W, Wenger RH, Hellwig-Bürgel T (2002) Normoxic induction of the hypoxia-inducible factor 1" by insulin and interleukin-1$ involves the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. FEBS Lett 512: 157-162
30. Unruh A, Ressel A, Mohamed HG, Johnson RS, Nadrowitz R, Richter E, Katschinski DM, Wenger RH (2003) The hypoxia-inducible factor-1alpha is a negative factor for tumor therapy. Oncogene 22: 3213-3220
31. Wenger R (2002) The hypoxia-inducible factor-1, p53 and tumor apoptosis. Recent Res Devel Cancer 4: 205-216
32. Westermann AM, Wiedemann GJ, Jager E, Jager D, Katschinski DM, Knuth A, Vörde sive Vörding PZ, Van Dijk JDP, Finet J, Neumann A, Longo W, Bakhshandeh A, Tiggelaar CL, Gillis W, Bailey H, Peters SO, Robins HI (2003) A systemic hyperthermia oncologic working group trial. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide combined with 41.8˚ C whole-body hyperthermia for metastatic soft tissue sarcoma. Oncology 64: 312-321
33. Wolber EM, Haase B, Jelkmann W (2002) Thrombopoietin production in human hepatic cell cultures (HepG2) is resistant to IFN-alpha, IFN-beta, and IFN-gamma treatment. J Interferon Cytokine Res 22: 1185-1189
34. Wolber EM, Kressin P, Meyhöfer-Malik A, Diedrich K, Malik E (2003) Differential induction of matrix metalloproteinase 1 and 2 in ectopic endometrium. Reprod Biomed Online 6: 238-243

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Bachmann T, Jelkmann W, Seidel G (2002) Erythropoietin und Gehirn. Focus MUL 19: 207-212
02. Gunga HC, Kirsch K, Röcker L, Behn C, Koralewski E, Davila EH, Estrada MI, Johannes B, Wittels P, Jelkmann W (2002) Erythropoietin and vascular endothelial growth factor in humans under normobaric and hypobaric-hypoxic conditions. In: Adaptation Biology and Medicine, Vol 3, Moravec J, Takeda N, Singal PK (eds) Narosa Publishing, New Delhi, pp 46-60
03. Hellwig-Bürgel T, Stiehl DP, Jelkmann W (2003) Hypoxia-inducible Factor-1. In: Oxygen sensing responses and adaptation to hypoxia. Lahiri S,

Semenza GL, Prabhakar NR (eds) Marcel Dekker Inc, New York, Basel
04. Hofer T, Wenger RH, Gassmann M (2002) Oxygen sensing, HIF-a stabilization and potential therapeutic strategies. Eur J Physiol 443: 503-507
05. Jelkmann W (2002) Pharmacology, pharmacokinetics and safety of recombinant human erythropoietin (rhEPO). In: Recombinant human erythropoietin (rhEPO) in clinical oncology. Scientific and clinical aspects of anemia in cancer. Nowrousian MR (ed) Springer, Wien New York pp 203-221
06. Jelkmann W (2002) Dickes und dünnes Blut: Die Geschichte der Erythropoietinforschung. Focus MUL 19: 192-199
07. Jelkmann W (2002) Entdeckung des physiologischen Sauerstoffsensors für die Erythropoetinsynthese. Spektr Nephrol 15: 11-14
08. Jelkmann W (2002) Erythropoietin-Doping: Den Tätern auf der Spur. Focus MUL 19: 92-95
09. Jelkmann W (2002) The enigma of the metabolic fate of circulating erythropoietin (Epo) in view of the pharmacokinetics of the recombinant drugs rhEpo and NESP. Eur J Haematol 69: 265-274
10. Jelkmann W (2003) Erythropoietin. J Endocrinol Invest 26: 832-837
11. Jelkmann W (2003) The metabolic fate of circulating erythropoietin: Insights from the pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin and novel erythropoiesis-stimulating protein. Anemia Oncol 1: 7-9
12. Jelkmann W (2003) Biochemistry and assays of Epo. In: Erythropoietin: Molecular Biology and Clinical Use. Jelkmann W (ed) FP Graham Publishing Co., Johnson City, TN, pp 35-63
13. Klinger MHF, Jelkmann W (2002) Role of blood platelets in infection and inflammation. J Interferon Cytokine Res 22: 913-922
14. Pagel H (2002) 15 Jahre Erythropoietin in Klinik und Praxis: Eine Erfolgsstory. Focus MUL 19: 200-206
15. Wolber E, Jelkmann W (2002) Thrombopoietin: the novel hepatic hormone. News Physiol Sci 17: 6-10

Im Berichtszeitraum:
21 Kurzmitteilungen oder Abstract, 37 Referate oder Vorträge, 14 Poster

3.13 Institut für Radiologie

Direktor:

Univ.- Prof. Dr. med. Hans-Dieter Weiss (bis 30.09.2003)

Komm. Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Björn Gehl (seit 01.10.2003)

Stellvertr. Direktor:

Gehl, Hans-Björn, Prof. Dr. med. (bis 30.09.2003)
Stöckelhuber, Beate, Dr. med. (seit 01.12.2003)

Leiter Neuroradiologie:

Univ.-Prof. Dr. med. Dirk Petersen

Schwerpunkt Kinderradiologie:

Buchholz, Michael, Dr. med.

Oberärzte:

Bergmann-Köster, Claudia, Dr. med.
Buchholz, Michael, Dr. med.
Gellißen, Jörg, Dr.med.
Kagel, Christiane, Dr. med.
Leibecke, Torsten, Dr.med.
Lorch, Heike, PD Dr. med. (beurlaubt)

Oberärzte
Schwerpunkt Neuroradiologie:

Gottschalk, Stefan, Dr. med.
Koch, Christoph, Dr. med. (seit 01.01.2002)

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter - Assistenzärzte

Berg, Scott (01.01.2002 bis 30.06.2003)
Blank, Bodo, Dr. med.
Blietz, Johannes (seit 01.01.2003)
Brockmann, Marc, Dr. med. (seit 01.04.2003)
Gaebel, Christian, Dr. med.
Galonska, Peter (bis 31.12.2002)
Grande-Nagel, Isabell, Dr. med
Händler, Götz, Dr. med.
Hummerjohann, Judith, Dr. med. (bis 31.10.2002)
Kulke, Christian, Dr. med. (bis 31.08.2002)
Maltzahn, Burkhard (bis 30.04.2002)
Poschenrieder, Florian, Dr. med. (seit 01.07.2003)
Römer, Katrin, Dr. med.
Rudolf, Isabel, Dr. med.

Schelzel, Martin (seit 01.11.2002)
Strobach, Jan, Dr. med. (seit 01.10.2002)
Suden, Karin
Teufel, Oliver
Ulmer, Stephan, Dr. med. (seit 01.04.2003)
Wiesmann, Martin Dr. med. (bis 31.01.2003)

Physik:

Erdmann, Christian, Dipl.-Ing.
Haude, Anke, Dipl.-Ing.
Melchert, Uwe, Dr. rer. nat., Physiker
Pries, Dirk, Dipl.-Betriebswirt
Scholand-Engler, Harald, Dipl.-Phys. (seit 15.09.2003),
Schulz, Edda, Dipl.-Phys.

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Krankenversorgung

Das Leistungsspektrum insbesondere in der interventionellen Radiologie des Institutes wurde im Berichtszeitraum durch die Inbetriebnahme oder Erneuerung von Röntgengeräten, wie CT-Fluoroskopie oder die neue Angiographieeinheit Axiom Artis biplanar erweitert. Es findet weiterhin eine kontinuierliche Verschiebung im Spektrum der radiologischen Untersuchungen und Eingriffe statt. Durch die Möglichkeit der interventionellen Radiologie hat sich - wie in allen anderen bildgebenden Bereichen - die Tendenz zu radiologisch gesteuerten diagnostischen und therapeutischen Eingriffen verstärkt. Diese Verschiebung des Leistungsspektrum von einfachen diagnostischen zu komplexen interventionellen Verfahren, ist nunmehr seit Beginn der neunziger Jahre festzustellen. Sie ist personal-, zeit- und materialaufwendig, während einfachere Untersuchungen, insbesondere Durchleuchtungs- untersuchungen im gastrointestinalen Bereich stationär oder rückläufig sind. Durch die Entwicklung des "Mammazentrums" ist eine Verschiebung der Leistungen in der Mammadiagnostik in Richtung Interventionen zu verzeichnen, wie mammographisch-stereotaktisch und sonographisch gesteuerte Punktionen oder Vakuumbiopsien. Die rein quantitative Erfassung der Untersuchungszahlen ist daher als Leistungsparameter nur sehr eingeschränkt verwertbar:

Untersuchungszahlen

Art der Untersuchung	Jahr 2000	Jahr 2001	Jahr 2002	Jahr 2003
Durchleuchtung	2083	2122	2273	1664
Angiographie	2100	2199	1627	1687
Sonographie	4734	5233	3794	3427
CT	13423	14245	12452	12038
MRT	3812	4023	4155	4181
Mammographie	1232	1243	524	970
Interventionen	599	610	817	882
Aufnahmen konvent.	165.028	168.323	113.700	116.180
Kinderradiologie	9122	9342	4625	6739

Seit dem letzten Forschungsbericht ist die Abteilung mit einer neuen biplanaren Angiographieeinheit (Axiom Artis biplanar (A + B)) ausgestattet worden. Dadurch ist eine schnelle effiziente Bilddatengewinnung in verschiedenen Ebenen möglich. Außerdem sind die interventionellen Möglichkeiten, insbesondere im Bereich der Neuroradiologie, dadurch deutlich verbessert worden.

Seit 2002 ist die Abteilung mit einem neuen Mammographiegerät (Senograph DMR) sowie einer digitalen Stereotaxieeinrichtung ausgerüstet, die Röntgengeräte wurden durch eine Vakuumbiopsieeinrichtung (Mammotome®) ergänzt. Die digitale Stereotaxieeinheit ermöglicht durch den nicht mehr notwendigen Prozess der Filmentwicklung in erster Linie das schnellere Durchführen stereotaktischer präoperativer Markierungen oder diagnotischer Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien. Weiterhin können schnell ergänzende Bilddaten in Microfocusvergrößerungstechnik digital gewonnen werden und im Anschluss einer Nachverarbeitung zugeführt werden, so dass der Informationsgehalt deutlich steigt. Bei der Vakuumbiopsie handelt es sich um eine minimal-invasive Biopsiemethode, die röntgen- oder ultraschallkontrolliert eine kontinuierliche Gewebeabtragung von bis zu 1,5 cm erlaubt. Damit steht eine treffsichere, schonende und kosteneffektive (keine OP nötig, ambulantes Verfahren) Methode zur diagnostischen Abklärung suspekter nicht tastbarer Befunde in der Brust zur Verfügung, die sonst der offenen Inzisionsbiopsie zugeführt werden müssten.

Weiterhin ist seit dem letzten Forschungsbericht eine mobile Röntgeneinrichtung für die Kinderintensivstation (Practix 300) in Betrieb genommen worden.

Ein Radiologieinformationssystem MagicSAS der Firma Siemens, Erlangen

befindet sich seit dem 01.01.2002 im Routinebetrieb. Alle innerhalb der Radiologie anfallenden Arbeitsschritte erfolgen seitdem weitgehend papierlos. Die Rückübermittlung der radiologischen Leistungsdaten und Befunde ist für das erste Quartal 2004 vorgesehen.

Ein leistungsfähiges PAC-System StoreDirect der Firma Toshiba, Neuss, ist seit dem 01.08.2003 im Einsatz und ermöglicht den schnellen online Zugriff auf alle Bilder der schnittbildgebenden Modalitäten sowie DSA und DLR.

Eine Bildverteilung erfolgt derzeit nur auf ausgewählte Stationen des Klinikums, da nur eine eingeschränkte Anzahl Softwarelizenzen zur Verfügung steht.

Für das Jahr 2004 ist eine Order/Entry-Verbindung mit ausgesuchten Stationen sowie die Verteilung aller radiologischen Bilder und Befunde auf alle Stationen des Klinikums geplant.

Ein entsprechendes Projekt mit der Firma Siemens befindet sich in der Implementierungsphase und soll Ende Mai 2004 beendet sein.

Forschung

Multislice-CT, Interventionen mit CT-Fluoroskopie

Seit der Ausstattung mit den Multislice-CT`s im letzten Berichtszeitraum hat sich die CT-Durchleuchtung etabliert. Ein Schwerpunkt der Forschung sind Verfahren zur weiteren Reduzierung der Strahlenbelastung bei Optimierung der Methode. Die Fluoroskopie kombiniert mit einem Computertomographen ist ein Verfahren, das die Echtzeit-Bildkontrolle im gesamten Körperbereich mit einer hohen geometrischen Genauigkeit ermöglicht. Daraus resultiert eine Erhöhung der Zielgenauigkeit, eine Verkürzung der Interventionszeiten sowie eine Verbesserung der Biopsieausbeute. Die CT-Fluoroskopie findet inzwischen Anwendung bei vielen perkutanen Interventionen: Perkutane Drainagen, präoperative Markierung von Raumforderungen, Kontrolle der Nadelposition bei der transbronchialen Nadelaspiration und –biopsie, Interventionen an der Leber (Alkoholinjektion, Radiofrequenzablation, Kryotherapie, PTC/PTCD), Kontrolle der Katheterposition und Injektion bei der perkutanen arteriellen Chemoembolisation, perkutane Gastrostomie und Nephrostomie, traumatologische Interventionen (z. B. ISG-Fugenverschraubung, Tibiakopfosteosynthese), Koagulation von Osteoid-Osteomen, paravertebrale Interventionen (z. B. Sympathikolysen, periradikuläre Injektionen) sind unter CT-fluoroskopischer Steuerung möglich und wurden bereits in den radiologisch-klinischen Alltag integriert.

Durch die Ausstattung mit den Multislice-CT´s hat sich das Spektrum deutlich insbesondere in Richtung funktioneller Untersuchungen und CT-Angiographien erweitert. Besonders für die Cardio-CT sind inzwischen, neben der rein anatomischen Darstellung des Herzens, neue bildgebende Möglichkeiten zur Darstellung von Wandbewegungsstörungen, Koronararterienstenosen oder zur Ermittelung des Kalziumscores, etabliert und werden weiter optimiert.

Angiographische Intervenionsradiologie

Seit dem letzen Forschungsbericht wurde die Studie über den Einsatz von temporären Cavafiltern in-vitro zur Prophylaxe von Lungenembolien erfolgreich abgeschlossen. In der klinischen Anwendung wurde das Konzept der Prophylaxe bei Hochrisikopatienten für Lungenembolien verfolgt und ausgewertet. Die Auswertung erfolgte im Rahmen einer bundesweiten Multicenterstudie, deren Betreuung durch das Institut erfolgte. Die Prophylaxe von Lungenembolien mit temporären und permanenten Cavafiltern hat sich soweit etabliert, dass Lübeck sich als internationales Referenzzentrum zur Testung dieser Systeme entwickelt hat.

Ein Schwerpunkt der Forschung sind weiterhin die radiologisch gesteuerten Rekanalisierungsverfahren arterieller und venöser Gefäße einschließlich der perkutanen Therapie insuffizienter Hämodialysefisteln. Die Basisverfahren wie Ballondilatation, Rotationsangioplastie, lokale Fibrinolyse und Stentimplantationen sind inzwischen in die Routine eingegangen. Langzeitstudien und Vergleichstudien zwischen interventionell-radiologischen Verfahren und einer chirurgischen Behandlung haben den Stellenwert der Intervention weiter abgesichert.

Seit dem letzten Forschungsbericht ist die durchleuchtungsgesteuerte Portimplantation fest etabliert. Hierbei wird in Lokalanästhesie ein sogenannter "Port" infraklavikulär implantiert. Es bestehen bereits Erfahrungen an über 2000 Patienten, so dass hier national die größten Erfahrungen vorliegen und die radiologisch gesteuerte Portimplantation als eine schnelle und sichere Methode gilt, die der chirurgischen Portimplantation gleichwertig ist bei geringerer Invasivität.

Fortbildungsveranstaltungen

Im Berichtszeitraum wurde eine Vielzahl von internen Weiterbildungsveranstaltungen im Institutsbereich durchgeführt, wobei die gesamte Breite der Radiologischen Diagnostik und der Interventionellen Therapie berücksichtigt wurde. Zu nennen sind Veranstaltungen, die im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, stattfinden, wie • Strahlenschutzfortbildungen für Pflegepersonal und Ärzte • Radiologisch-plastisch-chirurgische Falldemonstration • Radiologisch-pulmonologische Falldemonstration • Radiologisch-urologische Falldemonstration • Röntgenanatomie – Röntgensymptomatik • Übungen in angiografischer Röntgendiagnostik • Übungen in computertomografischer Röntgendiagnostik • Übungen in Ultraschalldiagnostik.

Außerhalb des Klinikums fanden folgende Fortbildungsveranstaltungen statt: • Vorlesung und praktische Übungen Klinische Radiologie, Studienergänzung Medizintechnik der Otto Benecke Stiftung • Vorlesung Klinische Radiologie, Fachhochschule Lübeck • Vorlesung Clinical Application im Masterstudiengang Medical Technology der Universität zu Lübeck und der Fachhochschule Lübeck (englisch).

Im Rahmen der regionalen Fortbildung wurden die unter dem Überbegriff "Lübecker Radiologischer Abend" laufenden Fortbildungsveranstaltungen mit allgemein interessierenden radiologischen Themen fortgeführt, wobei in

bewährter Weise wiederum sowohl auf auswärtige als auch eigene Referenten zurückgegriffen werden konnte.

Kongresse • Tagungen • Symposien

Dr. Stöckelhuber, Dipl.-Phys. Schulz, Prof. Gehl und Dr. Leibecke führten ein Satelliten-Symposium auf dem 84. Deutschen Röntgenkongress, Wiesbaden, 28.-31. 05.2003, zur interventionellen CT-Anwendung unter dem Thema: 1-, 2-, 4-,16- Schicht-Computertomografie – Wieviel Schichten braucht der Mensch? durch.
Prof. Petersen war als Kongresspräsident und Organisator der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Neuroradiologie (DGNR) 2003 in Lübeck tätig.
Prof. Weiss war als Kongresspräsident und Organisator des Ostseesymposium 2003 in Lübeck "Horizonte in der Radiologie" tätig.

Lehre

Die Pflichtlehrveranstaltung "Kursus der Radiologie einschließlich Strahlenschutzkurs" im Rahmen des Medizinstudiums wurde durchgeführt. Ferner wurden Kurse für höhere Semester in Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Angiographie, Ultraschalldiagnostik, Röntgenanatomie, Kinderradiologie und Neuroradiologie jeweils im Umfang von je 1-2 Semesterwochenstunden durchgeführt. Ebenfalls bestehen nach wie vor Unterrichtsverpflichtungen an der Fachhochschule Lübeck im Bereich Technisches Gesundheitswesen sowie an der MTA-Schule der Lübecker Universität.

Weitergeführt wurden verschiedene Kurse im Rahmen des "Problem-orientierten Lernens", die eine direktere Vermittlung von akademischen Wissen in die klinische Anwendung bewirken sollen.

Herausgebertätigkeit

Prof. Weiss arbeitet im wissenschaftlichen Beirat der Zeitschrift Röntgenpraxis mit • Prof. Gehl ist Mitglied des Redaktion-Komitees der RöFo • Dipl.-Phys. Schulz und Dr. Melchert geben die Kursunterlagen für den Strahlenschutzkurs für Ärzte und medizinisches Pflegepersonal heraus.

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

Prof. Gehl ist gewähltes Mitglied als Vertreter der wissenschaftlichen Assistenten im Konvent der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck 2002 • Dr. Stöckelhuber ist zur Qualitätsbeauftragten des Instituts für Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, ernannt worden • Dipl.-Phys. Schulz erhielt anläßlich des Deutschen Röntgenkongresses 2002 den Posterpreis für Strahlenschutz der Hanns-Langendorff-Stiftung für den Beitrag: “Zur Verwendung von Strahlenschutzzubehör in der Computertomographie”.

Forschungsschwerpunkte

Interventionsradiologie/Angiographie

Ein Schwerpunkt der Forschung sind radiologisch gesteuerte Rekanalisierungsverfahren arterieller und venöser Gefäße einschließlich der perkutanen Therapie insuffizienter Hämodialysefisteln. Die Basisverfahren wie Ballondilatation, Rotationsangioplastie, lokale Fibrinolyse und Stentimplantationen sind inzwischen in die Routine eingegangen. Langzeitstudien und Vergleichstudien zwischen interventionell-radiologischen Verfahren und einer chirurgischen Behandlung haben den Stellenwert der Intervention weiter abgesichert. Ein weiterer Schwerpunkt sind Studien über den Einsatz von temporären Cavafiltern in-vitro zur Prophylaxe von Lungenembolien Die Prophylaxe von Lungenembolien mit temporären und permanenten Cavafiltern hat sich soweit etabliert, dass Lübeck sich als internationales Referenzzentrum zur Testung dieser Systeme entwickelt hat. Die durchleuchtungsgesteuerte Portimplantation ist inzwischen fest etabliert, so dass in Lübeck die größten nationalen Erfahrungen vorliegen.

Kernspintomographie und Computertomographie des Herzens

Ein Schwerpunkt ist die Erprobung neuer MR- und CT-Techniken in der Darstellung der Gefäße und des Herzens. Die klinischen Fragestellungen sind die Wertigkeit dieser Verfahren in der Detektion und Differenzierung diffuser und fokaler Veränderungen des Herzens. Durch die Cardio-CT sind inzwischen neben der rein anatomischen Darstellung des Herzens neue bildgebende Möglichkeiten zur Darstellung von Wandbewegungsstörungen, Koronararterienstenosen oder zur Ermittelung des Kalziumscores, etabliert und werden weiter optimiert.

CT-Fluoroskopie

Die Fluoroskopie kombiniert mit einem Computertomographen ist ein Verfahren, das die Echtzeit-Bildkontrolle im gesamten Körperbereich mit einer hohen geometrischen Genauigkeit ermöglicht. Die CT-Fluoroskopie findet inzwischen Anwendung bei vielen perkutanen Interventionen. Ein Schwerpunkt der Forschung sind Verfahren zur weiteren Reduzierung der Strahlenbelastung bei Optimierung der Methode.

Mammadiagnostik/Intervention

Im Rahmen des Mammazentrums ist die Erprobung und Nutzung neuer Techniken in der Mammadiagnostik ein Schwerpunkt. Insbesondere in Richtung Interventionen ist eine Verschiebung zu verzeichnen, wie mammographisch- stereotaktisch und sonographisch gesteuerte Punktionen oder Vakuumbiopsien. Die digitale Stereotaxieeinheit ermöglicht durch den nicht mehr notwendigen Prozess der Filmentwicklung in erster Linie das schnellere Durchführen stereotaktischer präoperativer Markierungen oder diagnotischer Hochgeschwindigkeitsstanzbiopsien. Weiterhin können schnell ergänzende Bilddaten in Microfocusvergröße-

rungstechnik digital gewonnen werden und im Anschluß einer Nachverarbeitung zugeführt werden, sodass der Informationsgehalt deutlich steigt. Die Vakuumbiopsie erlaubt als minimal-invasive Biopsiemethode die röntgen- oder ultraschallkontrollierte kontinuierliche Gewebeabtragung von bis zu 1,5 cm und soll in Kooperation mit der Universitätsfrauenklinik bei bestimmten Indikationen eine Alternative zur offenen Biopsie darstellen.

Einzelprojekte

Darstellung des Kniegelenks mit der Mehrzeilen-Computertomografie und der Magnetresonanztomografie unter Zugrundelegung der anatomischen Schnittpräparate

Bearbeiter: Dr. B. M. Stöckelhuber, Dr. J. Gellißen
Doktoranden: M. Cordes, N. Höppner, B. Zimirski
Kooperation: Prof. Dr. L.C. Busch, Institut für Anatomie, Universität zu Lübeck, Toshiba Medical Systems, Neuss

Perfusionsunterschungen mittels Powerdopplersonographie mithilfe des Einsatzes von Ultraschallkontrastmitteln

Bearbeiter: Dr. C. Bergmann-Köster, Dr. M. Wiesmann, Dr. B. M. Stöckelhuber
Kooperation: Medizinische Klinik I, UKSH, Campus Lübeck, Neuroradiologisches Institut der Radiologischen Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Untersuchungen der renalen Perfusion mit Phaseninversionsultraschall mithilfe des Einsatzes von Ultraschallkontrastmitteln

Bearbeiter: Dr. B. M. Stöckelhuber, Dr. C. Bergmann-Köster, Dr. M. Wiesmann, Dr. J. Gellißen
Kooperation: Medizinische Klinik I, UKSH, Campus Lübeck, Neuroradiologisches Institut der Radiologischen Klinik, Klinikum Großhadern, Ludwig-Maximilians-Universität München

Sonografische Untersuchungen zur morphologischen Differenzierung vergrößerter Lymphknoten mithilfe des Einsatzes von Ultraschallkontrastmitteln

Bearbeiter: Dr. C. Bergmann-Köster, Dr. M. Wiesmann, Dr. B. M. Stöckelhuber
Doktorand: S. Berg
Kooperation: Klinik für Dermatologie und Venerologie, UKSH, Campus Lübeck

Gentechnologisches Modell zur Angiogeneseinduktion mittels ex vivo transfizierter isogener Fibroblasten

Bearbeiter: Dr. H. G. Machens, Dr. B. M. Stöckelhuber
Kooperation: Prof. Dr. P. Mailänder, Dr. H.G. Machens, Sektion Plastische Chirurgie und Schwerbrandverletzte, UKSH, Campus Lübeck

Osteodensitometrie von resezierten Femurknochen

Bearbeiter: Dr. B. M. Stöckelhuber
Nichtwiss. Mitarbeiterin: I. Hechler
Kooperation: Fa. Stryker Trauma, Kiel
Förderung: Drittmittel

Untersuchung des Einflusses von Magnesium auf die Osteoporose bei Mg-normal und Mg-mangelernährten Ratten

Bearbeiter: Dr. B. M. Stöckelhuber, Dr. C. Bergmann-Köster
Kooperation: Prof. Dr. P.M. Rob, Medizinische Klinik I, UKSH, Campus Lübeck

Follow-up interventionell und chirurgisch platzierter Aortenstents

Bearbeiter: Dr. B. M. Stöckelhuber
Kooperation: Dr. V. Ruppert, PD Dr. G. Küffer, Chirurgische Klinik-Innenstadt, Gefäßchirurgie, Institut für Radiologie-Innenstadt, Ludwig-Maximilians-Universität München

CT-fluoroskopische diagnostische und therapeutische Interventionen sowie Dosismessungen bei CT-fluoroskopischen Interventionen am Phantom und am Patienten

Bearbeiter: Dr. B. M. Stoeckelhuber, Dipl.-Phys. E. Schulz, Dr. U. Melchert Prof. Dr. H. B. Gehl, Dr. J. Gellissen, Dr. T. Leibecke
Kooperation: Fa. Toshiba Medical Systems, Neuss
Förderung: Drittmittel

Vergleich der diagnostischen Treffsicherheit der computer-tomografisch-kontrollierten Feinnadelaspirationszytologie mit der automatischen Stanzbiopsie

Bearbeiter: Dr. B. M. Stöckelhuber, P. Galonska
Doktorand: Dr. M. Heinert
Kooperation: Dr. P. Moubayed, Institut für Pathologie, UKSH, Campus Lübeck, Dr. L. Welker, Institut für Pathologie, Krankenhaus Grosshansdorf, - Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie

Einfluss meteorologischer Parameter auf die Inzidenz von Shuntverschlüssen

Bearbeiter: Dr. B. M. Stöckelhuber, Dr. M. Wiesmann
Doktorandin: K. Suden
Kooperation: Dr. E. Kirk, Meteorologisches Institut, Universität Hamburg

Osteodensitometrie von archäologischem, bodengelagertem Skelettmaterial mittels QCT und DEXA

Bearbeiter: Dr. B. M. Stöckelhuber
Doktorand: M. Prill

Computertomographie nach ROSS-OP

Bearbeiter: Dr. J. Gellißen
Doktorand: A. Hiob
Kooperation: Prof. Dr. H. H. Sievers, Prof. Dr. U. Stierle, Klinik für Herzchirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Pleuramesothel-Volumetrie am CT

Bearbeiter: Dr. J. Gellißen
Doktorand: M. Opitz
Kooperation: Prof. Dr. H.L. Fehm, Prof. Dr. T. Wagner, Dr. Bakhshandeh-Bath, Medizinischen Klinik I, UKSH, Campus Lübeck

Portsystem in der gynäkologischen Onkologie

Bearbeiter: Dr. J. Gellißen
Doktorand: C. Wallat
Kooperation: Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck

Dosisreduktion in der kardialen CT

Bearbeiter: Dr. J. Gellißen, Dr. B. M. Stöckelhuber

MRT des Kniegelenkes zur Knorpelbeurteilung nach MACI u. Microfracturing

Bearbeiter: Dr. J. Gellißen, Dr. B. M. Stöckelhuber
Doktorand: O. Teufel
Kooperation: PD Dr. P. Behrens, Klinik für Othopädie, UKSH, Campus Lübeck

Minimal- invasive Tumortherapie (Kryotherapie, Radiofrequenzablation) Kryotherapie und Entwicklung eines MRT- kompatiblen Kryogerätes für die medizinische Anwendung

Bearbeiter: Dr. T. Leibecke
Kooperation: Dr. Ebel, Ing. Marg, Fa. Tricumed GmbH, Kiel, Prof. Dr. S. Klein, FH Lübeck
Förderung: Drittmittel

CT- Kolonografie (virtuelle Koloskopie), TNM-staging kolorektaler Tumoren mit der CT- Kolonografie

Bearbeiter: Dr. T. Leibecke, Dr. J. Gellißen, Dr. B. M. Stöckelhuber
Doktorand: C. Lühken
Kooperation: Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Navigationstechniken für die CT-Intervention: Untersuchungen zur Genauigkeit der direkten und indirekten CT Intervention mit dem Navigationssystem CT- Guide

Bearbeiter: Dr. T. Leibecke
Doktorand: J. Blietz
Kooperation: PD Dr. M. Birth, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck
Förderung: Drittmittel

Impedanzbildgebung

Bearbeiter: Dr. T. Leibecke
Kooperation: Dr. T. Meier, Dr. M. Großherr, Klinik für Anästhesiologie, UKSH, Campus Lübeck, Fa. Dräger, Lübeck

Thrombenfangkapazität und Fixationscharakteristik permanenter und optionaler Vena-cava-Filter im in-vitro Modell

Bearbeiter: PD Dr. H. Lorch
Doktorand: A. Dallmann
Kooperation: Prof. Dr. M. Zwaan, Abteilung für Radiologie, KH Westerstede

Druck- und Geschwindigkeitsgradienten über partiell okkludierten Vena-cava Filtern im in-vitro-Model

Bearbeiter: PD Dr. H. Lorch
Doktorandin: Dr. S. Jablonski
Kooperation: Prof. Dr. M. Zwaan, Abteilung für Radiologie, KH Westerstede

Präoperative Messungen vor Aortenstentimplantation: Kann die MRT die Messkatheterangiographie ersetzen?

Bearbeiter: PD Dr. H. Lorch

Akutkomplikationen und Langzeitprognose radiologisch-perkutan implantierter venöser Portsysteme

Bearbeiter: PD Dr. H. Lorch, Dr. C. Kagel

In-vitro Studien zur Thrombenretentionskapazität verschiedener temporärer Cavafilter

Bearbeiter: PD Dr. H. Lorch, Prof. Dr. H.D. Weiss, Dr. C. Kulke
Kooperation: Boston Scientific, Hilden; Cordis, Haan; Cook, Mönchengladbach
Förderung: Drittmittel

Evaluation der klinischen Daten über temporäre Cavafilter • Eine Studie an der Universität sowie eine kooperative Multicenterstudie der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Radiologie wurden zur Beurteilung der Effizienz temporärer Cavaschirme zur Prophylaxe der Lungenembolie überprüft

Bearbeiter: PD Dr. H. Lorch, Prof. Dr. H.D. Weiss, Dr. C. Kulke
Kooperation: Medizinische Klinik I, Klinik für Chirurgie, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck, Radiologisches Institut in der Arbeitsgemeinschaft Interventionelle Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft, Boston Scientific, Hilden; Cordis, Haan; Cook, Mönchengladbach
Förderung: Drittmittel

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Stoeckelhuber BM, Melchert UH, Schulz E, Gehl HB, Blobel J, Weiss HD, Leibecke T (2002) Procedure and clinical value of CT fluoroscopy. Visions Medical Systems 6: 6-11
02. Lorenzen HP, Geist V, Mahlmann B, Feyerabend T, Schulz E, Melchert UH, Hartmann F, Katus HA, Richardt G (2002) Intrakoronare Strahlentherapie zur Behandlung von Rezidivstenosen: Die Lübecker Erfahrungen. Focus MUL 19: 25-30
03. Gottschalk S, Gaebel C, Haendler G, Gellissen J, Missler U, Seidel G, Nowak G, Petersen D (2002) Contrast-enhanced intracranial 3 D MR angiography (CE-MRA) in assessing arterial stenoses and aneurysms. Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr 174: 704-713
04. Kolts I, Busch LC, Tomusk H, Raudheiding A, Eller A, Merila M, Russlies M, Paasuke M, Leibecke T, Kühnel W (2002) Macroscopical anatomy of the

so-called rotator interval". A cadaver study on 19 shoulder joints. Ann Anat 184: 9-14
05. Klein S, Daebritz T, Marg S, Ebel T, Weiss HD, Leibecke T, Otten J (2002) Entwicklung von Kryosonden für die Medizintechnik als Beispiel einer erfolgreichen Hochschul-Industrie-Kooperation. Impulse , Forschungsmagazin der FH Lübeck, 7 Jahrgang, ISSN 1618-5525
06. Birth M, Hildebrand P, Leibecke T, Oevermann E, Markert U, Peters S, Bruch HP (2002) Die Therapie von Lebermetastasen – eine interdisziplinäre Herausforderung. Teil 1 Chirurgische Therapie. CHAZ 3: 363 - 369
07. Birth M, Hildebrand P, Leibecke T, Oevermann E, Markert U, Peters SO, Bruch HP (2002) Die Therapie von Lebermetastasen- eine interdiziplinäre Herausforderung. Teil 2. Interventionelle Therapie. CHAZ, 413-422
08. Birth M, Sohns T, Leibecke T, Nolde J, Markert U, Oevermann E, Bruch HP (2002) Radiofrequenz-Thermoablation (RFTA) von Lebermetastasen. Indikation, Technik und erste Ergebnisse. Caduceus News 1-3
09. Klein S, Dabritz T, Marg S, Ebel T, Melchert UH, Leibecke T (2002) Development of a cryo-device for minimal invasive application under MRI-control. Biomed Tech 47 1:104-105
10. Perras B, Petersen D, Lorch H, Fehm HL (2002) Psychoneuroendocrine disturbances in a patient with a rare granulomatous disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes 110: 248-252
11. Lorch H, Dallmann A, Zwaan M, Weiss HD (2002) Efficacy of permanent and retrievable vena cava filters: experimental studies and evaluation of a new device. Cardiovasc Intervent Radiol 25: 193-199
12. Schmidt K, Gutsche S, Lorch H, Siemens HJ, Wygold T (2002) Successful partial lysis of a 4-level-thrombosis by rt-PA – case report. Klein Padiatr 214: 79-82
13. Flemming K, Ulmer S, Duisberg B, Hahn A, Jansen O (2002) MR spectroscopic findings in a case of Alpers-Huttenlocher syndrome. AJNR Am J Neuroradiol 23:1421-1423
14. Ulmer S, Engellandt K, Stiller U, Nabavi A, Jansen O, Mehdorn MH (2002) Chronic subdural hemorrhage into a giant arachnoidal cyst (Galassi classification type III). J Comput Assist Tomogr 26: 647-653
15. Ulmer S, Flemming K, Hahn A, Stephani U, Jansen O (2002) Detection of acute cytotoxic changes in progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Alpers-Huttenlocher syndrome) using diffusion-weighted MRI and MR spectroscopy. J Comput Assist Tomogr 26: 641-646
16. Lorch H, Steinhoff J, Fricke L, Wolny A, Kagel C, Weiss HD (2003) CO2 angiography of transplanted kidneys. Röntgenpraxis 55: 26-32
17. Leibecke T, Birth M, Luehken C, Bruch HP, Gellissen J, Stoeckelhuber BM (2003) CT-Kolonographie (virtuelle Endoskopie) in der Diagnostik des kolorektalen Karzinoms. Viszeralchirurgie 38: 233-238
18. Machens HG, Jasmund I, Spanholtz T, Maichle A, Niedworok C, Lindenmaier W, Herbort-Brand S, Goerg S, Kropf K, Stoeckelhuber B, Hellwig-Buergel T, Krueger S, Reichert B, Siemers F, Krapohl BD, Mailaender P (2003) A new model to induce angiogenesis by ex vivo transfected isogenic fibro-

blasts based on gene transfer. Reconstr Microsurg 2: 213-216
19. Machens HG, Siemers F, Kaun M, Reichert B, Russlies M, Krueger S, Stoeckelhuber BM, Mailaender P (2003) Functional limb preservation after RO-resection of a prepatellar myxofibrosarcoma. Reconstr Microsurg 2: 217-220
20. Machens HG, Spanholtz T, Maichle A, Niedworok C, Lindenmaier W, Herbort-Brand S, Goerg S, Kropf K, Stoeckelhuber B, Reichert B, Siemers F, Krapohl BD, Mailaender P (2003) Ein gentechnologisches Modell zur Angiogeneseinduktion mittels ex vivo transfizierter isogener Fibroblasten. Chirurgisches Forum 32: 237-240
21. Stoeckelhuber BM, Meissner O, Stoeckelhuber M, Wiesmann M, Kueffer G (2003) Follow-up results after endoluminal stenting of focal stenosis of the infrarenal aorta. J Vasc Interv Radiol 14: 1443-1447
22. Stoeckelhuber BM, Schulz E, Melchert UH, Blobel J, Gellissen J, Gehl HB, Leibecke T (2003) Strahlenexposition bei der CT-Fluoroskopie. Focus MUL 20: 111-116
23. Stoeckelhuber BM, Schulz E, Melchert UH, Blobel J, Gellissen J, Gehl HB, Weiss HD, Leibecke T (2003) Verfahren, Spektrum und Strahlenexposition der CT-Fluoroskopie. Röntgenpraxis 55: 51-55
24. Stoeckelhuber BM, Schulz E, Melchert UH, Blobel J, Leibecke T, Gehl HB, Weiss HD, Gellissen JT (2003) CT-Fluoroskopie: New challenges in radiation protection. Visions Medical Systems 7: 28-33
25. Stoeckelhuber M, Stoeckelhuber BM, Welsch U (2003) Histochemical and ultrastructural characterization of the glands of Moll in the human eyelid. J Invest Dermatol 121: 28-36
26. Stoeckelhuber BM, Suttmann I, Stoeckelhuber M, Kueffer G (2003) Comparison of the vasodilating effect of nitroglycerin, verapamil, and tolazoline in hand angiography. J Vasc Interv Radiol 14: 749-754
27. Oehmichen M, Gehl HB, Meissner C, Petersen D, Hoche W, Gerling I, Konig HG (2003) Forensic pathological aspects of postmortem imaging of gunshot injury to the head: documentation and biometric data. Acta Neuropathol 105: 570-80
28. Schneider G, Maas R, Schultze Kool L, Rummeny E, Gehl HB, Lodemann KP, Kirchin MA (2003) Low-dose gadobenate dimeglumine versus standard dose gadopentetate dimeglumine for contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the liver: an intra-individual crossover comparison. Invest Radiol 38: 85-94
29. Schilling S, Hartel C, Gehl HB, Sperner J (2003) MRI findings in acute hypertensive encephalopathy. Eur J Neurol 10: 329-330
30. Knopp MV, Bourne MW, Sardanelli F, Wasser MN, Bonomo L, Boetes C, Muller-Schimpfle M, Hall-Craggs MA, Hamm B, Orlacchio A, Bartolozzi C, KesslerM, Fischer U, Schneider G, Oudkerk M, Teh WL, Gehl HB, Salerio I, Pirovano G, LaNoce A, Kirchin MA, Spinazzi A (2003) Gadobenate dimeglumine-enhanced MRI of the breast: analysis of dose response and comparison with gadopentetate dimeglumine. AJR Am J Roentgenol 181: 663-676

31. Gaber Y, Gehl HB, Schmeller W (2003) Changes of fascia and muscles before and 12 months after successful treatment of recalcitrant venous leg ulcers by shave therapy. Vasa 32: 205-208
32. Jain D, Gehl HB, Katus HA, Richardt G (2003) Penetrating atherosclerotic ulcer of the ascending aorta: a delayed complication of coronary artery bypass surgery. Angiology 54: 251-255
33. Peters SO, Birth M, Weber K, Hildebrand P, Leibecke T, Oevermann E, Bruch HP (2003) Die Therapie von Lebermetastasen- eine interdiziplinäre Herausforderung. Teil 3: Chemotherapeutische Interventionen. CHAZ 4: 22-28
34. Nitschke MF, Stavrou G, Melchert UH, Erdmann C, Petersen D, Wessel K, Heide W (2003) Modulation of cerebellar activation by predictive and non-predictive sequential finger movements. Cerebellum 2 :233-240
35. Melchert UH, Erdmann C, Nitschke MF, Fischer S (2003) Bildet sich die schlafassoziierte Gedächnisbildung im fMRT ab? Medizinische Physik, pp 58-59
36. Schulz E, Gellißen J, Leibecke T, Melchert UH, Weiss HD, Stöckelhuber BM (2003) Zur Strahlenbelastung des Radiologen bei Interventionen mit kontinuierlicher CT- Fluoroskopie. Medizinische Physik, pp 332-333
37. Jansen O, Ulmer S, Alfke K, Straube T. Advances in Brain tumor imaging. Klein Neuroradiol 13: 15-19
38. Kuhtz-Buchbeck JP, Mahnkopf C, Holzknecht C, Siebner H, Ulmer S, Jansen O (2003) Effector-independent representation of simple and complex imagined finger movements: a combined fMRI and TMS study. Eur J Neurdsci 18: 3375-3387
39. Fritsch M, Kienke S, Eichmann T, Ulmer S, Mehdorn HM (2003) Enoscopy versus shunt for the treatment of hydrocephalus in infants less than one year old. J Neurosurg 98: 690

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Juditzki I, Pfeiffer H, Puschke EM, Reiner-Thiesen I, Stöckelhuber BM, Witte G (2002) Bildgebende Verfahren. In: KTQ®: KTQ®-Manual inkl. KTQ®-Katalog Version 4.0. 2. erweiterte und überarbeitete Auflage. Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft mbH, Düsseldorf
02. Gehl HB (2002) Radiologie des Beckens. In: Brambs HJ, Rieber A (Hrsg) Radiologie Update 2002. Mpm Fachmedien und Verlagsdienstleistung: Pohlheim, pp 1-16
03. Gehl HB (2003) Radiologie des Beckens. In: Brambs HJ, Nüssle K (Hrsg) Radiologie Update 2003. Mpm Fachmedien und Verlagsdienstleistung: Pohlheim, pp 225-247
04. Leibecke T (2003) In: Klein P, Schlag P, Stelzner F, Sterk P (Hrsg) Das Rektumkarzinom. Urban & Fischer: München, pp 80-82, 89
05. Leibecke T (2003) Rezension Adam Greenspan: Skelettradiologie. Ann Anat 185: 188

06. Melchert UH (2002) Grundlagen der Strahlenphysik. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Grundkurs im Strahlenschutz - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 1-16
07. Melchert UH (2002) Röntgeneinrichtungen und Störstrahler. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Spezialkurs im Strahlenschutz - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutz-seminar GbR, 7-22
08. Melchert UH (2002) Strahlenschutzeinrichtungen in der Röntgendiagnostik. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Spezialkurs im Strahlenschutz - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 23-26
09. Melchert UH (2002) Physikalische Größen in der Röntgendiagnostik. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Strahlenschutzkurs für OP-Personal - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 1-9
10. Melchert UH (2002) Strahlenschutzeinrichtungen in der Röntgendiagnostik. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Strahlenschutzkurs für OP-Personal - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 10-11
11. Melchert UH (2002) Strahlenschutz des Patienten. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Strahlenschutzkurs für OP- Personal - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzeminar GbR, 74-76
12. Melchert UH (2002) Strahlenschutz der Beschäftigten. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Strahlenschutzkurs für OP-Personal - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 68-73
13. Melchert UH (2003) Die neue Röntgenverordnung. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Kurs zur Aktualisierung der Fachkunde im Strahlenschutz für Mediziner und medizinisch-technisches Assistenzpersonal. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 1-6
14. Schulz E (2002) Grundlagen und Grundprinzipien des Strahlenschutzes. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Grundkurs im Strahlenschutz - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 63-90
15. Schulz E (2002) Fachkunde Strahlenschutz nach Röntgenverordnung. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Spezialkurs im Strahlenschutz - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 1-6
16. Schulz E (2002) Dosimetrie und Meßgeräte in der Röntgendiagnostik, Abschätzung der Strahlenexposition und deren Bedeutung. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Spezialkurs im Strahlenschutz - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 57-86

17. Schulz E (2002) Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Spezialkurs im Strahlenschutz - Röntgendiagnostik - nach Richtlinie Strahlenschutz in der Medizin. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 109-122
18. Schulz E (2003) Stellung und Pflichten des Strahlenschutzverantwortlichen und Strahlenschutzbeauftragten. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Kurs zur Aktualisierung der Fachkunde im Strahlenschutz für Mediziner und medizinisch-technisches Assistenzpersonal. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 29-32
19. Schulz E (2002) Natürliche und zivilisatorische Strahlenbelastung des Menschen. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Strahlenschutzkurs - Betrieb von Röntgengeräten im OP - für OP-Personal. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 18-28
20. Schulz E (2002) Wichtige Vorschriften der Röntgenverordnung. In: Melchert UH, Schulz E (Hrsg) Strahlenschutzkurs - Betrieb von Röntgengeräten im OP - für OP-Personal. Hanseatisches Strahlenschutzseminar GbR, 29-45

Im Berichtszeitraum

52 Kurzmitteilungen bzw. Abstracts, 49 Referate bzw. Vorträge, 37 Poster

3.14 Institut für Rechtsmedizin

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Manfred Oehmichen

Stellvertretende Direktorin:

Dr. med. Ivana Gerling

Oberassistent:

Meissner, Christoph, PD Dr. med.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Früchtnicht, Wiebke, Dr. med.
Reiter, Arthur, Dr. rer. nat.
Salaheldien, Ali Mohamed, Dr. rer. nat. (bis 31.05.2002)
Rothkegel, Silke (bis 31.05.2002)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Die Jahre 2002 und 2003 waren wiederum bestimmt durch die Zusammenlegung der Institute für Rechtsmedizin Kiel/Lübeck und den Versuch, dadurch Einsparungen zu ermöglichen. Das bedeutet auch, dass in Kiel und Lübeck Personal reduziert wurde. Gleichzeitig erforderte jedoch die neue AO einen größeren Zeitaufwand für die Lehre, während die übrigen Aufgaben unverändert gefordert wurden. Damit wurde bei gleichbleibender Qualität und Quantität der Leistungen von jedem Mitarbeiter deutlich mehr Einsatz gefordert. Diese Mehrleistung kann aber auf Dauer nur bis zu einer gewissen Grenze gewährleistet werden. Es werden zweifelsfrei in nächster Zukunft Abstriche vorgenommen werden müssen, wobei noch absolut unklar ist, in welchem Bereich, an welcher Stelle und wie zu begründen.

Im Jahre 2002 erhielt Herr Dr. med. Christoph Meissner den Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin. Herr Meissner hat sich zudem im Jahre 2003 im Fach “Rechtsmedizin” habilitiert. Daneben erfolgte die Betreuung und der Abschluss mehrerer Doktorarbeiten sowie die Betreuung von Hospitanten und Diplomanden. Ferner wurden neben der Lehre im Studienbetrieb der Universität – in Kiel und Lübeck gleichermaßen – zahlreiche Fortbildungsveranstaltungen durchgeführt, die einerseits Ärzte und Notärzte betrafen, andererseits Polizei und Staatsanwaltschaft/Gericht sowie Bundesgrenzschutzbeamte u.s.w.. Es wurden mehrere Kongresse organisiert, teilweise von (und in) Lübeck, teilweise in Kiel:

- 04. bis 06. Dezember 2002: III. Rechtsmedizinischer Workshop Kiel – Lübeck; Thema: Hypothermie (Lübeck).
- 16. bis 17. Mai 2003: XII. Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Region Nord (Kiel).
- 22. Oktober 2003: Symposium – Alkohol und Drogen im Straßen- und Wasserverkehr (Kiel).

- 05. bis 06. Dezember 2003: IV. Rechtsmedizinischer Workshop Kiel – Lübeck; Thema: Gewalt gegen Frauen und Kinder (Kiel).

Lehre

Die Lehre erfolgte in Lübeck in Form des eingeführten Blockunterrichts in kleinen Gruppen. Erfreulich erwies sich das Engagement aller Institutsmitarbeiter, so dass bei der Evaluierung durch die Studierenden das Institut hervorragend abschneiden konnte.

Gesundheitsfürsorge

In der Gesundheitsfürsorge sind die Aufgaben eher größer geworden. Jährlich wurden ca. 200 bis 220 Obduktionen durchgeführt; je 3000 Blute wurden auf ihre Alkoholkonzentration hin überprüft; je 300 Blute/Urine mussten auf Drogen untersucht werden; es wurden ca. 100 Gehirne für externe Institute neuropathologisch/sachverständig untersucht; histologische Untersuchungen wurden in etwa 25 % der obduzierten Fälle durch die Staatsanwaltschaft gefordert.

Da diese als “Routine” anzusehenden Aufgaben gleichzeitig für die Lehre von Bedeutung sind und zusätzlich Grundlage (auch) für Forschungsaktivität darstellen, besteht die Gefahr, dass am Ende Routine und Lehre keinen Raum mehr für Forschung lassen. Es bleibt kaum Zeit, interne Fortbildungsveranstaltungen in Lübeck und/oder in Kiel aufzusuchen, in denen andere Disziplinen ihre Ergebnisse vortragen. Es bleibt zu wenig Zeit für Gedankenaustausch und gedankliche Fortentwicklung, um Forschungsprojekte in die Wege zu leiten. Es besteht mithin die Gefahr, bei der gegebenen Personalknappheit und dem finanziellen Druck, dass die Forschung noch weiter reduziert wird.

Forschungsschwerpunkte

Postmortale Schätzung der Überlebenszeit nach geschlossenem Schädel-Hirntrauma

Es werden die zytologischen und histologischen Kriterien am Gehirn in Fällen eines geschlossenen Schädel-/Hirntraumas in ihrer Abhängigkeit von der Überlebenszeit erfasst, korreliert und statistisch aufgearbeitet. Es wird ein Computerprogramm erstellt, das eine Zuordnung von Kriterien zur Überlebenszeit ermöglicht, um auf diese Weise eine retrospektive Untersuchung von Fällen zu ermöglichen, in denen die Überlebenszeit nicht bekannt ist.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Oehmichen, PD Dr. C. Meissner, Dr. T. Walter
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Rath

Schütteltrauma bei Kindern

Es werden Fälle von bekannt gewordenen Schütteltraumata neuropathologisch

aufgearbeitet und synoptisch dargestellt. Als Kontrollfälle gelten die Gehirne von Kindern, die am plötzlichen Kindstod gestorben sind. Es ist beabsichtigt, einerseits die makroskopischen und mikroskopischen diagnostischen Kriterien synoptisch zusammenzustellen, andererseits wird versucht, Kriterien des tödlichen Mechanismus auf biomechanischer wie auch morphologischer Ebene zu erfassen.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Oehmichen, Dr. I. Gerling
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Rath

Intravitaler Hirntod

Es erfolgt die Aufarbeitung des Fallmaterials unter Berücksichtigung der makroskopischen und mikroskopischen Kriterien. Besonderes Augenmerk wird auf die Reagibilität neuronaler Marker und deren potenzielle Ausfallserscheinungen gerichtet. Es stellt sich die Frage, in welchem Ausmaß – und in welcher Hirnregion – die Nervenzellen geschädigt sind.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Oehmichen, PD Dr. C. Meissner
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Rath

Ischämische Veränderungen des Gehirns bei Asphyxie

Es wird mittels neuronaler Marker versucht, möglichst frühe Veränderungen als diagnostische Kriterien zu erfassen, die bei Todesfällen infolge eines Erhängens, Ertrinkens, Erwürgens und Erdrosselns zur Verfügung stehen. Neben neuronalen Markern werden die Phänomene der Aufregulierung von Adhäsionsmolekülen und Interleukine erfasst.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Oehmichen, PD Dr. C. Meissner, Dr. W. Früchtnicht
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Rath

Mitochondriale DNA- Mutationen in Einzelzellen

Mitochondriale Mutationen nehmen mit steigendem Lebensalter zu. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass mitochondriale Mutationen nur in postmitotischen Zellen wie Neuronen oder Myozyten akkumulieren. Nach Einzelzellisolation mittels eines Mikromanipulators oder durch Zellisolation mittels eines FACScans konnte erstmals nachgewiesen werden, dass die 4977 bp Deletion der mitochondrialen DNA in verschiedenen Blutzellpopulationen und in sich schnell teilenden Astrocyten detektierbar ist.

Bearbeiter: PD Dr. C. Meissner, Dr. S. Mohamed, Dipl.-Biol P. Bruse, Prof. Dr. M. Oehmichen,

Nichtwiss.
Mitarbeiterin: S. Rath
Kooperation: Dipl.-Biol T. Storm, Dr. A. Kowald, Max-Planck Institut für Molekulare Genetik, Berlin

Rolle der Gliazellen in der Genese der Alzheimer Erkrankung

Vor kurzem wurde die Hypothese aufgestellt, nach der die Alzheimer Erkrankung Folge eines Verlustes der Schutzfunktion der Gliazellen sein könnte. Um diese Hypothese auch experimentell zu überprüfen, werden verschiedene immunhistochemisch markierte Zellpopulationen von Gliazellen am histologischen Schnitt bei Alzheimer-Patienten, seniler Demenz vom Alzheimer-Typ und altersgleichen Kontrollen nach Einzelzellisolation mit einem Laserdissektionsmikroskop auf ihre mitochondrialen DNA-Veränderungen untersucht.

Bearbeiter: PD Dr. C. Meissner, Dipl.-Biol P. Bruse, Prof. Dr. M. Oehmichen
Nichtwiss.
Mitarbeiterin: S. Rath
Kooperation: Prof. Dr. E. Reusche, Institut für Pathologie, Dr. A. Kowald, Max-Planck Institut für Molekulare Genetik, Berlin, Dr. E. Zintzaras Biomathematics Unit, University of Thessaly, Larisa, Griechenland

Fragmentation der mitochondrialen DNA in verschieden Geweben

Neben der in verschiedenen Geweben untersuchten 4977 bp Deletion der mitochondrialen DNA wird eine Vielzahl von weiteren Deletionen beobachtet. Diese können durch Amplifikation des gesamten mitochondrialen Genoms mit einer Long-PCR dargestellt werden. Bei diesen Untersuchungen fiel eine ausgeprägte Gewebespezifität der Deletionen auf, wobei insbesondere die Sonderstellung des Kleinhirns zu betonen ist, das auch im höheren Lebensalter nahezu keine mitochondrialen DNA-Schäden zeigt.

Bearbeiter: PD Dr. C. Meissner, Dipl.-Biol P. Bruse, Prof. Dr. M. Oehmichen

Methodenoptimierung zur Erstellung eines DNA-Profils in schwierigen Spuren

Unabhängig von den Lagerungsbedingungen und der Liegezeit eines Gewebes oder von Minimalspuren lassen sich DNA Fragmente, die kleiner als 150 bp sind, meist noch amplifizieren. Im Institut für Rechtsmedizin wurde eine ShoP (Short-Pentaplex)-PCR entwickelt, die auch bei schwierigen Spuren die Typisierung eines DNA-Profils erlaubt. Momentan wird diese Methode am BKA zur Typisierung von telogenen Haaren evaluiert.

Bearbeiter: PD Dr. C. Meissner, Dipl.-Biol P. Bruse, Prof. Dr. M. Oehmichen
Kooperation: Dr. M. Eckert, BKA, Wiesbaden

Quantifizierung der mitochondrialen DNA in verschiedenen Geweben

Der Anteil der mitochondrialen DNA an der Gesamt-DNA wird in der Literatur mit etwa 1 % angegeben. Mit einem mitochondrienspezifischen slot-blot konnte nachgewiesen werden, dass dieser Anteil zwischen 0,3 % im Kleinhirngewebe und 2,2% im Herzmuskel beträgt. Ferner ergaben sich keine Hinweise darauf, dass mitochondriale DNA mit steigendem Lebensalter zunimmt.

Bearbeiter: PD Dr. C. Meissner, Dr. S. Mohamed, Dipl.-Biol P. Bruse, Prof. Dr. M. Oehmichen
Doktorand: T. Frahm

Menge der 4977 bp Deletion der mitochondrialen DNA in verschiedenen Geweben

Um eine Lebensaltersbestimmung an Weichgewebe zum Todeszeitpunkt einer Person zu ermöglichen, wurde die Menge der 4977 bp Deletion der mitochondrialen DNA mit dem Lebensalter in verschiedenen Geweben korreliert. Geeignet war insbesondere das Gewebe der Basalganglien des Gehirns, wenngleich die ausgeprägte Streuung nur eine grobe Abschätzung erlaubt.

Bearbeiter: PD Dr. C. Meissner, Dr. S. Mohamed, Dipl.-Biol P. Bruse, Prof. Dr. M. Oehmichen,
Doktoranden: A. Schultz, H. Warnk

mRNA-Expressionsanalyse von hypoxie-assoziierten Zielgenen bei verschiedenen Todesursachen

In der rechtmedizinischen Routine ist eine Aufklärung von zeitlichen Zusammenhängen mit dem Todeseintritt häufig für eine fundierte Rekonstruktion unabdingbar. Durch Untersuchung von acht verschieden hypoxie-assoziierten Zielgenen mittels zweier Multiplex-PCRs wird eine Erhellung von zeitlichen Zusammenhängen beim akuten Myokardinfarkt und anderen Todesursachen angestrebt.

Bearbeiter: Dr. W. Früchtnicht, PD Dr. C. Meissner, Dipl.-Biol P. Bruse, Prof. Dr. M. Oehmichen

Bildgebende Verfahren bei Rekonstruktion von Kopf- und Hirnschussverletzungen an der Leiche

Bildgebende Verfahren werden zunehmend sensitiver. Unbekannt ist bisher ihre Anwendung am Leichenmaterial. Ca. 20 ausgesuchte Fälle eines Kopfdurchschusses bzw. eines Hirndurchschusses werden mittels CT und MRT untersucht, wobei die Darstellung des Kopfes/Hirnes teilweise in situ an der Leiche erfolgt, teilweise am isolierten, formalinfixierten Gehirn. Zu unterschiedlichen Fragen kann auf diese Art und Weise besser Stellung genommen werden, als mit der bisher üblichen Obduktionstechnik. Andere Fragen lassen sich ausschließlich durch die

Obduktion beantworten. In jedem Fall erweist sich das Vorgehen als eine zusätzlich Informationen vermittelnde Technik, die in Zukunft auch zunehmend Anwendung finden dürfte.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Oehmichen, PD Dr. C. Meissner, Dr. I. Gerling
Kooperation: Prof. Dr. H.B. Gehl, Prof. Dr. D. Petersen, Institut für Radiologie, Neuroradiologie, Dr. W. Höche, Sana Kliniken Lübeck

Immunhistochemische Analyse von hypoxie-assoziierten Antigenen in verschiedenen Geweben bei verschiedenen Todesursachen

Es wird untersucht, ob mittels neuer hypoxie-assoziierter Antikörper bisher nicht nachweisbare frühe hypoxiebedingte Gewebsschädigungen nachzuweisen sind. Ziel ist die Etablierung zusätzlicher Parameter zur Todesursachenklärung bei bisher morphologisch nicht zu klärenden Todesfällen.

Bearbeiter: Dr. W. Früchtnicht, Prof. Dr. M. Oehmichen
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Rath

Immunhistochemische Untersuchung zur postmortalen Expression von Proliferationsmarkern

Zur Klärung der Frage, ob und ggf. in welchem Ausmaß es eine postmortale Proliferation gibt, wird mittels verschiedener immunhistochemischer Marker quantitativ die Proliferationsaktivität von Keratinozyten zu definierten postmortalen Entnahmezeitpunkten bestimmt.

Bearbeiter: Dr. W. Früchtnicht, Prof. Dr. M. Oehmichen
Nichtwiss. Mitarbeiterin: S. Rath
Doktorand: B. Schumann

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Kernbach-Wighton G, Oehmichen M, Saternus KS (2003) Fatal outcome of varicella in children. Legal Medicine 5: 20-28
02. Koch A, Reiter A, Meissner C, Oehmichen M (2002) Ursache des Todes von Heroinkonsumenten mit niedrigen Morphin-Konzentrationen im Blut. Arch Kriminol 209: 76-87
03. Meissner C, Bruse P, Oehmichen M (2002) Short Pentaplex-PCR zur Typisierung von schwierigen Spuren. Rechtsmedizin 12: 258
04. Meissner C, Recker S, Reiter A, Friedrich JH, Oehmichen M (2002) Fatal versus non-fatal heroin “overdose”: blood morphine concentrations with fatal outcome in comparision to those of intoxicated drivers. Forensic Sci

Int 130: 49-54
05. Meissner C, Rothkegel S, Mohamed SA, Bruse P, Oehmichen M (2002) Degradation der DNA in formalinfixiertem, paraffineingebeteten Gewebe. In: Referate der 11. Frühjahrstagung Region Nord der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin, Potsdam, S 49
06. Meissner C, Storm T, Mohamed SA, Bruse P, Wurmb-Schwark N von, Schwark T, Oehmichen M (2002) Deletions of mitonchondrial DNA and aging. In: Abstractband des 13th Wiener Symposium of Experimental Gerontology. Wien, S 50
07. Oehmichen M, Meissner C, König HG (2002) Forensic aspects of gunshot injury to the brain. In: Abstractband der 7th European Congress of Neuropathology. Helsinki, WS 6-3
08. Oehmichen M, Gehl HB, Meissner C, Petersen D, Hoche W, Gerling I, Konig HG (2003) Forensic pathological aspects of postmortem imaging of gunshot injury to the head: documentation and biometric data. Acta Neuropathol (Berl), 105: 570-580
09. Oehmichen M, Meissner C (2003) Active euthanasia and physician-assisted suicide: the German discussion. Legal Medicine 5: 20-28
10. Oehmichen M, Meissner C, von Wurmb-Schwark N, Schwark T (2003) Methodical approach to brain hypoxia/ischemia as a fundamental problem in forensic neuropathology. Legal Medicine 5: 190-201
11. Oehmichen M, Walter T, Meissner C, Friedrich HJ (2003) Time course of cortical hemorrhages after closed traumatic brain injury: statistical analysis of posttraumatic histomorphological alterations. J Neurotraum 20: 187-203
12. Simeoni E, Wurmb-Schwark N von, Wessel I, Bachmann C, Oehmichen M (2002) Vaterschaftsbegutachtung mittels Serologie, RELP- und STR-Analyse in Fällen mit Inzest und anderen “besonderen” Verwandtschaftsverhältnissen. Rechtsmedizin 12: 290
13. Storm T, Rath S, Mohamed SA, Bruse P, Kowald A. Oehmichen M, Meissner C (2002) Mitotic brain cells are just as prone to mitochondrial deltions as neurons: a large-scale single-cell PCR study of the human caudate nucleus. Exp Gerontol 37: 1389-1400
14. von Wurmb-Schwark N von, Higuchi R, Fenech AP, Elfstroem C, Meissner C Oehmichen M, Cortopassi GA (2002) Quantification of human mitochondrial DNA in a real time PCR. Forensic Sci Int 126: 34-39
15. von Wurmb-Schwark N, Schwark T, Meissner C, Oehmichen M (2003) Mitochondrial mutagenesis in the brain in forensic and pathological research.Legal Medicine 5: 1-6
16. von Wurmb-Schwark N, Harbeck M, Wiesbrock U, Schroeder I, Ritz-Timme S, Oehmichen M (2003) Extraction and amplification of nuclear and mitochondrial DNA from ancient and artificially aged bones. Legal Med 5: 169-172
17. von Wurmb-Schwark N, Simeoni E, Matthiesen M, Wessel I, Oehmichen M (2003) Abstammungsbegutachtung mit der RFLP- und STR-Analyse. Eine vergleichende Studie anhand von 113-Terzett-Fällen. Rechtsmedizin 13: 82-85

18. von Wurmb-Schwark N, Simeoni E, Wessel I, Matthiesen M, Oehmichen M (2003) Komplikationen in der Vaterschaftsbegutachtung durch einen reduzierten Untersuchungsauftrag. Rechtsmedizin 13: 157-160

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

01. Meissner C, Mohamed SA, Wurmb-Schwark N von, Oehmichen M(2002) Aging in mitochondria. In: Oehmichen M, Ritz-Timme S, Meissner C (eds) Aging. Morphological, biochemical molecular and social aspects. Research in Legal Medicine, Vol. 27. Lübeck: Schmidt-Römhild, pp 325-340
02. Meissner C (2002) Der nicht-natürliche Tod im höheren Lebensalter-Fallbeispiele. In: Schütz RM (Hrsg), Praktische Geriatrie, Vol. 21 Lübeck: Kallweit, pp 14-21
03. Oehmichen M (2002) Aufklärung und Einwilligung in der operativen Dermatologie. In: Wolff HH, Wenzel J, v. Engelhardt D (Hrsg) Ethik in der Dermato-Venerologie. Lübeck: Hansisches Verlagskontor, pp 171-190
04. Oehmichen M, König HG (2002) Mechanische Traumen. In: Pfeiffer J, Schröder JM, Paulus W (Hrsg) Neuropathologie. Berlin Heidelberg New York: Springer, pp 301-215
05. Oemichen M(2002) Nichtmechanische physikalische Traumen. In: Pfeiffer J, Schröder JM, Paulus W (Hrsg) Neuropathologie. Berlin Heidelberg New York: Springer, pp 327-336
06. Oehmichen M (2002) Intoxikation. In: Pfeiffer J, Schröder JM, Paulus W (Hrsg) Neuropathologie. Berlin Heidelberg New York: Springer, pp 395-418
07. Oehmichen M (2002) Alkoholschäden. In: Pfeiffer J, Schröder JM, Paulus W (Hrsg) Neuropathologie. Berlin Heidelberg New York: Springer, pp 419-433
08. Oehmichen M (2002) Meditsiiniliste inimuuringute eetilis-oiguslik alus: eetikakomisjon. In: von Engelhardt D (Koostanud), Eetika meditsiini argipäevas. Tartu, Ülikooli Kirjastus, pp 48-68
09. Oehmichen M, Ritz-Timme S, Meissner C (2002) Aging as “Natural process”: Socioepidemiological and biological principles. In: Oehmichen M, Ritz-Timme S, Meissner C (eds) Aging. Morphological, biochemical, molecular and social aspects. Research in Legal Medicine, Vol. 27. Lübeck: Schmidt-Römhild, pp 17-31
10. Oehmichen M, Ritz-Timme S, Meissner C (Hrsg) (2002) Aging. Morphological, biochemical and social aspects. Research in Legal Medicine, Vol. 27. Lübeck: Schmidt-Römhild
11. Oehmichen M (2003) Ursprung ethischer Normen und ihre Folgen für Arzt, Forschung und das Fach Rechtsmedizin. In: (Oehmichen M, Kaatsch HJ, Rosenau H (Hrsg) Praktische Ethik in Klinik und Forschung. Research in Legal Medicine, Vol 29. Lübeck: Schmidt-Römhild, pp 15-34
12. Oehmichen M, Banaschak S, Madea B (2003) Sekundärfolgen mechanischer Gewalteinwirkungen, Todesursachen. In: Madea M (Hrsg) Praxis Rechts-

medizin. Berlin Heidelberg New York: Springer, pp 99-103
13. Oehmichen M, Banaschak S, Madea B (2003) Vitale Reaktionen und Zeitschätzung. In: Madea M (Hrsg) Praxis Rechtsmedizin. Berlin Heidelberg New York: Springer, pp 103-110
14. Oehmichen M, Madea B (2003) Scharfe Gewalt. In: Madea M (Hrsg) Praxis Rechtsmedizin. Berlin Heidelberg New York: Springer, pp 124-132
15. Oemichen M (2003) Ekel. Die rechtsmedizinische Perspektive. In: Kick HA (Hrsg) Ekel. Darstellung und Deutung in den Wissenschaften und Künsten. Stuttgart: Pressler Verlag Hurtgenwald, pp 35-42
16. Oehmichen M, Kaatsch MJ, Rosenau H (Hrsg) (2003) Praktische Ethik in der Medizin. Research in Legal Medicine, Vol 29. Lübeck: Schmidt-Römhild

Im Berichtszeitraum

22 Kurzmitteilungen oder Abstracts, 30 Referate oder Vorträge, 4 Poster.

3.15 Institut für Sozialmedizin

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Heiner Raspe

Stellvertretender Direktor:

Schäfer, Torsten, Univ.-Prof. Dr. med. (ab 01.10.2002)
Kohlmann Thomas, Dr. phil. (bis 20.09.2002)

Oberassistentin:

Lühmann, Dagmar, Dr. med.

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Bartel, Carmen, Dr. med.* (Deutsche Krebshilfe/MASGV)
Borowski, Cathleen, Dipl.-Troph. (seit 01.10.2002, BMG)
Bühner, Markus, Dr. phil. (01.02.2002-15.09.2003 BfA, VDR)
China, Claudia, Dipl.-Psych. (seit 01.10.2001, BMBF)
Deck, Ruth, Dr. phil., Dipl.-Soz. (LVA Schleswig-Holstein)
Ekkernkamp, Monika, Dr. med. (seit 01.10.2001, BMBF)
Ganten, Jens-Ulrich, AiP (01.01.02 bis 31.12.2002, BfA)
Faber, Christian, AiP (01.02.2002 - 31.07.2003)
Hüppe, Angelika, Dr. phil., Dipl.-Psych. (seit 01.01.2002, vffr; 15.05.2002-31.01.2003, UKL; (ab 16.06.2003, BMBF)
Katalinic, Alexander, Dr. med.* (MASGV)
Kohlhammer, Yvonne, Dr. med., ÄiP (seit 17.11.2003, BMBF)
Krauspe, Anja, ÄiP (01.10.2002-30.06.2003, MSGV)
Matthis, Christine, Dr. med. (seit 15.04.2002, VDR)
Meyer, Thorsten, Dipl.-Psych. (ab 01.01.2003)
Mittag, Oskar, Dr. rer. nat., Dipl.-Psych. (seit 01.09.2001, VDR)
Mittermayer, Viola (bis 31.05.2002, BG Klinikum Bochum)
Müller, Veronika (01.07.2002-30.11.2002, BG Klinikum Bochum, 01.07.2002-27.02.2003, Bertelsmann-Stiftung)
Pritzkuleit, Ron* (seit 01.05.2002, QUAMADI, ½ Stelle, ab 15.04. 2003, OVIS, ½ Stelle)
Raspe, Angelica, Dr. med. (bis 31.12.2003, VDR)
Richter, Anke, Dipl.-Inf.* (MASGV)
Schäfer, Ines* Dr. rer. pol. (seit 01.11.2002, IKE)
Schmidtkunz, Betty, Dipl.-Psych. (seit 15.03.2002, TELEGUARD; 01.10.2002-31.12.2003, OVIS*)
Schwartz, Mirian, Dipl.-Soz. (seit 01.02.2002, ab 26.11.2003 Mutterschutz, BMBF)
Ströbel, Angelika (15.02.2002-31.03.2003, Stifterverband für die deutsche Wissenschaft)
Theissing, Jürgen (bis 31.03.2002, UKL)
Vennemann, Christina (bis 15.04.2002, Dt. Heilbäderverband)
Walter, Andreas (seit 01.02.2002, BMBF)
Zimmermann, Markus, Dipl.-Theol. (bis 31.03.2002, DFG)

Yang Zangh (01.11.2002 – 31.10.2003, Partnerschaftsprogramm mit der Universität Zhejiang, China - Gastwissenschaftlerin

* Institut für Krebsepidemiologie

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Krankenversorgung

Herr Prof. Schäfer hat im Juli 2002 eine Spezialsprechstunde für Patienten mit atopischem Ekzem an der Klinik für Dermatologie und Venerologie eingerichtet. Mit Beschluss vom 8.Oktober 2003 besteht eine Ermächtigung zur Teilnahme an der vertragsärztlichen Versorgung zur Durchführung von Leistungen bei Problemfällen der Neurodermitis auf Überweisung durch Fachärzte für Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Darüber hinaus konnte in Kooperation mit der Klinik für Dermatologie und Venerologie ein interdisziplinäres Schulungsteam zusammengestellt werden, wodurch es möglich wurde, seit Oktober 2003 qualitätsgesicherte Schulungen von Eltern betroffener Kinder nach dem Curriculum der Arbeitsgemeinschaft Neurodermitisschulung (AGNES e.V.) durchzuführen.

Zusammenfassende Darstellung der Forschungsschwerpunkte

Die Forschungs- und Arbeitsschwerpunkte des Instituts für Sozialmedizin haben sich im Berichtszeitraum teils weiter konsolidiert, teils auch verschoben. Im Vordergrund stehen weiter die Themen • Rehabilitationsforschung • Epidemiologie und Versorgung muskuloskelettaler und onkologischer Erkrankungen • Evidenzbasierte Medizin und Qualitätssicherung (u.a. durch Patientenbefragungen, Health Technology Assessments) • Klinische Epidemiologie, Methodologie und Ethik der klinischen Forschung.

In den Hintergrund getreten ist, auch durch den Wechsel von Prof. Kohlmann nach Greifswald, die Thematik Subjektive Gesundheit und Lebensqualität. Andererseits wurde das Spektrum der Themen erweitert durch den Zugewinn von Prof. Schäfer um das Feld der Epidemiologie und Versorgung dermatologischer und allergologischer Krankheitsbilder.

Auf vielen dieser Felder gehört das Institut zur nationalen Spitzengruppe. Es unterhält Kontakte zu wichtigen nationalen wie internationalen Schwestereinrichtungen und –gruppen. Daneben gibt es eine zunehmend enge Kooperation mit Forschergruppen innerhalb des UKSH und mit regionalen Einrichtungen und Institutionen, auch und besonders aus dem Bereich der Sozialversicherungen und Politik.

Besonders hinzuweisen ist auf Aktivitäten im Bereich Evidenz-basierte Medizin und Klinische Epidemiologie. Hier sind neue methodische (“cognitive survey-Techniken, Skalenbildung, Behandlung von fehlenden Werten) und ethische Fragen (Problem der Gruppennützigkeit von klinischen Studien) bearbeitet worden. Die Weiter- und Fortbildungsaktivitäten wurden noch einmal verstärkt.

Den quantitativ größten Arbeitsbereich des Instituts bildet die **Rehabilitationsforschung.** Auf der Grundlage der langjährigen Forschungstradition hat

sich dieser Bereich durch zahlreiche Projekte mit unterschiedlicher inhaltlicher und methodischer Ausrichtung - und mit Förderung u.a. durch DFG, BMBF, LVA Schleswig-Holstein, BfA, Sozialministerium Schleswig-Holstein – weiterentwickelt und vergrößert. Mehrere erfahrene WissenschaftlerInnen konnten hinzugewonnen werden. In mehreren Projekten geht es jetzt um den Transfer von Forschungsergebnissen in die klinische oder Verwaltungspraxis. Neben den Forschungsprojekten im engeren Sinne werden am Institut zwei wissenschaftliche Sekretariate geführt, die sich der fachlichen und administrativen Koordination eines großen Forschungsverbunds (NVRF) bzw. der Entwicklung, Begutachtung und wissenschaftlichen Begleitung der durch den Verein zur Förderung der Rehabilitationsforschung (vffr) geförderten Projekte widmen. Von den in der ersten und zweiten Förderphase des Norddeutschen Verbunds für Rehabilitationsforschung durchgeführten Projekte sind neben dem Z1- (wissenschaftliches Sekretariat) und Z2-Projekt (Methodenzentrum) zwei weitere Vorhaben am Institut beheimatet. Hierbei handelt es sich um ein Projekt zur empirischen Analyse und Bestimmung des Rehabilitationsbedarfs bei Versicherten der LVA Schleswig-Holstein sowie um ein Vorhaben, in dem ein spezielles Nachsorgeprogramm für kardiologische Patienten untersucht und bewertet wird. Weitere Projekte auf dem Gebiet der Rehabilitationsforschung bearbeiten Fragen zur Bedeutung von persönlichen Erwartungen und Motivationen von Rehabilitationspatienten für den Behandlungserfolg, zu den Gemeinsamkeiten und Unterschieden zwischen den Reha-Systemen in verschiedenen europäischen Ländern, zum möglichen Gewinn durch eine gezielte Früherkennung des Reha-Bedarfs und zu den Bewertungen, die Kurpatienten über die Rehabilitationsbehandlung abgeben. Im Auftrag der BfA erfolgt eine systematische Bestandsaufnahme der zur rehabilitations-medizinischen Behandlung des Diabetes mellitus Typ II verfügbaren Leitlinien. In einem zweiten Schritt wird in diesem Vorhaben durch Auswertung von Routinedatensätzen (KTL-Dokumentation) ein Vergleich der tatsächlich erbrachten Leistungen mit den in den Leitlinien enthaltenen Empfehlungen vorgenommen.

Wie gesagt ist der Bereich **Klinische Epidemiologie / Evidenz-basierte Medizin** zu einem wichtigen Pfeiler der am Institut verfolgten Aktivitäten geworden. Neben den koordinierenden und organisationsbezogenen Leistungen (u.a. weitere Mitarbeit im Deutschen Netzwerk Evidenz-basierte Medizin) traten weitere Projekte der evaluativen Forschung (z.B. Stroke Units in Schleswig-Holstein, Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik, Telemedizin), des Health Technology Assessment (z.B. Methodenmanual für Kurz-HTAs, Kurz-HTA Ultraschalldiagnostik, HTA zu operativen Eingriffen an der lumbalen Wirbelsäule bei bandscheibenbedingten Rücken- und Beinschmerzen) und der Leitlinienentwicklung (Glucocorticoid-induzierte Osteoporose) hinzu. Einen Kern der Aktivitäten bildete die Entwicklung und praktische Umsetzung von Fortbildungsprogrammen, die sich mit speziellen Themen an unterschiedliche Adressatengruppen im Gesundheitswesen wenden (u.a. Medizinstudenten, Praxis- und Klinikärzte, klinische Forscher). Schließlich wird ein Projekt zur ethischen, juristischen und wissenschaftlichen Beurteilung klinischer Forschungsprojekte durch Ethikkommissionen bearbeitet.

Ebenfalls dem Bereich der klinischen Epidemiologie ist die Beteiligung des Instituts am BMBF-geförderten Kompetenznetzwerk “Ambulant erworbene Pneu-

monien" (CAPNETZ) zuzuschreiben. Die Sozialmedizin betreut hier ein Zentralprojekt mit den Inhalten Epidemiologie, Statistik und Gesundheitssystemforschung.

Das mit dem Institut für Sozialmedizin räumlich, organisatorisch und vor allem wissenschaftlich verbundene **Institut für Krebsepidemiologie e.V.,** welches auch die Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein betreibt, verfolgt neben der Etablierung und wissenschaftlichen Fundierung des landesweiten Krebsregisters eigene genuine Forschungsfragestellungen. Neben klassisch epidemiologischen Untersuchungen zu Krebserkrankungen, auch auf kleinräumiger Ebene, gehören dazu auch Projekte zur Untersuchung der medizinischen Versorgung von Patienten mit Brustkrebs, Prostatakarzinom und Melanom (OVIS-Studie) und zur Qualitätssicherung in der Mamma-Diagnostik (QuaMaDi). Darüber hinaus wurden dort gemeinsam mit dem Institut für Sozialmedizin Projekte u.a. zu den Risiken im Zusammenhang mit künstlichen Befruchtung (ICSI) betreut bzw. durchgeführt. Ein DFG-Antrag zur Weiterführung des ICSI-Projekts, zur körperlichen und physischen Entwicklung der Kinder, ist bereits in Begutachtung. Ein Forschungsprojekt zu künstlicher Befruchtung und Angelmann Syndrom (Gen-Defekt Chromosom 15) wurde begonnen.

Nach dem erfolgreichen Abschluss einiger Projekte auf dem Gebiet der **Rheumaepidemiologie** stand dieser Arbeitsbereich im Berichtszeitraum weniger als in den früheren Jahren im Mittelpunkt der Forschungsaktivitäten. Die im vorigen Berichtszeitraum erfolgreich organisierte und koordinierte Initiative zur Gründung eines Rückenschmerz-Forschungsverbunds hat aber zu zwei weiteren Surveys zu Rückenschmerzen in Lübeck geführt. Einer wird Nachuntersuchungen der lokalen Kohorte über mehrere Jahre zur Folge haben. Theoretisch wurde die Modellbildung zur Beschreibung und Erklärung von Prozessen der Rückenschmerzchronifizierung (Amplifikations-Modell) weiter vorangetrieben. Es liegen jetzt erste Daten zur Validität des Modells aus Quer- und Längsschnittuntersuchungen von Rückenschmerzkranken vor. Die weiter verfolgten rheumatologisch-orthopädischen Interessen mehrerer MitarbeiterInnen drücken sich auch in der Themenwahl von Projekten aus den anderen genannten Bereichen aus (u.a. PETRA-, VERA-Studie, Leitlinie zur Osteoporose, Früherkennung von Rückschmerzgefährdeten).

Insgesamt hat sich aus unserer Sicht die Zusammenarbeit und Integration der einzelnen Forschungsbereiche und –themen in den letzten zwei Jahren intensiviert.

Der neu hinzu gekommene Bereich der **Epidemiologie und Versorgung dermatologischer und allergologischer Krankheitsbilder** umfasst Aspekte der akuten und rehabilitativen klinischen Versorgung, der Versorgungsforschung und evidenz-basierten Medizin sowie umweltepidemiologische Aspekte. Es ist gelungen relativ zeitnah Kooperationen mit klinischen Einrichtungen, Ministerien, relevanten Institutionen und Unternehmen auf regionaler und Bundesebene zu entwickeln um entsprechende Projekte auf den Weg zu bringen. Zu letzteren gehört ein Survey der Schulanfänger Lübecks, der eine klinische Untersuchung und Testung unter (umwelt-) epidemiologischen Fragestellungen zu Allergien zum Inhalt hatte sowie die Entwicklung einer evidenzbasierten und konsentierten Leitlinie zur Allergieprävention im Rahmen des vom Bundesministerium für

Gesundheit und soziale Sicherung unterstützten Aktionsbündnisses Allergieprävention. Um effizient Befragungen in der Bevölkerung durchführen zu können, wurde die Technik der computer-unterstützten Telefoninterviews implementiert. In einer ersten Studie wurden 1.000 Erwachsene der Lübecker Bevölkerung zu ihrem Wissenstand und zur Versorgung bezüglich Allergien befragt.

Fortbildungsveranstaltungen

2002
Fortbildung "Telefonische Nachsorge in der Kardiologie" für Studienschwestern • • Fortbildungskurs "Klinische Epidemiologie" • 4 Sozialmedizinische Kolloquien • Reha-wissenschaftlicher Arbeitskreis, viermal jährlich • Methodenforum, zweimal jährlich • Grundkurs Evidenz-basierte Medizin, Lübeck, 7.10. bis 10.10.2002 • Aufbaukurs Evidenz-basierte Medizin, Lübeck 7.10. bis 10.10.2002 • Grundkurs Evidenz-basierte Medizin für niedergelassene Ärztinnen und Ärzte, (Akademie für medizinische Fortbildung, Ärztekammer Bad Segeberg, 22./23. 11.2002)

2003
Fortbildungsveranstaltung "Epidemiologische Studien" im Rahmen des BMBF-Kompetenznetzwerkes "Ambulant erworbene Pneumonien" (CAPNETZ), Lübeck, 10./11.07.2003 • Krebsregister-Workshop, Bad Segeberg, 21.08.2003 • Grundkurs Evidenz-basierte Medizin, Lübeck, 15. - 18.09.2003 • Aufbaukurs Evidenz-basierte Medizin, Lübeck, 15. - 18.09.2003 • EbM-Kurs für niedergelassene Ärzte (Akademie für medizinische Fortbildung, Ärztekammer Bad Segeberg, 14./15.12.2003) • Fortbildungskurs "Klinische Epidemiologie" • 6 Sozialmedizinische Kolloquien • Reha-wissenschaftlicher Arbeitskreis, viermal jährlich • Methodenforum, zweimal jährlich

Kongresse • Tagungen • Symposien

2002
• Symposium "Bedarfsermittlung in der Rehabilitation: Konzepte, Forschung, Praxis", 7. und 8. 11. 2002

2003
• 30. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Prävention von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR), Berlin 13. - 15.06.2003 • Konsensustreffen zur Leitlinie Allergieprävention (nominaler Gruppenprozess), 24.10.2003 und 10.12.2003 • Rehabilitations-Symposium "Nachsorge", Lübeck, 29.10.2003 • Wissenschaftliche Tagung "Recht der Rehabilitation und Teilhabe", Kiel, 13. und 14.11.2003 (Mitveranstalter/wissenschaftliche Beratung durch den NVRF)

Lehre

2002
• Vorlesung Evidenz-basierte und soziale Medizin" • Seminar "Zur Theorie und Geschichte der EBM" • Praktikum der Berufsfelderkundung • Vorlesung "Klinische Allergologie"

2002/2003
• Vorlesung Epidemiologie I und II für Informatiker • Seminar Sozialmedizin • AiP-Unterricht der Ärztekammer Schleswig-Holstein: Krebsregister, Evidenzbasierte Medizin

2003
• Blockpraktikum “Evidenz-basierte und soziale Medizin” • Vorlesung “Einführung in die klinische Medizin” • Praktikum der Berufsfelderkundung • Unterricht für die Fortbildung zum Praxismanager – ÄKSH • Vorlesung POL “Klinische Umweltmedizin” • Vorlesung “Klinische Allergologie”

2003/2004
• Vorlesung “Klinische Rehabilitationsmedizin”, 5.11.2003 – 02.02.2004, montags, 11:00-12:00

Herausgebertätigkeit

Prof. Raspe ist Mitherausgeber der
• Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung • Schriftenreihe Health Technology Assessment (NOMOS) • Schriftenreihe Gesundheitsrecht und Gesundheitswissenschaften (NOMOS)

Prof. Schäfer
• Allergo Journal (Mitherausgeber)

Berufungen • Ernennungen • Ehrungen • Mitgliedschaften • Preise

• Dr. Thomas Kohlmann erhielt 2002 den Ruf an die Universität Greifswald

Prof. Raspe war/ist
• Mitglied und stellvertretender Vorsitzender der “Zentralen Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten” bei der Bundesärztekammer • Mitglied im Wissenschaftlichen Ausschuss des Gesundheitsforschungsrates des BMBF • Vorsitzender der Beratungsplattform “Versorgungsforschung” von BMBF und den Spitzenverbänden der GKV • Sachverständiger der Kommission für Medizinische Forschung der Akademie der Wissenschaften und der Literatur in Mainz • Mitglied des WHO European Advisory Committee on Health Research • Sachverständiger in der “Projektgruppe zur Konzeption eines Gegenstandskataloges nach der Approbationsordnung für Ärzte” des IMPP • Mitglied der Enquete-Kommission “Ethik und Recht der modernen Medizin” • Mitglied im Beirat “Medizin und Gesundheit” der Techniker Krankenkasse • Sprecher des Norddeutschen Forschungsverbundes für Rehabilitationswissenschaften e. V. • Mitglied im Beirat “Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA)” • Deutschen Netzwerks für Evidenzbasierte Medizin e.V. (Vorstandsmitglied)

Prof. Schäfer war/ist Mitglied der
• Deutsche Dermatologische Gesellschaft: AG Epidemiologie, Biostatistik und Informatik (Vorstandsmitglied) • Münchner und Hamburger Dermatologische Gesellschaften • Deutsche Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie (wiss. Beirat) • Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Epidemiologie: Schatzmeister (Vorstandsmitglied) • AG Epidemiologie allergischer und dermatologischer Erkrankungen (Sprecher) • Aktionsbündnis Allergieprävention: AG Bevölkerung und Familie (Sprecher) • British Epidermo Epidemiology Society • International Dermato Epidemiology Association (Scient. Progr. Com., 97-00)

Dr. Katalinic war/ist
• Vorstandsmitglied der Klara und Werner Kreitz Stiftung (AK, 2003) • Sprecher der Arbeitsgemeinsaft bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland e.V. (AK, 2003) • Mitglied der Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein (AK, 2003)

Dr.Deck war/ist Mitglied der
• Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention • Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften • Verein zur Förderung der Rehabilitationsforschung • Deutsche Gesellschaft für Medizinische Rehabilitation • Deutsche Vereinigung für die Rehabilitation Behinderter • Deutsche Gesellschaft für Medizin-soziologie • Europäische Gesellschaft für Medizinische Soziologie • Deutsche Gesellschaft für Soziologie • Deutsche Gesellschaft für Public Health • Deutsche Gesellschaft für Medizinpsychologie

Dr. Mittag war/ist Mitglied der
• American Psychosomatic Society • Norddeutscher Verbund Rehabilitations-forschung (Vorstand) • Deutsche Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauferkrankungen (DGPR, Präsidium) • Statuskonferenz Psycho-kardiologie (Experte)

Dr. Lühmann war/ist Mitglied des/der
• Deutsche Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention • Deutschen Netzwerks für Evidenzbasierte Medizin (erweiterter Vorstand) • ·International Society for Technology Assessment in Health Care (ISTAHC) • Vereins zur Förderung der Technologiebewertung e.V. (Gründungsmitglied)

Forschungsschwerpunkte

Rehabilitationsforschung

Das Institut für Sozialmedizin bildet eines der nationalen Forschungszentren für Rehabilitationsforschung. Schwerpunkte sind die Ermittlung von Bedarf an medizinischer Rehabilitation, die Untersuchung der Wirksamkeit herkömmlicher und neuer rehabilitativer Interventionen sowie die Organisationsentwicklung in der Rehabilitation. Gemeinsam mit dem Institut für Medizinische Psychologie am UKE (Prof. Dr. Dr. Koch, Hamburg) bildet das Institut den Kern des Norddeutschen Verbundes für Rehabilitationsforschung (NVRF; Sprecher: Prof. Dr. Dr. Raspe)

mit einer Vielzahl von eigenen Forschungsprojekten sowie assoziierten Projekten. Der Verbund wird in seiner zweiten Förderphase mit 2,25 Millionen € gefördert. Zu den größten Drittmittelgebern in diesem Forschungsschwerpunkt zählen das Bundesforschungsministerium (BMBF) und die Gesetzlichen Rentenversicherungen (VDR).

1994 wurde durch die LVA Schleswig-Holstein und das UKL, vertreten durch Prof. Dr. Dr. Raspe, ein Verein zur Förderung der Rehabilitationsforschung (vffr) gegründet. Das wissenschaftliche Sekretariat des vffr ist am Institut für Sozialmedizin angesiedelt (Leitung: Frau Dr. Deck). Das Gesamtvolumen der Forschungsförderung durch den vffr beläuft sich bislang auf ca. 2 Millionen €.

Außerdem besteht seit 1993 ein rehabilitationswissenschaftlicher Arbeitskreis Schleswig-Holstein, der vom Institut für Sozialmedizin initiiert wurde und auch bis heute in regelmäßigen Abständen durchgeführt wird (Leitung: Frau Dr. Deck). Er wird von der LVA Schleswig-Holstein mit einem festen jährlichen Budget von 750 € unterstützt.

Bearbeiter:	Dr. R. Deck, Dr. O. Mittag, Dipl.-Psych. C. China, Dr. M. Ekkernkamp, Dr. C. Matthis, Dr. A. Raspe, Dr. I. Schäfer, J. Theissing, Dipl.-Theol. M. Zimmermann, C. Faber, AiP
Nichtwiss. Mitarbeiter:	U. von Domarus, K. Berger, G. Roll, C. Zeuner, N. Kurschat, C. Opitz, E. Wilske, B. Stollberg, I. Vollmar, N. Weiss, A. Externbrink
Doktoranden:	P. Foeh, C. Holz-Andresen, B. Horres-Sieben, C. Präcklein, C. China
Kooperation:	Prof. Dr. A. Peters, Dr. A. Marxsen. Medizinische Klinik II, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. Dr. U. Koch, Prof. Dr. M. Bullinger, Dr. H. Schulz, Med. Psychologie, UKE Hamburg, Dr. M. Morfeld, Hamburg, Prof. P. Runde, Dipl.-Soz. R. Giese, Universität Hamburg, Dr. H.J. Welk, Hamburg, Dipl.-Psych. C. Lehmann, Dr. H. Danner, Hamburg, Dr. W. Bürger, Universität Hamburg, Prof. Dr. H. Magnussen, Dr. A. Wewel, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, Großhansdorf, Dipl.-Psych. J.U. Möller, Damp, Prof. Dr. G. Igl, Dr. F. Welti, Institut für Sozialrecht CAU Kiel, Prof. Dr. K. Dalhoff, Medizinische Klinik III, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. E. Hoberg, Compass-Klinik, Kiel, Prof. Dr. K.D. Kolenda, Ostseeklinik Holm, Schönberg, Prof. Dr. G. Richardt, Segeberger Kliniken GmbH, Frau E. Jürs, Sozialstation Eutin / Malente, Reha-Kliniken Schleswig-Holstein
Förderung:	BMBF, VDR, vffr, MAGSV

Epidemiologie und Versorgungsforschung muskuloskelettaler und onkologischer Erkrankungen

Das Institut für Sozialmedizin ist ein Verbundpartner des vom BMBF geförderten “Deutschen Forschungsverbundes Rückenschmerz” (DFRS), an dessen Initiierung und Organisation es maßgeblich beteiligt war. Das DFRS ist ein multidisziplinäres wissenschaftliches Netzwerk, das auf der Basis bevölkerungs-

bezogener epidemiologischer und biopsychosozialer Grundlagenforschung das Ziel verfolgt, Maßnahmen zur Verbesserung der Diagnostik, Prävention, Therapie und Rehabilitation von Rückenschmerzen zu entwickeln, die langfristig zu einer wirksameren und kosteneffektiveren Patientenversorgung führen. Der Forschungsschwerpunkt am Institut für Sozialmedizin liegt auf der Untersuchung der Chronifizierungsprozesse. Des weiteren wurde im Berichtszeitraum ein Förderantrag im BMBF-Schwerpunkt "Versorgungsforschung" ausgearbeitet und im September 2003 positiv beschieden. Es handelt sich um ein im Januar 2004 anlaufendes Kooperationsprojekt, das die Wirksamkeit medizinischer Rehabilitation bei früher rheumatoider Arthritis (RA) untersucht. Besondere Beachtung wird dabei auf die Entwicklung der Arbeits(un)fähigkeit gelegt.

Bearbeiter:	Dr. A. Hüppe, Dr. D. Lühmann
Doktoranden:	K. Müller, I. Schwänzel
Kooperation:	Prof. Dr. T. Kohlmann, Institut für Methoden der Community Medicine, Universität Greifswald
Förderung:	BMBF

Krebsregister

Ein zentraler Forschungsschwerpunkt des Instituts für Krebsepidemiologie e.V. (IKE) ist die Analyse des Auftretens von Tumorneuerkrankungen in Schleswig-Holstein. Grundlage hierzu und für die weiteren Forschungsvorhaben ist die flächendeckende Erfassung aller Krebsneuerkrankungen in Schleswig-Holstein, basierend auf dem seit Anfang 2000 geltenden unbefristeten Landeskrebsregistergesetz. Das IKE übernimmt innerhalb des Krebsregisters die Aufgabe der Registerstelle.

Zu den Aufgaben zählen hier die Qualitätskontrolle der eingegangenen Daten, epidemiologische Auswertungen und die Gesundheitsberichterstattung. Zum Krebsgeschehen der Jahre 1999-2001 wurden bislang drei Bände von "Krebs in Schleswig-Holstein" veröffentlich.

- **Entstehung von Krebserkrankungen**
  Zum einen werden hier ätiologische Fragestellungen, wie z.B. der Einfluss der Faktoren Alter Geschlecht oder Beruf, untersucht. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die kleinräumige regionale Betrachtung des Auftretens von Tumorfällen. Damit soll der Einfluss von geographischen Gegebenheiten oder von Umweltfaktoren auf die Krebsentstehung untersucht werden.
- **Epidemiologische Forschung, Versorgungsforschung und Qualitätssicherung**
  Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei in der Verknüpfung von versorgungsbezogenen Daten mit den im Register gesammelten Tumorfällen. Von besonderem Interesse sind hier Zusammenhänge zwischen der Patientenversorgung und der Tumorerkrankung selbst (z.B. Stadium bei Diagnose, Verlauf, Überlebenszeit). Hierzu wurde im Jahr 2002 ein Drittmittelprojekt, die OVIS-Studie (Onkologische Versorgung in Schleswig-Holstein, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe) begonnen. Im Jahr 2003 wurden bereits über 2.000 Patientinnen und Patienten mit Brust-, Prostata- oder Hautkrebs aus dem

Datenbestand des Krebsregisters identifiziert und anschließend ausführlich über Diagnose, Therapie und Nachsorge der Krebserkrankung befragt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die onkologische Qualitätssicherung, die im QuaMaDi-Projekt (Qualitätsgesicherte Mamma-Diagnostik, 2001-2005) im Vordergrund steht. Pro Jahr werden hier ca. 25.000 Patientinnen die zur indikationsbezogenen Mammographie anstehen qualitätsgesichert untersucht. Das IKE übernimmt innerhalb dieses Projekts die Rolle der wissenschaftlichen Evaluation.

Bearbeiter:	Prof. Dr. Dr. H. Raspe, Dr. A. Katalinic, Dr. C. Bartel, Dipl.-Inf. A. Richter, Dipl.-Geogr. R. Pritzkuleit, Dipl.-Psych. B. Schmidtkunz
Nichtwiss. Mitarbeiter:	S. Bellin, J. Blumenstein, K. Greulich, M. Holzmann, B. Templin, J. Tobis
Doktoranden:	A. Richter, J. Dreckschmidt, H. Kunow
Kooperation:	Dr. M. Ludwig, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Mammazentrum, UKSH, Campus Lübeck, Robert Koch-Institut Berlin, Krebsregister Hamburg, Niedersachsen, Bremen und Rheinland-Pfalz, Prof. Schreer, Frauenklinik Kiel
Förderung:	Land Schleswig-Holstein, Deutsche Krebshilfe, Bundesministerium für Gesundheit, Krankenkassen, Ministerium für Soziales, Verbraucherschutz und Gesundheit

Evidenzbasierte Medizin und Qualitätssicherung

Evidenz-basierte Medizin bzw. Evidenz-basierte Gesundheitsversorgung (EbM / EbHC) strebt die regelmäßige Integration von systematisch zusammengestellten und qualitätsbewerteten Ergebnissen klinischer Forschung in alle Entscheidungsprozesse im medizinischen Bereich an. Diese Entscheidungen können die Versorgung einzelner Patienten betreffen, können sich generell auf den Umgang mit einem Krankheitsbild beziehen oder Stellungnahmen zur Einführung /Ablehnung von Verfahren oder Versorgungsformen erfordern. Die Arbeitsgruppe des Institutes für Sozialmedizin unterstützt die Einführung von EbM / EbHC auf mehreren Ebenen. In Workshops für unterschiedliche Zielgruppen werden anwendungsbezogene Fertigkeiten und erforderliche theoretische Kenntnisse vermittelt. Ein konkretes Projekt befasst sich in Kooperation mit dem Deutschen Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin mit der zielgruppengerechten Adaptation und Evaluation von EbM Kursen für niedergelassenen Mediziner. Projekte aus dem Bereich HTA nehmen einerseits konkrete Technologiebewertungen vor (Minimal-invasive Bandscheibenchirurgie) und beschäftigen sich andererseits mit der Weiterentwicklung der HTA-Methoden (Expertise zur ethischen Aspekten in HTAs von genetischen Testverfahren). Evidenzbasierte Leitfäden werden bzw. wurden im Berichtszeitraum in mehreren Projekten erarbeitet (Leitlinie zur glukokortikoid-induzierten Osteoporose; Zusammenstellung eines Check-Up-Programms für Führungskräfte; Entwicklung eines Screeningverfahrens für rückenschmerzgefährdete Personen. Prof. Raspe war Gründungsmitglied und Sprecher des deutschen Netzwerkes Evidenz-basierte Medizin, dessen Zielsetzung die Förderung von Kommunikation und Kooperation aller im Bereich

EbM / EbHC tätigen deutschen Arbeitsgruppen war. Derzeit gehört Professor Raspe dem Netzwerkvorstand als Beisitzer an, Dr. Lühmann gehört als stellvertretende Sprecherin des Fachbereichs dem erweiterten Vorstand an.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. H. Raspe, Dr. D. Lühmann, Dipl. Pflegewiss. V. Müller, V. Mittermaier, Dipl. Oekotrophol. C. Borowski (MPH), Dipl. Pflegewiss. A. Ströbel

Kooperation: Dr. C. Krauth, MHH Hannover, Dr. M. Butzlaff, Universität Witten-Herdecke, Prof. Dr. K. Pfeiffer, Universität Magdeburg, T. Burkhardt (MPH), München, Dr. G. Müller, Rückenzentrum Hamburg, Prof. Dr. Pfeilschifter, Universitätsklinikum Bochum, Prof. Dr. A. Brand, Universität Bielefeld

Förderung: BMGS (DIMDI); Bertelsmann Stiftung, Berufsgenossenschaftliche Kliniken Bergmannsheil - Universitätsklinik Bochum, Universität Bielefeld, Stifterverband für die deutsche Wissenschaft

Klinische Epidemiologie, Methodologie und Ethik der klinischen Forschung

Mit der neu eingerichteten Professur für Klinische Epidemiologie wurde dieser Forschungsbereich am Institut erweitert. In diesem Zusammenhang wurde auch das Lehr- und Fortbildungsangebot gestärkt, das u.a. das semesterbegleitende Fortbildungsprogramm “Klinische Epidemiologie” für Postgraduierte und ein Beratungsangebot zur methodischen Unterstützung der Antragsstellung im Rahmen der Ausschreibung des BMBF und der DFG zu “Klinischen Studien” beinhaltet. Gemeinsam mit den Instituten für Medizinische Biometrie und Statistik sowie Medizinische Informatik wurde der Medizinischen Fakultät der Vorschlag unterbreitet ein Konzept für die Errichtung eines Zentrums für Klinische Studien zu entwickeln. Diese Initiative wird von der Fakultät begrüßt und unterstützt. Wissenschaftliche Studien im Bereich der Klinischen Epidemiologie sind den einzelnen Forschungsschwerpunkten des Instituts zugeordnet, wobei der Bereich der “Epidemiologie und Versorgung dermatologischer und allergologischer Krankheitsbilder” neu entstanden ist.

Ebenfalls dem Bereich der klinischen Epidemiologie ist die Beteiligung des Instituts am BMBF-geförderten Kompetenznetzwerk “Ambulant erworbene Pneumonien” (CAPNETZ) zuzuschreiben. Die Sozialmedizin betreut hier ein Zentralprojekt mit den Inhalten Epidemiologie, Statistik und Gesundheitssystemforschung.

In Zusammenarbeit mit der zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer werden - finanziell gefördert vom BMBF – Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch deutsche Ethikkommissionen in ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Hinsicht entwickelt. Hauptadressat der Empfehlungen sind die deutschen Ethikkommissionen. Ihnen sollen sie eine einheitliche Orientierung bei der Begutachtung klinischer Forschungsberichte geben und so zu einer Harmonisierung der Begutachterprozesse beitragen.

Bearbeiter: M. Schwartz, Dr. Y. Kohlhammer, A. Walter, Dr. A. Hüppe, Prof. Dr. Dr. H. Raspe, Prof. Dr. T. Schäfer

Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: K. Berger, J. Hüller-Dietrich, A.K. Otto
Kooperation: C. Hand, A. Niederfahrenhorst, Prof. Dr. K. Dalhoff, Medizinische Klinik III, UKSH, Campus Lübeck. Wissenschaftler anderer Teilprojekte von CAPNetz
Förderung: BMBF

Projektthema ICSI

Bei Kinderlosigkeit, insbesondere aufgrund einer männlichen Subfertilität, stellt ICSI (intrazytoplasmatische Spermieninjektion) eine erfolgversprechende Therapie dar. Hierzu wird ein einzelnes Spermium unter dem Mikroskop direkt in eine Eizelle injiziert. Mit der ICSI - Studie sollte untersucht werden, ob Kinder die nach ICSI-Therapie geboren wurden ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko aufweisen. Insgesamt wurden ca. 2.700 Geburten mit ca. 3.400 Kindern nach ICSI-Therapie in die Studie eingeschlossen dokumentiert. Diese Daten wurden mit ca. 8.000 Kindern des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt (Prof. Steinbicker) verglichen. Dabei ergab eine erhöhte Fehlbildungsrate für das ICSI-Kollektiv (8,8 vs. 6,5%). Das adjustierte Odds Ratio betrug 1,18 [0,99; 1,40]. Insgesamt konnte also ein geringfügig erhöhtes Fehlbildungsrisiko für Kinder nach ICSI-Therapie gezeigt werden. Eine ausführliche Aufklärung über alle Risiken ist für Eltern, bei denen eine künstliche Befruchtung mit ICSI durchgeführt werden soll, erforderlich.

Eine weitergehende Untersuchung zur Entwicklung der nach ICSI geborenen Kinder (körperliche und geistige Entwicklung) ist zur Förderung bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingereicht und steht zur Begutachtung an. Damit soll der Forschungsschwerpunkt ICSI weitergeführt werden.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. H. Raspe, Dr. A. Katalinic
Nichtwiss. Mitarbeiterin: K. Greulich
Kooperation: Dr. M. Ludwig, Frauenklinik Lübeck, jetzt Endokrinologikum Hamburg, Prof. Dr. Steinbicker, Dr. C. Rösch, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt, Dr. A. Suttcliffe, University College London, Department of Community Child Health, London
Förderung: Serono Pharma GmbH, Organon, Ferring Arzneimittel GmbH

Epidemiologie und Versorgung dermatologischer und allergologischer Krankheitsbilder

Allergien und dermatologische Krankheitsbilder stellen häufige, in vielen Fällen auch weiter zunehmende und für die Patienten häufig sehr belastende Erkrankungen dar. In dem neu hinzu gekommene Forschungsbereich werden Aspekte der bevölkerungsbezogenen und Umweltepidemiologie, der Versorgungsforschung und evidenz-basierten Medizin behandelt. Zu den wichtigsten durchgeführten Studien gehört die Untersuchung der Schulanfänger Lübecks und die Entwicklung einer evidenz-basierten und konsentierten Leitlinie zur

Allergieprävention. Finanzielle Unterstützungen wurden u.a. vom Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung, dem Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Verbraucherschutz des Landes Schleswig-Holstein und der Dräger-Stiftung gewährt. In weiteren Vorhaben konnten die Entwicklung und Evaluation eines Instruments zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Dermatosen abgeschlossen und die Technik zur Durchführung computer-unterstützter Telefoninterviews implementiert werden. Bislang wurden 1.000 vollständige Interviews bei Erwachsenen der Lübecker Bevölkerung zu ihrem Wissenstand und zur Versorgung bezüglich Allergien durchgeführt. Als weiteres Projekt im Sinne der Versorgungsforschung wird derzeit eine repräsentative Befragung zu Determinanten der Inanspruchnahme von Alternativverfahren begonnen.

Bearbeiter: C. Borowski, Dr. A. Krauspe
Doktoranden: Dr. A. Staudt, A. Riehle, ÄiP, Dipl.Oec. E. Böhler, B. Stieger A. Wagner, ÄiP, T. Glindemann, J. Ulrich, B. Bücker, M. Groenewold
Kooperation: Klinik für Dermatologie und Venerologie, Dr. P. Ahrens, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, UKSH, Campus Lübeck, Aktionsbündnis Allergieprävention, Dr. T. Bartkiewicz, BKK Dräger & Hanse, GSF Institut für Epidemiologie, Neuherberg, Institut für Allgemeinmedizin, CAU Kiel, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, TU München, Dr. R. Polzius, Drägerwerk AG, Dr. H. Sitter, Institut für theoretische Chirurgie, Universität Marburg, Dr. H. Wolf, ALK-Scherax
Förderung: BMG, MASG, Dräger-Stiftung

- **Evidenzbasierte und konsentierte Leitlinie Allergieprävention**

Für Allergien steht keine kausale Therapie zur Verfügung, daher kommt der Prävention besondere Bedeutung zu. Eine evidenzbasierte Empfehlung existierte bislang nicht. Im Rahmen des vom BMG unterstützten Aktionsbündnisses Allergieprävention (abap) wurde dieses Projekts entwickelt. Nach systematischer Literatursuche wurde insgesamt 322 Studien standardisiert bewertet und Empfehlungen abgeleitet, die im nominalen Gruppenprozess konsentiert wurden. Implementiert wird die Leitlinie über die Planungsratsmitglieder des abap und die sie repräsentierenden Organisationen.

Bearbeiter: C. Borowski, Prof. Dr. T. Schäfer
Kooperation: Dr. J. Heinrich, GSF Neuherberg, Dr. H. Sitter, Institut für theoretische Chirurgie, Universität Marburg
Förderung: Bundesministerium für Gesundheit und soziale Sicherung

- **Computerunterstützte Telefoninterviews - (CATI = Computer Assisted Telephone Interview)**

Die CATI Technik erlaubt die zeitnahe Durchführung einer größeren Zahl

repräsentativer Interviews bei gleichzeitiger elektronischer Datenerfassung. Nachdem die technischen Voraussetzungen geschaffen wurden, sollen zwei Projekte zum Wissensstand und zur Versorgung bezüglich Allergien und zu Determinanten der Inanspruchnahme von Alternativverfahren durchgeführt werden. Dabei wird angestrebt jeweils 1000 Erwachsene (> 18 Jahre) der Lübecker Bevölkerung zu befragen. Für die erste Befragung wurde diese Fallzahl bereits erreicht.

Bearbeiter: Dipl.-Soz. M. Schwartz, Dr. Y. Kohlhammer, Prof. Dr. T. Schäfer
Nichtwiss. Mitarbeiter: N. Scheel
Doktoranden: B. Bücker, T. Glindemann, M. Groenewold, J. Ulrich

- **Kinder von Lübeck - Allergie- und Umweltstudie (KLAUS)**

Über die Häufigkeit von Allergien und relevanter Einflussfaktoren ist in Schleswig-Holstein bislang wenig bekannt. Im Rahmen der Schuleingangsuntersuchung 2003 wurden in Lübeck 606 Kinder hautärztlich untersucht. Das Untersuchungsprogramm beinhaltete zudem eine allergologische Testung, die Bestimmung relevanter Innenraumallergene in der Wohnung des Kindes und einen ausführlichen Fragebogen. Die Studienergebnisse lassen Aussagen zur Häufigkeit und Schwere atopischer Erkrankungen, der allergischen Sensibilisierung und wichtiger Einflussfaktoren (Ernährung, Luftschadstoffe, Sozialschicht, Allergenbelastung) erwarten.

Bearbeiter: Dr. A. Krauspe, Prof. Dr. T. Schäfer
Doktorand: B. Stieger
Kooperation: Dr. R. Polzius, Drägerwerk AG, Dr. H. Wolf, ALK-Scherax, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, TU München
Förderung: MASG, Dräger-Stiftung

Evidenzbasierte Medizin und Qualitätssicherung

- **Kooperative Entwicklung , Erprobung und Evaluation eines Curriculums für die ärztliche Fortbildung in evidenz-basierter Medizin/klinischer Epidemiologie**

In Zusammenarbeit mit dem Deutschen Netzwerk für Evidenz-basierte Medizin (EbM) hat die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ) ein Curriculum für EbM-Kurse für Praxisärzte ausgearbeitet. Unser Projekt zielte auf die Durchführung eines ersten Kurses in Schleswig-Holstein und seine Evaluation durch die Teilnehmer, vorbereitet und begleitet durch einen Survey zur Beurteilung von EbM durch 900 Praxisärzte des Bundeslandes.

Bearbeiter: A. Ströbel, Dipl.-Psych. T. Meyer, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Förderung: Stifterverband für die Deutsche Wissenschaft (Stemmler-Stiftung)

- **HTA: Minimalinvasive Verfahren zur Behandlung des Bandscheibenvorfalls**

Erstellung eines HTA-Berichtes, der die medizinische Wirksamkeit, die ökonomischen Auswirkungen und ethischen Implikationen der mininalinvasiven Operationsverfahren im Vergleich zum zum offenen Standardeingriff bei Patienten mit Bandscheibenvorfall bewertet. Weiterhin soll beurteilt werden, ob ethische Gesichtspunkte beim Verfahrenseinsatz zu beachten sind. Die Erstellung des HTA erfolgt im Auftrag von und nach den methodischen Vorgaben der Deutschen Agentur für HTA am DIMDI (DAHTA@DIMDI).

Bearbeiter: Dr. D. Lühmann, T. Burkhardt-Hammer, C. Borowski, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: Dr. C. Krauth, Institut für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, MH-Hannover
Förderung: BMGS

- **Expertise: Ethische Bewertungen in HTA-Berichten zu genetischen Testverfahren**

Laut Definition beinhalten umfassende HTA-Berichte nicht nur die Bewertung eines Technologieeinsatzes auf seine medizinischen und ökonomischen Folgen sondern geben auch eine Bewertung der ethischen Implikationen ab. Besonders relevant werden ethische Aspekte wenn es um die Bewertung von Testverfahren geht, deren Ziel der Nachweis von genetisch determinierten Erkrankungen oder eines genetisch determinierten erhöhten Erkrankungsrisikos ist. Vorarbeiten haben gezeigt, dass zumindest in Kurz-HTA Berichten ethische Aspekte nur selten und unsystematisch berücksichtigt werden. Die hier zu erarbeitende Expertise soll feststellen, inwieweit ethische Aspekte in ausführlichen HTAs zu genetischen Tests Berücksichtigung finden.

Bearbeiter: Dr. D. Lühmann, Dr. C. Bartel, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: Prof. Dr. A. Brand, Universität Bielefeld, Prof. Dr. R. Kollek, Universität Hamburg
Förderung: Universität Bielefeld

Klinische Epidemiologie, Methodologie und Ethik der klinischen Forschung

- **Teleguard-Studie**

Bei der Teleguard-Studie handelt es sich um ein telemedizinisches Projekt, das mittels einer randomisierten, kontrollierten Studie evaluiert werden soll. Herzkranke Patienten (nach Herzinfarkt, PTCA etc.) der Interventionsgruppe erhalten ein mobiles EKG-Gerät, mit dem bei Herzbeschwerden ein EKG aufgezeichnet und an ein Telemedizin-Zentrum übermittelt werden kann. Von dort wird ggfs. eine weitere Behandlung oder Notfallmaßnahme veranlasst. Als Kontrolle dienen Patienten mit Regelversorgung. Hauptfragestellung der Studie ist die Überprüfung

einer Reduktion der Mortalität und der Behandlungskosten sowie einer Verbesserung der Lebensqualität. Bislang wurden über 1.000 Patienten (Ziel 1.700) in die Studie eingeschlossen.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. H. Raspe, Dr. A. Katalinic, Dipl.-Psych. B. Schmidtkunz
Nichtwiss. Mitarbeiterin: J. Blumenstein
Kooperation: Segeberger Kliniken: Prof. Dr. Humann, Prof. Dr. Scheikzadeh, Prof. Dr. Richards, AOK Schleswig-Holstein
Förderung: AOK, Card Guard Europe

- **Kompetenznetzwerk CAPNetz, Teilprojekt Z2: Statistik, Epidemiologie und Versorgungsforschung**

Innerhalb des Kompetenznetzwerkes Ambulant erworbene Pneumonien (CAP-Netz) Entwicklung und Analyse von netzwerkumfassenden Fragestellungen zur Epidemiologie und Versorgungssituation sowie epidemiologische und statistische Unterstützung von Teilprojekten. Eigene Vorhaben sind Fall-Kontrollstudien zur Analyse von Risikofaktoren und des Impfverhaltens sowie die Identfizierung bzw. Entwicklung von Instrumenten zur regionalen Inzidenzschätzung.

Bearbeiter: M. Schwartz, Y. Kohlhammer, A. Walter, Prof. Dr. Dr. H. Raspe, Prof. Dr. T. Schäfer
Nichtwiss. Mitarbeiter: K. Berger, J. Hüller-Dietrich, A.K. Otto
Kooperation: C. Hand, A. Niederfahrenhorst, Prof. Dr. K. Dalhoff, Medizinische Klinik III, UKSH, Campus Lübeck, Wissenschaftler anderer Teilprojekte von CAPNetz
Förderung: BMBF

- **Entwicklung und Erprobung eines modellhaften Gesundheits-Check-Up für Führungskräfte - Projektdefinitionsphase**

Projektziel ist der Vorschlag für ein Gesundheits-Check-Up Programm für Führungskräfte, einschließlich eines Evaluationskonzepts. Der Vorschlag beruht auf drei Informationsgrundlagen:

1. einer orientierenden aber systematischen Literaturübersicht zur Wirksamkeit und Nutzen von primären und sekundären Präventionsmaßnahmen;
2. den Ergebnissen einer Interviewreihe mit Führungskräften aus dem Umfeld des Bertelsmannkonzerns;
3. den Ergebnissen einer Umfrage unter kleinen, mittleren und großen Betrieben nach existierenden Check-Up Programmen für Führungskräfte.

Bearbeiter: Dr. D. Lühmann, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: D. Hollmann, Bertelsmann Stiftung, F. Netta, Dr. T. Lewko, Bertelsmann AG, Prof. Dr. Dr. A. Zober, BASF AG

Förderung: Bertelsmann Stiftung

- **Schlaganfall-Studie Schleswig-Holstein (SSSH)**

Programmevaluation der Ergebnisqualität von unterschiedlichen Versorgungskonzepten in der Schlaganfallbehandlung: Vergleich der Gruppen “Stroke Units gem. DGN-Definition” (2 Kliniken), “frührehabilitativ orientierte Schlaganfallbehandlung” (2) und “internistische Standardversorgung” (4) gemessen an den Outcome-Parametern Mortalität, Pflegebedürftigkeit und Lebensqualität ein Jahr nach Schlaganfalleintritt.

Bearbeiter: A. Walter, Dr. A. Katalinic, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: PD Dr. G. Seidel, Klinik für Neurologie, UKSH, Campus Lübeck,
Dr. C. Erben, A. Walter, MDK-SH, Prof. Dr. Thie, Klinik für Neurologie, Krankenhaus Itzehoe
Förderung: MDK Schleswig-Holstein

- **Empfehlungen zur Beratung und Begutachtung klinischer Studien durch Ethikkommissionen (“ZEKO”-Projekt)**

In Zusammenarbeit mit der zentralen Ethikkommission (ZEKO) bei der Bundesärztekammer wird die Entwicklung von Empfehlungen zur Begutachtung klinischer Studien durch deutsche Ethikkommissionen in ethischer, rechtlicher und wissenschaftlicher Hinsicht angezielt. Diese Empfehlungen werden in einer Kurzfassung (Listenformat) und einer Langfassung erstellt. Hauptadressat der Empfehlungen sind die deutschen Ethikkommissionen. Ihnen sollen sie eine einheitliche Orientierung bei der Begutachtung klinischer Forschungsprojekte geben und so zu einer Harmonisierung der Begutachtungsprozesse (nicht deren Ergebnisse!) beitragen. Von Projektbeginn an begleitet ein Beirat, bestehend aus 10 Experten, das Vorhaben. Es handelt sich dabei um Vertreter von mit dem Thema befassten Institutionen (ZEKO, AK medizinischer Ethikkommissionen, BfArM, Paul-Martini-Stiftung, Cochrane Zentrum). Aufgabenschwerpunkt des Projektbeirates ist die Beratung und Konsentierung der zu erarbeitenden Kriterien für eine Harmonisierung des Begutachterprozesses, um den Empfehlungen die unverzichtbare Akzeptanz und Praxiswirksamkeit zu verschaffen.

Bearbeiter: Dr. A. Hüppe, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: Dr. M. Hausmann, Universität Tübingen
Förderung: BMBF

Epidemiologie und Versorgungsforschung muskuloskelettaler und onkologischer Erkrankungen

- **Entwicklung einer evidenzbasierten Leitlinie zur glukokortikoidinduzierten Osteoporose**

Dieses Projekt war Teil eines Forschungsvorhabens mit insgesamt drei Forschungsgruppen zur Entwicklung von evidenzbasierten Leitlinien zur Osteoporose. Prof. Dr. J. Pfeilschifter koordinierte die Erstellung der drei Leitlinien zur postmenopausalen, zur Alters- und zur glukokortikoid-induzierten Osteoporose.

Im Rahmen unseres Teilprojektes wurden aus der Gruppe der steroidbehandelten Patienten folgende schwerpunktmäßig betrachtet: Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung. Unterstützt wurde diese Arbeit durch klinisch-tätige Ärzte aus den o. g. Fachbereichen. Es fanden regelmäßige Arbeitsgruppentreffen statt, im Rahmen derer die Ergebnisse der Literaturrecherche in Hinblick auf Plausibilität und Machbarkeit im klinischen Alltag diskutiert wurden.

Die Leitlinie sollte nach den Grundlagen der evidenzbasierten Medizin erstellt werden. Bei der systematischen Literaturrecherche und Evidenzbewertung fanden die Vorgaben der ÄZQ und des Scottish Intercollegiate Guidelines Network Anwendung.

Bearbeiter:	Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Doktorand:	V. Mittermayer
Kooperation:	Prof. Dr. B. Allolio, PD Dr. E. Blind , Med. Universitätsklinik, Schwerpunkt Endokrinologie, Universität Würzburg, Prof. Dr. R. Dreher , Klinik für Rheumakranke, Bad Kreuznach, Prof. Dr. G. Hein, Dr. Th. Eidner, Klinik für Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Jena, Dr. W. Böhning, Karl-Hansen-Klinik, Bad Lippspringe, PD Dr. M. Reinshagen, Abt. Innere Medizin I, Univer-sitätsklinikums Ulm, Prof. Dr. W. E. Fleig, Klinik für Innere Medi-zin, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Förderung:	Prof. Pfeilschifter, Universitätsklinikum Bochum, Pharmazeutische Unternehmen

- **Expertise: Screening-Präventions- und Vorsorgemassnahmen bei Erkrankungen des Stütz- und Bewegungsapparates**

Erstellung einer evidenzbasierten Expertise zu:

- Risikofaktoren für die Entwicklung relevanter Rückenbeschwerden bei beschwerdefreien Personen bzw. solchen mit geringfügigen Beschwerden;
- der Wirksamkeit von präventiven Interventionen zur Verhinderung von Rückenbeschwerden.

Auf dem Boden dieser Ergebnisse erfolgt der Entwurf eines mehrstufigen Screeningverfahrens zur Erkennung von rückenschmerzgefährdeten Personen im betrieblichen Umfeld.

Bearbeiter: Dr. D. Lühmann, V. Müller, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: E. Volbracht, Bertelsmann Stiftung
Förderung: Bertelsmann Stiftung

- **Erstellung einer Einsatzfassung des Screeninginstrumentes zur Erkennung von rückenschmerzgefährdeten Personen im betrieblichen Umfeld**

Im Rahmen einer evidenzbasierten Expertise wurde ein Screeningverfahren zur Erkennung von rückenschmerzgefährdeten Personen im betrieblichen Umfeld entworfen. Zur Erstellung einer praxistauglichen Version sind Ergebnisse aus Pilottestungen einzuarbeiten, sowie Textbausteine zur Information der Befragungsteilnehmer zu entwerfen. Es wird eine algorithmische Darstellung des Screeningverfahrens vorgenommen, um die Umarbeitung zum elekronischen Befragungsinstrument mit integrierten individuell angepassten Beratungselementen vorzubereiten.

Bearbeiter: Dr. D. Lühmann, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: Prof. Dr. K. Pfeifer, Institut für Sportwissenschaft, Universität Magdeburg, PD Dr. M. Butzlaff, Universität Witten-Herdecke, Dr. G. Müller, Rückenzentrum am Michel, Hamburg, E. Baumann, Hochschule für Musik und Theater Hannover, Institut für Journalistik und Kommunikationsforschung, E. Volbracht, Bertelsmann Stiftung
Förderung: Bertelsmann Stiftung

- **Epidemiologische Krebsregistrierung in Schleswig-Holstein**

Nach einer Vorbereitungsphase von 1997 bis 1999 konnte die flächendeckende Krebsregistrierung in Schleswig-Holstein ab dem Jahr 2000 unbefristet weitergeführt werden. Dabei gilt es, eine Bezugspopulation von 2,7 Millionen Einwohnern mit ca. 16.000 neuen Tumorfällen pro Jahr zu betreuen. Für die Bearbeitung, Speicherung und Auswertung der Daten wurde im Vorfeld bereits ein komplexes EDV-System unter Entwicklung eigener Software realisiert, welches innerhalb des Berichtszeitraums ständig verbessert wurde. Für die Diagnosejahre 2000 und 2001 wurden jeweils über 16.000 bösartige Neuerkrankungen registriert. Die geschätzte Erfassungsquote lag bei über 90 % und erfüllt damit international Anforderungen an die Krebsregistrierung. Beide Diagnosejahre wurden in Buchform (Krebs in Schleswig-Holstein, Band 2 und 3) veröffentlicht.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. H. Raspe, Dr. A. Katalinic, Dr. C. Bartel, Dipl. Inf. A. Richter, Dipl. geogr. R. Pritzkuleit
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: K. Greulich, M. Holzmann, J. Tobis
Doktorandin: A. Richter
Kooperation: Robert Koch-Institut Berlin, Krebsregister Hamburg, Niedersachsen, Bremen und Rheinland-Pfalz
Förderung: Land Schleswig-Holstein

- **Modellprojekt „Qualitätsgesicherte Mammadiagnostik - QuaMaDi”**

Ziel des Projekts ist eine Verbesserung der Qualität der Diagnostik bei Brusterkrankungen, insbesondere bei Brustkrebs. Dabei ist die radiologische Diagnostik ein Schwerpunkt, hier steht die Doppelbefundung von Mammographien im Vordergrund. Weiter soll geklärt werden, ob Qualitätsverbesserungen prognostische Outcomes beeinflusst werden (kleinere Durchmesser der Primärtumoren bei Erstdiagnose, falsch positive Befunde, etc.).

Das Projekt wird in der Region Kiel- Rendsburg/ Eckernförde- Neumünster von den Krankenkassen, der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein und der Frauenklinik der Universität Kiel durchgeführt. Die Dokumentation und Evaluation wird durch das Institut für Krebsepidemiologie übernommen. Projektbeginn war Oktober 2001; das Projekt hat eine Laufzeit von 5 Jahren. Derzeit sind über 40.000 Patientinnen in das Modelvorhaben eingeschlossen. Zwei Jahresberichte und 7 Kurzbericht wurden erstellt.

Bearbeiter:	Dr. A. Katalinic, Dr. C. Bartel, Dipl. geogr. R. Pritzkuleit, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Nichtwiss. Mitarbeiter:	S. Bellin, J. Blumenstein
Doktorandin:	H. Kunow
Kooperation :	Kassenärztliche Vereinigung, Krankenkassen, niedergelassene Radiologen und Gynäkologen, Mammazentrum des UKSH, Campus Kiel
Förderung:	Krankenkassen, Kassenärztliche Vereinigung

- **OVIS - Studie**

Die OVIS-Studie (Onkologische Versorgung in Schleswig-Holstein) untersucht, gefördert durch die Deutsche Krebshilfe, die medizinische Versorgung von Krebspatientinnen und –patienten in Schleswig-Holstein von der Erkennung der Tumorerkrankung über die Behandlung bis hin zur Nachsorge. Ziel der Studie ist es dann, die Qualität der Versorgung, auch auf regionaler Ebene, zu beurteilen sowie Bereiche der Über-, Unter- oder Fehlversorgung zu identifizieren. Dazu werden die erhobenen Daten auch evidenz-basierten Leitlinien zu Diagnose, Therapie und Nachsorge gegenübergestellt. Hierdurch soll beurteilt werden, in wieweit die Versorgung von Krebspatientinnen und –patienten in Schleswig-Holstein anerkannten Standards entspricht. Dazu werden an Krebs erkrankte Personen mit Brust-, Prostata- oder Hautkrebs aus dem Datenbestand des Krebsregisters identifiziert und befragt. Die Studie wurde im Oktober 2002 begonnen; bislang wurden über 2.000 Patientinnen eingeschlossen.

Bearbeiter:	Dr. A. Katalinic, Dr. C. Bartel, Dipl. geogr. R. Pritzkuleit, Dipl. psych. B. Schmidtkunz, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Nichtwiss. Mitarbeiter:	S. Bellin, J. Blumenstein
Doktorand:	J. Dreckschmidt

Kooperation: Kassenärztliche Vereinigung, Krankenkassen, niedergelassene Radiologen und Gynäkologen, Mammazentrum des UKSH, Campus Kiel
Förderung: Deutsche Krebshilfe

Rehabilitationsforschung

- **Die Abschätzung von Rehabedarf bei aktiven Mitgliedern der gesetzlichen Rentenversicherung: der Lübecker Algorithmus und seine Validierung (A1)**

Generalthema der Studie ist die Validierung des des "Lübecker Algorithmus" zur Bestimmung von Rehabedarf. In zwei Teilprojekten sollen die Konzeptvalidität (durch Übertragung des Algorithmus auf COPD) und die prognostische Validität sowie die konkurrierende und Kriteriums-Validität des Lübecker Algorithmus überprüft werden. Der Lübecker Algorithmus erfordert bisher zwei Fragebögen für die Versicherten, ein ärztliches Interview und eine körperliche Untersuchung. Die Komponenten dieses Programms sollen in einem Selbstausfüllfragebogen “verdichtet” werden.

Bearbeiter: Dr. M. Ekkernkamp, Dr. A. Raspe, Dr. C. Matthis, Dr. O. Mittag, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: E. Wilske, B. Stollberg, N. Kurschat, C. Zeuner, I. Vollmar, N. Weiss
Doktorandin: C. Präcklein
Kooperation: Prof. Dr. K. Dalhoff, Medizinische Klinik III, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. H. Magnussen, Dr. M. Behnke, Krankenhaus Großhansdorf, LVA Schleswig-Holstein (Lübeck), vorhabenbegleitender Beirat
Förderung: VDR (ab 9/2001) im Rahmen des NVRF

- **Entwicklung und Evaluation eines telefonischen Nachsorgeprogramms in der kardiologischen Rehabilitation: Eine Studie zum "disease management" durch spezialisiertes Pflegepersonal (C1)**

Ein telefonisches Nachsorgeprogramm für PatientInnen in der kardiologischen Rehabilitation wurde entwickelt; es wird derzeit im rahmen eines RCT über einen Zeitraum von einem Jahr evaluiert. Vorrangiges Ziel ist die Verbesserung des koronaren Risikofaktorenscores und damit langfristig der Krankheitsprognose. Eingeschlossen wurden je 172 PatientInnen in einer Interventions- und einer Kontrollgruppe. Es ist ein Transferprojekt zur Evaluation des Programms unter Praxisbedingungen geplant.

Bearbeiter: Dipl.-Psych. C. China, Dr. O. Mittag
Nichtwiss. Mitarbeiter: A. Externbrink, C. Opitz
Doktorand: Dipl.-Psych. C. China

Kooperation: Prof. Dr. E. Hoberg, Compass-Klinik, Kiel, Prof. Dr. K.D. Kolenda, Ostseeklinik Holm, Schönberg, Prof. Dr. G. Richardt, Segeberger Kliniken GmbH, Bad Segeberg, Frau E. Jürs, Sozialstation Eutin/Malente
Förderung: BMBF (FKZ 01 GD 0106) im Rahmen des NVRF

- **Evaluation eines Modellverfahrens zur Früherkennung von Rehabilitationsbedarf (PETRA) und rechtzeitigen Einleitung von Rehabilitationsmaßnahmen bei Versicherten der LVA Schleswig-Holstein und Mitgliedern beteiligter Krankenkassen**

Die 4 am Projekt beteiligten Krankenkassen selektieren Versicherte nach definierten Kriterien wie Dauer und Häufigkeit von Arbeitsunfähigkeits-Zeiten und –diagnosen und laden sie zu einem Reha-Beratungsgespräch ein. Das Reha-Antragsverfahren selbst wurde für das Projekt stark vereinfacht. Die Evaluationsstudie prüft den Nutzen des Modellprojektes. Nach einem quasiexperimentellen Design wird die Zielpopulation in eine Interventionsgruppe (PETRA-Vorgehen) und eine Kontrollgruppe (übliches AU-Management) aufgeteilt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie der Verlauf der Arbeits-und Erwerbsfähigkeit aller Studienteilnehmer wird über einen Zeitraum von 12 Monaten verfolgt.

Bearbeiter: Dr. A. Hüppe, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: Dr. N. Glaser-Möller LVA S-H, AOK S-H, BEK S-H, BKK Hansestadt Lübeck, IKK, S-H, vffr

- **Qualitätsgemeinschaft medizinische Rehabilitation in Schleswig-Holstein (QG SH)**

Die QG S-H will durch eine Erhebung der Ergebnisqualität in Rehabilitationskliniken zur Transparenz und Qualität rehabilitativer Versorgung beitragen. Besondere Berücksichtigung finden die Fragen des Reha-Zugangs und der Reha-Nachsorge. Ein klinikübergreifendes Benchmarking sowie eine werbende Darstellung der Angebote und Leistungen in einem Internet-Portal ist vorgesehen. Die Studie begann im Januar 2002, die Förderung dauert bis voraussichtlich Juli 2004.

Bearbeiter: Dr. R. Deck , Prof. Dr. Dr. H. Raspe, C. Faber (AiP)
Nichtwiss. Mitarbeiter: U. von Domarus, C. Zeuner, N. Kurschat, C. Optiz
Kooperation: Reha-Kliniken Schleswig-Holsteins, Krankenhausgesellschaft S-H, Kassenärztliche Vereinigung S-H, Ärztekammer S-H, VdAK, AOK S-H, LVA S-H, Stiftung Gesundheit, Institut für Frauenforschung, Ministerium für Gesundheit, Soziales, Arbeit und Verbraucherschutz des Landes Schleswig-Holstein

- **Teststatistische Überprüfung eines Screeningbogens zur Erfassung psychischer und sozialer Probleme von PatientInnen in der kardiologischen Rehabilitation**

Ein Fragebogen zur orientierenden Erfassung von Depresivität, Angst, sozialer insolation, Überforderung im Alltag sowie zur Prognose der Erwerbstätigkeit wurde einer Gelegenheitsstichprobe von 426 kardiologischen RehapatientInnen vorgegeben und teststatistisch überprüft. Die Ergebnisse zeigen, dass das Instrument für Screeningzewcke geeignet ist. Das Projekt ist abgeschlossen.

Bearbeiter: Dr. O. Mittag
Nichtwiss. Mitarbeiter: U. Scholz (Werkvertrag)
Kooperation: Dr. C. Maurischat, UKE Hamburg, Dr. H.-G. Budde, Bad Münster, Dr. E. Eisenriegler, Leichlingen, S. Engel, Ennepetal, Prof. Dr. C. Herrmann-Lingen, Göttingen, Dr. R. Jokiel, Leichlingen, Prof. Dr. W. langosch, Bad Krozingen, S. Lueger, Bad Kissingen, B. Mai, Bad Nauheim, U. Niehues, Aulendorf, M. Schoel, Hamburg
Förderung: Vffr

- **Beurteilung der Gültigkeit von Patientenangaben in Fragebögen zur Rehabilitation**

Fragebögen zur Selbstbeurteilung haben eine weite Verbreitung in der Rehabilitation gefunden, deren Gültigkeit von Nutzerseite allerdings in Zweifel gezogen wird. Zur Überprüfung der Validität der Patientenangaben werden mittels strukturiertem Interview die in der Erhebungssituation eines Eingangsfragebogens vorliegenden situationalen und motivationalen Merkmale von N=100 Patienten erhoben und zusätzlich eine Re-Test Untersuchung sowie eine Beurteilung von Ärzteseite durchgeführt.

Bearbeiter: Dipl.-Psych. T. Meyer, Dr. R. Deck, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Nichtwiss. Mitarbeiterin: J. Dahmke
Kooperation: Fachklinik Aukrug, Dr. H.J. Lepthin, Klinikum Holsteinische Schweiz, Dr. U. Peschel
Förderung: vffr

- **Vergleich Rehabilitation: Deutschland, Großbritannien, Schweden und die Schweiz**

Das Forschungsvorhaben verglich anhand einer einheitlichen Systematik die Rehabilitation in Großbritannien, Schweden, der Schweiz und der Bundesrepublik auf ihre Unterschiede in der finalen und funktionalen Ausrichtung und der Umsetzung in konkrete institutionelle Gliederungen und Organisationsstrukturen sowie ihre Einbindung ins gesamte System der Wohlfahrt bzw. sozialen Sicherung. Dies geschah durch eine Gegenüberstellung der jeweiligen allge-

meinen Konzeption von Rehabilitation und ihrer jeweiligen strukturellen Umsetzung. Beispielhaft wurde das rehabilitative Interventionsspektrum im Falle von chronisch behindernden Rückenschmerzen verglichen.

Die Untersuchung, ob sich Rehabilitation als ein eigenständiges Funktionssystem oder zumindest als abgrenzbare funktionale Einheit beschreiben lässt, war übergeordnetes Forschungsinteresse. Dieses Ziel wurde durch eine empirische Analyse und den Vergleich des Verständnisses von Rehabilitation als Unterstützung zur (Re-)Inklusion bei Krankheit und Behinderung in die durch Exklusion bedrohten gesellschaftlichen Zusammenhänge und Bezüge (Arbeit, ökonomische Sicherung, Bildung etc.) angegangen.

Bearbeiter: Prof. Dr. Dr. H. Raspe, Dipl.-Theol. M. Zimmermann
Förderung: DFG

- **Rehabilitation bei Diabetes**

Die Bundesversicherungsanstalt für Angestellte fördert die Entwicklung von Leitlinien im Bereich der Rehabilitation. Im Rahmen eines in vier Teilbereiche (Orthopädie, Kardiologie, Diabetes und Neurologie) aufgeteilten Projektes wurde vom Institut für Sozialmedizin der Bereich Diabetes bearbeitet. Hierzu wurden die für die Diabetes-Reha wesentlichen Prozesstandards definiert, Evidenz für diese gesucht und der entstandene Katalog in eine innerhalb der BfA-Kliniken übliche Klassifizierung (KTL) übersetzt. Danach fand eine Auswertung eines von der BfA routinemäßig erhobenen und in dieser Klassifikation vorliegenden, also die Behandlung der Rehabilitanden widerspiegelnden Datensatzes statt. Eine Interpretation der Abweichungen erlaubt Aussagen zum Handlungsbedarf der BfA bezüglich der Gewährleistung der Prozessqualtität in der Rehabilitation bei Diabetes.

Bearbeiter: J.U. Ganten, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: Prof. Dr. E. Haupt, Saale-Klinik der BfA, Bad Kissingen
Förderung: BfA

- **Qualitätssicherungsprogramm der gesetzlichen Rentenversicherung: Weiterentwicklung der Patientenbefragung**

Seit Mitte der 1990er Jahre führt die Gesetzliche Rentenversicherung ein umfangreiches Qualitätssicherungsprogramm ihrer Rehabilitationsleistungen durch. Dazu gehört auch eine systematische postrehabilitative Patientenbefragung zur Prozess- und Strukturzufriedenheit und zu gesundheitlichen Effekten. Der entsprechende Fragebogen wurde vom Institut für Sozialmedizin ausgearbeitet. Das jetzige Projekt dient der Überarbeitung des Fragebogens, der Erhebungsroutine, der Auswertung und Berichterstattung auf der Basis einer mehrjährigen Routine und eines sehr umfangreichen Datensatzes (Befragungsergebnisse von mehr als 90.000 Rehabilitanden).

Bearbeiter: Dr. M. Bühner, Prof. Dr. Dr. H. Raspe
Kooperation: Dr. Markus Bühner, Universität Marburg, Fachbereich Psychologie, Dr. H. Klosterhuis, Dezernat Reha-Systementwicklung und -steuerung, B. Maier-Riehle, Dr. R. Buschmann-

Steinhage, VDR, Rehabilitationswissen-schaftliche Abteilung, Prof. Dr. Dr. U. Koch, Univer-sitätskrankenhaus Hamburg-Eppendorf, Medizinische Psychologie, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Prof. Dr. W. Jäckel, Universität Freiburg, Abt. Qualitätsmanagement und Sozialmedizin

Förderung: Verband Deutscher Rentenversicherungsträger, Bundesversicherungsanstalt für Angestellte

- **Entwicklung und zweimalige Vortestung eines Selbstausfüllfragebogens für Kurpatienten zur Erfassung subjektiver Wahrnehmungen und Bewertungen ambulanter Vorsorge/Reha-Maßnahmen am Kurort**

In diesem vom Deutschen Heilbäderverband initiierten und finanzierten Projekt wurde ein Fragebogen entwickelt und getestet, mit dem sich gesundheitsbezogene Lebensqualität von ambulanten Kurpatienten sowie Merkmale der Struktur- und Prozessqualität der durchgeführten Maßnahmen erfassen lassen. Zielgruppe sind ambulant behandelte Kurpatienten (GKV-Versicherte und Privatzahler). Mittels eines Selbstausfüllinstrumentes werden die Wahrnehmungen und Bewertungen der Gäste über die Leistungsbereiche des Kurortes erfragt. Die krankheitsübergreifende Erfassung des subjektiven Gesundheitszustandes wird als indirekte Veränderungsmessung (Zwei-Punkt-Messung) vor sowie ca. drei Monate nach Beendigung der Kurmaßnahme durchgeführt. Bevor der Fragebogen in seiner endgültigen Fassung an den Deutschen Heilbäderverband übergeben wird, wurde er einer zweimaligen Vortestung an ca. 1000 Patienten unterzogen (regional und national).

Bearbeiter: Dipl.-Oec.troph. C. Vennemann, Dr. I. Holtmann, Prof. Dr. Dr. H. Raspe

Nichtwiss. Mitarbeiter: K. Berger

Förderung: Deutscher Heilbäderverband

- **Wissenschaftliches Sekretariat des NVRF**

Dem wissenschaftlichen Verbundsekretariat obliegt die wissenschaftliche Unterstützung und die administrative Koordination des gesamten Norddeutschen Verbundes. Es unterstützt die Vernetzung und Konvergenz der Teilprojekte und fördert die periphere Strukturbildung im Bereich der Rehakliniken. Es übernimmt die Koordination aller Berichte des Verbundes sowie die Organisation, Vor- und Nachbereitung sämtlicher Tagungen. Durch das wissenschaftliche Sekretariat wird die Verbindung zu anderen Verbünden, den Förderern und Trägern der Sozialversicherungen hergestellt.

Bearbeiter: Dr. R. Deck, Prof. Dr. Dr. H. Raspe

Nichtwiss. Mitarbeiter: G. Roll, N. Kurschat

Kooperation: Bundesweite wissenschaftliche Sekretariate und Geschäftsstellen der vom BMBF und VDR geförderten acht Reha-Forschungsverbünde, assoziierte Projekte und Reha-Kliniken des Landes Schleswig-Holdstein

Förderung: VDR, BMBF, LVA Schleswig-Holstein

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Banz C, Katalinic A, Al Hasani S, Seelig AS, Weiss JM, Diedrich K, Ludwig M (2002) Preparation of cycles for cryopreservation transfers using estradiol patches and Crinone((R)) 8 % vaginal gel is effective and does not need any monitoring. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 103: 43-47
02. Banta D, Dab W, Gabrielyan ES, Jonsson E, Martin-Moreno JM, McKeee M, Raspe H et al (2003) Considerations in defining evidence for Public Health. Int J Technology Assessment in Health Care 19: 559-573
03. Bullinger M, Morfeld M, Kohlmann T, Nantke J, van den Bussche H, Dodt B., Dunkelberg S, Kirchberger I, Krüger-Bödecker A, Lachmann A, Lang K, Matthis C, Mittag O, Peters A, Raspe H, Schulz H (2003) Der SF-36 in der rehabilitationswissenschaftlichen Forschung. Die Rehabilitation 42: 218-225
04. Chenot JF, Kapmeyer A, Raspe Hm, Kochen MM (2003) Evidenzbasierte Medizin in der studentischen Lehre. ZaeFQ 97: 168-170
05. China C, Mittag O (2003) Entwicklung eines Anleitungs- und Dokumentationsbogens (Manual) für die telefonische Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation. Entwicklung eines Anleitungs- und Dokumentationsbogens (Manual) für die telefonische Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 61: 85-103
06. Danielzik S, Bartel C, Raspe H et al (2002). Probleme der Definition von Adipositas bei Kindern vor der Pubertät: Konsequenzen für die Ermittlung ihres Rehabilitationsbedarfs. Gesundheitswesen 64: 139-144
07. Deck R (2002) Erfahrungen alter Menschen im Krankenhaus. Forum 4: 60-64
08. Dodt B, Peters A, Héon-Klin V, Matthis C, Raspe A, Raspe H (2002) Reha-Score für Typ-2-Diabetes mellitus: Ein Instrument zur Abschätzung des Rehabilitationsbedarfs. Rehabilitation 41: 237-248
09. Faber Ch, Vennemann Ch, Raspe H (2002) Entwicklung eines Selbstausfüllfragebogens für Kurpatienten zur Erfassung subjektiver Wahrnehmungen und Bewertungen nach ambulanten Vorsorge/Rehabilitationsmaßnahmen am Kurort. Heilbad & Kurort 54: 296-303
10. Fellermann K, Lühmann D, Stange EF (2003) Is there still a role for cyclosporine in the treatment of inflammatory bowel disease? Con argument. Inflammatory Bowel Diseases 9: 198-201
11. Ganten JU, Raspe H (2003) Leistungen der medizinischen Rehabilitation bei Diabetes mellitus vor dem Hintergrund evidenzbasierter Behandlungs-

leitlinien: Eine Evaluation auf der Basis von Routinedaten der BfA. Rehabilitation 42: 94-108
12. Gauger A, Mempel M, Schekatz A, Schäfer T, Ring J, Abeck D (2003) Silver-Coated Textiles Reduce Staphylococcus aureus Colonization in Patients with Atopic Eczema. Dermatology 207:15-21
13. Gause A, Raspe H (2002) Kommentar: Evidenz-basierte Medizin in der Rheumatologie. Z Rheumatol 61: 516-518
14. Geipel A, Berg C, Germer U, Katalinic A, Krapp M, Smrcek J, Gembruch U (2002) Doppler assessment of the uterine circulation in the second trimester in twin pregnancies: prediction of pre-eclampsia, fetal growth restriction and birth weight discordance. Ultrasound Obstet Gynecol 20: 541-545
15. Gerlach FM, Beyer M, Szecsenyi, Raspe H (2003) Evaluation von Disease-Management-Programmen - Aktuelle Defizite, Anforderungen, Methoden. ZaeFQ 97: 495-501
16. Göpel W, Kattner E, Seidenberg J, Kohlmann T, Segerer H, Moller J (2002) Genetic Factors in Neonatology Study Group.(2002) The effect of the Val34Leu polymorphism in the factor XIII gene in infants with a birth weight below 1500 g. J Pediatr 140: 688-692
17. Hüppe A, Raspe H (2002). Stationäre Rehabilitation bei chronischen Rückenschmerzen in Deutschland – wirksam oder nicht wirksam? DRV-Schriften 33: 439-441
18. Katalinic A, Kunze U, Schäfer T (2003) Epidemiology of cutaneous melanoma and non melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization. Br J Dermatol 149: 1200-1206
19. Katalinic A, Holzmann M, Kunze U (2003) Abhängigkeit der Tumorstadien von der Vollzähligkeit der Registrierung bei Brustkrebs in einem bevölkerungsbezogenen Krebsregister. Gesundheitswesen 65: 509-515
20. Krämer U, Link E, Oppermann H, Ranft U, Schäfer T, Thriene B, Behrendt H, Ring J (2002) Die Schulanfängerstudie in West- und Ostdeutschland (SAWO): Trends von Allergien und Sensibilisierungen 1991-2000. Gesundheitswesen 64: 657-663
21. Krapp M, Denzel S, Katalinic A, Berg C, Smrcek J, Geipel A, Huber G, Germer U, Gembruch U (2002) Normal values of fetal ductus venosus blood flow waveforms during the first stage of labor. Ultrasound Obstet Gynecol 19: 556-561
22. Krapp M, Denzel S, Katalinic A, Berg C, Germer U, Gembruch U (2002) A preliminary study of fetal ductus venosus blood flow during the first stage of labor. Arch Gynecol Obstet 267: 19-22
23. Krapp M, Katalinic A, Smrcek J, Geipel A, Berg C, Germer U, Gembruch U (2003) Study of the third stage of labor by color Doppler sonography. Arch Gynecol Obstet 267: 202-204
24. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U (2003) Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. Heart 89: 913-917

25. Krauspe A, Schäfer T (2003) Was wissen Erzieherinnen über Allergien? Wissensstand zu Ursachen und Manifestationsformen atopischer Erkrankungen. Allergologie 10: 429-39
26. Lühmann D, Raspe H (2003) Sozialmedizinische und epidemiologische Aspekte des Vorrangs von Prävention und Rehabilitation. Z Sozialreform 49: 389-402
27. Ludwig M, Katalinic A, Banz C, Schroder AK, Loning M, Weiss JM, Diedrich K (2002) Tailoring the GnRH antagonist cetrorelix acetate to individual patients' needs in ovarian stimulation for IVF: results of a prospective, randomized study. Hum Reprod 17: 2842-284
28. Ludwig M, Katalinic A (2002) Malformation rate in fetuses and children conceived after ICSI: results of a prospective cohort study. Reprod Biomed Online 5: 171-178
29. Ludwig M, Schwartz P, Babahan B, Katalinic A, Weiss JM, Felberbaum R, Al Hasani S, Diedrich K (2002) Luteal phase support using either Crinone((R)) 8 % or Utrogest((R)): results of a prospective, randomized study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 103: 48-52
30. Ludwig M, Katalinic A (2003) Pregnancy course and health of children born after ICSI depending on parameters of male factor infertility. Hum Reprod 18: 351-357
31. Mempel M, Lina G, Hojka M, Schnopp C, Seidl HP, Schäfer T, Ring J, Vandenesch F, Abeck D (2003) High prevalence of superantigens associated with the egclocus in Staphylococcus aureus isolates from patients with atopic eczema. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 22: 306-309
32. Mittag O, Raspe H (2003) Eine kurze Skala zur Messung der subjektiven Prognose der Erwerbstätigkeit: Ergebnisse einer Untersuchung an 4279 Mitgliedern der gesetzlichen Arbeiterrentenversicherung zu Reliabilität (Guttmann-Skalierung) und Validität der Skala. Die Rehabilitation 42: 169-174
33. Mittag O, China C (2003) Ansätze zur telefonischen Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation und die besondere Rolle der Berufsgruppe “Pflege” im Disease Management. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 61: 6-11
34. Mittag O, China C, Raspe H (2003) Telefonische Nachsorge in der (kardiologischen) Rehabilitation: Ein Ansatz zum Disease Management durch Pflegepersonal. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 16: 3-5
35. Mittag O, China C (2003) Curriculum für die Fort- und Weiterbildung “Telefonische Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation” für examiniertes Krankenpflegepersonal. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 61: 104-106
36. Mittag O (2003) Ergebnisse zur Versorgungsqualität in der kardiologischen Rehabilitation bei Frauen und Männern: Sind Frauen benachteiligt? Die Rehabilitation 42: 204-210
37. Mittag O, Böhmer S, Deck R, Ekkernkamp M, Hüppe A, Telbis-Kankainen H, Raspe A, Raspe H (2003) Fragen über Fragen: cognitive survey in der Fragebogenentwicklung. Soz.-Präventivmed. 48: 55-65

38. Pritzkuleit R, Erben CM, Großpietzsch R (2003) Einflußfaktoren auf die ambulante Pflege – Erste Ergebnisse eines kleinräumigen Vergleichs der Begutachtungsdaten in den Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern und Schleswig-Holstein. Gesundheitswesen 65: 502:508
39. Raspe H, Lühmann D (2002) Klinische und Versorgungsleitlinien. ZaeFQ 96: 212-213
40. Raspe H, Brennecke R (2002) Gegenstandskatalog für die zweite medizinische Staatsprüfung (GK3). Teilgebiet Sozialmedizin. Gesundheitswesen 64: 292-297
41. Raspe H (2002) Ethische Implikationen der evidenz-basierten Medizin. DMW 127: 1769-1773
42. Raspe H (2002) How epidemiology contributes to the management of spinal disorders. Best Pract Res Clin Rheumatol 16/1:9-21
43. Raspe H (2003) Göttinger Erklärung zur Unterrichtung von Studierenden der Medizin in evidenzbasierter Medizin. Gesundheitswesen 65: 64-65
44. Raspe H, Zillessen E (2003) Medizinische Rehabilitation bei Kranken mit einem Diabetes mellitus Typ 2 - Hinweise für Ärzte zur Indikationsstellung (im Kontext strukturierter Behandlungsprogramme). Rehabilitation 42: 124-126
45. Raspe H, Lühmann D (2003) HTA in Deutschland. Eine kritische Bestandsaufnahme 2001/2002. Bundesgesundheitsbl. 4: 308-312
46. Raspe A, Matthis C, Héon-Klin V, Raspe H (2003) Chronische Rückenschmerzen: Mehr als Schmerzen im Rücken. Ergebnisse eines regionalen Surveys unter Versicherten einer Landesversicherungsanstalt. Rehabilitation 42: 195-203
47. Raspe H, Hüppe A, Matthis C (2003) Theorien und Modelle der Chronifizierung: Auf dem Weg zu einer erweiterten Definition chronischer Rückenschmerzen. Schmerz 17: 359-366
48. Raspe H, Deck R Mittag O (2003) Bedarfsermittlung in der medizinischen Rehabilitation: Konzepte, Forschung, Praxis. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 63: 236-239
49. Raspe H (2003) Bedarf an Leistungen zur medizinischen Rehabilitation: Theorie, Konzept, Methodik. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 63: 259-264
50. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe H, Gross W (2002) No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. Rheumatol 41: 540-549
51. Rohde V, Wellmann A, Fogt F, Weidner W, Katalinic A (2002) Economical data and advanced prostate carcinoma: do we need new guidelines for decision making? Oncol Rep 9: 1185-1188
52. Roth-Isigkeit A, Raspe H, Stöven H, Thyen U, Schmucker P (2003) Schmerzen bei Kindern und Jugendlichen - Ergebnisse einer explorativen epidemiologischen Studie. Schmerz 17: 171-178
53. Roy DK, Pye SR, Lunt M, O'Neill TW, Todd C, Raspe H, Reeve J, Silman AJ and the European Prospective Osteoporosis Study (EVOS) Group (2002)

Falls explain between-center differences in the incidence of limb fracture across Europe. Bone 31: 712-717
54. Schäfer T, Riehle A, Wichmann HE, Ring J (2002) Alternative medicine and allergies - Prevalence, patterns of use, and costs. Allergy 75: 694-700
55. Schäfer T, Ring J (2002) Serie Prävention: Allergien. DMW 127: 751-753
56. Schäfer T, Breuer K (2003) Epidemiologie von Nahrungsmittelallergien. Hautarzt 54: 112-120
57. Schäfer T, Schlenther U, Lehr HJ, Hortolani F, Wiesner R, Hellermann M, Gieler U (2003) Therapiekonzept Schwelmer Modell: Ergebnisse einer Verlaufsbeobachtung über 9 Jahre. Allergologie 3: 87-94
58. Schäfer T, Hoelscher B, Adam H, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J (2003) Hay fever and predictive value of prick test and specific IgE antibodies: a prospective study in children. Pediatr Allergy Immunol 14: 20-29
59. Schäfer T, Riehle A, Wichmann HE, Ring J (2003) Alternative medicine and allergies: Life satisfaction, Health locus of control, and Quality of Life. J Psychosom Res 55: 543-546
60. Schäfer T, Ruhdorfer S, Weigl L, Wessner D, Heinrich J, Döring A, Wichmann HE, Ring J (2003) Intake of unsaturated fatty acids and HDL cholesterol levels are associate with manifestations of atopy in adults. Clin Exp Allergy 33: 1360-1367
61. Scochat T, Raspe H (2003) Elements of fibromyalgia in an open population.Rheumatology 42: 829-835
62. Schulze J, Weberschock T, Ochsendorf E, Raspe H (2003) Der Stellenwert von Evidenz-basierter Medizin in der Aus- und Weiterbildung. ZaeFQ 97: 331-333
63. Schwaab B, Katalinic A, Riedel J, Kiepe W, Huhmann W, Sheikhzadeh A (2003) Feasibility and reliability of a transtelephonic 12 leads ECG. Z Kardiol 92: 31-38
64. Seelig AS, Al Hasani S, Katalinic A, Schopper B, Sturm R, Diedrich K, Ludwig M (2002) Comparison of cryopreservation outcome with gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists in the collecting cycle. Fertil Steril 77: 472-475
65. Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M, Weinans L, Katalinic A, Geissler F, Uhlmann D, Hauss J, Wittekind C (2002) Genetic and epigenetic alterations of the INK4a-ARF pathway in cholangiocarcinoma. J Pathol 197: 624-631
66. Welti F, Raspe H (2002) Evidenz und Akzeptanz von Medizin und Recht. NJW 12: 874-875
67. Zentrale Ethikkommission bei der Bundesärztekammer (2003) Die (Weiter)-Verwendung von menschlichen Körpermaterialien für Zwecke medizinischer Forschung. Dtsch Ärztebl 100: A 1632

01. Bischof G, Deck R (2002) Fokusgruppen: Grundlagen und Einsetzbarkeit bei der Entwicklung standardisierter Fragebögen in der Rehabilitationsforschung. Praxis klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 5: 142-147
02. Deck R, Buschmann-Steinhage R (2003) Forschungs- und Umsetzungsbedarf. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 63: 312-314
03. Deck R, Kohlmann T (2002) Rheumatische Krankheiten bei Männern und Frauen In: Klaus Hurrelmann & Petra Kolip: Geschlecht, Gesundheit und Krankheit. Männer und Frauen im Vergleich. Hans Huber: Bern, pp 322-341
04. Deck R, Glaser-Möller N (2003) Forschung und Forschungsförderung in der Rehabilitation. Hans Jacobs: Lage
05. Deck R, Mittag O (2003) Möglichkeiten der Lebensstiländerung. Hans Jacobs: Lage
06. Deck R, Kohlmann T, Jordan M (2002) Health related Quality of Life in the Elderly – the male perspective. The Aging Male 5: 87-97
07. Franz M, Meyer T (2003) Belastungen von Angehörigen schizophren und depressiv Erkrankter. In: JM Fegert, U Ziegenhain (Hrsg) Hilfen für Alleinerziehende – Die Lebenssituation von Einelternfamilien in Deutschland. Weinheim: Beltz
08. Forster J, Schäfer T, Behrendt H, Koller U (2002) Allergische Reaktionen – Wenn der Körper verrückt spielt. In: Asthma und Allergien. gsf mensch+ umwelt spezial 15: 5-11
10. Hank P, Mittag O (2003) Zur Bedeutung von Ärger und Ärgerausdruck für die Entstehung und Prognose der KHK. Frankfurt: VAS
11. Hüppe A, Raspe H (2002) Stationäre Rehabilitation bei chronischen Rükkenschmerzen in Deutschland – wirksam oder nicht wirksam? DRV-Schriften 33: 439-441
12. Hüppe A, Raspe H (2003) Die Wirksamkeit stationärer medizinischer Rehabilitation in Deutschland bei chronischen Rückenschmerzen: eine systematische Literaturübersicht 1980-2001. Die Rehabilitation 42: 143-154
13. Katalinic A, Holzmann M, Bartel C, Greulich K, Pritzkuleit R, Raspe H (2002) Krebs in Schleswig-Holstein - Inzidenz und Mortalität im Jahr 2000. Schmidt-Römhildt: Lübeck
14. Katalinic A, Schmidtkunz B, Schwaab B, Raspe H, Sheikhzadeh A (2003) Evaluierung eines kardiologischen Telemedizinproduktes (TeleGuard-Studie). In. Niederlag W, Burchert H, Lemke HU (Hrsg) Telemedizin & Ökonomie. Health Academy I/2003 Dresden, pp 51-59
15. Katalinic A, Holzmann M, Bartel C, Greulich K, Pritzkuleit R, Raspe H (2003) Krebs in Schleswig-Holstein - Inzidenz und Mortalität im Jahr 2001. Schmidt-Römhildt: Lübeck

16. Katalinic A (2003) In: Schwartz FW, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe, H, Siegrist J, Walter U (eds) Das Public Health Buch. Urban & Fischer: München Jena, pp 591-598
17. Katalinic A, Bartel C, Schreer I (2003) In: Pfaff H, Schrappe M, Lauterbach K.W., Engelmann U., Halber M. (eds) Gesundheitsversorgung und Disease Management. Hans Huber: Bern, pp 251-256
18. Kohlmann T (2002) Epidemiologie orofazialer Schmerzen. Der Schmerz 16: 339-345
19. Krämer U, Behrendt H, Ranft U, Schäfer T, Ring J (2002) Pertussis vaccination is not associated with a higher prevalence of allergies in six-year-old children from West Germany. In: Behrendt H, Ring J (eds) New Trends in Allergy V. Springer: Berlin Heidelberg, pp 21-25
20. Lühmann D, Raspe H (2002) Therapeutische und präventive Verfahren - Kritische Beurteilung der Evidenz zu ihrer Wirksamkeit. In: Perleth M. Antes G (Hrsg) Evidenz-basierte Medizin. München: Urban & Vogel, 3. aktualisierte und erw. Aufl, pp 38-55
21. Lühmann D, Raspe H (2003) Sozialmedizinische und epidemiologische Aspekte des Vorrangs von von Prävention und Rehabilitation. In: Igl G, Welti F(Hrsg) Gesundheitliche Prävention im Sozialrecht. Sozialpolitik in Europa, Band 12. Chmielorz: Wiesbaden, pp 53-67
22. Lühmann D. Raspe H (2003) Operative Eingriffe an der lumbalen Wirbelsäule bei bandscheibenbedingten Rücken- und Beinschmerzen – eine Verfahrensbewertung. In: Schwartz FW, Köbberling J, Raspe H, Schulenburg JM Graf von der (Hrsg) Health Technology Assessment. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Med. Dokumentation und Information im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Bd. 22. Baden-Baden, Nomos
23. Mittag O, China C (2003) Themenheft “Telefonische Nachsorge in der (kardiologischen) Rehabilitation” von Praxis Klinischer Verhaltensmedizin und Rehabilitation
24. Mittag O, China C, Raspe H (2003) Einführung in den Themenschwerpunkt “Telefonische Nachsorge in der kardiologischen Rehabilitation: Ein Ansatz zum Disease Management durch Pflegepersonal”. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 61: 3-5
25. Mittag O (2003) Was braucht die kliniknahe Rehabilitationsforschung? Ein Plädoyer für die Vielfalt. In: Deck R, Glaser-Möller N (Hrsg) Forschung und Forschungsförderung in der Rehabilitation: Stand und Perspektiven. Lage: Jacobs, pp 119-130
26. Mittag O (2003) Primär- und Sekundärprävention der KHK durch Lebensstiländerung: Möglichkeiten, Probleme und Strategien. In: Deck R, Mittag O (Hrsg) Möglichkeiten der Lebensstiländerung Sekundärprävention und Rehabilitation des Koronarpatienten. Lage: Jacobs
27. Meyer T, Franz M (2003) Weniger Symptome – bessere kognitive Leistungsfähigkeit – höhere Lebensqualität? Neue empirische Untersuchung zu einer einfachen Modellvorstellung. Neuro Date Aktuell 17, Nr. 129: 12-16
28. Meyer T, Ströbel A, Raspe H (2003) Grundkurs EbM in Schleswig-Holstein. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt 7: 22-24

29. Nickel R, Raspe H (2003) Deskriptive Schmerzepidemiologie. In: Egle UT, Hoffmann SO, Lehmann KA, Nix WA (Hrsg) Handbuch chronischer Schmerz. Stuttgart: Schattauer, pp 105-117
30. Perleth M, Raspe H (2002) Möglichkeiten und Grenzen der EBM. In: Perleth M. Antes G (Hrsg) Evidenz-basierte Medizin. München: Urban & Vogel, 3. Aktualisierte und erw. Aufl, pp 118-128
31. Peschel U, Deck R (2003) Forschung in der orthopädischen Rehabilitation. In: Deck R, Glaser-Möller N (Hrsg): Forschung und Forschungsförderung in der Rehabilitation. Jacobs: Lage, pp 59-68
32. Raspe H (2002) Verleihung der Salomon Neumann-Medaille an Prof. Dr. phil. Johannes Siegrist. Gesundheitswesen 64: 193-197
33. Raspe H (2002) Prioritizing and Rationing. In: Breyer F, Kliemt H, Thiele F (eds) Rationing in Medicine. Springer: Berlin Heidelberg, pp 31-38
34. Raspe H (2002) Einheitlicher Leistungskatalog versus Grund- und Wahlleistungen aus sozialmedizinischer Sicht. In: Kollhosser H (Hrsg) 7. Münsterische Sozialrechtstagung. Münster, Münsterische Forschungsstelle für Versicherungswesen an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster, Heft 81: 31-37
35. Raspe H (2002) Public Health und Klinische Medizin. In: Schwartz FW, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U (Hrsg) Das Public Health Buch. München: Urban & Fischer, 2. erw. Aufl., pp 549-555
36. Raspe H (2002) Rheumatische Erkrankungen. In: Schwartz FW, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe H, Siegrist J, Walter U (Hrsg) Das Public Health Buch. München: Urban & Fischer, 2.erw. Aufl., pp 598-605
37. Raspe H (2003) Rückenschmerzen - in Lübeck. Focus MUL. Zeitschrift für Wissenschaft, Forschung und Lehre an der Universität zu Lübeck. 20: 197-204
38. Raspe H (2003) Schmerz als zentrales Symptom bei der Erwerbsunfähigkeit. In: Orthopädisches Forschungsinstitut (OFI) (Hrsg) Münsteraner Sachverständigengespräche: Beurteilung und Begutachtung der Berufsunfähigkeit. Darmstadt: Steinkopff, pp 29-35
39. Raspe H (2003) Sozialmedizinische Hinweise. In: Domschke W, Hohenberger W, Meinertz T, Possinger K, Reinhardt D, Tölle R (Hrsg) Therapie-Handbuch. München: Urban & Schwarzenberg, Überarbeitung der Ausg. von 1992, N2-1 - N2-54
40. Raspe H (2003) Evidenzbasierte onkologische Versorgung. In: Schleswig-Holsteinische Krebsgesellschaft e. V. (Hrsg) 1953-2003 - 50 Jahre Schleswig-Holsteinische Krebsgesellschaft e. V., pp 13-24
41. Raspe H, Bartel C (2003) In: Domschke W, Hohenberger W, Meinertz T, Possinger K, Reinhardt D, Tölle R (Hrsg) Therapie-Handbuch, Sozialmedizinische Hinweise, Urban & Schwarzenberg: München
42. Raspe H, Deck R (2003) Qualitätssicherung in der Rehabilitationsforschung: Anspruch und Wirklichkeit. In: Deck R, Glaser-Möller N: Forschung und Forschungsförderung in der Rehabilitation. Jacobs: Lage, pp 109-118
43. Raspe H, Deck R, Mittag O (Hrsg) (2003) Bedarfsermittlung in der medizinischen Rehabilitation: Konzepte, Forschung, Praxis. Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation 63: 236-240

44. Raspe H, Deck R, Mittag O (2003) Bedarfsermittlung in der medizinischen Rehabilitation. Themenheft von Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation
45. Raspe H, Lühmann D (2002) Evidenz(en) in der klinischen Medizin. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt 1: 60-61
46. Riehle A, Ring J, Wichmann HE, Schäfer T (2002) Alternativmedizin und Allergien: Lebenszufriedenheit, Kontrollüberzeugung zu Gesundheit und Krankheit und Lebensqualität Allergo J 11: 447-451
47. Schäfer T (2002) Neues zur Epidemiologie des atopischen Ekzems im Kindesalter. Allergologie 5: 248-255
48. Schäfer T (2002) Asthma im internationalen Vergleich: Ein Blick auf die Asthma-Weltkarte. In: Asthma und Allergien. gsf mensch+umwelt spezial. 15: 13-17
49. Schäfer T (2002) Im Blickpunkt: Evidence-based Medicine und Allergie-Prävention. Allergo J 11: 312-319
50. Schäfer T (2002) Diagnose, Häufigkeit, Verlauf und Prognose (25-43) Alternative Behandlungsverfahren (108-9) Möglichkeiten der Prävention (151-155). In: Abeck D, Ring J (Hrsg) Atopisches Ekzem im Kindesalter. Steinkopff: Darmstadt
51. Schäfer T (2003) DIELH Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen. In: Schumacher J, Klaiberg A, Brähler E (Hrsg) Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden. Hogrefe: Göttingen, pp 65-70
52. Schäfer T (2003) Soziale Mitursachen bei Allergien gesichert, aber schwer zu deuten. Interne Klinikzeitung der Deutschen Klinik für Dermatologie und Allergie Davos – Alexanderhausklinik 13: 7-8
53. Schäfer T (2003) Acute Urticaria. In: Williams HC, Naldi L, Bigby M, Rzany B, Herxeimer A, Diepgen T (eds) Evidence-Based Dermatology BMJ Publishing Group: London, pp 263-269
54. Schäfer T (2003) Epidemiologie des beruflich bedingten Handekzems. Allergologie 9: 269-276
55. Schäfer T, Schäfer I, Ring J (2002) Inanspruchnahme alternativer diagnostischer und therapeutischer Verfahren bei allergischen Erkrankungen. Aus der Reihe: BFV Berichte: Berichte des Bayerischen Forschungsverbund Public Health – Öffentliche Gesundheit (Hrsg) BFV. BFV-Bericht 2002-13. Eigenverlag, München
56. Schäfer T, Krämer U, Behrendt H, Ring J (2003) Epidemiologie des atopischen Ekzems. Allergo J 12: 430-438
57. Staudt A, Ring J, Schäfer T (2002) Deutsches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Hauterkrankungen (DIELH)- Analyse nach Erkrankungsgruppen und Domänen. Allergo J 11: 445-446
58. Weingart O, Raspe H, Jonitz G, Ollenschläger G (2002) Das Curriculum evidenzbasierte Medizin. Schleswig-Holsteinisches Ärzteblatt 9: 61-66

Im Berichtszeitraum

35 Kurzmitteilungen bzw. Abstracts, 134 Referate bzw. Vorträge, 7 Poster, 3 Filme

3.16 Institut für Klinische Chemie - Zentrallabor

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Seyfarth

Stellvertretender Direktor:

Dibbelt, Leif, Dr. rer. nat. (m. d. W. b.)

Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Hasselbach, Liu, Dr. med. (seit 01.11.2002)
Heidrich, Jens Peter, Dr. med. (bis 30.06.2002)
Marx, Alfred Michael, Dr. rer. nat.
Pauli, Daniela (seit 01.09.2002)
Sturm, Bernhard, Dr. rer. nat. (bis 30.04.2002)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Das Institut für Klinische Chemie wurde 2001 in eine zentrale Einrichtung des Universitätsklinikums umgewidmet und Prof. Dr. med. M. Seyfarth, seit 1. 4. 1998 kommissarischer Direktor des ehemaligen Instituts, am 28. 5. 2002 auf Dauer zum Leiter des Zentrallabors ernannt.

Krankenversorgung

Das Zentrallabor / Klinische Chemie stellt allen Einrichtungen des Universitätsklinikums am Campus Lübeck an allen Tagen rund um die Uhr eine breite Palette labordiagnostischer Untersuchungen für die stationäre und ambulante Patientenversorgung zur Verfügung. Im Berichtszeitraum wurden bearbeitet:

		2002	2003
Aufträge	gesamt	218 663	ca. 220 000
	dringlich	124 676	ca. 120 000
Untersuchungen (netto)	gesamt	2 059 752	1 940 679

Bedingt durch die wirtschaftliche Lage des Klinikums und die in diesem Zusammenhang verordnete Leistungsreduktion war im Berichtszeitraum gegenüber den Vorjahreszahlen ein deutlicher Rückgang der Netto-Analysenzahlen zu verzeichnen (2002 -7,3 %, 2003 -5,8 %); bei der Bewertung der Zahlen für 2003 ist zu berücksichtigen, dass im Laufe des Jahres Leistungen aus peripheren Laboren in das Zentrallabor transferiert wurden (s.u.).

Eine Reihe organisatorischer Veränderungen beeinflussten die Arbeit des Zentrallabors in den Jahren 2002 und 2003 entscheidend:

- Zentralisierung der Labordiagnostik am Standort Lübeck: Um bei einheitlich hoher Qualität der labormedizinischen Patientenversorgung Kosten zu sparen, hatte der Vorstand des Klinikums 2002 eine Zentralisierung der Labordiagnostik am Standort Lübeck angeordnet. Nach entsprechenden Vorarbeiten konnte im November 2002 mit dem Umzug der hämatologischen und hämostaseologischen Basisdiagnostik in die Räume des Zentrallabors ein erster Teilschritt der Zentralisierung realisiert werden, dem mit der Übernahme aller Laborleistungen aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde zum Januar 2003, von Vitaminbestimmungen aus dem Liquorlabor der Klinik für Neurologie zum Februar 2003, aller chemischen und Teile der hämatologischen Analytik aus der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin zum April 2003 sowie der pharmakologisch-toxikologischen Labordiagnostik zum Juli 2003 weitere Schritte folgten. Im Oktober 2003 wurden die Labor-EDV-Systeme von Hämatologie und Klinischer Chemie zu einem gemeinsamen EDV-System des Zentrallabors vereinigt und zeitgleich neue Anforderungsformulare des Zentrallabors eingeführt.
- Direkte EDV-Verbindung zwischen Labor und Stationen (Labor-Antrags-System LAS): Nach Pilotprojekten im Jahr 2001 wurde 2002 und vor allem 2003 die elektronische Anbindung der Stationen und Ambulanzen an das Labor-EDV-System entscheidend vorangetrieben. Inzwischen ist das LAS auf ca. 130 Rechnern installiert, mehr als 40 Einsender nutzen das Programm, um Untersuchungsanträge auf elektronischem Weg ins Labor zu schicken und Laborbefunde unmittelbar nach ihrer Freigabe auf dem Stationsbildschirm abzufragen. Mehr als 60 % aller Laboraufträge gehen inzwischen per LAS im Labor ein, neben dem Zeitgewinn resultiert eine deutliche Kostenersparnis, weil Druckkosten für Auftragsformulare entfallen.
- Qualitätskontrolle des Point-of-care-testing (POCT): Seit dem 1. 1. 2002 schreibt die neue Richtlinie der Bundesärztekammer (RiLiBÄK) zur Qualitätssicherung quantitativer labormedizinischer Untersuchungen interne und externe Qualitätskontrollen auch für die patientennahe Sofortdiagnostik in Krankenhäusern vor; entsprechende Übergangsfristen sind am 6. 12. 2003 abgelaufen. Nach eingehender Information aller Stationen und Ambulanzen des Klinikums hat das Zentrallabor mit einer Reihe von Kliniken eine intensive Zusammenarbeit bei der internen Qualitätskontrolle der POCT-Geräte initiiert, um die korrekte Durchführung und Dokumentation der Kontrollen sicherzustellen und die Befreiung der betreffenden Einrichtungen von der Pflicht zur Teilnahme an externen Qualitätskontrollen (Ausnahmeregelung der RiLiBÄK) zu ermöglichen.
- Das Analysenspektrum des Zentrallabors wurde wieder um neue Analyte erweitert (Troponin T, Vitamin-B1-Gruppe, Vitamin-B2-Gruppe, Bestimmungen von Lactulose und Mannitol im Urin zur Beurteilung der intestinalen Permeabilität). Um Kosten einzusparen, wurde die häufig unsachgemäß angeforderte Bestimmung des löslichen Transferrinrezeptors Ende 2003 eingestellt.
- Zusammenarbeit mit dem Zentrallabor des UKSH am Campus Kiel: Nach dem Zusammenschluss der Universitätsklinika Kiel und Lübeck zum Universitätsklinikum Schleswig-Holstein wurde die Zusammenarbeit mit dem Zentrallabor am Campus Kiel (Leiter: Prof. Dr. med. H.D. Bruhn) intensiviert. Es fan-

den mehrere Treffen in Kiel, Lübeck und Bad Segeberg statt, auf denen gemeinsame Probleme (Geräte-Ausstattung, EDV, POCT, Standortübergreifende Zentralisierung der Analytik) diskutiert und eine einheitliche Anweisung zur Durchführung der internen Qualitätskontrolle der POCT-Geräte erstellt wurden.

Forschung

Mit dem Ziel einer verbesserten Patientenversorgung wurden im Zentrallabor neue klinisch-chemische Hochleistungs-Analysensysteme evaluiert, chromatographische Methoden (HPLC) zur Bestimmung nieder- und hochmolekularer Analyte optimiert sowie molekularbiologische Methoden zum Nachweis von Genpolymorphismen aufgebaut. Diese Untersuchungen wurden und werden z.T. im Rahmen von Promotionsarbeiten durchgeführt; im Berichtszeitraum arbeiteten 4 medizinische Doktoranden/-innen im Zentrallabor.

Wie in den Vorjahren wurde vom Zentrallabor auch wieder eine große Zahl von Untersuchungen im Rahmen wissenschaftlicher Kooperationen mit verschiedenen Kliniken durchgeführt. Hierbei kamen neben manuellen photometrischen Metho-den vor allem aufwändige analytische Techniken wie HPLC oder Atomabsorp-tionsspektrometrie (AAS) zum Einsatz; in Absprache mit einzelnen Klinikern wurden im Isotopenlabor des Zentrallabors auch diverse Radioimmunoassays ausgeführt, die im regulären Analysenprogramm des Zentrallabors nicht enthalten sind. Darüber hinaus hat das Zentrallabor mit seinen analytischen Routineleistungen wieder viele wissenschaftliche Studien, Forschungsprojekte und Promotionsarbeiten anderer Kliniken und Institute unterstützt.

Aus- und Fortbildung

Im Berichtszeitraum befanden sich zwei ärztliche Mitarbeiter in der Weiterbildung zum Facharzt für Laboratoriumsmedizin, eine Weiterbildung zum Klinischen Chemiker wurde abgebrochen, weil der betreffende Mitarbeiter das Labor verließ. Mit Ausnahme der Semesterferien wurden im 2-Wochen-Turnus wissenschaftliche Seminare veranstaltet, die sich mit speziellen Themen der Analytik und Labordiagnostik, eigenen Forschungsarbeiten und wissen-schaftlichen Kooperationen befassten; Vortragende waren die wissenschaftlichen Mitarbeiter und Doktoranden des Zentrallabors, z.T. auch Mitarbeiter anderer Kliniken. Für die MTAs des Zentrallabors wurden monatliche Fortbildungen nach einem an den aktuellen Erfordernissen ausgerichteten Plan durchgeführt. Das Zentrallabor betreute auch Absolventen der MTA-Schule und Studierende der Fachhochschule im Rahmen fachbezogener, mehrwöchiger Praktika.

Lehre

Das Zentrallabor beteiligte sich mit der Vorlesung und dem Praktikum Klinische Chemie und Hämatologie sowie mit Vorlesungen im Rahmen der Lehrveranstaltungen Impfkolleg, Ausgewählte Kapitel der Transfusionsmedizin und Infektionsimmunologisches Kolloquium an der Ausbildung der Medizinstudenten. Das Praktikum Klinische Chemie wurde im SS 2002 und 2003 mit jeweils etwa 200 Studierenden durchgeführt; zusätzlich zu den praktischen Versuchen wurden auch wieder Übungen zur Interpretation von Laborbefunden und zu labordiagnostischen Strategien veranstaltet, die dazu beitragen sollten, die Studierenden besser auf den späteren sachgerechten und ökonomischen Umgang mit dem Dienstleistungsangebot des Labors vorzubereiten. Das Zentrallabor übernahm auch wieder Tutorien im Rahmen des problemorientierten Lernens (POL). Wissenschaftliche Mitarbeiter des Labors unterrichteten an der MTA-Schule.

Ernennungen • Mitgliedschaften

Prof. Seyfarth ist Prorektor der Universität Lübeck und Mitglied der Weiterbildungskommission der Deutschen Gesellschaft für Immunologie.

Dr. Dibbelt ist Mitglied der New York Academy of Sciences und des Scientific Advisory Board der Zeitschrift Clinical Laboratory sowie registrierter European Clinical Chemist.

Wissenschaftliche Mitarbeiter des Instituts sind Mitglieder folgender Fachgesellschaften:

• American Association for Clinical Chemistry • Berufsverband für Medizinische Genetik • Berufsvereinigung der Naturwissenschaftler in der Labordiagnostik • Deutsche Gesellschaft für Humangenetik • Deutsche Gesellschaft für Immungenetik • Deutsche Gesellschaft für Immunologie • Deutsche vereinte Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin • Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie • Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie.

Forschungsschwerpunkte

Evaluierung und Optimierung automatisierter, EDV-unterstützter analytischer und organisatorischer Methoden und Geräte

Im Interesse einer zuverlässigen, zeitgemäßen und effizienten Versorgung der Patienten mit qualitativ hochwertigen labordiagnostischen Befunden hat das Zentrallabor wieder neue Geräte und Methoden für die zentralisierte, aber auch die dezentrale, patientennahe Analytik (POCT) sowie die elektronische Steuerung der Laborabläufe (Labor-EDV, Stationskommunikation) erprobt und z.T. auch in den Routineeinsatz übernommen.

Bearbeiter: An diesen Aufgaben waren alle akademischen und ein Teil der technischen Mitarbeiter/-innen des Labors in wechselndem Ausmaß beteiligt.

Entwicklung und Standardisierung chromatographischer Spezialmethoden

Der Einsatz der HPLC zur Analyse nieder- (Metabolite, Hormone, Vitamine, Medikamente) und hochmolekularer Analyte (Proteine) ist fester Bestandteil der vom Institut angebotenen Spezialanalytik. Das Labor betreut als wissenschaftlicher Berater den Ringversuch für Kohlenhydrat-defizientes Transferrin (CDT) der Deutschen vereinten Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Mit der Entwicklung, Evaluierung und Standardisierung von HPLC-Methoden zur Bestimmung von B6-Vitameren, Vitamin C und CDT wurde dieses Gebiet weiter bearbeitet. Die Ergebnisse wurden z.T. als Poster präsentiert, Publikationen sind in Vorbereitung.

Bearbeiter: Dr. L. Dibbelt, Prof. Dr. M. Seyfarth
Nichtwiss. Mitarbeiterin: E. Spies
Doktoranden: C. Focke, E. Sanson, U. Schmitz

Einzelprojekte

Untersuchungen zur Rolle der B-Lymphozyten bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Die Untersuchungen über die Rolle der B-Lymphozyten bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen wurden erfolgreich abgeschlossen. Es konnte festgestellt werden, dass diese Patienten in der Lamina propria des Colons einen Anstieg von IgG-positiven Zellen aufweisen, wobei beim Morbus Crohn zusätzlich ein Anstieg von IgM-positiven Zellen gefunden wurde. Hinsichtlich der Subklassen-Verteilung beim IgG zeigte sich, dass beim M. Crohn insbesondere IgG_2-positive Zellen ansteigen, während bei der Colitis ulcerosa IgG_1- und IgG_3-positive Zellen vermehrt nachweisbar waren. Die Verschiebung der Oberflächen-Immunglobuline von IgA nach IgG resp. IgM steht in deutlicher Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung. Die Zunahme von IgM und IgG_2 bei M. Crohn unterstützt die Vorstellung einer Immunantwort gegen Polysaccharid-Antigene. Das Subklassenprofil der Colitis ulcerosa spricht hingegen für einen Autoimmun-Hintergrund oder für eine Immunantwort gegenüber Proteinen. Die Ergebnisse stützen die These der gestörten humoralen Toleranz bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

Bearbeiter: Prof. Dr. M. Seyfarth, Dr. Isabel Dorn
Nichtwiss. Mitarbeiterin: B. Gütschow

Kooperation: Prof. Dr. E. Stange (jetzt Stuttgart), PD Dr. Jantscheck, Med. Kliniken I und II, UKSH, Campus Lübeck

Beziehung zwischen COLIA1, VDR und CTR Gen-Polymorphismen und der Knochendichte: Evaluation dieser Biomarker für die Prognose osteoporotischer Frakturen in einer norddeutschen Population

Einige Kandidatengen-Polymorphismen werden in gesunden Probanden und in Osteoporosepatienten untersucht, um zu klären, ob diese Genpolymorphismen mit Osteoporose assoziiert sind und ob sie ggf. als genetische Marker für eine Risikoabschätzung der Osteoporose bzw. Fraktur dienen können. Ziel dieser Studie ist es, ein sicheres, einfach durchzuführendes und kostengünstiges labordiagnostisches Prognoseverfahren für den routinemäßigen klinischen Einsatz zu entwickeln.

Bearbeiter: Dr. L. Hasselbach, Prof. Dr. M. Seyfarth
Doktorandin: A. Kumme
Kooperation: PD Dr. P. Behrens, PD Dr. M. Russlies, Klinik für Orthopädie, UKSH, Campus Lübeck

Evaluierung neuer klinisch-chemischer Analyseautomaten

Im Rahmen einer Multicenter-Studie wurde ein neues Hochleistungs-Analysensystem für die Klinische Chemie (Architect c8000, Fa. Abbott) unter Studien- und Routinebedingungen auf seine analytischen und operativen Eigenschaften evaluiert und mit einem etablierten Analysator für hohen Probendurchsatz (Aeroset, Fa. Abbott) verglichen. Dabei wurde das neue System nicht nur für die klinisch-chemische Basisanalytik, sondern auch für den Einsatz in der Spezialanalytik (Plasmaproteine) geprüft. In einer weiteren Studie wurden automatisierte Enzymbestimmungen auf dem Aeroset und dem Architect c8000 mit den manuellen Referenzmethoden der IFCC für 37 ˚C verglichen; dabei zeigten sich weitgehende Übereinstimmungen zwischen Routine- und Referenzmethode für die Enzyme ALT/GPT, AST/GOT, CK und GGT, aber signifikante Diskrepanzen bei der LDH. Die Ergebnisse wurden in Teilen auf Postern und in Vorträgen vorgestellt, Publikationen werden derzeit vorbereitet.

Bearbeiter: D. Pauli, Dr. L. Dibbelt
Nichtwiss. Mitarbeiterin: B. Gütschow
Förderung: Fa. Abbott

Labordiagnostische Abschätzung eines Harnstein-Risikos

In einer klinischen Studie an gesunden Probanden und Urolithiasis-Patienten der hiesigen Klinik für Urologie wurden pH-Wert und Konzentrationen von Magnesium, Kalzium, Phosphat, Oxalat und Harnsäure im Urin gemessen und mit

entsprechenden Plasmakonzentrationen verglichen, um diagnostische Kriterien für die Abschätzung eines Harnstein-Risikos zu entwickeln. Aus den experimentellen Daten konnte eine praktikable Formel zur labordiagnostischen Prognose des Harnstein-Risikos abgeleitet werden, die Publikation der Ergebnisse ist in Vorbereitung.

Bearbeiter: Dr. J. Heidrich, Prof. Dr. M. Seyfarth
Doktorandin: R. Hoee
Kooperation: Dr. O. Walden, Klinik für Urologie UKSH, Campus Lübeck

Enzymatische Bestimmung von Mannitol und Lactulose im Urin

Eine eigene enzymatische Methode zur Mannitolbestimmung im Serum (s. Forschungsbericht 13) wurde für die Urinanalytik modifiziert. Zusammen mit einer neu entwickelten enzymatischen Bestimmung von Lactulose wurde so die analytische Grundlage eines Belastungstests gelegt, der zur Zeit bei Patienten der Medizinischen Klinik I des UKSH am Campus Lübeck zur Diagnose und Therapiekontrolle intestinaler Permeabilitätsstörungen eingesetzt wird.

Bearbeiter: Dr. L. Dibbelt
Nichtwiss. Mitarbeiterin: B. Gütschow

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Aue A, Hennig H, Krüger S, Closius B, Kirchner H, Seyfarth M (2003) Immunity against diphtheria and tetanus in German blood donors. Med Microbiol Immunol 192: 93-97
02. Boguschewski FH, Seyfarth M, Heidrich JP (2002) Evaluation of two Mg^{2+}-slective electrodes by means of a flow-through device. Clin Chem Lab Med 40: 308-311
03. Dirsch N, Dibbelt L (2002) On-line CDT-Analytik mit UV/VIS-Detektion. Management & Krankenhaus 08/2002: 25
04. Dorn I, Schlenke P, Mascher B, Stange EF, Seyfarth M (2002) Lamina propria plasma cells in inflammatory bowel disease: intracellular detection of immunoglobulins using flow cytometry. Immunobiol 226: 546-557
05. Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Dörges V, Eichenauer R, Schmucker P (2002) Detecting and quantifying absorbed irrigation fluid by measuring mannitol and sorbitol concentrations in serum samples, and by ethanol monitoring. BJU International 89: 202-207
06. Gehring H, Hornberger C, Dibbelt L, Roth-Isigkeit A, Gerlach K, Schumacher J, Schmucker P (2002) Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for

determining hemoglobin concentrations. Acta Anaestesiol Scand 46: 980-986

07. Graefe H, Gütschow B, Gehring H, Dibbelt L (2003) Sensitive and specific photometric determination of mannitol in human serum. Clin Chem Lab Med 41: 1049-1055
08. Lorentz, K (2002) Continuous monitoring of prostatic acid phosphatase using self-indicating substrates. Clin Chim Acta 326: 69-80
09. Lorentz, K (2002) An ideal substrate for the measurement of pancreatic amylase? Clin Chem Lab Med 40: 781-785
10. Missler U, Orlowski N, Nötzold A, Dibbelt L, Steinmeier E, Wiesmann M (2002) Early elevation of S-100B protein in blood after cardiac surgery is not a predictor of ischemic cerebral injury. Clin Chim Acta 321: 29-33
11. Roth-Isigkeit A, Ocklitz E, Brückner S, Ros A, Dibbelt L, Friedrich HJ, Gehring H, Schmucker S (2002) Development and evaluation of a video program for presentation prior to elective cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 46: 415-423
12. Seyfarth M (2003) Die Medizintechnik aus der Sicht der Patientenbetreuung am Beispiel der Labordiagnostik. Focus MUL 20: 80-84
13. Shibata J, Hasegawa J, Siemens HJ, Wolber E, Dibbelt L, Li D, Katschinski DM, Fandrey J, Jelkmann W, Gassmann M, Wenger RH, Wagner KF (2003) Hemostasis and coagulation at a hematocrit level of 0.85: functional consequences of erythrocytosis. Blood 101: 4416-4422
14. Sturm B, Albrecht-Groos R, Heidrich J, Seyfarth M (2002) Evaluation of immunoturbidimetric assays for the determination of C3, C4, haptoglobin, IgA, IgG and IgM on clinical-chemistry analyzer Aerosetâ and comparison with other assays. Ned Tijdschr Klin Chem 27: 266-270
15. Sturm B, Albrecht-Groos R, Seyfarth M (2002) Evaluation of new oxidation methods for the measurement of bilirubin on the Aeroset clinical chemistry analyzer and comparison with methods on the Hitachi 717. Clin Lab 48: 401-405

Im Berichtszeitraum

12 Kurzmitteilungen bzw. Abstracts, 6 Referate bzw. Vorträge, 10 Poster

4. Mit der Universität zu Lübeck verbundene Einrichtungen

4.01 Forschungszentrum Borstel
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

Abteilung Immunchemie und Biochemische Mikrobiologie

Direktor:

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. h. c. Ernst T. Rietschel

Abteilung Immunologie und Zellbiologie

Direktorin:

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Silvia Bulfone-Paus

Abteilung Klinische Medizin

Direktor:

Prof. Dr. med. Peter Zabel

Das Forschungszentrum Borstel gibt jährlich einen ausführlichen Forschungsbericht heraus. Die Jahresberichte 2002 und 2003 liegen für Interessenten in der Zentralen Hochschulbibliothek der Universität zu Lübeck aus oder können vom Forschungszentrum Borstel angefordert werden.

4.02 Institut für Krebsepidemiologie

Direktor:

Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. Hans-Heinrich Raspe

Das Institut für Krebsepidemiologie e. V. ist räumlich, organisatorisch und wissenschaftlich eng mit dem Institut für Sozialmedizin verbunden.

Siehe unter 3.15 - Institut für Sozialmedizin.

4.03 Medizinisches Laserzentrum Lübeck GmbH (MLL)

Geschäftsführung:

Univ.-Prof. Dr. phil. nat. Reginald Birngruber, Forschungsleiter und Geschäftsführer

PD Dr. rer. nat. Alfred Vogel, stellvertretender Geschäftsführer

Projektleiter:

Brinkmann, Ralf, Dipl.-Phys.

Diddens, Heyke, Dr. rer. nat.

Hüttmann, Gereon, Dr. rer. nat.

Koop, Norbert, Dipl.-Ing. (FH)

Vogel, Alfred, Dr. rer. nat.

Wissenschaftlich technische Mitarbeiterinnen/Mitarbeiter:

Apitz, Ingo, Dipl.-Phys. (bis 31.12.2002 Industrie, seit 01.01.2003 EOARD)

Balzer, Christoph, Dipl.-Phys.(vom 01.01.2002 bis 31.07.2002 Industrie)

Benn, Martin, Dipl.-Ing. (FH) (vom 15.04.2002 bis 28.02.2003 Industrie)

Boller, Dennis, Dipl.-Ing. (FH) (seit 01.11.2003 Industrie)

Brendel, Tobias, Dipl.-Phys. (bis 31.03.2003 Fazitstiftung, bis 30.10.2003 Hospitant)

Danicke, Veit, Dipl.-Ing. (FH) (vom 01.06.2002 bis 31.07.2002 Industrie, seit 01.08.02 BMBF)

Framme, Carsten, Dr. med. (bis 28.02.2003 Industrie)

Freidank, Sebastian, Dipl.-Ing. (seit 17.03.2003 Industrie und EOARD)

Jüttner, Robert, Dipl.-Ing. (FH) (vom 01.11.2002 bis 31.03.2003 Industrie)

Kandulla, Jochen, Dipl.-Phys.(seit 01.05.2003 BMBF)

Koch, Peter, Dipl.-Ing. (FH) (vom 01.01.2002 bis 31.12.2002 Industrie, 01.01.2003 bis 30.06.2003 Landesmittel, 01.07. 2003 bis 31.10.2003 Hospitant, ab 01.11.2003 MUL)

König, Jens, Dipl.-Phys. (vom 01.05.2002 bis 30.09.2002 Industrie)

Kracht, Dietmar, Dipl.-Phys. (bis 31.03.2002 BMBF)

Lange, Björn, Dipl.-Phys. (bis 31.03.2002 DFG)

Lankenau, Eva, Dipl.-Phys. (bis 31.12.2003 Industrie, MUL und Landesmittel)

Neumann, Jörg, Dipl.-Phys. (bis 30.09.2003 Fazitstiftung, seit 01.10. 2003 Industrie)

Radt, Benno, Dipl.-Phys. (bis 15.02.2003 DFG)

Schillmann, Rene, Dipl.-Ing. (FH) (04.10.2002 bis 31.01.2003 MUL und Industrie)

Schüle, Georg, Dipl.-Phys. (bis 31.12.2002 Industrie)

Stalljohann, Jens, Dipl.-Ing. (FH) (seit 24.03.2003 Industrie, BMBF und MUL)

Theisen, Dirk, Dipl.-Ing. (FH) (BMBF)

Gesamtdarstellung - Leistungsbericht

Das Medizinische Laserzentrum Lübeck (MLL) hat im Berichtszeitraum in Kooperation mit Medizinern, Biologen, Physikern und Entwicklungsingenieuren aus Forschung und Industrie sowohl grundlegende Forschungsarbeiten zur Wirkung von Licht auf Zellen und Gewebe als auch die Entwicklung neuer therapeutischer und diagnostischer Anwendungen durchgeführt und in vorklinischen und klinischen Studien erprobt. Im klinisch-medizinischen Bereich waren hierbei vor allem Institute des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, wesentliche Kooperationspartner. Bei den Geräteentwicklungen erhielten wir durch unsere Industriepartner und die Fachhochschule Lübeck wichtige Unterstützung.

Photonische Techniken zur Zellchirurgie werden mit dem Ziel entwickelt, die Präzision der Laserchirurgie soweit zu steigern, dass Eingriffe an einzelnen Zellen oder sogar an subzellulären Strukturen möglich werden. Für Eingriffe an frei wählbaren Orten innerhalb der Zelle soll dabei durch Verwendung ultrakurzer Pulse die räumliche Präzision vom Mikrometer- in den Nanometerbereich erhöht werden. Über Antikörper an Zielproteine gebundene Goldnanopartikel führen unter Bestrahlung mit kurzen Laserpulsen zur spezifischen Inaktivierung dieser Proteine. Mögliche Anwendungen dieser Verfahren reichen von der kontaminations-freien Isolierung von histologischem Material (Laserdissektion und Laserkatapultieren) über neue Techniken zur Transfektion biologischen Materials bis hin zur Untersuchung biologischer Prozesse durch gezieltes Ausschalten spezifischer Proteine (Protein Knock-down) innerhalb der lebenden Zelle.

Die vom MLL in Kooperation mit der Augenklinik des UKSH, Campus Lübeck, und einem weltweiten Industrieverbund entwickelte photodynamische Therapie der altersbedingten Makuladegeneration ist in der Zwischenzeit mit über einer Million Behandlungen ein etabliertes Verfahren und eine erstattungsfähige GKV-Leistung. In einer multizentrischen Phase III-Studie der Augenklinik des UKSH, Campus Lübeck, wurde die Effektivität kürzerer Behandlungsintervalle im Vergleich zum Standardprotokoll untersucht.

Das vermehrte Auftreten antibiotika-resistenter pathogener Bakterienstämme ist ein zunehmendes Problem für eine effiziente Behandlung von Infektionen. Das Potenzial der photodynamischen Therapie zur Behandlung von lokalen mikrobiellen Infektionen wird derzeit evaluiert mit dem Ziel, Behandlungsparameter zu

erarbeiten, die zu einer effizienten Abtötung von Mikroorganismen bei gleichzeitiger Schonung normalen menschlichen Gewebes führen. Hierzu wurde anhand von humanpathogenen Mikroorganismen sowie an humanen Fibroblasten die Eignung eines Spektrums an Photosensibilisatoren untersucht.

Die selektive Retina-Therapie (SRT) ist ein am MLL entwickeltes neues, schonendes Laser-Behandlungsprinzip für verschiedene Erkrankungen an der Netzhaut des Auges, insbesondere für solche, bei denen eine reduzierte Funktion des retinalen Pigmentepithels angenommen wird. Im Gegensatz zu allen bisherigen Koagulationstherapien wird bei der SRT die Sehfähigkeit der Patienten auch in den direkt bestrahlten Arealen erhalten. Der Laser mit den hierfür notwendigen Spezifikationen wurde ebenfalls am MLL entwickelt. Die weltweit erste klinische Multicenterstudie zur SRT wurde in Lübeck, Kiel und London begonnen.

Über eine selektiv stärkere Absorption einer Zielstruktur im Vergleich zum umgebenden Gewebe kann eine Erhöhung der Selektivität laser-induzierter thermischer Gewebseffekte erzielt werden. Im Rahmen des in Kooperation mit der Klinik für Chirurgie des UKSH, Campus Lübeck, durchgeführten Projektes zur farbstoff-gestützten Photothermotherapie wird eine Therapieform entwickelt, bei der ein exogener Farbstoff zum Einsatz kommt, der sich im Tumorgewebe stark anreichert und unter Bestrahlung mit Licht im nahen IR zu einer auf den Tumor begrenzten thermischen Gewebeschädigung führt.

Für die Verbesserung der arthroskopischen Chirurgie wird ein laserchirurgisches Verfahren entwickelt, bei dem der Einsatz einer speziellen Serie kurzer Laserpulse sehr geringe thermische und mechanische Nebenwirkungen bei akzeptablen Schnittgeschwindigkeiten ermöglicht. In Zusammenarbeit mit der Klinik für Chirurgie wird ein neues laser-basiertes Skalpell für den Einsatz in der minimal-invasiven Chirurgie entwickelt. Das Laserskalpell soll dem Chirurgen das Schneiden mit gleichzeitiger Verödung durchtrennter Gefäße ermöglichen.

Die optische Diagnostik zur Früherkennung von Erkrankungen und zur Quantifizierung von Befunden beziehungsweise Therapieerfolgen ist traditionell ein wichtiges Arbeitsfeld des MLL, auf dem eine starke Kooperation mit dem UKSH, Campus Lübeck, besteht.

Die Optische Kohärenztomographie (OCT), die eine Darstellung von Gewebestrukturen bis zu einer Tiefe von 2 mm mit einer Auflösung von 15 m erlaubt, wird z.B. klinisch zur Diagnostik von Tumorvorstadien des Gebärmuttermundes und von Tumoren der Harnblase erprobt.

In Kooperation mit der Klinik für Frauenkrankheiten und Geburtshilfe des UKSH, Campus Lübeck, wurde eine klinische Studie zur Fluoreszenzdiagnosik von Metastasen des Ovarialkarzinoms abgeschlossen, bei der auch auf histologischer Ebene die hohe Sensitivität und Spezifität der Tumordetektion mit Aminolävulinsäure basierter Fluoreszenzdiagnostik gezeigt werden konnte.

Neue Auswerteverfahren beim Einsatz der konfokalen Fluoreszenzdarstellung (Fluoreszenzangiographie) des Augenhintergrundes erlauben es erstmals aus den Bildern topographische Informationen zu extrahieren, die wertvolle Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf der Retina, speziell von Gefäßmembranen, liefern. In Kooperation mit dem Institut für Hygiene des UKSH, Campus Lübeck, wird eine Technik zur optischen Quantifizierung pathogener Keime

entwickelt. Hierdurch soll erstmals die Keimbelastung der Luft während operativer Eingriffe routinemäßig gemessen werden.

Unterstützt werden alle diese Arbeiten durch ein EU-gefördertes Netzwerk (MedPhot) führender Institutionen im Bereich der optischen Diagnostik, das die Standardisierung von innovativen optischen Diagnoseverfahren und den Aufbau einer europaweiten Datenbank zum Ziel hat.

Fortbildungsveranstaltungen

Es wurden drei Fortbildungsveranstaltungen mit einem Laserstrahlenschutzkurs kombiniert durchgeführt.

• Laserchirurgie und Laserästhetik im Kopf-Hals-Bereich, 6.-7. Dezember 2002 •

• Satellitenveranstaltung Kurs "Laserschutz" zusammen mit der 52. Tagung der Vereinigung Norddeutscher Augenärzte, 21.-22. Juni 2003 • 20. Laserseminar; Laser in der Ophthalmologie, PDT-Kurs und Laserschutzkurs, 12.-13. Dezember 2003.

Kongresse • Tagungen • Symposien

SPIE-Symposium "Biomedical Optics", Conference "Laser-Tissue Interactions XIII", San Jose,CA, USA, 19.-25.01.2002 • SPIE-Symposium "High Power Lasers and Applications", Conference "Commercial and Biological Applications of Ultrafast Laser IV", San Jose,CA, USA, 20.-25.01.2002 • DOG-Symposium "Neue diagnostische Möglichkeiten in der Augenheilkunde. Berlin, 28.09.2002 • SPIE-Symposium "Biomedical Optics", Conference 4961 "Laser-Tissue Interactions XIV", San Jose, CA, USA, 28.-29.01.2003 • Invited Talk, SPIE-Symposium "High Power Lasers and Applications", Conference 4978 "Commercial and Biological Applications of Ultrafast Laser IV", San Jose,CA, USA, 28.-30.01.2003 • OCT Symposium at 3rd EURETINA Congress, Hamburg, 15.-17.05.2003 • SPIE/OSA Conference EBO 06 "Therapeutic Laser Applications and Laser Tissue Interactions" of European Conference on Biomedical Optics 2003, München, 22.-25. 06.2003 • 15th World Congress of International Society for Laser Surgery and Medicine, München, 25.-27.06.2003 • DOG-Symposium "Neue diagnostische Möglichkeiten in der Augenheilkunde. Berlin, 27.09.2003.

Lehre

Sommervorlesung "Lasermedizin" für Studenten der Medizinischen Fakultät und der Fachhochschule • Anleitung zu wissenschaftlichen Arbeiten • Physikalische Grundlagen der Lasermedizin • Praktikumsversuche im Bereich der Lasermedizin

Lehraktivitäten in den Fächern Photonics und Laser Application, im Rahmen des internationalen Studienganges "Medical Technology" • Beteiligung an einer Umschulungsmaßnahme der Otto-Benecke-Stiftung und der Projekt GmbH der FH für Ärzte

Herausgebertätigkeit

Der Ophthalmologe • IEEE Journal of Quantum Electronics (Special Issue on Lasers in Biology and Medicine) • Journal of Biomedical Optics • Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde • Lasers in Surgery and Medicine • Lasers in the Life Science • Ophthalmic Surgery and Laser Applications • Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging

Mitgliedschaften

Acoustical Society of America • American Society for Laser Medicine and Surgery American Society for Photobiology • Arbeitsgemeinschaft Medizintechnik in Schleswig-Holstein e.V. • Association for Research in Vision and Ophthalmology Deutsche Gesellschaft für Lasermedizin e.V. • Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V. • Deutsche Physikalische Gesellschaft e.V. • European Optical Society • European Society for Photobiology • HansePhotonik e.V. • International Society of Analytical Cytology • Optical Society of America • Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers • The International Society for Optical Engineering • Verband der Elektrotechnik Elektronik Informationstechnik e.V. • WLT - Wissenschaftliche Gesellschaft Lasertechnik

Preise

Georg Schüle: “Noninvasive temperature measurements during laser irradiation of the retina with optoacoustic techniques”. 2002 Pascal Rol Award, Best Paper Ophthalmic Technologies. Presented at the SPIE Ophthalmic Technologies XII Conference San Jose, CA. Jan. 19-20, 2002

Niko Arp, Werner Eisenbeiß, Heyke Diddens: “Synergistische antimikrobielle Effekte der Kombination von Octenisept mit photodynamischer Therapie”. Sonderforschungspreis Octenisept 2003, Fa. Schülke & Mayr.

Forschungsschwerpunkte

Laserablation und Laserskalpell

Im Rahmen des BMBF-Forschungsvorhabens "Optimierung gepulster Laserablation in flüssiger und gasförmiger flüssiger Umgebung" begonnene Arbeiten wurden im Berichtszeitraum im Hinblick auf eine Verbesserung der arthroskopischen Laserchirurgie fortgeführt und der Entwicklung einer akustischen On-line-Kontrolle der Ablation verbrannter Haut fortgeführt. Für die Detektion von Gewebeübergängen mit Hilfe des akustischen Ablationssignals muß die zugrundeliegende Ablationsdynamik sehr genau bekannt sein, um optimale Auswertealgorithmen für das Schallsignal entwickeln zu können. Die daraufhin durchgeführten Basisuntersuchungen zur Ablationsdynamik führten zu

grundlegend neuen Erkenntnissen über die Phasenübergänge und die Mechanismen des Materialauswurfs bei gepulster IR-Laserablation, deren Bedeutung weit über die Gewebeablation hinausreichen.

Mit der Klinik für Chirurgie des UKSH, Campus Lübeck, wurde ein neues laserbasiertes Skalpell für den Einsatz in der laparoskopischen Chirurgie entwickelt, dessen Herzstück ein kontinuierlich emittierender Thuliumlaser ist. Das Laserskalpell wurde in einer Tierstudie zur Dissektion von Mesenterium bei gleichzeitiger Koagulation der durchtrennten Blutgefäße verwendet. Vorteile im Vergleich zur bipolaren Schere sind eine schnellere Arbeitsweise, weniger Blutungen und eine geringere thermische Schädigung des Gewebes.

Bearbeiter:	PD Dr. A. Vogel, Dipl.-Phys. R. Brinkmann, Dipl.-Ing. (FH) D. Theisen-Kunde, Dipl.- Ing (FH) V. Danicke
Doktoranden:	Dr. K. Nahen, I. Apitz, V. Ott, S. Toumeni, Dipl.-Phys. C. Balzer
Kooperation:	Prof. Dr. H.P. Bruch, Dr. R. Keller, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck, Center of Excellence in Medical Technology (CEMET), Lübeck, Prof. V. Venugopalan, Universität California at Irvine, USA, Dr. W. Falkenstein, Wavelight Lasertechnologies AG, Erlangen, Dipl. Ing. M. Salomon, Bauer und Häselbarth Chirurgie GmbH, Ellerau
Förderung:	BMBF, FKZ 13N7240, BMBF, FKZ 01EZ0103 über CEMET, Industriemittel

Lasertechnik

Aktuelle Erkenntnisse auf dem Gebiet der Wirkung von Laserstrahlung auf Gewebe und Zellen können die Entwicklung innovativer technischer Konzepte für Lasersysteme erfordern, wenn im Rahmen der Entwicklung neuer medizinischer Laseranwendungen Bestrahlungsparameter erprobt werden sollen, für die kein kommerziell erhältliches Gerät existiert. Am MLL werden Lasersysteme mit den erforderlichen technischen Eigenschaften entwickelt oder kommerziell erhältliche Lasersysteme technisch entsprechend den Anforderungen verändert.

Am MLL konnte beispielsweise gezeigt werden, dass im Rahmen der "Selektiven Retina Therapie", die eine Alternative zur herkömmlichen Laserkoagulation der Netzhaut darstellt, durch Auswahl geeigneter Laserparameter das retinale Pigmentepithel selektiv unter gleichzeitiger Schonung der benachbarten Photorezeptoren durch Laserstrahlung zerstört werden kann. Ein entsprechendes Lasersystem für diese Behandlungsmethode ist zur Zeit kommerziell nicht erhältlich, so dass die Entwicklung und die Herstellung von Laser-Prototypen zur "Selektiven Retina Therapie" am MLL durchgeführt wurden.

Im einem vom BMBF geförderten Verbundprojekt "Kolibri" entwickelt das MLL in Zusammenarbeit mit dem Laserzentrum Hannover und der Industrie Lasersysteme mit den neuesten Laserkristalltechnologien. Hierbei sollen grundlegend neue Techniken zum Bau von Lasersystemen verwendet werden, um effektivere, kostengünstigere und baulich kleinere Laser herstellen zu können.

Bearbeiter Dipl.-Phys. R. Brinkmann, Dr. D. Kracht, Dipl.-Ing. D. Theisen-Kunde, Dipl.-Ing. (FH) V. Danicke, Dipl.-Ing. (FH) R. Jüttner

Optische Diagnostik

Optische Kohärenztomographie (OCT), die die Darstellung von Gewebestrukturen bis zu einer Tiefe von 2 mm mit einer Auflösung von 15 m erlaubt, wurde klinisch zur Diagnostik von Tumorvorstadien der Portio uteri und von Tumoren der Harnblase erprobt. Dabei kam weltweit erstmalig ein starres Endoskop zum Einsatz, das mit der Fa. Richard Wolf für den endoskopischen Einsatz der OCT entwickelt wurde. Parallel zu den klinischen Erprobungen wurde in Zusammenarbeit mit der Fa. 4optics AG in zwei Projekten die OCT in Richtung höhere Auflösung und robustere und kostengünstigere Gerätetechnik weiter entwickelt. Eine Studie zur Fluoreszenzdiagnostik von Metastasen des Ovarialkarzinoms zeigte auch auf histologischer Ebene die hohe Sensitivität und Spezifität der Tumordetektion mit 5-Aminolävulinsäure. Unterstützt werden alle diese Arbeiten durch ein EU gefördertes Netzwerk (MedPhot) führender Institutionen im Bereich der optischen Diagnostik, das die Standardisierung von innovativen optischen Diagnoseverfahren und den Aufbau einer europaweiten Datenbank zum Ziel hat.

Bearbeiter: Dr. E. Lankenau, Dr. G. Hüttmann, Dipl.-Ing. P. Koch, Dipl.-Ing. N. Koop, Prof. Dr. R. Birngruber

Wiss.-techn. Mitarbeiter: Dipl.-Ing. M. Benn, D. Boller, H. Schleiermacher, Dipl.-Ing. G. Neumann, R. Brandt

Doktorandin: Dr. U. Löning

Kooperation: PD Dr. J. Welzel, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Prof. Dr. U. Schmidt-Erfurth, Klinik für Augenheilkunde, Dr. M. Löning, PD Dr. W. Küpker, Klinik für Frauenheilkunde, Dr. K. Senkpiel, Prof. Dr. H. Ohgke, Institut für Med. Mikrobiologie und Hygeniene, Dr. M. Raap, Prof. Dr. Rainer Schönweiler, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. E. Koch, Zentrum für Klinisches Sensoring und Monitoring Universität Dresden, PD Dr. F. König, Dr. D. Daniltchenko, Prof. Dr. D. Schnorr, Klinik für Urologie der Charité, Berlin, M. Lambertz, Richard Wolf GmbH, C. Winter, R. Engelhardt, 4optics AG, A. Bartels, Gigaoptics GmbH, 19 weitere Partner aus der gesamten EU

Förderung: EU, DFG, Schleswig-Holsteinische Krebsgesellschaft, die 4optics AG, Richard Wolf GmbH

Antimikrobielle PDT

Eine systemische Behandlung von Infektionen durch Antibiotika ist häufig mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet. Vor allem das vermehrte Auftreten chemotherapie-resistenter pathogener Bakterienstämme ist ein steigendes Problem für eine effiziente Behandlung und führt zu einer erhöhten Morbidität. Diese Situation erfordert dringend die Entwicklung alternativer Konzepte zur Behandlung lokaler Infektionen.

Die photodynamische Therapie (PDT) findet steigende Akzeptanz für den klinischen Einsatz zur Behandlung von unterschiedlichen Tumoren sowie zahlreicher nicht-onkologischer Erkrankungen. Grundlage dieser inzwischen etablierten Behandlungsform ist die Verwendung einer photosensibilisierenden Substanz in Kombination mit Lichtbestrahlung. Wir untersuchen das Potential der PDT als schonende Behandlungsmethode von lokalen mikrobiellen Infektionen. Da der Wirkmechanismus der meisten photodynamisch wirksamen Substanzen auf Mikroorganismen sich signifikant von dem der Antibiotika unterscheidet, könnten zahlreiche antibiotika-resistente Keime erfolgreich und gleichzeitig sehr schonend für den Patienten abgetötet werden. Es soll eine Behandlungsstrategie entwickelt werden, die bei effizienter Abtötung von Mikroorganismen eine Schädigung des befallenen humanen Gewebes mit damit verbundener Verzögerung der Wundheilung ausschließt.

Bearbeiter:	Dr. H. Diddens
Nichtwiss. Mitarbeiter:	A. Rodewald, M. Kongsbak-Reim
Doktorand:	N. Arp
Kooperation:	Dr. W. Eisenbeiß, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. R. Bonnett, Department Chemistry, Queen Mary University of London, UK, Dr. C. Frochot, Department Chimie Physique des Reactions, CNRS-INPL, Nancy, France, Prof. Dr. R. Ion, ICECHIM, Bucharest, Romania

Photonische Techniken zur Zellchirurgie

Das Medizinische Laserzentrum Lübeck koordiniert den aus fünf industiellen und fünf akademischen Partnern bestehenden BMBF-Verbund "Photonische Techniken der zellulären Nanochirurgie". Bei einem Gesamtvolumen von 5,5 Mio € über eine Laufzeit von drei Jahren beträgt die Fördersumme des BMBF 3,5 Mio €. Zwei Teilprojekte des MLL zur Nanopartikel- und Femtosekundenzellchirurgie werden mit insgesamt 1,03 Mio € gefördert; bei einem DFG-geförderten Vorläuferprojekt betrug die Fördersumme 560 TDM.

Projektziel ist die Entwicklung neuer lasergestützter Techniken, um im Nanometerbereich direkt in zelluläre Vorgänge einzugreifen zu können oder Zellen bzw. Zellbestandteile für eine proteomische oder genomische Analyse zu

isolieren. Lösungsansätze sind a) die Nanobearbeitung durch Fokussierung ultrakurzer Laserpulse und Energiedeponierung über nichtlineare Absorption, die Effekte unterhalb des beugungsbegrenzten Fokus ermöglicht, und b) eine Inaktivierung von Zielproteinen durch Bestrahlung von in die Zelle eingebrachten Nanopartikeln oder Chromophoren, die über spezifisch bindende Moleküle an die Proteine gekoppelt werden.

Bearbeiter:	PD Dr. A. Vogel, Dr. H. Diddens, Dr. G. Hüttmann, Dipl.-Ing. (FH) J. Stalljohann
Nichtwiss. Mitarbeiter:	B. Flucke, P. Doeswijk
Doktoranden:	B. Lange, B. Radt, Dipl.-Biol. R. Rahmanzadeh, Dipl.-Ing. (FH) N. Steiner, Dipl.- Ing. (FH) K. Lorenz
Kooperation:	Prof. Dr. A. Gebert, Institut für Anatomie, Prof. Dr. J. Gerdes, Forschungszentrum Borstel, Dr. E. Endl, Institut für Molekulare Medizin und Experimentelle Immunologie der Universität Bonn, Prof. V. Venugopalan, Univ. California at Irvine, USA, Dipl.-Ing. (FH) C. Mimler, Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaften, Universität Erlangen Nürnberg, Dr. B. Sägmüller, Dr. K. Schütze, PALM Microlaser Technologies AG, Bernried, Dr. A. Buchstaller, Xerion Pharmaceuticals AG, München
Förderung:	BMBF, FKZ 13N8461, DFG, FKZ Bi 321/3-2, Industriemittel

Farbstoff-gestützte Photothermotherapie (PTT)

Eine Erhöhung der Selektivität laser-induzierter thermischer Gewebseffekte kann über eine selektiv stärkere Absorption einer Zielstruktur im Vergleich zum umgebenden Gewebe erzielt werden. Wird Licht ausreichender Bestrahlungsstärke in ausreichend kurzer Zeit appliziert, bleibt die erzeugte Temperaturerhöhung ausschließlich auf das Zielgewebe beschränkt.

Unser Ziel ist es, eine neue Therapieform zu entwickeln, bei der ein exogener Farbstoff zum Einsatz kommt, der sich im Zielgewebe selbst selektiv anreichert und somit erlaubt, auch in physiologisch nicht pigmentierten Geweben eine hohe räumliche Selektivität der Photothermotherapie zu erreichen. Dieser Farbstoff, das Naphthalocyanin PdNc(OBu)8 absorbiert stark im nahen Infrarot und gibt unter Bestrahlung die absorbierte Energie strahlungslos in Form von Wärme wieder ab. In Kooperation mit der Klinik für Chirurgie des UKSH werden an einem in-vivo Modell Behandlungsmodalitäten erarbeitet, die zu einem erfolgreichen Einsatz der PTT führen sollen. Unsere bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass die PTT eine alternative Methode zur kurativen und palliativen Behandlung von nodulären kutanen oder subkutanen Läsionen der Haut oder Schleimhaut darstellen könnte, vor allem, wenn eine großvolumige Schädigung benachbarten Normalgewebes aus klinischer Sicht kontraindiziert ist.

Bearbeiter:	Dr. H. Diddens

Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: B. Flucke, A. Rodewald, M. Kongsbak-Reim

Doktoranden: H. Hanken, S. Nieselt

Kooperation: Dr. U. Windhövel, Prof. Dr. R. Broll, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. R. Pottier, Dr. F. Fischer: Department of Chemistry and Chemical Engineering, Royal Military College of Canada, Kingston, Ontario, Canada, Prof. M.E. Kenney, Department of Chemistry, Case Western Reserve University Cleveland, OH, USA

Förderung: DFG (DI 309/2-1; DI 309/2-2), Forschungsförderungs-Programm der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck, Az. N13-2002

SRT-Schwerpunkt

Die am MLL entwickelte selektive Retina-Therapie (SRT) wird zur Zeit als neue, schonende Laser-Behandlungsmethode für verschiedene Erkrankungen des Augenhintergrunds eingesetzt, deren Ursachen einer reduzierten Funktion des Retinalen Pigmentepithels (RPE) zugeschrieben werden. Mit der SRT lässt sich selektiv das bestrahlte RPE schädigen, ohne die angrenzende neurosensorische Netzhaut mit den Photorezeptoren oder der Aderhaut zu schädigen. Damit bleibt bei der SRT die Sehfähigkeit der Patienten in den bestrahlten Arealen erhalten. Die SRT stellt damit einen minimal-invasiven Ansatz im Vergleich zu der etablierten Laserphotokoagulation der Netzhaut dar, bei der in den bestrahlten Arealen die komplette Netzhaut verödet wird.

Das RPE ist eine stark pigmentierte, monozelluläre Schicht zwischen Aderhaut und Netzhaut am Hintergrund des Auges. Das RPE ist u.a. für die Steuerung des retinalen Metabolismus sowie die Regulierung des Wassergehalts der Netzhaut verantwortlich. Ferner phagocytieren RPE-Zellen die durch den Sehvorgang in den Photorezeptoren anfallenden Membranscheibchen der Photorezeptor-Außensegmente. Hierbei akkumulieren Stoffwechselendprodukte im RPE und führen dabei höchstwahrscheinlich zu einer reduzierten Zellfunktion mit zunehmendem Alter.

Ziel der SRT ist eine Anregung des RPEs zur Regeneration in den bestrahlten Arealen. Es konnte bereits nachgewiesen werden, dass sich innerhalb weniger Wochen nach Behandlung durch Proliferation und Migration benachbarter, intakter RPE-Zellen wieder eine funktionale Gewebestruktur ausbildet. In prospektiven klinischen Studien muss sich zeigen, bei welchen Erkrankungen mit der SRT dauerhaft eine Verbesserung gegenüber dem Spontanverlauf oder anderen Alternativen erzielt wird.

Zur SRT wird mit einem Nd:YLF-Laser bei einer Wellenlänge von 527 nm und einer Pulsfolgerate von 100 Hz ein Pulszug von 30 Laserpulsen mit einer Einzelpulsdauer von 1.5 - 2 µs im grünen Spektralbereich appliziert. Da entsprechende Lasersysteme nicht kommerziell verfügbar sind, wurden diese am MLL entwickelt

und entsprechende Lasersysteme zusammen mit dem Industriepartner Lumenis für die erste multizentrische Pilotstudie zur Verfügung gestellt.

Bearbeiter: Dipl.-Phys. R. Brinkmann, Dipl.- Phys. J. Neumann, Dipl.-Ing. (FH) D. Theisen, Dipl.-Ing. (FH) N. Koop, Dr. G. Hüttmann, Prof. Dr. R. Birngruber

Kooperation: Dr. H. Elsner, Dr. H. Hörauf, E. Pörksen, Klinik für Augenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck, Dr. C. Framme, Augenklinik der Universität Regensburg, Prof. Dr. J. Roider, Augenklinik, UKSH, Campus Kiel, C.P. Lin, Dipl.-Ing. (FH) C. Alt, Wellman Laboratories of Photomedicine, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital

Einzelprojekte

Laserskalpell

In Zusammenarbeit mit der Klinik für Chirurgie des UKSH, Campus Lübeck, wird am MLL ein neues laserbasiertes Skalpell für den Einsatz in der laparoskopischen Chirurgie entwickelt. Das Laserskalpell wurde in einer Tierstudie zur Dissektion von Mesenterium bei gleichzeitiger Koagulation der durchtrennte Blutgefäße verwendet. Erste Ergebnisse einer Tierstudie zeigen im Vergleich zu einer bipolaren Schere eine schnellere Arbeitsweise, weniger Blutungen und eine geringere thermische Schädigung des Gewebes.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. (FH) D. Theisen-Kunde, Dipl.-Ing. (FH) V. Danicke, Dipl.-Phys. R. Brinkmann

Doktorandin: V. Ott

Kooperation: Dr. R. Keller, Prof. Dr. H.P. Bruch, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck

Förderung: BMBF über das Center of Excellence in Medical Technology (CEMET), Lübeck

Kinetik von Phasenübergängen bei der gepulsten IR Laserablation von biologischem Gewebe

Die Gewebeablation ist in fast allen theoretischen Modellen als Oberflächenverdampfung und/oder Kochen des Gewebswassers modelliert worden, und es gab bis vor kurzem keine systematische Darstellung der Mechanismen des Materialauswurfs, der für eine effiziente Ablation unerläßlich ist. Auf Einladung von Chemical Reviews wurde daher eine solche Darstellung erarbeitet. Das Schlüsselelement dieser Darstellung ist die Analyse der Kinetiken der Phasenübergänge bei der gepulsten Laserablation. Dabei wird berücksichtigt, dass Gewebe als ein Kompositmaterial ist, welches sich aus Wasser und einer Matrix aus Biomolekülen

zusammensetzt. Für IR-Wellenlängen ist Wasser der Absorber und die Phasenübergänge im Wasser sind die Haupttriebkraft der Ablation. Die Gewebsmatrix beeinflußt durch ihre mechanische Festigkeit aber maßgeblich die Phasenübergänge im Wasser und die Ablationsdynamik.

Bearbeiter:	PD Dr. A. Vogel
Doktoranden:	Dr. K. Nahen, Dipl.-Phys. I. Apitz
Kooperation:	Prof. Dr. V. Venugopalan, University of California at Irvine, USA
Förderung:	BMBF, FKZ 13N7240

Dynamik des Materialauswurfs bei Gewebeablation mit freilaufenden und gütegeschalteten Er:YAG Laserpulsen

Die primäre Quelle des Materialabtrags bei der IR-Gewebeablation sind explosiv verlaufende Phasenübergänge. Darüber hinaus stellt der Rückstoß durch die vom Zielmaterial wegfliegenden Ablationsprodukte eine sekundäre Quelle für den Materialauswurf dar, die unter bestimmten Umständen noch effizienter als der primäre Auswurf ist. Diese Ablationsmechanismen wurden für die Gewebeablation mit freilaufenden Er:YAG Laserpulsen und gütegeschalteten Er:YAG Laserpulsen mittels Kurzzeitfotografie und akustischen Messungen untersucht. Es wurden drei Zielmaterialien mit sehr unterschiedlichen Eigenschaften ausgewählt: Haut, weil dieses Gewebe eine sehr feste Matrix aufweist, Leber, weil die Matrix hier mechanisch sehr fragil ist und reines Wasser, weil es gar keine Matrix besitzt, aber der Hauptabsorber bei der IR Laserablation ist.

Bearbeiter:	PD Dr. A. Vogel
Nichtwiss. Mitarbeiter:	B. Kersten, R. Dijkink, University of Twente, Niederlande (Praktikanten)
Doktoranden:	K. Nahen, Dipl.-Phys. I. Apitz
Kooperation:	D.O. George, Carl Zeiss-Meditec
Förderung:	BMBF, FKZ 13N7240

Optimierung der Laserparameter für arthroskopische Laserchirurgie mit mehrfach gütegeschalteten Thuliumlaserpulsen

Zur arthroskopischen Laserchirurgie werden gegenwärtig klinisch vorwiegend freilaufende Holmiumlaserpulse verwendet, die eine thermische Schadenszone von 500-800 µm Dicke verursachen. Durch Verwendung mehrfach gütegeschalteter Thuliumlaserpulse konnte diese Schadenszone auf ein Drittel reduziert werden, bei gleichzeitiger erheblicher Verbesserung der Ablationseffizienz. Diese Verbesserung wurde an Knorpelmaterial in vitro demonstriert, unter Versuchsbedingungen, die sich sehr eng an den klinischen Bedingungen orientierten. Ausserdem wurden die optimalen Werte für Anzahl und Energie der Mehrfachpulse, die late-

rale Verschiebung des Applikators zwischen den Pulsfolgen und den Abstand des Faserendes vom Gewebe ermittelt.

Bearbeiter: PD Dr. A. Vogel
Wiss.-techn.
Mitarbeiter: Dipl.-Ing. (FH) S. Freidank
Kooperation: Dr. W. Falkenstein, Wavelight Lasertechnologies AG, Erlangen
Förderung: Industriemittel

Vermeidung von Faserfragmentation am Ende von Lichtleitfasern bei intrakorporealer Ablation mit gütegeschalteten Thuliumlaserpulsen

Bei Verwendung mehrfach gütegeschalteter Thulium-Laserpulse kommt es gelegentlich zur Fragmentation des Faserendes, wenn sich das Faserende in freier Flüssigkeit befindet. Daher wurden zunächst die Ursachen des Faserbruchs durch eine kurzzeitfotografische Analyse der Kavitations-Vorgänge am Faserende aufgeklärt und dann eine Form des Applikatorendes entwickelt, mit der die Fragmentation vermieden werden kann.

Bearbeiter: PD Dr. A. Vogel
Wiss.-techn.
Mitarbeiter: Dipl.-Ing. (FH) S. Freidank
Kooperation: Dr. W. Falkenstein, Wavelight Lasertechnologies AG, Erlangen
Förderung: Industriemittel

Kolibri

Das MLL entwickelt in einen BMBF Verbundprojekt einen diodengepumpten Nd: YLF Festkörperlaser mit resonatorinterner Frequenzverdoppelung für die selektive Gefäßkoagulation. Für diese medizinische Anwendung ist eine Laserwellenlänge im Bereich hoher Blutabsorption von 525 bis 570 nm, sowie Pulsdauern im Bereich des thermischen Einschlusses der absorbierten Laserenergie erforderlich. Weiterhin ist die Bestrahlungsstärke die wesentliche physikalische Größe zur Erzeugung hoher Temperaturen. Höhere Pulsenergien erlauben somit die Bestrahlung größerer Bereiche.

Bearbeiter: Dipl.-Phys. R. Brinkmann, Dipl.-Ing. (FH) D. Theisen-Kunde
Kooperation: Laserzentrum Hannover e.V., Technische Universität Braunschweig, Institut für Hochfrequenztechnik, LISA Laser Products OHG, FOBA GmbH, FEE Forschungsinstitut für mineralische und metallische Werkstoffe GmbH

Laserentwicklung für die selektive Retina Therapie

Für die selektive Retina Therapie (SRT) sind Laserpulse im grünen Spektralbereich mit Pulsenergien von 1mJ und Pulsdauern von etwa 2 s bei einer Repetitionsrate von 100Hz erforderlich. Ein solches Lasersystem ist kommerziell nicht erhältlich und wurde deshalb am MLL in Form eines gütegeschalteten, diodengepumpten, intrakavitär frequenzverdoppelten Festkörperlasers entwickelt und für eine klinische Multicenterstudie zur SRT eingesetzt.

Bearbeiter: Dipl.-Phys. R. Brinkmann, Dr. D. Kracht, Dipl.-Ing.(FH) D. Theisen-Kunde, Dipl.-Ing.(FH) V. Danicke, Dipl.-Ing. (FH) R. Jüttner

Materialbearbeitung mit dem Excimer Laser

Am Laserzentrum wird seit Jahren die Mikromaterialbearbeitung an vorgefertigten Sensorrohteilen aus Polypropylen in Form eines industriellen Auftrages betrieben. Die wenige Mikrometer großen Löcher von definierter Größe werden mit einem kurzgepulsten UV Laser in einem Ablationsprozeß in eine Membran gebohrt und sind für die Funktion und Toleranzen der daraus gefertigten Sensoren entscheidend.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. N. Koop
Nichtwiss.
Mitarbeiter: R. Schulz
Kooperation: Prof. H. Frankenberger, Prof. Dr.-Ing. S. Klein, Fachhochschule Lübeck

Photodynamische Therapie der altersbedingten Makuladegeneration

Die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) stellt die häufigste Ursache für Erblindung im Alter dar. Bei der exsudativen Form der AMD wird die Netzhaut durch das invasive Wachstum von Neovaskularisationen irreversibel zerstört. Durch die photodynamische Therapie (PDT) werden die Gefäßwände dieser Blutgefäße geschädigt und die behandelten Patienten haben im Vergleich zur unbehandelten Gruppe eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit ihr Sehvermögen im Behandlungszeitraum von 2 Jahren zu stabilisieren. Die durch das MLL maßgeblich initiierte PDT der AMD mit dem Photosensibilisator Verteporfin wurde in Kooperation mit der Augenklinik des UKSH, Campus Lübeck und einem weltweiten Industrieverbund in internationalen multizentrischen Studien erprobt und zu einem etablierten Verfahren und einer erstattungsfähigen GKV-Leistung entwickelt. Mit ca. 300.000 Behandlungen jährlich ist die PDT der AMD die weltweit erfolgreichste photodynamische Therapie in der gesamten Medizin.

Bearbeiter: Prof. Dr. U. Schmidt-Erfurth, Prof. Dr. R. Birngruber, Dr. C. Kusserow, Dr. S. Michels, Dr. C. Kusserow, Klinik für Augenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck

Kooperation: Augenkliniken in Berlin (Dr. A. Gabel, Dr. J. Wachtlin), Regensburg (Dr. Waltraud Ahr), Essen (Dr. B. Jurklies, Dr. S. Ortmans), des St. Franiskus-Hospital (Dr. M. Radermacher, PD Dr. D. Pauleikhoff), Leipzig (Prof. Dr. Dr. S. Wolf, Dr. U. Wolf-Schnurrbusch), (PD Dr. U. Schneider, Dr. W. Inhoffen), Hamburg (Dr. A. Hassenstein), Freiburg (Dr. M. Becker, Dr. C. Knapp, Prof. Dr. L.L. Hansen), Homberg (Dr. M. Krause), Basel (PD Dr. C. Prünte), KA Rudolfstiftung (Prof. Dr. S. Binder), Aachen (Dr. A. Weinberger, PD Dr. N. Schrage) Städt. Klinikum Karlsruhe (Prof. Dr. A.J. Augustin, Dr. S. Puls), Novartis Pharma GmbH (Dr. G. Huber)

Förderung: DFG Schm386-2

Quantitative Autofluoreszenzlaryngoskopie zur Früherkennung maligner Stimmlippenveränderungen

Die Indikation zur operativen Abtragung malignitätsverdächtiger oder phonationsbehindernder Stimmlippenneubildungen beruht im Wesentlichen auf morphologischen und stroboskopischen Normabweichungen im zeitlichen Verlauf von drei Monaten. Aus einem onkologischen Sicherheitsbedürfnis heraus wird eine großzügige aber stimmfunktionell ungünstige Abtragung praktiziert. Deshalb wird zur Zeit versucht, die Früherkennung durch Bestimmung der Autofluoreszenz zu verbessern. Der typische Verlust grüner Autofluoreszenzen ist aber dabei nicht nur bei malignen, sondern auch bei benignen Veränderungen zu beobachten.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. N. Koop, Dr. G. Hüttmann

Kooperation: Dr. M. Raap, Prof. Dr. R. Schönweiler, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde, Abteilung für Phoniatrie und Pädaudiologie, UKSH, Campus Lübeck

Ermittlung der Konzentration luftgetragener Mikroorganismen mittels optischer Verfahren

Bisher ist es nicht möglich die Keimzahlbelastung im OP-Bereich in der Nähe des OP-Feldes ständig und über lange Zeiten, z.B. während einer OP zu messen und schnell zu bestimmen. Mittels eines sterilen Luftkeimsammlers, der die Bakterien auf einem Filter sammelt und der anschließend mit einem optischen direkt ausgewertet wird, soll eine Personen- bzw. Raumdosimetrie möglich werden.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. N. Koop, G. Neumann, R. Brandt

Kooperation: Prof. Dr. H. Ohgke, Dr. K. Senkpiel, Institut für Med. Mikrobiologie und Hygeniene, UKSH, Campus Lübeck

Fluoreszenzdiagnose von Metastasen des Ovarialkarzinoms: mikroskopische Verteilung der Fluoreszenz

Die ALA-induzierte Fluoreszenzdiagnostik wurde auf ihr Potenzial in der laparoskopischen Gynäkologie untersucht. Besonderes Augenmerk galt der Frage, ob sich die Diagnostik von Ovarialkarzinommetastasen im Peritonealraum durch die laparoskopische Fluoreszenzdiagnostik gegenüber der konventionellen Laparoskopie verbessern läßt.

Bearbeiter: Dr. G. Hüttmann
Doktorandin: Dr. U. Löning
Kooperation: Dr. M. Löning, PD Dr. W. Küpker, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck, M. Lambertz, Richard Wolf GmbH
Förderung: Richard Wolf GmbH, Schleswig-Holsteinische Krebsgesellschaft

Hochaufgelöste Optische Kohärenztomographie (OCT) an der Haut

Die Optische Kohärenztomographie (OCT) erlaubt eine hochauflösende Darstellung von Gewebeschichten bis zu einer Tiefe von 2 mm. Bisher klinisch eingesetzte Geräte sind in der Tiefenauflösung limitiert. Zwei verschiedene Ansätze zur Steigerung der Auflösung, der Einsatz eines Femtosekunden-Titan:Saphir-Laser und das Koppeln von zwei breitbandigen SLD wurden erfolgreich zur Darstellung von Hautstrukturen mit 4 - 7 µm Auflösung getestet.

Bearbeiter: Dr. E. Lankenau, Dipl.-Ing. P. Koch, Dr. G. Hüttmann
Wiss.-techn. Mitarbeiter: Dipl.-Ing. M. Benn, Dipl.-Ing. D. Boller, H. Schleiermacher
Kooperation: PD Dr. J. Welzel, Klinik für Dermatologie und Venerologie, UKSH, Campus Lübeck, A. Bartels, Gigaoptics GmbH

Optische Kohärenztomographie (OCT) ohne bewegte Teile

Herkömmliche zeitaufgelöst arbeitende OCT-Systeme erzeugen den zur Messung notwendigen Phasenshift durch bewegte Teile. Dies begrenzt die Messgeschwindigkeit und macht die Geräte empfindlich und teuer. Durch Einsatz von Zeilensensoren wurden OCT-Geräte ohne bewegte Teile (Spektralradar und NoMotion OCT) entwickelt und für verschiedene medizinische Anwendungen getestet.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. P. Koch, Prof. Dr. R. Birngruber
Wiss.-techn.
Mitarbeiter: Dipl.-Ing. M. Benn, D. Boller, H. Schleiermacher
Kooperation: Prof. Dr. E. Koch, Zentrum für Klinisches Sensoring und Monitoring Universität Dresden, Dipl.-Ing. C. Winter, 4optics AG, Lübeck
Förderung: 4optics AG

Kolposkop für die Optische Kohärenztomographie (OCT) an der Portio uteri

Für eine klinische Prüfung der optischen Kohärenztomographie im Rahmen der kolposkopischen Untersuchung wurde ein OCT-Gerät der Firma 4optics AG mit einem Kolposkop der Firma Leisegang gekoppelt. Dieses OCT-Kolposkop ermöglichte erfolgreich berührungsfreie OCT-Messungen in einem Probenabstand von 300 mm während der kolposkopischen Diagnose.

Bearbeiter: Dr. E. Lankenau, Dr. G. Hüttmann
Wiss.-techn.
Mitarbeiter: Dipl.-Ing. R. Schillmann
Doktorand: S. Hillbricht
Kooperation: Dr. M. Löning, C. Strunck, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, UKSH, Campus Lübeck, Herr Scheiblich, Leisegang GmbH, Herr Engelhardt, 4optics AG
Förderung: Universität Lübeck, Leisegang GmbH und 4optics AG

Endoskopische Kohärenztomographie (OCT) von malignen Veränderungen der Harnblase

Es wurde ein starres bildgebendes OCT Endoskop realisiert, das OCT Aufnahmen an nur endoskopisch erreichbaren Lokalisationen ermöglicht. Das Endoskop erzeugt ein Abbild des zu untersuchenden Gewebes außerhalb des Körpers, das dort von einem OCT- Gerät der Fa. 4optics AG abgescannt wird. Seit März 2002 wurde das OCT-Endoskop in der Klinik für Urologie der Charité, Berlin, an über 50 Pateinten erprobt.

Bearbeiter: Dr. E. Lankenau, Dr. G. Hüttmann
Kooperation: PD Dr. F. König, Dr. D. Daniltchenko, Prof. Dr. D. Schnorr, Klinik für Urologie der Charité, Berlin, M. Lambertz, R. Wolf GmbH, R. Engelhardt, 4optics AG
Förderung: DFG

Optical Methods for Medical Diagnosis and Monitoring of Diseases - Medphot

Medphot ist ein von der EU gefördertes Netzwerk Projekt, in das zwanzig Firmen und Institute, die sich mit optischen Methoden im medizinischen Forschungsbereich beschäftigen, involviert sind. Viele photomedizinische Anwendungen in der Diagnose und Therapie sind weit entwickelt. Das Ziel dieses thematischen Netzwerkes ist es, die Möglichkeiten der unterschiedlichen Methoden aufzuzeigen und untereinander zu vergleichen und zu bewerten.

Bearbeiter:	Prof. Dr. R. Birngruber, Dipl.-Ing. N. Koop, Dr. G. Hüttmann
Kooperation:	PD Dr. med. Julia Welzel, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Prof. Dr. med. Ursula Schmidt-Erfurth, Klinik für Augenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck, 19 weitere Partner aus der gesamten EU
Förderung:	EU

Laserinduzierte Mikro- und Nanoeffekte: Zellchirurgie mit Nanopartikeln

Die Bestrahlung von stark absorbierenden Nanopartikeln erlaubt es, verstreut über viele verschiedene Orte eine lokalisierte Wirkung von Laserstrahlung zu erzielen. Schadensreichweiten und Schadensmechanismen wurden an Enzymen und Lymphomzellen mit 15 nm Goldpartikeln unter Bestrahlung mit Nano- und Pikosekundenpulsen untersucht. Eine Begrenzung des Schadens auf eine Proteinlage konnte gezeigt werden.

Bearbeiter:	Dr. G. Hüttmann, Dr. E. Lankenau, Prof. Dr. R. Birngruber
Wiss.-techn. Mitarbeiter:	Dipl.-Ing. J. Stalljohann
Doktorand:	B. Radt
Kooperation:	Prof. Dr. J. Gerdes, Forschungszentrum Borstel, Laborgruppe Tumorbiologie, Dr. E. Endl, Institut für Molekulare Medizin der Universität Bonn
Förderung:	DFG (BI 321/3-2)

Intrazelluläre Temperaturmessung mit Fluoreszenzfarbstoffen

Infrarotlaser geeigneter Wellenlänge können definierte Temperatursprünge zur Messung der Kinetik temperaturinduzierter Prozesse erzeugen. Die für quantitative Auswertungen notwendige Bestimmung der induzierten Temperatursprünge innerhalb von einzelnen Zellen ist jedoch äußerst schwierig. Deshalb wurden Derivate von 7-Nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol-4-yl (NBD), deren Fluoreszenz temperaturabhängig ist, als schnelle optische Thermometer erfolgreich getestet.

Bearbeiter: Dr. G. Hüttmann

Kooperation: Prof. Dr. R.D. Treede, Institut für Physiologie und Pathophysiologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Katapultieren biologischer Materialien mit fokussierten und defokussierten UV Laserpulsen

Die Technik des Laser-Katapultierens erlaubt einen berührungslosen Transport von durch Laser-Mikrodissektion aus histologischen Präparaten ausgeschnittenen Zellen oder Zellclustern in ein Probengefäß und ermöglicht so eine kontaminationsfreie genomische oder proteomische Analyse. Durch kurzzeitfotografische Analysen wurden erstmals die Mechanismen des Katapultierens aufgeklärt. Weiterhin wurde gezeigt, dass durch Defokussieren der Laserpulse beim Katapultieren die thermomechanischen Nebenwirkungen auf die Präparate maßgeblich verringert werden können.

Bearbeiter: PD Dr. A. Vogel

Nichtwiss. Mitarbeiter: P. Doeswijk

Doktoranden: Dipl.-Ing. (FH) N. Steiner, Dipl.-Ing. (FH) K. Lorenz

Kooperation: Prof. Dr. A. Gebert, Institut für Anatomie, Dr. B. Sägmüller, Dr. K. Schütze, PALM Microlaser-Technologies AG, Bernried, Dipl.-Ing (FH) C. Mimler, Lehrstuhl für Werkstoffwissenschaften, Universität Erlangen Nürnberg

Förderung: BMBF, FKZ 13N8461, Industriemittel

Mikrodissektion histologischer Schnitte und Perforation von Zellen mit UV Laserpulsen

Die Mikrochirurgie mit fokussierten Laserpulsen findet rasch wachsende Verbreitung in molekularer Human-Pathologie und Onkologie, Genomics und Proteomics, sowie in der Reproduktionsmedizin. Wir erforschten die zugrundeliegenden Mechanismen (optischer Durchbruch im Laserfokus) und erarbeiteten Strategien zur Verbesserung der Präzision der Mikrodissektion (Verwendung ultrakurzer Laserpulse mit guter Strahlqualität statt der gängigen Stickstofflaser mit Nanosekunden-Pulsdauern und hoher Strahldivergenz).

Bearbeiter: PD Dr. A. Vogel

Nichtwiss. Mitarbeiter: P. Doeswijk

Doktoranden: Dipl.-Ing. (FH) N. Steiner, Dipl.-Phys. I. Apitz

Kooperation: Prof. Dr. A. Gebert, Institut für Anatomie, Dr. B. Sägmüller, Dr. K. Schütze, PALM Microlaser-Technologies AG, Bernried

Förderung: BMBF, FKZ 13N8461, Industriemittel

In-vivo Photothermotherapie (PTT) mit PdNc(OBu)8

Mit einem exogen applizierten Naphthalocyanin, das sich in-vivo selektiv im Tumorgewebe anreichert, wurde anhand eines Mausmodells eine farbstoff-gestützte Photothermotherapie erprobt. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass durch Kombination des exogenen Absorbers mit oberflächlicher Bestrahlung durch einen Diodenlaser bei weitgehender Schonung des gesunden Gewebes ein Tumor selektiv thermisch zerstört werden kann.

Bearbeiter: Dr. H. Diddens
Nichtwiss. Mitarbeiterinnen: B. Flucke, A. Rodewald, M. Kongsbak-Reim
Doktoranden: H. Hanken, S. Nieselt
Kooperation: Dr. U. Windhövel, Prof. Dr. R. Broll, Klinik für Chirurgie, UKSH, Campus Lübeck, Prof. R. Pottier, Dr. F. Fischer, Department of Chemistry and Chemical Engineering, Royal Military College of Canada, Kingston, Ontario, Canada, Prof. Malcolm E Kenney, Ph.D., Department of Chemistry, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA
Förderung: DFG (DI 309/2-1; DI 309/2-2); Forschungsförderungs-Programm der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck, Az. N13-2002

Mechanismen der selektiven Schädigung des RPE: Modellrechungen für Pulslängen von 5 Mikro- bis 3 Millisekunden

Zum besseren Verständnis des Mechanismus von laserinduzierten Schäden am Augenhintergrund durch Bestrahlung mit Pulslängen im Mikrosekundenbereich wurden ein thermisches Modell einer RPE-Zelle erstellt. Der Temperaturverlauf wurden an sechs verschiedenen Lokalisationen berechnet und mit in einem Tiermodel bestimmten Schwelle für Netzschäden verglichen.

Bearbeiter: Dr. G. Hüttmann, Dipl.-Phys. R. Brinkmann
Doktorand: G. Schüle

Klinische Studie zur selektiven Retina Therapie

Die selektive Retina Therapie (SRT) wird zur Zeit in einer klinischen Multicenter-Studie evaluiert. Im Rahmen dieser Studie werden die diabetische Makulopathie mit Makulaödem, Makulaödeme nach Venenast-/ Zentralvenenverschluss, die

altersbedingte Makuladegeneration mit geographischer Atrophie bzw. occulter choroidaler Neovaskularisation behandelt.

Bearbeiter: Dipl.-Phys. R. Brinkmann, Dipl.-Ing.(FH) D. Theisen, Prof. Dr. R. Birngruber

Kooperation: Dr. H. Elsner, Dr. H. Hörauf, E. Pörksen, Klinik für Augenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. J. Roider, Augenklinik, UKSH, Campus Kiel, Prof. Dr. J. Marshall, Department of Ophthalmology, St. Thomas Hospital, London

Optoakustische on-line Dosimetriekontrolle für die SRT

Da die therapeutisch beabsichtigten Laserläsionen bei der SRT opthalmoskopisch nicht sichtbar sind, wird ein Verfahren für die Dosimetrie benötigt, um eine Überdosierung (Zerstörung der Photorezeptoren) oder eine Unterdosierung (kein therapeutischer Effekt) zu vermeiden. Dazu werden die infolge der Laserbestrahlung entstehenden transienten Mikroblasen mit Hilfe eines in das Kontaktglas integrierten Schallwandlers detektiert.

Bearbeiter: Dipl.-Phys. R. Brinkmann, Dipl.-Ing.(FH) D. Theisen, Prof. Dr. R. Birngruber

Kooperation: Dr. H. Elsner, Dr. H. Hoerauf, E. Pörksen, Klinik für Augenheilkunde, UKSH, Campus Lübeck, Prof. Dr. J. Roider, Augenklinik, UKSH, Campus Kiel, Prof. Dr. J. Marshall, Department of Ophthalmology, St. Thomas Hospital, London

Dynamik von Mikroblasen um isolierte Melanosomen

Um zu einem besseren Verständnis der Wirkung von Laserlicht auf Zellen und Gewebe während der selektiven Retina Therapie (SRT) zu gelangen, werden die laser-induzierten Verdampfungsprozesse an den Pigmenten des retinalen Pigmentepithels, den sogenannten Melanosomen, untersucht. Die resultierende Bildung von transienten Mikroblasen wurde mit Hilfe von Kurzzeitphotographie und Transmissionsmessungen eines Abfragelasers studiert.

Bearbeiter: Dipl.-Phys. J. Neumann, Dipl.-Phys. R. Brinkmann

Elektronenmikroskopische Darstellung des retinalen Pigmentepithels nach Einzelpulsbestrahlung im ns bis ms-Bereich

Die bei der selektiven Retina Therapie (SRT) auftretenden thermischen und thermomechanischen Effekte auf zelluläre Ebene wurden bei unterschiedlichen Laserpulsdauern mit Hilfe der Raster- und Transmissionselektronenmikroskopie

dokumentiert und zur auftretenden Zellschädigung, die mit Hilfe von Vitalitätsassays untersucht wurde, korreliert.

Bearbeiter: Dipl.-Ing. (FH) N. Koop, Dipl.-Phys. R. Brinkmann
Doktorand: M. Rumohr
Kooperation: Prof. Dr. A. Gebert, Institut für Anatomie, Universität Lübeck

Temperaturgeregelte Transpupilläre Thermotherapie

Es wird eine optoakustische Methode zur nicht-invasiven Messung der Temperaturerhöhung am Augenhintergrund entwickelt. Diese soll als Dosimetriekontrolle für die Transpupilläre Thermotherapie, die zur Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration eingesetzt wird, dienen.

Bearbeiter: Dipl.-Phys. J. Kandulla, Dipl.-Phys. R. Brinkmann, Dipl.-Ing. (FH) C. Möller

---

Publikationen (wissenschaftliche Originalarbeiten)

---

01. Alt C, Framme C, Schnell S, Schüle G, Brinkmann R, Lin CP (2002) In vivo and in vitro Selective Targeting of the Retinal Pigment Epithelium (RPE) Using a Laser-Scanning Device. Proceedings BIOS 2002, Ophthalmic Technologies XII, Vol 4611, 59-63
02. Brinkmann R, Koop N, Özdemir M, Alt C, Schüle G, Lin CP, Birngruber R (2002) Selective damage of pigmented cells by means of a rapidly scanned cw laser beam. Proceedings BIOS 2002, Laser Tissue Interaction XIII: Photochemical, Photothermal, Photomechanical. 4617: 134-140
03. Brix A, Vogel A, Winkler J, Dröge G, Birngruber R, Laqua H, Hoerauf H (2002) Photoablation innerer Netzhautschichten mit dem Erbium:YAG Laser in vitro. Focus MUL 19: 35- 41
04. Brujan EA, Keen GS, Vogel A, Blake JR (2002) The final stage of the collapse of a cavitation bubble near to a rigid boundary. Phys Fluids 14: 85-92
05. Framme C, Brinkmann R, Birngruber R, Roider J (2002) Autofluorescence imaging after selective RPE treatment in macular diseases and clinical outcome: a pilot study. BrJ Ophthalmol 86: 1099-1106
06. Framme C, Schüle G, Brinkmann R, Birngruber R, Roider J (2002) Fundus-Autofluoreszenz nach selektiver RPE-Laserbehandlung bei makulären Erkrankungen. Ophthalmologe 99: 854-860

07. Framme C, Schüle G, Roider J, Kracht D, Birngruber R; Brinkmann R (2002) Threshold Determinations for Selective Retinal Pigment Epithelium Damage With Repetitive Pulsed Microsecond Laser Systems in Rabbits Ophthalmic Surg. Lasers 33: 400-409
08. Hoerauf H, Scholz C, Koch P, Engelhardt R, Laqua H, Birngruber R (2002) Transsculeral Optical Coherence Tomography. Arch Ophthalmol 120: 816- 819
09. Hüttmann G, Radt B, Serbin J, Lange B I, Birngruber R (2002) High Precision Cell Surgery with Nanoparticles, Med Laser Appl. 17, 9-14, 2002 Infarction in Rats. Radiology 225:487-493
10. Lange B, Brendel T, Hüttmann G (2002) Temperature dependence of light absorption in water at holmium and thulium laser wavelengths. Appl Opt 41: 1-7
11. Nahen K, Vogel A (2002) Plume dynamics and shielding by the ablation plume during Er. YAG laser ablation. J Biomed Opt 7: 165-178
12. Nahrendorf M, Hiller KH, Theisen D, Hu K, Waller C, Kaiser R, Haase A, Ertl G, Brinkmann R, Bauer W (2002) Effect of Transmyocardial Laser Revascularization on Myocardial Perfusion and Left Ventricular Remodeling after Myocardial infarction in rats. Radiology 225: 487-493
13. Neumann J, Brinkman R (2002) Microbubble dynamics around melanosomes irradiated with microsecond pulses. Proceedings BIOS 2002, Laser Tissue Interaction XIII: Photochemical, Photothermal, Photomechanical 4617: 180-185
14. Neumann J, Hagenau R, Schüle G, Schweda B, Brinkmann R (2002) Finite element calculation of the temperature distribution in an RPE cell during and after s-laser exposure. Délegation Générale pour l'Armement, Commissariat à l'Ènergie Atomique, Austrian Research Centers, Internation commission on Non Ionizing Radiation Protection (eds) Proc "Laser Bioeffects Meeting", pp P21-P26
15. Schüle G, Hüttmann G, Brinkmann R (2002) Noninvasive temperature measurements during laser irradiation of the retina with optoacoustic techniques. Proceedings BIOS 2002, Ophthalmic Technologies XII. 4611: 64-71
16. Venugopalan V, Guerra A, Nahen K, Vogel A (2002) The role of laser-induced plasma formation in pulsed cellular microsurgery and micromanipulation. Phys Rev Lett, vol 88 (7), 078103, 1-4
17. Vogel A, Noack J, Hüttmann G, Paltauf G (2002) Femtosecond-laser- produced low-density plasmas in transparent biological media: a tool for the creation of chemical, thermal and thermomechanical effects below the optical breakdown threshold. SPIE-Proc. 4633 "Commercial and Biological Applications of Ultrafast Laser IV", 23-37
18. Vogel A, Noack J, Hüttmann G, Paltauf G (2002) Low-density plasmas below the optical breakdown threshold - potential hazard for multiphoton microscopy, and a tool for the manipulation of intracellular events. SPIE-Proc. 4620 "Multiphoton Microscopy in the Biomedical Sciences II", 202-216

19. Vogel A, Schmidt P, Flucke B (2002) Minimization of thermomechanical side effects in IR ablation by use of multiply Q-switched laser pulses. Medical Laser Appl 17:15-20
20. Vogel A, Schmidt P, Flucke B (2002) Minimization of thermomechanical side effects and increase of ablation efficiency in IR ablation by use of multiply Q-switched laser pulses. SPIE-Proc. 4617 "Laser Tissue Interaction XIII", 105-111
21. Vogel A, Schweiger P, Frieser A, Asiyo M.N, Birngruber R (2002) Intraocular Nd: YAG Laser Surgery: Light-Tissue Interaction, Damage Range, and Reduction of Collateral Effects. IEEE Journal of Quantum Electronics 26: 2241-2260
22. Wirbelauer C, Scholz C, Hoerauf H, Thoai D, Laqua H, Birngruber R (2002) Noncontact Corneal Pachymetry With Slit Lamp-adapted Optical Coherence Tomography. Am J Ophthalmol 133: 444-450
23. Apitz I, Vogel A (2003) Material ejection in Q-switched Er:YAG laser ablation of water, liver and skin. Proc SPIE "Laser-Tissue Interaction XIV» 4961: 4148-4159
24. Birngruber R (2003) The concept and experimental validation of photodynamic therapy in neovascular structures in the eye. In: Fankhauser F, Kwasniewska S (eds) Lasers in Ophthalmology - Surgical and Diagnostic Aspects, Kugler Publications: Den Hague
25. Brinkmann R, Koop N, Özdemir M, Alt C, Schüle G, Lin ChP, Birngruber R (2003) Targeting of the retinal pigment epithelium (RPE) by means of a rapidly scanned continuous wave (CW) laser beam. Laser Surg Med 32: 252-264
26. Diddens H, Fischer F, Pottier RH (2003) In-vivo investigations on dye-enhanced photothermal tumor therapy with a naphthalocyanine derivative. Oftalmologia XLXVI: 59-61
27. Hoerauf H, Brix A, Scholz C, Winkler J, Dröge G, Birngruber R, Vogel A, Laqua H (2003) Retinale Photoablation mit dem Erbium:YAG Laser. Erste experimentelle Ergebnisse zur traktionsfreien Gewebeabtragung. Ophthalmologe 100: 115-121
28. Hoerauf H, Brix A, Winkler J, Droege G, Birngruber R, Vogel A, Laqua H (2003) Erbium : YAG-Laser – A tool for internal limiting membrane-removal ? In: Ando F (ed) Ophthalmology in 21st Century, pp 319-330
29. Hüttmann G, Houserek S, Hendrich C, Diddens H (2003) Photodynamische Therapie in der Orthopädie. In: Szeimies RM, Jocham D, Landthaler M (eds) Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie. Blackwell, pp 344-352
30. Neumann J, Brinkmann R (2003) Microbubble dynamics around laser heated microparticles.. Proc SPIE "Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interaction" 5142: 82-87
31. Roider J, Brinkmann R, Birngruber R (2003) Selective retinal pigment epithelium laser treatment Theoretical and clinical aspects. In Lasers in

Ophthalmology – Basic, Diagnostic and Surgical Aspects. Kugler Publications: The Hague, pp 119-129

32. Schüle G, Huie P, Brinkmann R, Birngruber R, Vankov A, Vitkin E, Fang H, Hanlon EB, Perelman LT, Palanker D (2003) Noninvasive temperature monitoring during retinal laser treatments. Proc. Stanford Photonics Research Center – Annual Meeting, 15-17.09. Stanford CA, USA
33. Teschner S, Noack J, Birngruber R, Schmidt-Erfurth U (2003) Characterization of leakage activity in exudative chorioretinal disease with three-dimensional confocal angiography. Ophthalmology 110: 687-697
34. Theisen D, Ott V, Bernd H-W, Danicke V, Keller R, Brinkmann R (2003) Cw high-power IR laser at 2 micrometers for minimally invasive surgery. Proc SPIE "Therapeutic Laser Applications and Laser-Tissue Interaction" 5142: 96-100
35. Vogel A, Kersten B, Apitz I, Nahen K (2003) Material ejection in free-running Er:YAG laser ablation of water, liver and skin. Proc SPIE "Laser-Tissue Interaction XIV" 4961: 40-47
36. Vogel A, Venugopalan V (2003) Kinetics of phase transitions in pulsed laser ablation of biological tissues. Proc SPIE "Laser-Tissue Interaction XIV" 4961: 66-74
37. Vogel A, Venugopalan V (2003) Mechanisms of pulsed laser ablation of biological tissues. Chemical Reviews 103: 577-644
38. Vogel A (2003) Creation of chemical, thermal, and thermomechanical effects in transparent biological media by femtosecond-laser-produced low-density plasmas. Proceedings of the Korea Conference on Innovative Science and Technology 2003 "Femtoscience and Technology – Future Implications", 2. – 5. November 2003, Jeju, Korea, pp 295-312
39. Vogel A (2003) Mechanisms of short-pulsed plasma-mediated laser ablation and disruption. In: F. Fankhauser, S. Kwasniewska (eds) Lasers in Ophthalmology - Surgical and Diagnostic Aspects, Kugler Publications: Den Hague, pp 99-114

Buch • Buchbeitrag • Übersichtsartikel • Review

---

01. Birngruber R (2002) Grundlagen ophthalmologischer Laseranwendungen. In: Kampik A, Grehn F (eds) Augenärztliche Therapie. Georg Thieme: Stuttgart New York, pp 114-124
02. Birngruber R (2003) The concept and experimental validation of photodynamic therapy in neovascular structures in the eye. In: Fankhauser F, Kwasniewska S (Eds) Lasers in Ophthalmology - Surgical and Diagnostic Aspects. Kugler Publications: Den Hague pp 197-204

03. Birngruber R (2003) Ophthalmological applications of laser. In: Webb C (ed) Handbook of Laser Technology and Applications. Institute of Physics Publishing: Bristol Philadelphia Munich St. Petersburg Moscow Bejing Tokyo
04. Birngruber R, Konecny E (2003) Die Anwendung des Lasers in der Medizintechnik, In: Konecny E, Roelcke V, Weiss B (Hrsg) Medizintechnik im 20. Jahrhundert. VDE Verlag: Berlin Offenbach, pp 15-27
05. Hoerauf H, Brix A, Winkler J, Droege G, Birngruber R, Vogel A, Laqua H (2003) Erbium : YAG-Laser – A tool for internal limiting membrane-removal ? In: Ando F (ed) Ophthalmology in 21st Century. Nagoya, Japan, pp 319-330
06. Hüttmann G, Houserek, S, Hendrich C, Diddens H (2003) Photodynamische Therapie in der Orthopädie. In: Szeimies RM, Jocham D, Landthaler M (eds). Klinische Fluoreszenzdiagnostik und Photodynamische Therapie. Blackwell: Oxford London, pp 344-352
07. Vogel A (2003) Mechanisms of short-pulsed plasma-mediated laser ablation and disruption. In: Fankhauser F, Kwasniewska S (Eds) Lasers in Ophthalmology - Surgical and Diagnostic Aspects. Kugler Publications: Den Hague, pp 99-114

Im Berichtszeitraum

58 Kurzmitteilungen bzw. Abstracts, 58 Referate bzw. Vorträge, 14 Poster

4.04 International School of New Media (ISNM)

Die International School of New Media GmbH (ISNM) bietet einen neuartigen Aufbaustudiengang zum Master of Science in Digital Media (M.Sc.). Die am 22. Dezember 2000 gegründete Gesellschaft ist ein privatwirtschaftlich organisiertes, angegliedertes Institut der Universität zu Lübeck und Teil der Media Docks, dem European Campus for Digital Media der Hansestadt Lübeck. Der international anerkannte, postgraduale englischsprachige Studiengang in Voll- und Teilzeitform verbindet in einzigartiger Weise die Bereiche Technologie, Wirtschaft und Kultur in Bezug auf die Neuen Medien. Der Masterabschluss der ISNM befähigt hoch qualifizierte Studienabgänger der unterschiedlichsten Disziplinen für internationale Führungspositionen in Wirtschaft und Kultur in Bezug auf die digitalen Medien.

5. Habilitationen

Diese Aufstellung enthält alle im Berichtszeitraum (2002 und 2003) abgeschlossenen Habilitationen mit folgenden Angaben:
Name und akademischer Grad der Habilitandin/des Habilitanden - Titel der Habilitationsschrift - Datum und Fachgebiet der Habilitation

Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

Moll, Ralf, Dr. rer. nat.
Molekulare Struktur und Funktion Signalerkennungspartikel-homologer Komponenten hyperthermophiler Archea
04.04.2002 - Biochemie

Paulsen, Hauke, Dr. rer. nat.
Optisch schaltbare Eisenkomplexe: Berechnung molekularer Eigenschaften und Interpretation spektroskopischer Daten mit Dichtefunktionalmethoden
09.02.2002 - Physik

Weimar, Thomas, Dr. phil. nat.
NMR-spektroskopische Untersuchung von Oligosaccharid-Protein-Komplexen
12.11.2002 - Organische Chemie

Bläser, Markus, Dr. rer. nat.
Approximationsalgorithmen für Graphüberdeckungsprobleme
12.06.2003 - Informatik

Grabowski, Jens, Dr. phil. nat.
Specification Based Testing of Real-Time Distributed Systems. Languages, Tools and Applications
28.01.2003 - Informatik

Hofmann, Gottfried, Dr. rer. nat.
Technologie und Methoden für die akute, neuronale Vielfach-Ableitung. Mikrostrukturtechnik, Datenaufnahme und Signal-Analyse in Echtzeit auf dem Weg zur direkten Gehirn-Maschine-Kopplung
09.12.2003 - Informatik

Jakoby, Andreas, Dr. rer. nat.
Dynamische Prozess-Graphen: Eine kompakte Darstellung paralleler Programme
26.06.2003 - Informatik

Kalies, Kai-Uwe, Dr. rer. nat.
Über den kotranslationalen Proteintransport
22.05.2003 - Biologie

Modersitzki, Jan, Dr. rer. nat.
Numerical Methods for Image Registration
19.06.2003 - Mathematik

Medizinische Fakultät

Görg, Siegfried, Dr. med.
Zur Assoziation des Systemischen Lupus erythematodes mit Komplementdefekten
15.01.2002 - Immunologie und Transfusionsmedizin

Lorch, Heike, Dr. med.
Der "ideale" Vena cava-Filter - Wunsch oder Wirklichkeit? Untersuchungen zu Indikationen, Komplikationen und Funktionsweise von Vena cava Filtern
04.07.2002 - Radiologie

Raasch, Walter, Dr. rer. nat.
Über die organspezifische Verteilung von Agmatin, einem endogenen Liganden der Imidazolin-Bindungsstellen, und dessen Funktion an den unterschiedlichen Subtypen dieser Bindungsstellen
20.06.2002 - Pharmakologie und Toxikologie

Schlenke, Peter, Dr. med.
Transfusionsmedizinische und immunologische Aspekte der Charakterisierung, Prozessierung und Transplantation von peripheren Blutstammzellen
29.10.2002 - Immunologie und Transfusionsmedizin"

Brandau, Sven, Dr. rer. nat.
Der immunologische Mechanismus der Immuntherapie des Harnblasenkarzinoms mit Mycobacterium bovis BCG
17.04.2003 - Immunologie und Zellbiologie

Ehlers, Eva-Maria, Dr. med.
Kombinierte Thermochemotherapie als Therapieoption für das maligne Pleuramesotheliom in vitro und in vivo
16.12.2003 - Anatomie

Hennig, Holger, Dr. med.
Die Polymerasekettenreaktion in der Diagnostik von Virusinfektionen
03.07.2003 - Immunologie und Transfusionsmedizin

Meißner, Christoph, Dr. med.
Deletionen der mitochondrialen DNA in Skelettmuskulatur, Herzmuskulatur, Gehirn und Blut. Bedeutung für die Diagnose und Zellalterung in der forensischen Pathologie
09.12.2003 - Rechtsmedizin

6. Dissertationen

Diese Aufstellung enthält alle im Jahre 2002 abgeschlossenen Promotionsverfahren der Technisch-Naturwissenschaftlichen und der Medizinischen Fakultät mit folgenden Angaben:

Name der Doktorandin/des Doktoranden - Titel der Dissertationsschrift - Berichterstatter - Datum der mündlichen Prüfung -

Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

2.04 Institut für Medizinische Molekularbiologie

Dalski, Andreas, Dipl.-Biol.

Strukturelle und quantitative Untersuchungen des humanen NFAT5-Gens und Expressionsanalysen am Mausembryo

Prof. Dr. rer. nat. P.- K. Müller - Priv.-Doz. Dr. rer. nat. C. Zühlke - Prof. Dr. H. H. Arnold, Braunschweig, 15.01.2002

Hegert, Claudia, Dipl.-Biol.

Differenzierung von hypertrophen, ossifizierenden Knorpelzellen aus embryonalen Stammzellen der Maus in vitro – ein entwicklungsbiologisches Modellsystem zur Analyse der Chondro- und Osteogenese

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. J. Rohwedel - Prof. Dr. rer. nat. W. Traut, 01.07.2002

Kramer, Jan

Modulation der in vitro-Differenzierung muriner embryonaler Stammzellen in Chondrozyten durch Wachstumsfaktoren der TGF-beta-Familie

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. J. Rohwedel - Prof. Dr. med. J. Westermann - Prof. Dr. med. T. Krieg, 25.02.2002

Müller, Kerstin, Dipl.-Biol.

Untersuchung der infektionsinduzierten Genexpression muriner Chemokine mittels neu entwickelter multi-probe RNase Protection Assay Template Sets

Prof. Dr. rer. nat. P.- K. Müller - Priv.-Doz. Dr. univ. (Univ. Budapest) T. Laskay, 29. 01. 2002

van de Perck, Maren

Der Einfluss von Testosteron und Interferon-γ auf das exokrine Pankreas: Veränderungen von Enzymsekretion und –produktion sowie der Expression von Vigilin

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. C. Kruse - Prof. Dr. med. A. Peters, 28.01.2002

Stölting, Stephanie, Dipl.-Biol.
Charakterisierung des Myosinbindeproteins C in Embryoid Bodies anhand von "Knock-in" und "Knock-out" Mutationen
Prof. Dr. rer. nat. P.- K. Müller - Prof. Dr. med. H. A. Katus, 23.09.2002

2.05 Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte

Gratzel, Claudia
Die ärztliche Diskussion um die Aufklärung des Patienten in Deutschland nach 1945. Die Grundlagen der ärztlichen Aufklärungspflicht im Spannungsverhältnis zwischen Fürsorge- und Autonomieprinzip
Priv.-Doz. Dr. med. G. Maio - Prof. Dr. med. M. Oehmichen, 24. 05. 2002

Jessen geb. Schiele, Maja
Lepra in der realistischen Literatur um 1900. Am Beispiel von Jack London
Prof. Dr. phil. D. von Engelhardt - Prof. Dr. rer. nat. E.-Th. Rietschel, 17. 12. 2002

Pfeiffer, Martina
Die Arzt-Patient-Beziehung in ärztlichen Selbstzeugnissen nach 1945
Priv.-Doz. Dr. med. G. Maio - Prof. Dr. med. T. Schäfer, 17. 09. 2002

2.06 Institut für Medizintechnik

Hussein, Zuhdi-Eldin, Dipl.-Phys.
Charakterisierung eines Molekularstrahlers für den Einsatz als Lichtquelle für einen Helicobacter pylori-Monitor
Prof. Dr. rer. nat. E. Konecny - Priv.-Doz. Dr. rer. nat. A. Vogel, 02.05.2002

Weng, Jianling
A Study of Pulse Waveform Analysis of the Photoplethysmographic Data from Pulse Oximeters
Prof. Dr. rer. nat. E. Konecny - Prof. Dr. rer. nat. T. Martinetz, 10. 10. 2002

2.07 Institut für Physik

Benda, Rüdiger, Dipl.-Phys.
Mössbauerspektroskopie an Hämmodellkomplexen und Eisen-Schwefel-Proteinen
Prof. Dr. rer. nat. A. X. Trautwein – Prof. Dr. rer. nat. Litterst, 14.05.2002

2.09 Institut für Mathematik

von Oehsen, Markus, Dipl.-Math.
Multiscale Methods for Variational Image Denosing
Prof. Dr. rer. nat. B. Fischer – Prof. Dr. O. Scherzer – Prof. Dr. J. Weikert, 26.06. 2002

2.14 Institut für Signalverarbeitung und Prozessrechentechnik (ISIP)

Metzler, Volker, Dipl.-Inform.
Morphologische Dekomposition als universelle Methodik der medizinischen Bildverarbeitung: Grundlagen und praktische Umsetzung
Prof. Dr.-Ing. T. Aach - Priv.-Doz. Dr. rer. nat. H. Handels, 22.03.2002

2.16 Institut für Technische Informatik (ITI)

Döring, Andreas, Dipl.-Inform.
Architektur flexibler Router für lokale Hochgeschwindigkeitsnetzwerke
Prof. Dr.-Ing. E. Maehle - Prof. Dr. rer. nat. D. Hogrefe, 08.03.2002

Grewe, Claus Gert, Dipl.-Ing.
Einsatz Mobiler Agenten zur effizienten Nutzung heterogener Clustersysteme
Prof. Dr.-Ing. E. Maehle – Prof. Dr. rer. nat. D. Hogrefe, 27.03.2002

Lustig, Guther, Dipl.-Ing.
Adaptives, regelbasiertes Routing in Verbindungsnetzwerken für Parallelrechner und Workstation-Cluster
Prof. Dr.-Ing. E. Maehle – Prof. Dr. rer. nat. D. Hogrefe, 08.03.2002

2.17 Institut für Telematik (ITM)

Schramm, Frank, Dipl.-Ing.
Flexible Transformation of Abstract Data Specification
Prof. Dr. rer. nat. D. Hogrefe - Prof. Dr.-Ing. T. Aach, 08.03.2002

Medizinische Fakultät

3.01 Institut für Anatomie

Spiegler, Juliane
Veränderungen der interstitiellen Cajal-Zellen bei primärer chronischer Obstipation und Megakolon
Priv.-Doz. Dr. med. T. Wedel - Prof. Dr. med. E. Reusche, 04.11.2002

3.02 Institut für Arbeitsmedizin

Förster, Jan
Belastung und Beanspruchung von Beschäftigten im Kfz-Handwerk durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz
Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. Kessel - Prof. Dr. med. H. Ohgke, 15.03.2002

3.03 Institut für experimentelle und klin. Pharmakologie und Toxikologie

Bäurle, Leif
Beteiligung von zentralen Bradykinin B2 Rezeptoren an der Aktivierung des sympathischen Nervensystems (in vivo) der Ratte
Prof. Dr. med. P. Dominiak - Prof. Dr. med. H. A. Katus, 26.04.2002

Schäfer, Ulrich
Interaktionen von Agmatin mit dem kardiovaskulären System und dem sympathischen Nervensystem
Prof. Dr. med. P. Dominiak - Prof. Dr. med. G. Richardt, 13.06.2002

Will, Meike
Interaktionen von Bradykinin und Histamin mit dem sympathischen Nervensystem spontan hypertensiver Ratten
Priv.-Doz. Dr. med. A. Dendorfer - Priv.-Doz. Dr. med. W. Peters, 15.11.2002

3.04 Institut für Humangenetik

Daniels-Schneider, Erdmute
PRINS (primed in situ labeling): ein molekularcytogenetisches Nachweisverfahren spezifischer chromosomaler DNA-Abschnitte. Untersuchungen an menschlichen Lymphozyten und Spermien
Prof. Dr. med. E. Schwinger - Priv.-Doz. Dr. rer. nat. B. Kunze, 03.12.2002

Jost, Kirsten
Mutationsanalyse des für den Rekombinationsfaktor Rad51 kodierenden Gens in menschlichen Tumoren mittels des nicht-radioaktiven RNase-Verdaus ("NIRCA")
Prof. Dr. rer. hum. biol. H.-W. Stürzbecher - Priv.-Doz. Dr. rer. nat. B. Kunze, 24. 10.2002

Opitz, Sven

Der Rekombinationsfaktor Rad51 in invasiv duktalen Mammakarzinomen: eine immunhistochemische Studie

Prof. Dr. rer. hum. biol. H.-W. Stürzbecher - Prof. Dr. rer. nat. R. Johannisson - Prof. Dr. B. Kaina, 11.10.2002

3.05 Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin

Hammers, Hans-Jörg

Der UV-induzierte Nachweis halogenierter Pyrimidine in DNA replizierenden Zellen

Prof. Dr. med. H. Kirchner - Priv.-Doz. Dr. med. M. Klinger - Prof. Dr. med. R. Knüchel-Clarke, 22.10.2002

Hennig, Christian

Charakterisierung heterophiler anti-Immunglobulin Antikörper

Prof. Dr. med. H. Kirchner - Priv.-Doz. Dr. med. H. Haas - Prof. Dr. med. K. Resch, 20.02.2002

Höppner, Maike

Zytotoxizität von natürlichen Killerzellen gegen Myelomzellen und hämatopoetische Stammzellen

Prof. Dr. med. H. Kirchner - Priv.-Doz. Dr. med. S. Peters, 05.08.2002

Kock, Norman

Einfluss der Ultrafiltrationsrate auf das Immunsystem von Dialysepatienten

Prof. Dr. med. H. Kirchner - Prof. Dr. med. E. Schulz, 11.12.2002

Marxsen, Aja Katharina

Prospektive Longitudinalstudie zur Korrelation von Leukozyten und deren Zytokinproduktionskapazität in vitro mit der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Multipler Sklerose

Prof. Dr. med. H. Kirchner - Prof. Dr. med. A. Moser, 13.11.2002

von der Ohe, Maren

Funktionsanalysen an hochreinen neutrophilen Granulozyten

Prof. Dr. rer. nat. L. Rink - Prof. Dr. med. J. Westermann, 22.05.2002

3.06 Institut für Medizinische Biometrie und Statistik

König, Inke, Dr. rer. biol. hum., Dipl.-Psych.
Sequentielle Studiendesigns für die Untersuchung komplexer Erkrankungen in der Genetischen Epidemiologie
Prof. Dr. rer. nat. A. Ziegler - Prof. Dr. med. T. Schäfer - Prof. Dr. M. Krawcak, 30. 09.2002

3.07 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Füllgraf, Henriette
Reverse Transkriptase-PCR zum Vitalitätsnachweis von Chlamydia pneumoniae am Modell der akuten und persistierenden Infektion
Prof. Dr. med. M. Maaß - Prof. Dr. med. H. Brade, 18.12.2002

Küther, Michaela
Bestimmung der aerogenen Pilzsporenkonzentration in Abhängigkeit von Umweltstressfaktoren
Prof. Dr. med. H. Ohgke - Prof. Dr. med. K. Dalhoff, 01.03.2002

Laufs, Helmut
Die Interaktion von Granulozyten mit intrazellulären Krankheitserregern am Beispiel der Infektion mit Leishmania major
Priv.-Doz. Dr. univ. (Univ. Budapest) T. Laskay - Prof. Dr. med. J. Westermann - Prof. Dr. med. K. Heeg, 29.07.2002

3.11 Institut für Pathologie

Briese, Juliane
Immuntherapie des Großzelligen Anaplastischen Lymphoms an einem experimentellen Modell: Einfluss von CpG-Oligodesoxinukleotiden auf das Tumorwachstum
Prof. Dr. med. H. Merz - Prof. Dr. med. T. Wagner, 13.12.2002

Gaiser, Timo
Vergleichende cDNA-Array-Analyse von Zelllinien des großzelligen anaplastischen Lymphoms und stimulierten, nicht neoplastischen T-Zellen
Prof. Dr. med. H. Merz - Prof. Dr. rer. nat. E. Hartmann, 17.12.2002

Jenetzky, Christine
Zytokintherapie des experimentellen großzelligen anaplastischen Lymphoms
Prof. Dr. med. H. Merz – Prof. Dr. med. T. Wagner, 04.11.2002

Jütting, Steffen

Effekte xenobiotischer Noxen auf das Pachytän der Meiose I von Mus musculus domesticus. Eine experimentelle Studie zur Kombination von Cisplatin und ionisierender Strahlung

Prof. Dr. rer. nat. R. Johannisson - Prof. Dr. med. T. Feyerabend, 05.11.2002

Stahlhut, Marco

Morphometrische Analyse der Nukleolen organisierenden Region (AgNOR) in zyklierenden und nicht-zyklierenden Zellen des invasiven duktalen Mammakarzinoms

Prof. Dr. med. H. Müller - Prof. Dr. rer. nat. G. Sczakiel, 22.04.2002

3.12 Institut für Physiologie

Elawad, Bahaeldin Elkhair

Hypoxia and interleukin-1b stimulate vascular endothelial growth factor production in human proximal tabular cells

Prof. Dr. med. W. Jelkmann - Prof. Dr. med. B. Kreft, 28.02.2002

Gad Elmoula Mohamed Salim, Hamid

Evaluation and Analysis of the Expression of VEGF Messenger RNA and the Intra-tumour Oxygenation of Head and Neck Carcinoma Xenografts following Radiotherapy, Chemotherapy, Hyperthermia and Hyperthermia-chemo-radiotherapy

Prof. Dr. med. C. Weiss - Prof. Dr. med. T. Feyerabend, 13.02.2002

Marxsen, Jan

Prospektive Longitudinalstudie zur Korrelation von Leukozyten und deren Zytokinproduktionskapazität in vitro mit der Krankheitsaktivität bei Patienten mit Multipler Sklerose

Prof. Dr. med. W. Jelkmann - Prof. Dr. med. T. Wagner, 10.05.2002

3.13 Institut für Radiologie

Baranczyk, Jan

Cerebrale Perfusionsmessung mit dynamischer Kontrastmittel-Computertomografie

Prof. Dr. med. H. Brückmann - Prof. Dr. med. M. Bähre, 29.04.2002

3.14 Institut für Rechtsmedizin

Martin, Robert
Anwendung einer Multiplex PCR mit automatisierter Fluoreszenz-Analyse von neun STR (Short Tandem Repeat)-Systemen zur forensischen Spurenuntersuchung
Prof. Dr. med. M. Oehmichen - Prof. Dr. rer. nat. W. Traut, 17.05.2002

Rebolledo-Godoy, Alvaro Patricio
AgNORs während des Wundheilungsprozesses in postmortalen Gewebeproben. Zeitabhängige Kinetik sowie Vergleich mit intravitaler Proliferation
Prof. Dr. med. M. Oehmichen - Prof. Dr. med. H. Merz, 14.10.2002

Schwark, Thorsten
Quantifizierung 4977 bp deletierter humaner mitochondrialer DNS in fünf topografisch verschiedenen Hirnregionen
Prof. Dr. med. M. Oehmichen - Priv.-Doz. Dr. med. O. Schmitt, 21.10.2002

3.15 Institut für Sozialmedizin

Stahmann, Susanne
Das Profil von Rückenschmerzen in der ländlichen Allgemeinarztpraxis
Prof. Dr. med. Dr. phil. H.-H. Raspe - Prof. Dr. med. J. F. Löhr, 27.02.2002

3.16 Institut für Klinische Chemie

Boguschewski, Frank
Elektrodensystem zur kontinuierlichen Online-Messung von Elektrolyten im Blut
Prof. Dr. med. M. Seyfarth - Priv.-Doz. Dr. med. D. Katschinski, 28.11.2002

4.01 Forschungszentrum Borstel

Arnold, Judith, Dipl.-hum.biol.
Analyse des immunstimulatorischen Potenzials rekombinanter *Bacillus Calmette Guèrin- (BCG-)* Stämme im Rahmen der BCG-Immuntherapie des oberflächlichen Harnblasenkarzinoms
Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. med. A. Böhle, 30.05.2002

Behm, Arne

Die differenzielle in vitro Reaktivität peripherer mononukleärer Blutzellen gesunder Spender auf die Infektion mit verschiedenen Mycobacterium avium Stämmen unter dem Einfluss von Interleukin-7 und Interleukin-12

Prof. Dr. med. S. Ehlers - Priv.-Doz. Dr. med. S. Görg, 25.11.2002

La Ferla-Brühl, Katia, Dipl.-Biol.

Role of the transcription factors NF-kB and GATA-2 in the erythropoietin gene repression by proinflammatory cytokines

Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. med. W. Jelkmann, 11.12.2002

Müller, geb. Pfannes, Silke, Lebensmittelchemikerin

Untersuchung zur Induktion von Tumorzytotoxizität in murinen und humanen Monozyten/Makrophagen durch bakterielle Immunmodulatoren

Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. rer. nat. T. Peters, 06.03.2002

Nötzel, Corinna, Dipl.-Biochem.

Charakterisierung der LPS-induzierten Klusterbildung von Proteinen des LPS-Rezeptorkomplexes auf der Oberfläche humaner Monozyten

Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. med. J. Westermann, 11.12.2002

Riemensberger, Josef, Dipl.-Biol.

Analyse der Tumor- und BCG-vermittelten Immunantwort in einem orthotopen Blasentumor-Modell

Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. med. J. Westermann, 06.03.2002

Scheuerer, Barbara

Aktivierung humaner Monozyten durch das CXC-Chemokin Plättchenfaktor 4

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. F. Petersen - Prof. Dr. med. H. Kirchner – Prof. Dr. med. D. Kabelitz, Kiel, 02.12.2002

Stengel, Petra, Dipl.- Biol.

Charakterisierung der *wb** Gen Cluster aus klinischen *Klebsiella* spp. Isolaten

Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. med. W. Jelkmann, 20. 03. 2002

Uhlig, Ulrike, Dipl.-Biochem.

Molecular Mechanisms of Pro-Inflammatory Responses in Overventilated Lungs

Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. med. J. Westermann, 02.07.2002

Zachow, Dirk

Therapeutische Effekte von Pentoxifyllin in einem Mausmodell des ARDS

Prof. Dr. med. P. Zabel - Prof. Dr. med. K. Dalhoff, 29.10.2002

Sonstige

Schulz, Andrea
Ein Humanexperiment über den Einfluss von Deamino-8-d-Arginin-Vasopressin (DDAVP) auf die Wahrnehmung thermischer Reize
Prof. Dr. rer. soc. G. Fehm-Wolfsdorf - Prof. Dr. rer. soc. R. Verleger, 02.12.2002

Diese Aufstellung enthält alle im Jahre 2003 abgeschlossenen Promotionsverfahren der Technisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät und der Medizinischen Fakultät mit folgenden Angaben:
Name der Doktorandin/des Doktoranden - Titel der Dissertationsschrift - Berichterstatter - Datum der mündlichen Prüfung -

Technisch-Naturwissenschaftliche Fakultät

2.02 Institut für Biologie

Behrens, Christina, Dipl.-Biol.
Untersuchung der Interaktion zwischen ribosomaler RNA und Sec61/ SecYEG-Komplexen
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. K.-U. Kalies - Prof. Dr. rer. nat. P. K. Müller, 10.12.2003

Grau, Harald, Dipl.-Biol.
Charakterisierung des post-translationalen Proteintransports im Säuger
Prof. Dr. rer. nat. E. Hartmann - Prof. Dr. rer. nat. P. K. Müller, 28.07.2003

Lipkowski, Milena
Analytik der N-Glycane des humanen Serumtransferrins: methodische und diagnostische Aspekte
Prof. Dr. rer. nat. Th: Peters - Prof. Dr. med. M: Seyfarth; 20.10.2003

2.03 Institut für Chemie

Biet, Thorsten, Dipl.-Chem.
Neue Erkenntnisse über den Mechanismus von Galactosyltransferasen mit der STD-NMR-Spektroskopie
Prof. Dr. rer. nat. T. Peters - Prof. Dr. rer. nat. S. Anemüller, 06.10.2003

Plath, Christian, Dipl.-Chem.

Untersuchungen zur biologischen Erkennung von *Chlamydia* – Antigen/Antikörper-Komplexen mit NMR und Synthese homogener Neoglycoproteine, sowie deren Anwendung in der SPR

Prof. Dr. rer. nat. T. Peters - Prof. Dr. rer. nat. K.-O. Holst, 02.12.2003

2.04 Institut für Medizinische Molekularbiologie

Engebrecht, Tanja, Dipl.-Biol.

Isolierung von Vigilinspleißvarianten der Maus und Analyse ihrer Expression während der Differenzierung der embryonalen Maus – Stammzellen in vitro

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. J. Rohwedel - Priv.-Doz. Dr. rer. nat. S. Anemüller, 08.04. 2003

Hedrich, Katja, **Dipl.-Biol.**

Molekulare Charakterisierung des Parkin-assoziierten Parkinsonismus und der *SGCE*-assoziierten Myoklonus-Dystonie

Prof. Dr. rer. nat. P. K. Müller – Priv.-Doz. Dr. med. C. Klein – Prof. Dr. med. P. Propping, 10.12.2003

Lin, Guoqing

Homo- and heterotypic fibrillin-1 and -2 interactions constitute the basis for the assembly of microfibrils

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. D. Reinhardt - Prof. Dr. rer. nat. E. Hartmann, 15.08.2003

Müller, Jana, Dipl.-Biol.

Kollagen XVII im Vitreoretinalen Interface

Prof. Dr. rer. nat. H. Notbohm - Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel, 08. 07. 2003

Stahl, Ulrike, **Dipl.-Chem.**

Kovalente Quervernetzungen und Fibrillenstruktur von Knochenkollagen

Prof. Dr. rer. nat. P. K. Müller - Priv.-Doz. Dr. med. J. Brinckmann, 21. 10. 2003

2.05 Institut für Medizin- und Wissenschaftsgeschichte

Arbach, Olga

Die Medizinische Ethik im Islam. Ein Beitrag zur gegenwärtigen Diskussion um Reproduktionsmedizin, Organtransplantation und Euthanasie aus islamischer Sicht unter besonderer Berücksichtigung der arabischen Länder Ägypten, Jordanien und Syrien

Prof. Dr. phil. D. von Engelhardt - Prof. Dr. med. M. Oehmichen – Prof. Dr. L. J. Conrad, 19.12.2003

2.06 Institut für Medizintechnik

Heinrichs, Uwe, Dipl.-Ing (FH)
Auslegung des Detektorsystems für einen hochauflösenden Positronen-Emissions-Tomographen mit hoher Sensitivität
Prof. Dr. rer. nat. E. Konecny - Prof. Dr.-Ing. Dr. med. habil. S. J. Pöppl, 22.09. 2003

2.07 Institut für Physik

Gnida, Manuel, **Dipl.-Phys.**
Charakterisierung neuartiger bakterieller Molybdänzentren. Röntgenabsorptionsspektroskopische Untersuchungen zu Struktur und Funktionalität
Prof. Dr. rer. nat. A. X. Trautwein - Prof. Dr. rer. nat. H. Dau, 25.03.2003

2.08 Institut für Informationssysteme

Kempa, Sascha Martin, Dipl.-Inform.
Programmierung von XML-basierten Anwendungen unter Berücksichtigung der Sprachbeschreibung
Prof. Dr. rer. nat. V. Linnemann - Prof. Dr. rer. nat. W. Dosch, 17.07.2003

2.09 Institut für Mathematik

Fernández, Noemí Laín
Polynomial Bases on the Sphere
Prof. Dr. rer. nat. J. Prestin - Prof. Dr. W. Freeden – Prof. Dr. M .Buhmannn, 25.09.2003

Freitag, Sandra, Dipl.-Stat.
Nonparametric Inference for interval-Censored Data
Prof. Dr. rer. nat. L. Mattner – Prof. Dr. rer. nat. L. Dümbgen, 18.12.2003

2.15 Institut für Softwaretechnik und Programmiersprachen

Magnussen, Sönke Johannes, Dipl.-Inform.
Mechanizing the Transformation of Higher-Order Algebraic Specifications for the Development of Software Systems
Prof. Dr. rer. nat. W. Dosch - Prof. Dr. R. Berghammer, Kiel, 20.12.2002

Stümpel, Annette, Dipl.-Inform.
Stream Based Design of Distributed Systems through Refinement
Prof. Dr. rer. nat. W. Dosch - Prof. Dr. rer. nat. D. Hogrefe, 18.07.2003

2.16 Institut für Technische Informatik

Bieker, Bernd, Dipl.-Ing.
Fault-Tolerance for Scalable Applications – Checkpointing Protocols for Parallel Message-Passing Systems
Prof. Dr.-Ing. E. Maehle - Prof. Dr. rer. nat. D. Hogrefe, 29.09.2003

Medizinische Fakultät

3.01 Institut für Anatomie

Andersen, Ole
Zum Dualismus des olfaktorischen Haupt- und Nebensystems bei Säugern. Der Bulbus olfactorius und der Bulbus olfactorius accessorius
Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Kühnel - Prof. Dr. med. St. Remmert, 02. 01. 2003

3.03 Institut für experimentelle und klin. Pharmakologie und Toxikologie

Bartels, Torsten
Regression der ventrikulären und vaskulären Hypertrophie. Gibt es Unterschiede zwischen strukturell verschiedenen ACE-Inhibitoren?
Prof. Dr. med. P. Dominiak - Prof. Dr. med. G. Richardt, 13.08.2003

Bergmann, Nils
Über die Wirkung von Angiotensin II auf die Freisetzung von Noradrenalin am isolierten Herzvorhof des Meerschweinchens unter besonderer Berücksichtigung der präjunctionalen Autoinhibition
Prof. Dr. med. H. Brasch - Prof. Dr. rer. nat. H. Pagel, 04.04.2003

Birnbaum, Marc
Die Bedeutung der Nierenfunktion für die Pharmakokinetik und Wirkung des Azathioprin-Metaboliten 6-Thioguanin nach Nierentransplantation
Prof. Dr. med. H. Iven - Prof. Dr. med. A. Böhle, 06.10.2003

Folkers, Verena
Funktionelle Charakterisierung eines B2-Rezeptorkompartiments im Rattenmyokard
Priv.-Doz. Dr. med. A. Dendorfer - Prof. Dr. med. W. Jelkmann, 08.08.2003

Hecker, Helke

Untersuchungen zur Zytotoxizität von Alkylphenolen aus Ginkgo biloba L. in Zellkultur

Prof. Dr. med. C.-P. Siegers – Prof. Dr. rer. nat. P. K. Müller, 09.05.2003

Hildebrandt, Lara

Der protektive Effekt der Aminosäure Glycin auf die Hepatotoxizität der Valproinsäure

Prof. Dr. med. C.-P. Siegers - Prof. Dr. med. L. Fricke, 16.07.2003

Jungbluth, Britta

I1-Bindungsstellen beeinflussen neben 2-Adrenozeptoren die Noradrenalinfreisetzung bei dezerebrierten und despinalisierten spontan hypertensiven Ratten

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. W. Raasch - Prof. Dr. med. C. Dodt, 28.10.2003

Muhle, Hinrich Joachim

Untersuchungen zum Einfluss verschiedener Imidazolin- und Guanidinderivate auf mitochondriale Imidazolin-Bindungsstellen

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. W. Raasch - Prof. Dr. med. C. Dodt, 23.09.2003

Will, Meike

Interaktionen von Bradykinin und Histamin mit dem sympathischen Nervensystem spontan hypertensiver Ratten

Priv.-Doz. Dr. med. A. Dendorfer – Priv.-Doz. Dr. med. W. W. Peters, 28.04.2003

3.04 Institut für Humangenetik

Hansen, Annika

Prozessierung von Minimalsubstraten durch Ribonuklease P Holoenzyme von Escherichia coli und Bacillus subtilis

Prof. Dr. med. E. Schwinger - Prof. Dr. rer. nat. R. Hartmann, 18.03.2003

Johannsmeyer, Antje

Suche nach Kandidatengenen für neurodegenerative Erkrankungen: Molekulargenetische Charakterisierung zweier Gene mit repetitiven CAG-Sequenzen

Priv.-Doz. Dr. rer. nat. C. Zühlke - Prof. Dr. rer. nat. E. Hartmann, 01.12.2003

Klingenberg-Noftz, Rolf

Gibt es klinische Besonderheiten bei infertilen Männern mit Mutationen im Gen für Cystische Fibrose?

Prof. Dr. med. E. Schwinger - Prof. Dr. med. A. Böhle, 13.08.2003

Schultz, Hendrik
Ermittlung der Aneuploidieraten in Spermien fertiler und infertiler Männer mit Hilfe der Dreifarb-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH)
Prof. Dr. med. E. Schwinger - Prof. Dr. rer. nat. R. Johannisson, 07.08.2003

3.05 Institut für Immunologie und Transfusionsmedizin

Radt geb. Scheffer, Christiane
Die Variabilität der Interferon-γ-Produktion: Nachweisverfahren und Immunparameter als beeinflussende Faktoren
Prof. Dr. rer. nat. L. Rink - Priv.-Doz. Dr. med. H. Haas, 24.02.2003

3.07 Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene

Yan, Jie
GBV-C / HGV RNA Detection in Sera of Patients with HCV Infection and Sequence Analysis of the RT-PCR Products
Prof. Dr. rer. nat. R. Dennin – Prof. Dr. rer. nat. V. Gauss-Müller, 28.10.2003

3.09 Institut für Molekulare Medizin

Stemmann, Nicole
Östrogene Effekte der Industriechemikalien Nonylphenol und p-tert-Oktylphenol und des Pestizids o,p`-DDT in der Östrogenrezeptor-α positiven endometrialen Adenokarzinomzellinie der Ratte (RUCA-I)
Prof. Dr. rer. nat. G. Vollmer - Prof. Dr. med. W. Küpker, 13.02.2003

Tüshaus, Ludger
Einfluss von Östrogenen und Antiöstrogenen auf Invasion und Metastasierung am Beispiel von MMP-2 und MMP-13 im RUCA-I Tumormodell
Prof. Dr. rer. nat. G. Vollmer - Prof. Dr. rer. nat. J. Gerdes, 24.09.2003

3.10 Institut für Neuroendokrinologie

Mikhail, Sherif
Sleep After Training is Essential for Long-term Motor Memory Formation
Prof. Dr. rer. soc. J. Born - Prof. Dr. med. W. Heide, 16.06.2003

Schulte-Hengesbach, Julia
Wirkungen von Caroverin auf die visuell-prozedurale Gedächtnisbildung im Schlaf
Prof. Dr. rer. soc. J. Born - Priv.-Doz. Dr. med. F. Binkofski, 24.11.2003

3.11 Institut für Pathologie

Bert, Florian

Gefährdung der männlichen Fertilität durch Umwelteinflüsse? - Eine Literaturstudie -

Prof. Dr. rer. nat. R. Johannisson - Priv.-Doz. Dr. med. M. Bals-Pratsch, 31.01. 2003

Carstens, Merwe

Messung der durch verschiedene Immuntherapien generierten humoralen Immunantwort gegen Tumorzellen des großzelligen anaplastischen Lymphoms an einem Mausmodell mittels ELISA

Prof. Dr. med. H. Merz – Prof. Dr. med. T. Wagner, 12.12.2003

Dilling, Amrei

Etablierung des Protein-Trunkations-Tests für BRCA1

Prof. Dr. rer. hum. biol. H.-W. Stürzbecher - Prof. Dr. med. R. Felberbaum, 28.08. 2003

Hamdorf, Willem

Mutationsanalyse der kodierenden Sequenz und der regulierenden Region des Rad51-Gens in verschiedenen humanen Tumorentitäten

Prof. Dr. rer. hum. biol. H.-W. Stürzbecher - Priv.-Doz. Dr. rer. nat. J. Rohwedel, 15.05.2003

Kremer, Thomas

Auswirkungen einer Überexpression des Rekombinationsfaktors Rad51 auf Apoptose und Nekrose in Tumorzellen

Prof. Dr. rer. hum. biol. H.-W. Stürzbecher - Priv.-Doz. Dr. med. D. Katschinski, 23.09.2003

Meier, Sonja

Optimierung der immunhistochemischen Diagnostik nach Einbettung verschiedener Gewebe in Methylmethacrylat

Prof. Dr. med. H. Merz - Prof. Dr. med. Dr. h.c. W. Kühnel, 18.11.2003

Otten, Tina

Proliferation, Apoptose, Tumor-assoziierte Makrophagen und etablierte Prognoseindikatoren beim invasiven duktalen Mammakarzinom

Prof. Dr. med. H. Müller – Prof. Dr. med. Dr. med. vet. E. Vollmer, 28.08.2003

Ottesen, Katharina

Immunhistochemische Analyse hochmaligner Non-Hodgkin-Lymphome: Ermittlung von Prognosefaktoren an einem definierten Studienkollektiv

Prof. Dr. med. A. C. Feller – Prof. Dr. med. Dr. med. vet. E. Vollmer, 12.08.2003

3.12 Institut für Physiologie

Boos, Kristina

Wärmeinduzierte Apoptose in den humanen Leukämiezelllinien HL-60 und HL-60AR in Abhängigkeit von der Katalase-Enzymaktivität

Priv.-Doz. Dr. med. D. Katschinski - Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. S. Bulfone-Paus, 12.05.2003

Le, Nguyen Luu

Rolle von Hitze-Schock-Protein 90 bei der Stabilisierung und Aktivierung des Hypoxie-induzierbaren Faktors-1 (HIF-1): HIF-1α als ein neues HSP90-Substrat

Priv.-Doz. Dr. med. D. Katschinski - Prof. Dr. med. H. Merz, 21.01.2003

Reimann, Christian

Der Transkriptionsfaktor GATA-2 als Vermittler für die zytokininduzierte Hemmung der Erythropoietin-Genexpression

Prof. Dr. med. W. Jelkmann - Prof. Dr. rer. nat. S. Anemüller, 24.11.2003

Wirtz, Christopher

Gewebsmonitoring mittels Mikrodialyse während Hypoxie und Reoxygenierung. - Eine tierexperimentelle Studie -

Prof. Dr. rer. nat. H. Pagel - Prof. Dr. med. K.-F. Klotz, 22.09.2003

3.13 Institut für Radiologie

Berg, Scott A.

Bestimmung der Vaskularisation von Lymphknoten mit der Powerdopplersonographie unter Einsatz des Ultraschallkontrastmittels Levovist ®

Prof. Dr. med. H.-D. Weiss - Priv.-Doz. Dr. med. M. Birth, 04.08.2003

Bergmann-Köster, Claudia

Darstellung der renalen Perfusion mit kontrastverstärktem Phaseninversions-Ultraschall

Prof. Dr. med. H.-D. Weiss - Prof. Dr. med. J. Steinhoff, 24.11.2003

Heinert, Martin

Vergleich der Feinnadelaspirationscytologie und Stanzbiopsie bei CT – gesteuerten Punktionen

Prof. Dr. med. H.-D. Weiss - Prof. Dr. med. A. C. Feller, 15.04.2003

Jablonski, Stephan

Okklusionseigenschaften von Vena cava-Filtern: Überprüfung von Druckgradienten und Flussgeschwindigkeiten über teilokkludierten Vena cava-Filtern in Abhängigkeit ihrer Fangraten

Priv.-Doz. Dr. med. H. Lorch - Prof. Dr. med. N. Guldner, 24.10.2003

3.14 Institut für Rechtsmedizin

Tennstedt, Joachim

Vergleichende Untersuchung der postmortalen Stabilität mitochondrialer und genomischer DNA

Prof. Dr. med. M. Oehmichen - Prof. Dr. rer. nat. W. Traut, 21.07.2003

Walter, Till

Altersbestimmungen von Hirnkontusionen und Schädelhirntrauma - histologische Kriterien –

Prof. Dr. med. M. Oehmichen - Prof. Dr. med. E. Reusche, 10.01.2003

3.16 Institut für Klinische Chemie

Dorn, Isabel

Intrazelluläre Bestimmung von Immunglobulinen in Plasmazellen der Lamina propria mittels Durchflusszytometrie

Prof. Dr. med. M. Seyfarth - Priv.-Doz. Dr. rer. nat. U. Seitzer, 05.12.2003

4.01 Forschungszentrum Borstel

Aga Geleta, Eresso, Dipl.-Biol.

Modulation of the spontaneous apoptosis of neutrophil granulocytes by the intracellular parasite L. major and by type-I interferons

Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Priv.-Doz. Dr. univ. (Univ. Budapest) T. Laskay, 27.08.2003

Dunzendorfer, Annette

Antibakterieller Schutz und Granulombildung bei Fucosyltransferase IV- oder VII-defizienten Mäusen im Verlauf der chronischen *Mycobacterium avium*-Infektion

Prof. Dr. med. S. Ehlers - Priv.-Doz. Dr. med. I. Bos, 28.02.2003

Galuschka, Antje, **Dipl.-Biol.**
Struktur-Funktions-Beziehungen des Mycoplasma arthritidis Superantigens
Prof. Dr. rer. nat. E.-Th. Rietschel - Prof. Dr. rer. nat. L. Rink, 24.02.2003

Malzan, Artur, **Dipl.-Biol.**
Die Rolle von CD81 in der LPS-induzierten Zellaktivierung
Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. med. J. Westermann, 03.07.2003

Müller, Mareike, **Dipl.-Biol.**
Definition der biologisch aktiven Endotoxin-Einheit und die Rolle des Lipopolysaccharid-bindenden-Proteins (LBP) für den Endotoxintransport
Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. med. J. Westermann, 31.03.2003

Pelz, Karen
Untersuchungen zum kardiopulmonalen Bypass mit Perfusion der Lungenstrombahn an einem Tiermodell (Göttinger Minischwein): Transkriptionelle Modulation von Surfactant assoziiertem Protein-A und Tumor-Nekrose-Faktor-α
Prof. Dr. med. Dr. med. vet. E. Vollmer - Prof. Dr. med. K. Dalhoff, 01.09.2003

Schwartzkopff, Franziska, **Dipl.-Biol.**
Einfluss von Plättchenfaktor 4 auf die Chemokinrezeptorenexpression humaner Monozyten
Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. rer. nat. P. K. Müller, 13.08.2003

Umland, Oliver, **Dipl.-Biol.**
Inflammatorische und immunregulatorische Aktivität von hämatopoietischen Stammzellen
Prof. Dr. rer. nat. E.-T. Rietschel - Prof. Dr. med. J. Westermann, 03.07.2003

4.03 Laserzentrum

Kracht, Dietmar, Dipl.-Phys.
Diodengepumptes Festkörperlasersystem zur Erzeugung gütegeschalteter Mikrosekunden–Laserpulse im grünen Spektralbereich
Prof. Dr. phil. nat. R. Birngruber – Prof. Dr. rer. nat. G. Huber, 17.12.2003

Lange, Björn, **Dipl.-Phys.**
Holmiumlaser-Temperatursprungexperimente zur Untersuchung der irreversiblen Denaturierung von Chymotrypsin im Mikrosekundenbereich
Prof. Dr. phil. nat. R. Birngruber - Prof. Dr. rer. nat. R. Hibst, 13.02.2003

Lankenau, Eva, **Dipl.-Phys.**
Optische Kohärenztomographie: Dispersive Einflüsse und Anwendungen in der medizinischen Diagnostik
Prof. Dr. phil. nat. R. Birngruber - Priv.-Doz. Dr. med. J. Welzel, 20.05.2003

Radt, Benno, **Dipl.-Phys.**
Inaktivierung von Proteinen und Zellen durch Laserbestrahlung von Mikropartikeln
Prof. Dr. phil. nat. R. Birngruber - Prof. Dr. rer. nat. J. Gerdes, 17.01.2003

Schüle, Georg, **Dipl.-Phys.**
Mechanismen und On-line Dosimetrie bei selektiver RPE Therapie
Prof. Dr. phil. nat. R. Birngruber - Prof. Dr. med. J. Roider, Kiel, 31.01.2003

7. Drittmittelübersicht der Universität zu Lübeck, des Universitätsklinikums SH, Campus Lübeck, und des Forschungszentrums Borstel für die Jahre 2002 und 2003 (in Euro)

	2002 - Gesamt	2003	2003	2003
Drittmittelgeber	**Uni + FZ Borstel**	**TNF**	**MF**	**FZ Borstel**
DFG	8.465.502	813.453	1.737.015	1.416.790
Graduiertenkolleg	260.461	86.462	36.699	167.810
SFB	1.494.965	478.745	330.825	643.400
Bund - BMBF, BMGS, MBWI	3.311.802	1.210.973	2.248.228	641.000
EU	719.444	627.545	418.410	43.000
Land SH	542.997	—	551.779	60.000
DAAD	—	152.589	—	—
Stiftungen	877.974	137.864	1.115.737	682.000
Industrie/Sonstige	3.150.395	818.626	2.198.596	742.000
Verbände	657.677	—	580.246	—
Spenden	11.712	—	40.315	—
Robert-Koch-Institut	—	—	—	56.000
German-Israeli-Foundation	—	—	—	10.000
MLL GmbH	916.473	—	—	—
Summen	20.409.402	4.326.257	9.257.850	4.462.000
Gesamt 2003	18.046.107			