

**Institut für Medizinische
Informatik, Statistik und
Epidemiologie**

Jubiläumsbericht 1994 – 2009

UNIVERSITÄT LEIPZIG
Medizinische Fakultät

imise.

Inhalt

Vorwort	3
---------	---

Einrichtungen

IMISE – Ein Überblick	6
Lehre am IMISE	12
Zentrum für Klinische Studien Leipzig (ZKS Leipzig)	16
Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI)	22
LIFE – Volkskrankheiten auf der Spur	24

Ausgewählte Forschungsprojekte 1994 – 2009

Krankheitsforschung	28
Systembiologie	44
Konzeptionelle Grundlagen	58

Mitarbeiter

Professoren des IMISE	70
Projektgruppen des IMISE	72
Mitarbeiter des IMISE	82
Diplomarbeiten, Promotionen, Habilitationen	90

Publikationen

Liste ausgewählter Publikationen 1994 – 2009	96
--	----



Vorwort

Am 1. März 2009 wurde das Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) 15 Jahre alt. Mit der Veröffentlichung dieses Heftes, in dem die IMISE-Mitarbeiter einen Überblick über wichtige Arbeitsbereiche geben, feiern wir das Jubiläum. Wir freuen uns über die Vielfalt gelungener Beiträge. Unsere Aktivitäten in Forschung und Lehre sind inzwischen so zahlreich, dass wir Ihnen auf den folgenden Seiten nur eine Auswahl vorstellen können.

Das IMISE ist Teil der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Seine Kernkompetenzen liegen in der patientennahen klinischen Verbundforschung, in der Medizinischen Informatik und in der Systembiologie.

Damit konnten wir beim Aufbau moderner Einrichtungen und Forschungsvorhaben Hilfestellung leisten. Unter Federführung des IMISE entstanden das Interdisziplinäre Zentrum für Bioinformatik (IZBI), von der DFG mit 4,5 Millionen Euro gefördert, und das Zentrum für Klinische Studien (ZKS), vom BMBF mit 10 Millionen Euro gefördert. Ein neues Großprojekt, in dem das IMISE Verantwortung übernommen hat, ist LIFE, das im Rahmen der sächsischen Exzellenzinitiative mit 38 Millionen Euro gefördert wird.

In Deutschland zählt das IMISE zu den aktivsten Fachinstituten seiner Art. Jedes Jahr erscheinen über 50 Publikationen unserer Forscher in Peer-Review Zeitschriften. Es ist uns gelungen, eine schlagkräftige Mannschaft aus Medizinern, Mathematikern, Informatikern, Geistes- und Sozialwissenschaftlern, Studienassistenten und Dokumentaren zusam-

menzustellen. Aufgrund ihrer Arbeit fließen jährlich ca. 1,3 Millionen Euro an Drittmitteln an das IMISE. Besonders stolz sind wir darauf, dem akademischen Nachwuchs an unserem Institut eine Perspektive in einem wissenschaftlich spannenden Umfeld zu ermöglichen.

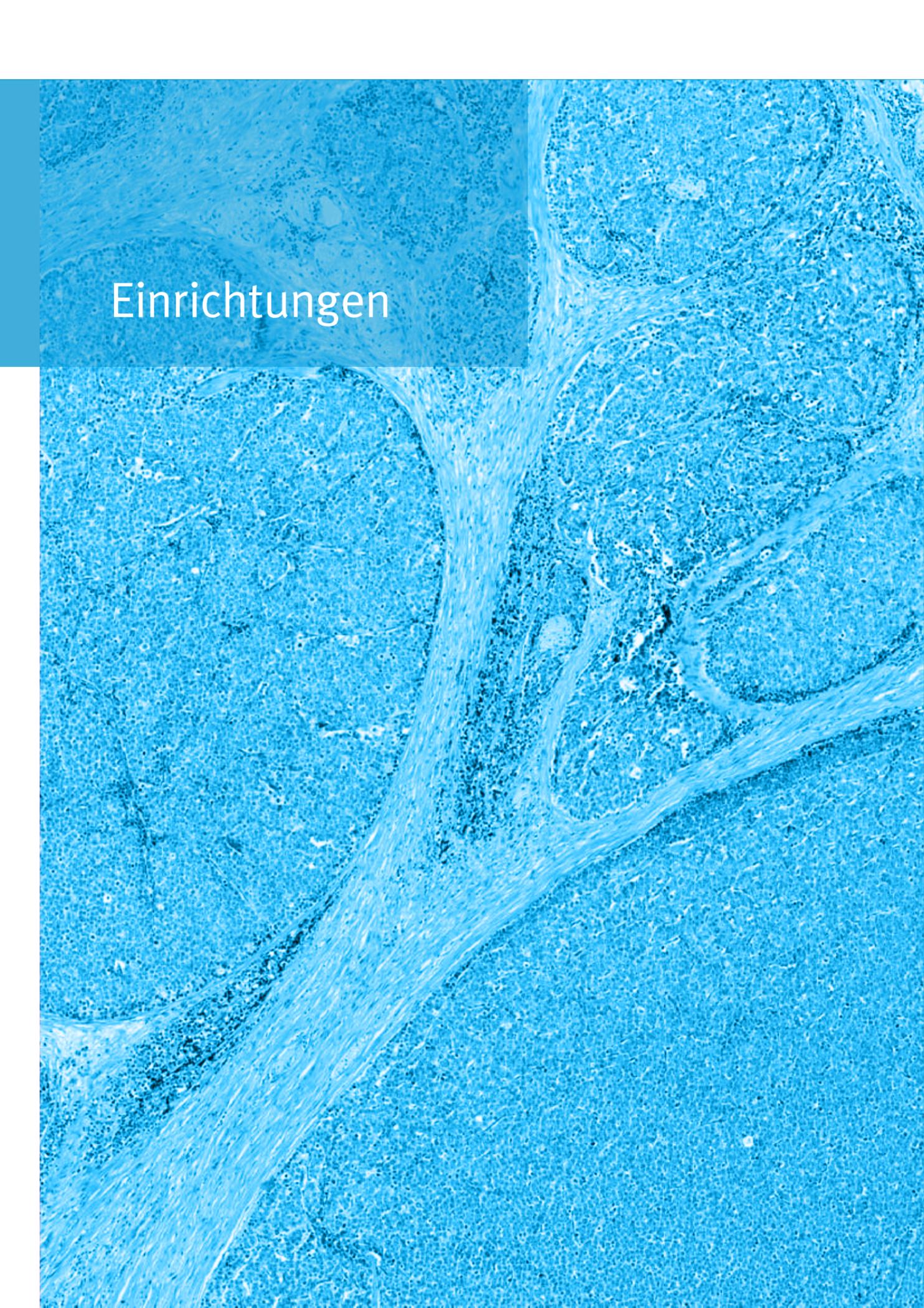
Wir sehen unsere Aufgabe aber auch darin, auf Basis unserer Forschungsergebnisse Dienstleistungen in öffentlichen Einrichtungen zu erbringen. Hervorzuheben ist hierbei unsere Unterstützung des Universitätsklinikums Leipzig AöR bei der Konzeption und Weiterentwicklung seines Krankenhausinformationssystems.

Die Entwicklung des IMISE wäre ohne die enge Kooperation mit dem Universitätsklinikum, der Fakultät für Mathematik und Informatik und unseren Partnern aus den verschiedenen nationalen und internationalen Forschungsverbänden, vor allem aber ohne das hohe Engagement unserer Mitarbeiter nicht möglich gewesen.

Prof. Dr. Markus Löffler
(IMISE Direktor)

Prof. Dr. Alfred Winter
(IMISE stellvertretender Direktor)

Prof. Dr. Korbinian Strimmer



Einrichtungen

Überblick

IMISE – Ein Überblick	6
Lehre am IMISE	12
Zentrum für Klinische Studien Leipzig (ZKS Leipzig)	16
Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI)	22
LIFE – Volkskrankheiten auf der Spur	24



IMISE – Ein Überblick

Professor Dr. med. Dr. h. c. Rudolf Gross (1917 – 2008) in Verewhrung gewidmet von Markus Löffler

Die Anfänge unseres Instituts reichen bis in die 1960er Jahre zurück, als Dr. Helmut Bernt zum Professor mit Lehrauftrag für Medizinalstatistik berufen wurde. Unter seiner Führung richtete die Universität Leipzig 1973 einen Lehrstuhl für Medizin, Statistik und Dokumentation ein, aus dem 1984 das Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation hervorging. Zu den Aufgaben der 19 Mitarbeiter zählten neben der Studentenausbildung vor allem die Anwendung und Weiterentwicklung von biostatistischen Methoden und von Verfahren zur rechnergestützten Dokumentation. Prof. Bernt leitete das Institut bis zu seiner Emeritierung 1991.

Die Jahre nach der politischen Wende und Wiedervereinigung markieren eine Zeit einschneidender Veränderungen. Von 1991 – 1994 übernahm der Biophysiker PD Dr. Dieter Barthel die kommissarische Leitung des Instituts. Es gelang ihm, mit einer motivierten und engagierten Mannschaft im Prozess der Hochschulerneuerung zu bestehen und das Institut sicher bis zur Berufung von Prof. Dr. Markus Löffler zu leiten. Am 1. März 1994 trat Prof. Löffler sein Amt als Direktor des neu benannten Instituts für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMISE) an. Prof. Löffler hatte sich in Köln für das Fach habilitiert. Sein Ziel war es, das IMISE innerhalb kürzester Zeit national und international kompetitionsfähig zu machen. Dazu sollte das Institut in seiner Ausrichtung ein neues und in vielerlei Hinsicht einzigartiges Profil erhalten.

Klinische Studien

Von Beginn an war die Biometrie von klinischen und epidemiologischen Studien ein zentraler Forschungsschwerpunkt am IMISE. Markus Löffler brachte auf diesem Gebiet eine große Expertise aus seiner vorangegangenen Tätigkeit an der Universität Köln mit. Dort leitete er mit der Studienzentrale der Klinik für Innere Medizin des renommierten Onkologen Prof. Volker Diehl eine führende Einrichtung in der Erforschung von bösartigen Lymphom- und Bluterkrankungen. In Leipzig konnte ein Teil dieser Arbeiten vor allem in der

Kooperation mit der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL) fortgeführt werden. Seit fast 15 Jahren ist unser Institut unter der Leitung von Prof. Löffler innerhalb der DSHNHL verantwortlich für die biometrische Konzeption, Dokumentation, Datenhaltung und statistische Auswertung großer multizentrischer klinischer Studien.

Zügig erweitert wurde dieser Forschungsbereich durch eine erfolgreiche Einwerbung von Drittmitteln. Unter der Federführung von Prof. Löffler errang im Jahre 1999 die Medizinische Fakultät den Zuschlag für eine BMBF-Förderung zum Aufbau des Koordinierungszentrums für Klinische Studien Leipzig (KKSL). Im Jahr 2006 gelang es, eine weitere Zuwendung des BMBF für die Ausweitung der Studienaktivitäten unter dem Dach eines Zentrums für Klinische Studien Leipzig (ZKS) einzuwerben. Aktuell arbeiten im Kontext klinischer Studien am IMISE und ZKS rund 80 Mitarbeiter in einem interdisziplinären Team aus Biometrikern, Ärzten, Projektleitern, Studienkoordinatoren, Studienassistenten, Dokumentaren, Monitoren und Informatikern. Zusammen mit ihren klinischen Partnern sind sie in zahlreichen nationalen Forschungskonsortien im Bereich der Krebserkrankungen, Herzkrankheiten, Intensivmedizin u. a. m. aktiv, die vom Forschungsministerium, der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Deutschen Krebshilfe und z. T. auch der Industrie finanziert werden. Die betreuten Studien umfassen häufig mehrere hundert Patienten an vielen Kliniken, was neben biometrischer Expertise eine leistungsfähige telematische Infrastruktur und ein effizientes wissenschaftliches Projektmanagement erfordert. Heute werden IMISE und ZKS innerhalb der medizinischen Verbundforschung als eine der führenden Studienzentralen in Deutschland wahrgenommen.

Medizinische Informatik

Geprägt wurde das wissenschaftliche Profil des IMISE durch eine weitere Berufung. 1996 gelang es, Dr. Alfred Winter für eine Professur für Medizinische Informatik und damit für den Neuaufbau eines weiteren Kernbereichs zu gewinnen. Medizinische Informatik befasst sich mit der systematischen Verarbeitung von Informationen in der Medizin und in der Ge-

LIFE – Leipziger Interdisziplinärer
Forschungskomplex zu molekularen
Ursachen umwelt- und lebensstil-
assoziierter Erkrankungen

Interdisziplinäres
Zentrum für
Bioinformatik

Zentrum für Klinische Studien Leipzig
KKS - Koordinierungszentrum
für Klinische Studien
SMO - Site Management
Organisation

Exzellenzprogramm

»Spin off«-Institut

»Spin off«-Institut

IMISE

Lehre	Konzeptionelle Grundlagen	Krankheitsforschung	Bioinformatik und Systembiologie	Arbeitsgruppen
<ul style="list-style-type: none"> - Humanmedizin - Medizinische Informatik und Bioinformatik - Sportwissenschaften 	<ul style="list-style-type: none"> - Medizinische Informationssysteme (3LGM2) - Ontologie in der Medizin - Statistische Verfahren in der Bioinformatik 	<ul style="list-style-type: none"> - Non-Hodgkin-Lymphome - Erbliche Tumorerkrankungen - Molekulare Studien an Tumoren - Sepsis - Herzinsuffizienz - Methoden der Evidenzsynthese und modellbasierte Studienplanung 	<ul style="list-style-type: none"> - Modellierung von Prozessen der Stammzellorganisation - Modelle der Blutbildung - Systembiologie von Epithelien - Genetische Statistik - Genexpressionsanalyse - Statistische Verfahren in der Bioinformatik 	<ul style="list-style-type: none"> - Institutmanagement - Systemadministration - Infodienste - Studiendatenbanken - Telematik und Datenschutz

sundheitsversorgung. Die Mitarbeiter um Prof. Winter interessieren sich dabei speziell für die Planung, Steuerung und Überwachung komplexer Informationssysteme im Gesundheitswesen. In seiner Projektgruppe werden Methoden und Werkzeuge entwickelt, die eine systematische und effiziente Informationsverarbeitung unterstützen. Exemplarisch dafür steht die erfolgreiche Zusammenarbeit mit dem hiesigen Universitätsklinikum (UKL) bei der Planung und Weiterentwicklung des Klinikinformationssystems. So halfen die am IMISE entwickelten Konzepte, am UKL ein leistungsfähiges Informationssystem für die Patientenbehandlung und den Austausch von Daten einzuführen, mit denen die Leipziger Universitätsmedizin die Qualität und Wirtschaftlichkeit ihrer Krankenversorgung steigern konnte.

In den letzten neun Jahren hat sich am IMISE ein weiterer Forschungszweig in der Medizinischen Informatik ausgebildet. Vorangetrieben von Dr. Barbara Heller wurden an unserem Institut Forschungsarbeiten im Bereich der Medizinischen Ontologien aufgenommen. In kongenialer Zusammenarbeit mit dem theoretischen Informatiker Prof. Heinrich Herre wid-

mete sich Frau Dr. Heller der Konzeption wissenschaftlicher Begriffssysteme und wie diese sich als leistungsfähige Auskunft- und Konsultationsinstrumente in medizinischer Forschung und Versorgung nutzen lassen. Barbara Heller erkrankte 2002 schwer, leitete ihre Projektgruppe aber weiter und erhielt im Jahr 2004 die Habilitation für das Fach Medizinische Informatik. Nach ihrem für uns alle schmerzhaften Tod wurden die Arbeiten in den Medizinischen Ontologien von Prof. Herre weitergeführt, der 2007 als Emeritus an unser Institut wechselte.

Die Rolle von IMISE und ZKS als Studienzentrale interdisziplinär zusammengesetzter und überregional vernetzter Forschungskonsortien bestimmt das Tätigkeitsfeld weiterer Informatik-Arbeitsgruppen. Einen großen Stellenwert nimmt dabei unser Datenbankteam ein. Aktuell werden in unserem IT-Verbund weit über 50 am IMISE und ZKS konzipierte Studiendatenbanken betreut und im Datenmanagement durch speziell entwickelte Softwaretools unterstützt. Neben der Bereitstellung zentraler Verbunddatenbanken treten in medizinischen Forschungsnetzwerken weitere Anforderungen an



den Austausch von Informationen und Daten auf, für die am IMISE die Arbeitsgruppe Telematik und Informationsdienste spezifische Methoden und informationstechnologische Werkzeuge entwickelt. Im Mittelpunkt dieser Arbeiten stehen Aspekte wie die Gewährleistung von Datenschutz und Datensicherheit, die Einführung von einheitlichen Schnittstellen und Qualitätsstandards oder die Implementierung von zentralen Kommunikationsplattformen. Viele der Anwendungen lassen sich nur interdisziplinär bearbeiten.

Systembiologische Modelle und Bioinformatik

Bereits sehr früh erkannten Wissenschaftler unseres Instituts die wachsende Bedeutung bioinformatischer und biostatistischer Modelle in Medizin und Biologie. Projektgruppen am IMISE beschäftigen sich mit mathematischen Modellen zur Erklärung bestimmter Regulations- und Selbstorganisationsprozesse im Organismus. International stark beachtet werden unsere Arbeiten auf dem Gebiet der Stammzellmodellierung, wo mittels Modellbildung das Verhalten von Stammzellen am Computer simuliert und so versucht wird, die Prinzipien der Zell- und Gewebsorganisation zu verstehen und Gesetzmäßigkeiten der biologischen Vorgänge (z. B. Blutbildung oder Gewebewachstum) abzuleiten. Mehrmals gelang es mittels derartiger Modelle, verbesserte Behandlungsverfahren theoretisch vorherzusagen und diese Vorhersagen in klinischen Studien zu verifizieren. Um diese Modelle zu unterstützen, werden bioinformatische Verfahren am IMISE für die Analyse molekulargenetischer Daten sowie in der Genetischen Statistik entwickelt und angewendet.

Wesentlich beflügelt hat die Entwicklung dieses Projektbereichs die DFG-Förderung zur Einrichtung eines Bioinformatikzentrums sowie einer Professur für Bioinformatik an der Universität Leipzig, deren Antragstellung 1999 Prof. Löffler federführend koordinierte. Anfang 2002 nahm schließlich das Interdisziplinäre Zentrum für Bioinformatik (IZBI) mit Markus Löffler als wissenschaftlichem Direktor und PD Dr. Hans Binder als Geschäftsführer seine Arbeit auf. Noch im gleichen Jahr trat Prof. Dr. Peter Stadler die Leitung des neu eingerichteten Lehrstuhls für Bioinformatik an. Begünstigt durch den gemeinsamen Standort in der Härtelstraße besteht zwischen

IMISE und IZBI eine rege Zusammenarbeit. Mit Korbinian Strimmer, seit April 2007 Professor für Medizinische Statistik und Bioinformatik am IMISE, hat sich unser Institut auf diesem Forschungsgebiet weiter verstärkt.

Lehre und Beratungsleistungen

Das IMISE beteiligt sich engagiert in der studentischen Ausbildung. In der Humanmedizin führen wir Lehrveranstaltungen im Querschnittsbereich 1 »Epidemiologie, medizinische Biometrie und medizinische Informatik« durch und bieten zwei Wahlfächer für Medizinstudenten an. Seit 1995 beteiligt sich das IMISE intensiv an der Ausbildung von Studenten der Informatik in den Schwerpunkten Medizininformatik und Bioinformatik, zuerst im Diplomstudiengang und neuerdings in den Bachelor- und Masterstudiengängen. Seit einigen Jahren ist eine Ausbildungsnachfrage aus der Fakultät für Sportwissenschaften hinzugekommen. Hier halten wir Lehrveranstaltungen für Studenten der Sportwissenschaft und des Sportmanagements. Hinzu kommen intensive Beratungen im Bereich der Statistik und Bioinformatik für Doktoranden und Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät.

Was vor 15 Jahren als kleine Einrichtung begann, hat sich zu einem der erfolgreichsten Institute an der Medizinischen Fakultät entwickelt. Aktuell sind unter der Leitung von drei Professoren 40 wissenschaftliche und 20 nicht-wissenschaftliche Mitarbeiter am IMISE tätig, die zu rund 80% über eingeworbene Drittmittel finanziert werden. Gemessen an Publikationsaktivitäten und Drittmiteleinwerbungen zählt unser Institut heute zu den erfolgreichsten vergleichbaren Einrichtungen in Deutschland.

Neben der Unterstützung durch die Medizinische Fakultät und dem Universitätsklinikum Leipzig erscheinen im Rückblick zwei Aspekte als besonders bedeutsam, die zu der erfolgreichen Entwicklung beigetragen haben.

Zum einen war die Forschung am IMISE immer charakterisiert durch hohe Interdisziplinarität über Universitäts-, Instituts- und Abteilungsgrenzen hinweg. Diese Zusammenarbeit mit Forschungsinstitutionen und Versorgungszentren verschiedener Fachrichtungen bereitete den Weg für unser Engage-

ment in zahlreichen klinischen und grundlagenwissenschaftlich orientierten Forschungskonsortien.

Mit Errichtung großer nationaler und internationaler Forschungsverbünde hatte die medizinische Forschung vor einigen Jahren Neuland betreten. Heute ist unumstritten, dass Spitzenforschung ohne arbeitsteilig-vernetzte, interdisziplinäre Strukturen kaum noch möglich ist. Daran orientieren sich mittlerweile auch die Programme öffentlicher Förderer. Paradigmatisch für diesen Trend an unserem Institut steht

Vom IMISE eingeworbene Drittmittel 1995 – 2008 in Mio. Euro



die patientennahe klinische Verbundforschung. Die daraus resultierende starke Involvierung in medizinische und biologische Fragestellungen hat Biometrie, Medizinische Informatik und Bioinformatik am IMISE sowohl inhaltlich als auch methodisch wesentlich geprägt und unsere Fächer an aktuelle lebenswissenschaftliche Entwicklungen herangeführt. So haben wir am IMISE Strukturen etablieren und Kompetenzen aufbauen können, die uns heute zu einem gefragten Partner in der medizinischen Verbundforschung machen. Zum anderen ist es gelungen, viele unserer Mitarbeiter auch trotz immer wieder neu befristeter Arbeitsverträge an unser Institut zu binden. So arbeiten in unseren Reihen hochqualifizierte Wissenschaftler und Fachkräfte, allesamt Spezia-

listen auf ihrem Gebiet, von deren Wissen und Sachverstand unser Institut entscheidend profitiert. Unsere Projekt- und Teamleiter verfügen über jahrelange Erfahrungen in der Konzeption und Durchführung großer Forschungsprojekte, in der Zusammenarbeit mit Verbundpartnern und Förderern. Dies hilft uns immer wieder, bei Antragstellungen um neue Forschungsvorhaben erfolgreich zu sein. Und schließlich ist es den IMISE-Mitarbeitern geglückt, sich die Aufbruchsstimmung und den Geist der Anfangsjahre zu bewahren. Hohes Engagement, die Entwicklung neuer Fähigkeiten und Kompetenzen, die Kultur eines wissenschaftlichen Diskurses, die Übernahme von Verantwortung durch die Mitarbeiter aller Tätigkeitsbereiche und gegenseitiger Respekt lassen am IMISE eine gute Arbeitsatmosphäre und ein produktives Klima entstehen.

Ausblick

Erklärtes Ziel der Universität Leipzig ist es, sich in den kommenden fünf bis zehn Jahren zu einer führenden Forschungsuniversität und international ausgewiesenen Bildungsstätte für den wissenschaftlichen Nachwuchs weiter zu entwickeln. Eine große Rolle in diesem Konzept spielen die fakultätsübergreifenden schwerpunkt- und leistungsorientierten Forschungsbereiche. Am Aufbau von einigen dieser Zentren sind unsere Institute IMISE, ZKS und IZBI beteiligt, bspw. beim Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum am Universitätsklinikum, in einigen der universitären Profildbildenden Forschungsbereiche oder beim von Prof. Löffler wesentlich mit initiierten LIFE-Programm der Sächsischen Landesexzellenzinitiative. Diese Vorhaben eröffnen für die Wissenschaftsregion Leipzig Chancen auf die Errichtung international wettbewerbsfähiger Forschungscluster, die hochqualifizierte Arbeitsplätze mit Wachstumsperspektive, langfristige Entwicklungs- und Beschäftigungsmöglichkeiten für den wissenschaftlichen Nachwuchs sowie eine hohe Attraktivität für internationale Spitzenforscher bieten. Es ist uns ein Anliegen, unsere Universität nach Kräften auf diesem Weg zu unterstützen. Wir sehen den Schwerpunkt unseres Beitrags im weiteren Ausbau der patientennahen klinischen Studienforschung und der medizinischen Systembiologie.



Vor 15 Jahren haben wir am IMISE einen Entwicklungsprozess eingeleitet, der uns zu immer neuen, umfangreicheren Vorhaben getragen und unser Institut mit universitären und externen Forschungseinrichtungen in einer neuen Qualität vernetzt hat. Dabei haben die Anforderungen an unsere Arbeit stetig zugenommen, ein Trend, der sich für die mathematisch-naturwissenschaftlichen Disziplinen in der Medizin generell beobachten lässt. Sich auf diese neuen Herausforderungen einzulassen und ihnen mit innovativen Lösungen zu begegnen ist das, was uns antreibt. Zukünftig wird die Bedeutung von Mathematik und Informatik in medizinischer Forschung und Versorgung weiter steigen. Wir glauben, dass die stärkere Durchdringung der Medizin mit den Gedanken der Modellbildung eine wesentliche wissenschaftliche Weiterent-

wicklung ermöglichen wird. Die Ausbildung von Theorien und prädiktiven quantitativen Konzepten steht der Medizin noch bevor. Insofern sind viele Gedanken aus der Monographie »Prinzipien der Medizin« von Rudolf Gross und Markus Löffler nach wie vor ein verpflichtendes Programm. Angesichts dieser Perspektive sehen wir uns, als Vertreter einer mathematisch orientierten Medizin, am Beginn einer neuen, faszinierenden Entwicklung.

Text: Markus Löffler, Robert Stein

– Gross, Rudolf; Löffler, Markus: Prinzipien der Medizin. Eine Übersicht ihrer Grundlagen und Methoden, Springer-Verlag, Berlin 1998.

Auswahl der Drittmittelprojekte ab 2001

Projekt	Förderer	Laufzeit	Förderbetrag
Datenmanagement, Biometrie und Statistik der Phase III Studie »Immuntherapie bei T-Zell-NHL«	BMBF / DLR	2007 – 2014	285.230 EUR
Klinisches Studienzentrum Leipzig (KSL), Zentrum für Klinische Studien Leipzig (ZKS Leipzig)	BMBF / DLR	2007 – 2011	3.999.992 EUR
Modul Ontologiewerkzeuge im Verbundprojekt MediGRID	BMBF / DLR	2005 – 2009	255.991 EUR
Metadata Repository für die klinische und epidemiologische Forschung in Deutschland (MDR)	BMBF/DLR	2009 – 2010	243.975 EUR
Pneumonia Research Network on Genetic Resistance and Susceptibility for the Evolution of Severe Sepsis (PROGRESS)	BMBF / DLR	2007 – 2010	298.441 EUR
Telematik und rechnerbasiertes Qualitätsmanagement in einem Kommunikationsnetzwerk des KN Maligne Lymphome	BMBF / DLR	2004 – 2008 2003 – 2004	274.622 EUR 913.453 EUR
Zentrum für Studienkoordination, Biometrie und Telematik im Kompetenznetz Sepsis (SEPNET)	BMBF / DLR	2007 – 2010 2005 – 2007	384.363 EUR 292.853 EUR
HaematoSys – Systembiologie der Hämatopoese und hämatopoetischer Neoplasie	BMBF / PTJ	2009 – 2012	1.641.612 EUR
Das Drei-Ebenen-Metamodell (3LGM ³) als Instrument für die strategische Planung und Überwachung von Krankenhausinformationssystemen	DFG	2006 – 2008 2004 – 2006	99.795 EUR 135.391 EUR
Development and validation of a novel quantitative model of the hematopoietic stem cell system	DFG	2004 – 2005 2002 – 2003	51.379 EUR 126.300 EUR
Integrative Modellierung von Strukturen und Prozessen in Krankenhausinformationssystemen	DFG	2000 – 2003	57.214 EUR

Projekt	Förderer	Laufzeit	Förderbetrag
Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI)	DFG	2001 – 2008	4.863.400 EUR
Mathematical modeling of individual clone dynamics for genetically modified stem cells within the hematopoietic system	DFG	2008 – 2009 2006 – 2008	91.600 EUR 151.150 EUR
Einführung eines qualitätssichernden rechnerbasierten Therapieplanungswerkzeuges in die internistische und pädiatrische Hämatologie	Deutsche José Carreras Leukämie-Stiftung	2008 – 2009 2005 – 2008	49.800 EUR 222.800 EUR
Biometrie, Bioinformatik, Datenbanken im Verbundprojekt »Molekulare Mechanismen bei malignen Lymphomen (MMML)«	Deutsche Krebshilfe	2006 – 2009 2003 – 2006	207.000 EUR 251.478 EUR
Biometrie und Datenbank der Studie zum Vergleich einer Immunchemotherapie mit Chemotherapie beim NHL	Deutsche Krebshilfe	2006 – 2011	517.400 EUR
Biometrie und Datenmanagement im German Glioma Network (GGN)	Deutsche Krebshilfe	2007 – 2010 2004 – 2007	178.600 EUR 391.800 EUR
Biometrie und Datenbank im Verbundprojekt Familiärer Darmkrebs	Deutsche Krebshilfe	2008 – 2009 2006 – 2008 2003 – 2006	144.900 EUR 291.800 EUR 281.400 EUR
Dokumentationszentrale im Verbund »Versorgungsoptimierung für Frauen mit erblicher Belastung für Brust- und Eierstockkrebs«	Deutsche Krebshilfe	2006 – 2009	295.200 EUR
»EuroSyStem« – European Consortium for Systematic Stem Cell Biology; WP5 (Data Management, Bioinformatics and Modelling)	EU / Seventh Framework Programme	2008 – 2012	800.000 EUR
Auswirkungen einer digitalen Dokumentenverwaltung auf die kooperative Versorgung von Tumorpatienten	Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau	2001	53.000 DM
Focused workshop on »Stem Cells and Leukaemia – Concepts, Models, Simulations«	Leukemia & Lymphoma Society	2008	30.000 \$
Dynamische Modellierung der Linienspezifikation von Stammzellen in regenerierenden Geweben	Med. Fakultät der Universität Leipzig / formel 1-Programm	2006	15.410 EUR
Referenzmodelle für KIS	Private Universität für Med. Informatik und Technik Hall/Tirol	2003 – 2006	39.000 EUR

imise.

Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie

Prof. Dr. Markus Löffler (Institutsdirektor)
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
Telefon: (0341) 97-16100
Fax: (0341) 97-16109
Mail: markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de
www.imise.uni-leipzig.de



Lehre am IMISE

Die erfolgreiche Behandlung von Patienten setzt hochqualifiziertes medizinisches Personal voraus. Ebenso ist eine innovative Forschung ohne qualifizierte Mitarbeiter nicht denkbar. Deshalb kommt einer guten universitären Ausbildung ein großer Stellenwert zu.

Zu den Lehraufgaben am IMISE gehörte von Beginn an die Ausbildung der Studierenden der Humanmedizin in den Fächern Medizinische Biometrie sowie Epidemiologie und Medizinische Informatik. In den folgenden Jahren sind Lehrverpflichtungen in der Studienrichtung Medizinische Informatik und Bioinformatik aber auch in Bachelor- und Masterstudiengängen der sportwissenschaftlichen Fakultät hinzugekommen. Neben diesen obligatorischen Lehrveranstaltungen gab und gibt es ein umfassendes Angebot zur Betreuung und Unterstützung von Doktoranden und Wissenschaftlern der medizinischen Fakultät und kooperierender Einrichtungen. Eine neue Herausforderung in der Lehre stellt das Weiterbildungsangebot »Master of Science in Clinical Research & Translational Medicine« dar, das unter Mitwirkung des IMISE für das Jahr 2010 geplant wird.

Ausbildung für Studierende der Medizin im QB1

Der demografische Wandel und die rasante Entwicklung von Kommunikationstechnologien haben das Gesundheitswesen nachhaltig verändert. Von Ärztinnen und Ärzten werden zusätzliche Kompetenzen erwartet, denen in der universitären Ausbildung Rechnung getragen werden muss. Die Etablierung des Unterrichtsfaches Querschnittsbereich 1 (QB1) »Epidemiologie, Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik« im Rahmen der Novellierung der Approbationsordnung für Ärzte im Jahr 2002 ist eine Reaktion auf diese veränderten Bedingungen.

Unsere Ausbildung im QB1 hat das Ziel, die Studierenden zu einer kritischen Beurteilung ärztlichen Handelns zu befähigen. Sie sollen sensibilisiert werden, publizierte Daten und Studienergebnisse sachkundig zu hinterfragen. Kenntnisse über die grundlegenden Methoden der Biometrie sind hierfür eine wesentliche Voraussetzung. Darüber hinaus möchten wir den Studierenden ausreichend Wissen zur Verfügung stellen, das

bei der qualitätsgerechten Dokumentation medizinischer Daten und beim Umgang mit modernen Informationstechnologien erforderlich ist.

Mit diesen Zielen verbunden ist unser Anliegen, in einer praxisnahen Ausbildung das Verständnis und die Akzeptanz für Biometrie, Epidemiologie und Informatik zu erhöhen. Viele Studierende der Medizin reagieren zunächst reserviert auf die Lehrinhalte, weil ihnen erst nach und nach bewusst wird, wie wichtig Mathematik und Informatik auch in der Medizin sind.

Alle Lehrveranstaltungen werden durch die Studierenden evaluiert. Die Evaluationsergebnisse der letzten Jahre zeigen, dass wir mit unserer Ausbildung auf dem richtigen Weg sind. Der QB1 wurde bei der Gesamteinschätzung in den letzten Jahren im Mittel mit Note 2 bewertet, wobei wir eine Notenskala von 1 bis 5 zugrunde gelegt haben.

Seit dem Wintersemester 2004 / 2005 belegen Studierende der Humanmedizin im 5. Semester den QB1 im Rahmen einer zweiwöchigen Blockveranstaltung mit 28 Vorlesungs- und 18 Übungsstunden. Pro Studienjahr bilden wir ca. 330 Studierende in 22 Kursgruppen aus. Die Lehrveranstaltungen werden von Wissenschaftlern getragen, die in verschiedene Forschungsprojekte eingebunden sind, wodurch aktuelle Ergebnisse aus der Forschung in die Lehre einfließen können.

In den Bereichen »Medizinische Biometrie« und »Epidemiologie« des QB1 vermitteln wir methodische Grundkenntnisse, die an den Erfordernissen der ärztlichen Praxis orientiert sind. Mit der Auswahl der Methoden und der Art ihrer Vermittlung wollen wir die Relevanz unseres Faches im ärztlichen Alltag, z. B. bei Diagnostik und Therapie, deutlich machen und den Studierenden genügend Möglichkeiten zur Diskussion schaffen.

So üben wir in einer Lehrveranstaltung an einem konkreten Beispiel die Konzeption einer klinischen Studie. In dieser Studie, der »Herzsportstudie«, wird die Herzfrequenzänderung nach 5 Kniebeugen mit der nach 30 Kniebeugen verglichen. Im Anschluss an die Erörterung des Studiendesigns wird die Studie durchgeführt und statistisch ausgewertet, wobei die Studierenden zunächst in die Rolle der Probanden und danach in die Rolle der Wissenschaftler schlüpfen. Die Studierenden

erfahren so die randomisierte Zuteilung am eigenen Leib und diskutieren praxisrelevante Themen wie »Rekrutierung von Patienten für klinische Studien« und »Patientenaufklärung«. In einer weiteren Übung besprechen wir eine aktuelle medizinische Publikation. Wir gehen dabei ausführlich auf die verwendeten biometrischen Verfahren und die Interpretation der Ergebnisse ein. Denn für die Studierenden wird das verstehende Lesen von Primärliteratur spätestens mit dem Schreiben einer Promotion unerlässlich sein.

Im Bereich »Medizinische Informatik« des QB1 liegen die Schwerpunkte auf Informationssystemen im Gesundheitswesen und auf der medizinischen Dokumentation. Die Studierenden lernen, welche typischen Anwendungssysteme ein Krankenhausinformationssystem hat und wie Informationen zwischen den Anwendungssystemen ausgetauscht werden. Auch Arztpraxisinformationssysteme werden vorgestellt. In diesem Zusammenhang ist die Kommunikation zwischen Arztpraxen und Krankenhäusern sowie die elektronische Gesundheitskarte ein Thema. Weiterführend veranschaulichen wir die Dokumentation und die Kodierung von Diagnosen und Prozeduren mit den Klassifikationen ICD10-GM (Internationale Klassifikation der Krankheiten) und OPS (Operationen- und Prozedurenschlüssel) sowie die Abrechnung von Krankenhausleistungen mit DRG (Diagnosis Related Groups). In der zugehörigen Übung lernen die Studierenden das klinische Dokumentations- und Managementsystem des Universitätsklinikums Leipzig AöR (UKL) kennen, erfahren, wie damit Arztbriefe erstellt werden, und dokumentieren Diagnosen und Prozeduren.

Den Studierenden werden vielfältige Unterrichtsmaterialien zur Verfügung gestellt. So wurde das Skriptenheft »Methodensammlung zur Auswertung klinischer und epidemiologischer Daten«, das die Studierenden für die Vor- und Nachbereitung der Lehrveranstaltungen nutzen können, von Wissenschaftlern des IMISE erarbeitet. Zusätzlich sind Unterlagen zu jeder Übung und zur Vorlesung auf der Webseite des IMISE abrufbar.

Wahlfächer für Studierende der Medizin

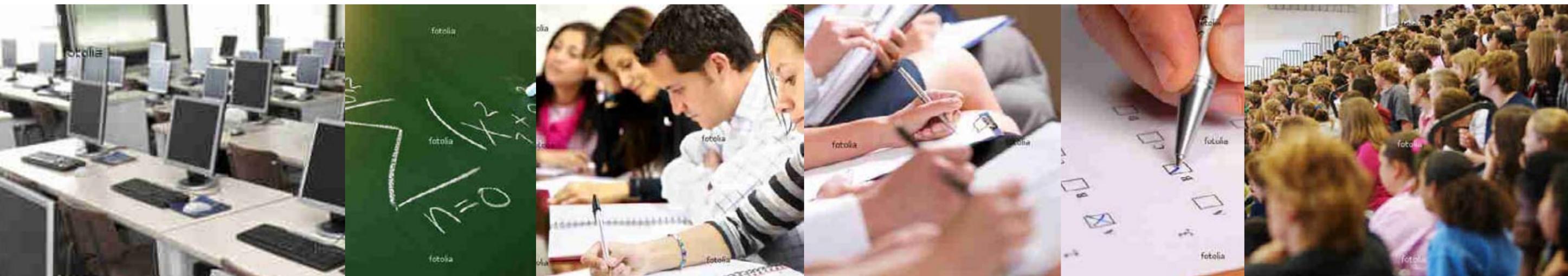
Neben dem QB1 bietet das IMISE für Studierende des 9. Semesters die Wahlfächer »Klinische Studien« und »Medizinische Informatik für Mediziner« an.

Die klinische Studie als ein wesentliches Instrument für den medizinischen Fortschritt gewinnt auch für den praktisch tätigen Arzt zunehmend an Bedeutung. Über aktuelle Ergebnisse wichtiger Studien wird sogar in Tageszeitungen berichtet. Der praktisch tätige Arzt wird immer häufiger mit informierten Patienten konfrontiert. Interessierte Studierende können deshalb das Wahlfach »Klinische Studien« belegen, das detaillierte Kenntnisse der Planung und Durchführung klinischer Studien vermittelt. Wir bewerten am Beispiel mehrerer publizierter Studien die Qualität von Studien und diskutieren die Frage nach der Evidenz für die klinische Entscheidungsfindung. Innerhalb einer Woche finden neben einer Vorlesung praktische Übungen in Kleingruppen, mit Hospitation in einer Studienzentrale, statt.

Das Wahlfach »Medizinische Informatik für Mediziner« richtet sich an Medizinstudenten im klinischen Teil ihrer Ausbildung. In der Vorlesung wird den angehenden Ärzten vermittelt, an welchen Stellen die IT sie im Arbeitsleben unterstützen kann, was eine moderne elektronische Patientenakte ausmacht und wie trotz IT-Einsatzes die Sicherheit der sensiblen Patientendaten garantiert werden kann. Darüber hinaus wird über ethische Gesichtspunkte des IT-Einsatzes im Gesundheitswesen diskutiert.

Ausbildung für Studierende der Informatik

Durch eine Kooperation der Medizinischen Fakultät, speziell des IMISE, mit der Fakultät für Mathematik und Informatik ist es Studierenden seit 1995 möglich, im Diplom-Studiengang Informatik die Studienrichtung Medizinische Informatik zu wählen. Ein Teil des Lehrangebots im Grundstudium übernahm das Institut für Medizinische Physik und Biophysik. Im Laufe der Jahre kamen für das Hauptstudium Angebote des Max-Planck-Instituts für Kognitions- und Neurowissenschaften im Bereich der Bildverarbeitung, des Innovation Center Com-



puter Assisted Surgery (ICCAS) im Bereich der Computerasstiierten Chirurgie und der Stiftungsprofessur für Gesundheitsökonomie hinzu.

Die enge Zusammenarbeit der genannten Einrichtungen mit dem Universitätsklinikum Leipzig AöR (UKL) ermöglicht es zudem, frühzeitig einen Praxisbezug herzustellen. Beispielsweise können die Studierenden ein einsemestriges Praktikum zum taktischen Informationsmanagement absolvieren, in dem sie unter Anleitung eines Dozenten des IMISE ein praxisrelevantes Projekt planen und durchführen, dessen Auftraggeber in der Regel eine Einrichtung des UKL ist. Die Ergebnisse des Projekts werden dem Auftraggeber am Ende des Semesters durch eine mündliche Präsentation und einen schriftlichen Abschlussbericht vorgestellt.

Der Diplomstudiengang Informatik wurde im Wintersemester 2006/2007 durch ein konsekutiv angelegtes Bachelor- und Masterstudium abgelöst. Im Rahmen der Fächerkooperationsvereinbarung zwischen den Fakultäten bietet das IMISE nun für den Bachelorstudiengang zwei und für den Masterstudiengang sieben Module an. Inhalte sind u. a.:

- Architektur und Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen
- Medizinische Dokumentation
- Modellierung biologischer und molekularer Systeme
- Informationsmanagement in der klinischen Forschung
- Biometrie, Klinische Studien und Evidenz in der Biometrie
- Grundlagen des Maschinellen Lernens und der Statistik
- Ontologie und medizinische Informationssysteme

Darüber hinaus betreuen die Wissenschaftler der verschiedenen Arbeitsgruppen Abschlussarbeiten. Bei der Vergabe der Themen wird darauf geachtet, dass sich die Arbeiten in die aktuelle Projekt- oder Forschungsarbeit der betreuenden

Arbeitsgruppe eingliedern. Dies hat nicht nur Vorteile für die Arbeitsgruppe, sondern soll auch zur Motivation der Studierenden beitragen.

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Aussichten auf einen Arbeitsplatz nach erfolgreichem Abschluss des Informatikstudiums sehr gut sind. Die meisten Absolventen fanden problemlos in Beratungsfirmen, Softwarehäusern, großen Konzernen, Krankenhäusern oder in anderen Forschungsinstituten eine interessante Tätigkeit, sowohl im Bereich der Medizinischen Informatik als auch in der Bioinformatik. Dabei zeigt sich immer wieder, dass der von uns verfolgte problemorientierte Ansatz Qualifikationen vermittelt, die auch in anderen Branchen intensiv nachgefragt werden.

Ausbildung für Studierende der Sportwissenschaft

Mit der sportwissenschaftlichen Fakultät wurde im Sommersemester 2007 eine Fächerkooperationsvereinbarung abgeschlossen. Studierende in den Bachelorstudiengängen Sportwissenschaft und Sportmanagement und ab dem Sommersemester 2009 auch im Masterstudiengang Sportwissenschaft werden im Fach Statistik von Mitarbeitern des IMISE unterrichtet.

Die Studierenden sollen befähigt werden, mithilfe des Statistikprogramms PASW einfache statistische Auswertungen selbst durchzuführen und publizierte statistische Erhebungen richtig zu interpretieren. Im Masterstudiengang wird das bereits vermittelte Methodenspektrum erweitert und forschungsorientiert vertieft. Für diese Absolventen ergeben sich auf den Gebieten von Sport und Bewegung zusätzliche Berufsfelder mit wissenschaftlich anspruchsvollen Tätigkeiten.

Statistische Beratung

Für Doktoranden und Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät und ihrer kooperierenden Einrichtungen bietet das IMISE einen statistischen Beratungsservice an. Dort erhalten die Ratsuchenden Unterstützung bei der Konzeption von Projekten sowie bei der statistischen Bearbeitung klinischer und biologischer Daten. Seit dem Wintersemester 2007 / 08 ist das Beratungsangebot über eine Fächerkoope-

rationsvereinbarung auch für die veterinärmedizinische Fakultät geregelt. In einer Erstberatung wird nach Vorstellung des Vorhabens in einer Gruppe mit mehreren Biometrikern das weitere Vorgehen diskutiert. Im Anschluss wird ein Biometriker als Ansprechpartner benannt, mit dem individuell Termine für spätere Beratungsgespräche vereinbart werden können.

Dieses Angebot wird rege in Anspruch genommen. So werden ca. 160 Termine für Erstberatungen pro Jahr vergeben, von denen viele zu umfangreichen individuellen Beratungen geführt haben bis hin zu gemeinsamen Projekten und Publikationen.

Schulung zur Nutzung des Statistikprogramms PASW

Um zusätzlich konkrete Hilfe bei der Auswertung empirischer Daten zu geben, haben wir ein Repetitorium mit Übungen am PC konzipiert, das die nötigen Fertigkeiten mit dem Statistikprogramm PASW vermittelt. Begleitend dazu kann ein eigens erstelltes Skriptenheft genutzt werden.

Das Repetitorium besteht aus fünf Modulen, die nach Bedarf und Auswertungsstand besucht werden können. Mit insgesamt 14 Unterrichtsstunden pro Kurs wird der Kurs dreimal im Semester angeboten. In unserem PC-Pool stehen 24 PCs zur Verfügung, die Studierende und Wissenschaftler auch außerhalb von Lehrveranstaltungen nutzen können.

Master of Science in Clinical Research

Für das Frühjahr 2010 plant die Medizinische Fakultät die Einführung eines 24-monatigen postgradualen, berufsbegleitenden Weiterbildungsstudiengangs »Master of Science in Clinical Research & Translational Medicine«, der vom IMISE koordiniert wird.

Durch den Studiengang würden Mediziner und Naturwissenschaftler eine systematische Ausbildung im Bereich der klinischen Forschung erhalten. Dabei möchten wir den Fokus auf die translationale Medizin legen und so eine Verbindung zwischen biowissenschaftlichen Grundlagen, z. B. den Wirkmechanismen von Therapeutika und Diagnostika, zur präklinischen Untersuchung bis hin zur klinischen Erprobung von Arzneimitteln im Rahmen von klinischen Studien herstellen.

Im Studiengang sind 22 Module aus den Bereichen Biowissenschaften, Biometrie / Statistik, Management, Medizin, Ökonomie und aus Spezialgebieten vorgesehen. Er soll auf die Zielgruppe abgestimmte Lehrmethoden wie Gruppen- und Teamarbeiten sowie E- und Blended-Learning nutzen.

Wir möchten den Absolventen durch die anwendungsorientierte Ausrichtung eine exzellente akademische Zusatzqualifikation ermöglichen. Durch das breite Spektrum an Veranstaltungen könnten sie ihr Wissen je nach Vorbildung auf den aktuellen Stand bringen oder es gezielt fachübergreifend erweitern. Dadurch ergeben sich neue Berufschancen sowohl in der Industrie als auch im öffentlichen Gesundheitswesen.

Text: Bettina Hentschel, Ulrike Müller, Jens Dietrich, Volkmar Abel

Bettina Hentschel (Lehrbeauftragte)
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie

Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig

Telefon: (0341) 97-16117

Fax: (0341) 97-16679

Mail: bettina.hentschel@imise.uni-leipzig.de

<http://www.imise.uni-leipzig.de/Lehre/>

Weiterbildungsstudiengang Master of Science
in Clinical Research & Translational Medicine

Dr. Jens Dietrich (Academic Director)

Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig

Telefon: (0341) 97-16283

Fax: (0341) 97-16109

Mail: jens.dietrich@imise.uni-leipzig.de

<http://www.zks-msc.uni-leipzig.de>



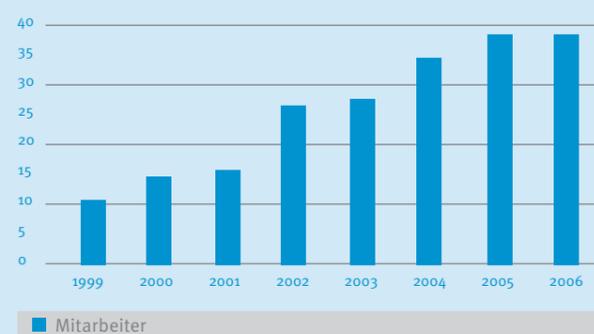
Zentrum für Klinische Studien Leipzig (ZKS Leipzig)

Gründung und Entwicklung des KKSL

Nachdem Prof. Markus Löffler 1994 die Leitung des IMISE übernommen hatte, baute er den Bereich Klinische Studien zu einem der Schwerpunkte des IMISE aus und richtete am Institut eine Abteilung für klinische Studien ein. Dieses Engagement konnte vier Jahre später dank einer Ausschreibung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung zur Gründung von »Koordinierungszentren für Klinische Studien (KKS)« an Medizinischen Fakultäten weiter intensiviert werden. 1998 wurde der Antrag beim BMBF eingereicht, mit dem sich die Medizinische Fakultät Leipzig neben ca. 25 weiteren Bewerbern um die finanzielle Förderung eines KKS bewarb. Leipzig wurde als eines von neun Standorten ausgewählt und erhielt vom BMBF eine zwei mal drei Jahre währende Anschubfinanzierung zur Gründung des KKS Leipzig.

Aufgabe des Leipziger KKS war es, die Kompetenz im Bereich klinischer Studien in Leipzig weiter zu entwickeln und effiziente Infrastrukturen zu etablieren, um klinische patientennahe Forschung auf hohem wissenschaftlichem Niveau und nach anerkannten Qualitätskriterien zu gewährleisten. In diesem Sinne war und ist es unsere Aufgabe, Mediziner, Studiengruppen sowie industrielle Partner in der Planung, Vorbereitung, Durchführung und Auswertung von klinischen Studien zu unterstützen. Im Oktober 1999 begannen unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Markus Löffler und der Geschäftsführung von Dr. Oana Brosteanu elf Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter ihre Arbeit. Im selben Jahr verabredete das

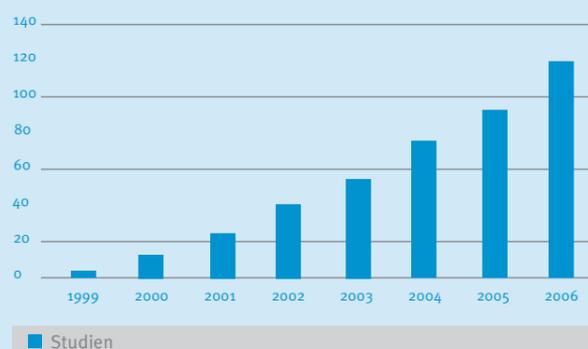
Zahl der KKSL-Mitarbeiter 1999 – 2006



KKSL zusammen mit den anderen Koordinierungszentren und unter der Ägide des BMBF eine enge Kooperation unter dem Dach des KKS-Netzwerks, dem inzwischen bundesweit 14 aktiv kooperierende Studienzentren angehören.

Bereits in den ersten drei Jahren gelang es, die Zahl der von uns betreuten Studien kontinuierlich auf 41 zu erhöhen, 2006 konnte dies mit 120 Studien noch einmal verdreifacht werden. Ähnlich positiv entwickelte sich die Zahl der Mitarbeiter von 11 auf 39 sechs Jahre nach Gründung des KKSL.

Zahl der vom KKSL betreuten Studien 1999 – 2006

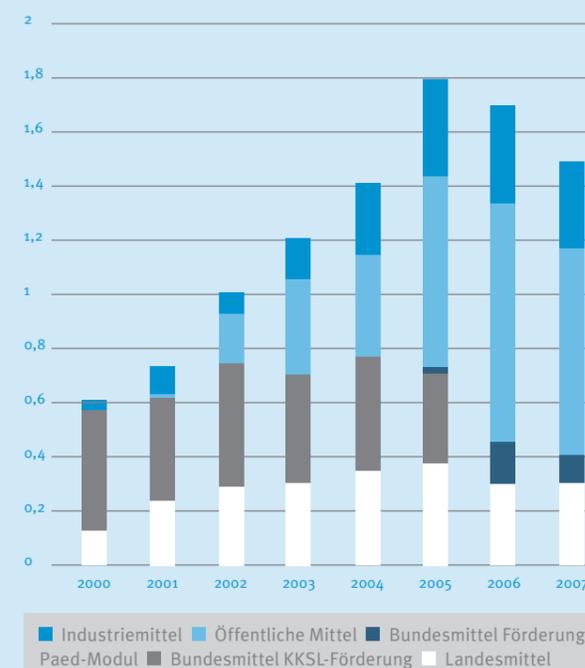


Wichtige Voraussetzung für diese Entwicklung war das erfolgreiche Einwerben von Drittmitteln, unter anderem zum Aufbau der Studienzentren verschiedener medizinischer Kompetenznetze und größerer Studienprojekte.

Im Februar 2001 konnten wir zusammen mit dem IMISE und in Kooperation mit der Universität Jena eine Ausschreibung des BMBF zur Gründung eines Kompetenznetzes Sepsis (SepNet) für uns entscheiden. Zusammen mit dem IMISE stellen wir die erforderliche Expertise zur Planung, Koordination und biometrischen Auswertung von klinischen und epidemiologischen Studien im SepNet bereit. Zudem werden durch das IMISE und das KKSL die gesamte telematische Infrastruktur zur Erfassung und Verarbeitung klinischer Studiendaten entwickelt und bereitgestellt. Dies umfasst insbesondere die Möglichkeit dezentraler Dateneingaben und die Durchführung eines zentralen Datenmanagements mittels Spezialsoftware für klinische Studien.

Ziel des Kompetenznetzes ist es, die in Deutschland bislang fehlenden Voraussetzungen für eine bessere klinische und experimentelle Erforschung der Sepsis und damit der Entwicklung effizienter Behandlungsansätze zu schaffen.

Vom KKSL eingeworbene Drittmittel 2000 – 2007 in Mio. Euro



Ein Jahr später war die Bewerbung um eine BMBF-Förderung für die Gründung eines Pädiatrischen Moduls im Rahmen eines deutschlandweiten Pädiatrischen Netzwerks (PAEDNet) erfolgreich. Dieses Netzwerk soll dazu beitragen, die Arzneimitteltherapie im Kindes- und Jugendalter zu optimieren und sicherer zu machen. Am Universitätsklinikum Leipzig wurde eines von bundesweit sechs pädiatrischen Modulen eingerichtet, deren zentrale Aufgabe der Aufbau einer nationalen Infrastruktur für multizentrische Studien in der Pädiatrie ist. Das Leipziger Modul unter Leitung von Prof. Wieland Kiess ist in das KKSL eingebunden, das die optimale Planung, Durchführung und Auswertung der Studien verantwortet.

Ein weiterer Meilenstein für das KKSL war die Förderung des Kompetenznetzwerks Herzinsuffizienz (KNHI), an dessen Aufbau wir wesentlich beteiligt sind. Seit Juni 2003 besteht dieses vom BMBF geförderte interdisziplinäre Kooperationsvorhaben zwischen Wissenschaft und klinischer sowie ambulanter Versorgung. Innerhalb des Projektes übernehmen wir die Telematik und Informationsdienste. Aufgabenschwerpunkt ist der Aufbau des Zentrums für Studienkoordination, Studienmanagement und Biometrie (ZSSB) für das gesamte Netz. Dies ermöglicht dem Kompetenznetz die Durchführung von groß angelegten und international wettbewerbsfähigen wissenschaftlichen Studien.

Ein zweiter Schwerpunkt ist die Ausarbeitung, Umsetzung und fortlaufende Evaluation tragfähiger Konzepte für Datenschutz und sicheren Datentransfer. Das KKSL wird bei der Wahrnehmung dieser Aufgaben durch das IMISE unterstützt. Eine für das KKSL wichtige internationale Kooperation besteht innerhalb der EuroNet Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group (EuroNet-PHL), ein 2005 gegründeter Verbund europäischer Studiengruppen. Deren gemeinsames Ziel ist es, internationale Standards in der Behandlung des Hodgkin Lymphoms zu setzen. Das KKS Leipzig hat innerhalb des EuroNet-PHL Verbunds die Verantwortung für die biometrische Betreuung, das Management schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SAEs), das Meldewesen, den Aufbau, die Validierung und den Betrieb einer gemeinsamen Studiendatenbank sowie für das Datenmanagement und das klinische Monitoring.

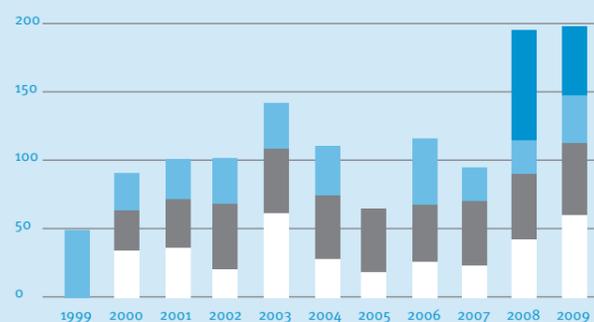
Fort- und Weiterbildung am KKSL

Neben der unmittelbaren Arbeit an klinischen Studien durch Biometriker, Projektmanager und Monitore legte das KKSL von Beginn an besonderes Augenmerk auf die Fort- und Weiterbildung des ärztlichen und nicht-ärztlichen Personals im Bereich der klinischen Forschung. Unser Ziel ist die Einhaltung und Etablierung der hohen ethischen, wissenschaftlichen und rechtlichen Standards bei der Durchführung klinischer Studien. Noch im Gründungsmonat des KKSL konnten wir wissenschaftlich tätigen Ärzten einen Kurs für Studienleiter zur »Konzeption und Durchführung klinischer Studien« anbieten.



Nur wenige Monate später, im Jahr 2000, veranstaltete das KKS seinen ersten Kurs zur Ausbildung von Studienassistenten (StA), der zugleich einer der ersten seiner Art in Deutschland war. Das Kurrikulum der Fortbildung wurde federführend vom KKS Leipzig konzeptualisiert und anschließend innerhalb des KKS-Netzwerks deutschlandweit umgesetzt und zertifiziert. In dem dreiwöchigen Kurs und einem zweiwöchigen Praktikum erhalten die angehenden StAs ihr spezifisches Wissen über die Regulatorien klinischer Forschung – ein Wissen, das inzwischen von vielen Sponsoren vorausgesetzt wird. Die Kurse werden halbjährlich angeboten und sind regelmäßig ausgebucht. Bislang haben mehr als 400 Teilnehmer die StA-Kurse besucht. Aufgrund der großen Nachfrage arbeiten wir derzeit daran, unseren Absolventen auch nach Abschluss des Seminars Weiterbildungsmöglichkeiten zu schaffen, die regelmäßig über aktuelle Änderungen und Entwicklungen auf dem Gebiet der klinischen Studien informieren. Drei Jahre nach dem ersten StA-Kurs konnten wir unser Angebot mit einem Seminar für Studien durchführende Ärzte erweitern. Dieser 16-stündige Präfarztkurs vermittelt die Grundlagen und die Praxis klinischer Prüfungen und richtet sich an Ärzte, die als Prüfarzte bei klinischen Studien der Phase II bis IV tätig werden. Die Teilnehmer erhalten eine fundierte Basis der ethischen und regulatorischen Rahmenbedingungen sowie praxisrelevante Informationen zur professionellen Studi-

Teilnehmerzahl an unseren Weiterbildungsveranstaltungen 1999–2009



STA ■ Absolvententreffen, SL ■ Studienleiterkurs, StA ■ Kurs für Studienassistenten, PA ■ Präfarztkurs

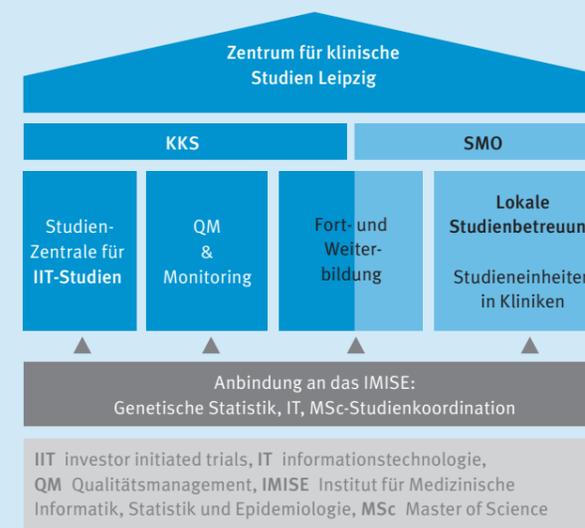
endurchführung. Diese Fortbildung ist inzwischen eine von Ethikkommissionen geforderte Voraussetzung für Ärzte, um klinische Studien durchführen zu können. Eine weitere Möglichkeit der Weiterbildung für junge Ärzte, Biowissenschaftler oder klinische Pharmakologen der Universität und des Universitätsklinikums Leipzig AöR ist die zweijährige Rotation von Wissenschaftlern an das KKS Leipzig. Für zwei Jahre erhalten sie die Möglichkeit, 50% ihrer Tätigkeit im Bereich klinischer Studienforschung zu absolvieren. Dabei sollen im Rahmen von projektbezogenen Tätigkeiten Kenntnisse im Bereich der Studienplanung, Durchführung und Auswertung erworben werden.

Die Gründung von ZKS und SMO

Nach der positiven Entwicklung des KKS, der erfolgreichen Zwischenbegutachtung im Jahr 2002 und zwei bestandenen System-Audits gelang es 2007, diese Entwicklung fortzuschreiben und im Rahmen des Programms »Gesundheitsforschung« des BMBF den Zuschlag für eine Strukturfördermaßnahme zum Aufbau eines »Zentrum für Klinische Studien« (ZKS) zu erhalten. Wir sind damit eines von deutschlandweit sechs Zentren, die seit 2007 für zunächst vier Jahre gefördert werden. Aufgabe ist es, die bereits bestehenden Strukturen zur Durchführung klinischer Studien zu vertiefen und auszubauen. Im Zuge der BMBF-Förderung wurde das KKS nun durch eine Site Management Organisation (SMO) erweitert, die unter der Geschäftsführung von Dirk Leopold nach intensiver Vorbereitung im Juni 2007 ihre Arbeit aufnahm.

Mit der Gründung der SMO war es möglich, das breite Aufgabenspektrum arbeitsteilig von KKS und SMO abzudecken. Während das KKS weiterhin schwerpunktmäßig IITs betreut und dort Unterstützung bei Konzeption, Studienmanagement und Auswertung der Daten anbietet, übernimmt die SMO die aktive Unterstützung v. a. industriegesponserter Studien vor Ort in den Kliniken. Sie stellt den beteiligten Kliniken studienbezogen personelle Ressourcen zur Verfügung, um so administrative Prozesse sowie die Abläufe bei der Studierendurchführung zu optimieren und effizienter zu gestalten. Zu diesem Zwecke wechselten die bislang am KKS tätigen Studienassistenten zur SMO, die Ende 2007 zwölf Mitarbeiter

zählte. Nur zwei Jahre später fällt auch hier eine erste Bilanz positiv aus: An 166 Studien war die SMO bislang beteiligt, 33 dieser Studien sind abgeschlossen. Die inzwischen 23 Mitarbeiter bearbeiten monatlich bis zu 50 Studienanfragen (Feasibilities).



Innerhalb kurzer Zeit konnte sich die SMO zu einem wichtigen Partner für die Betreuung kommerzieller und nicht-kommerzieller Studien etablieren.

Zusammen mit dem KKS bildet die SMO die zentralen Organisationseinheiten des Zentrums für Klinische Studien Leipzig (ZKS Leipzig). Gegründet wurde das Zentrum 2007 unter dem Namen Klinisches Studienzentrum Leipzig (KSL), 2009 wurde es in Zentrum für Klinische Studien Leipzig umbenannt. Das ZKS Leipzig ist organisatorisch und technisch an das IMISE angebunden.

Ziel des ZKS ist es, die klinische Studienforschung für die Universität Leipzig zu koordinieren und die Aktivitäten und Kompetenzen in diesem Bereich zu bündeln. Zu diesem Zwecke haben sich Einrichtungen der Medizinischen Fakultät, des Universitätsklinikums Leipzig AöR sowie assoziierte Einrichtungen wie außeruniversitäre Forschungseinrichtungen sowie akade-

mische Lehrkrankenhäuser in Leipzig, Zwickau und Chemnitz zu einem kooperativen Verband zusammengeschlossen. Die wissenschaftliche Leitung des ZKS Leipzig übernimmt Prof. Markus Löffler als geschäftsführender Direktor, ein Vorstand sowie eine Mitgliederversammlung. Letztere bindet die Vertreter der Studien durchführenden Einrichtungen in die Aktivitäten des Zentrums ein, wodurch die Vernetzung und Kooperation zwischen den Einrichtungen am Standort gefördert wird.

Das Leistungsspektrum des ZKS Leipzig

Aufgrund der Arbeitsteilung zwischen den zentralen Organisationseinheiten KKS und SMO können wir unseren Kooperationspartnern eine weitreichende Unterstützung bei allen Aspekten klinischer Studien anbieten. Diese kann vom ersten Konzept, über Studienassistenz vor Ort bis hin zur abschließenden Publikation reichen. Unsere Mitarbeit in einzelnen Teilbereichen ist ebenso möglich wie die komplette Studienbetreuung.

Studien in der Vorbereitungsphase werden vom KKS bei der evidenzbasierten Studienplanung und der Erstellung des Studiendesigns unterstützt. Im Vorfeld werden regulatorische Aspekte geprüft, finanzielle Fragen geklärt, Studiendokumente erstellt sowie Prüfer-Treffen und die Logistik der Prüfpräparate organisiert.

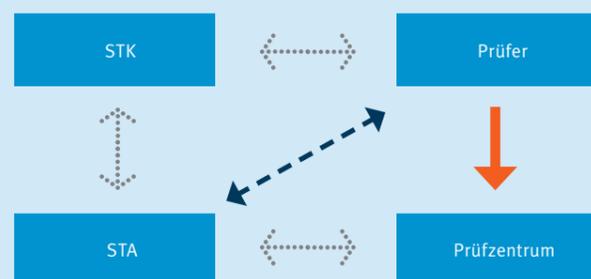
In der Phase der Studiendurchführung sind unsere Projektmanager verantwortlich für die Kommunikation mit Förderern, Sponsoren, Behörden und Ethikkommissionen. Sie überwachen u. a. den Daten- und Materialfluss und pflegen den Trial Master File. Das klinische Monitoring vor Ort kann von uns koordiniert oder von eigenen KKS-Monitoren übernommen werden.

Die komplexen Aufgaben des Datenmanagements werden durch eine IT-Projektgruppe unterstützt, die die Datenbanken erstellt, einen zentralen Randomisationsdienst einrichtet und automatische Plausibilitäts-, Konsistenz- und Vollständigkeitsüberprüfungen implementiert. Damit können Datenerfassung, Querymanagement und Mahnwesen zeitnah und in gleichbleibend hoher Qualität erfolgen. Zudem können studienspezifische SAE-Datenbanken erstellt sowie schwerwie-



gende unerwünschte Ereignisse (SAE) dokumentiert und deren Kodierung und Meldung gemanagt werden. Am Ende einer Studie werden nach abschließender Konsistenz- und Plausibilitätsprüfung die erhobenen Daten für die statistische Analyse vorbereitet, ausgewertet und in einem statistischen Bericht zusammengefasst. Unsere Mitarbeit nach Abschluss einer Studie umfasst zudem die Erstellung von Vorträgen und Publikationen sowie die Abschlussberichte für die Bundesoberbehörde und die Ethikkommission.

Die wissenschaftsorientierte Ausrichtung des KKS wird ergänzt durch die SMO. Deren zentrale Aufgabe ist es, Studien durchführende Kliniken vor Ort beim Studienmanagement durch die Bereitstellung von Ressourcen zu unterstützen. Dies geschieht durch den Aufbau von lokalen Studieneinheiten, wie es etwa erfolgreich in der Klinik für Dermatologie, Venereologie und Allergologie oder der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde am Universitätsklinikum Leipzig erfolgte.



Einrichtungen ohne eine solche Studieneinheit werden projektbezogen unterstützt und die Abläufe durch Personal der SMO optimiert.

Das Studien betreuende Personal der SMO setzt sich zusammen aus qualifizierten Studienkoordinatoren (Stk) und Studienassistenten (StA, Study Nurses), die das Prüfzentrum aktiv unterstützen und dem Prüfarzt alle administrativen und nicht-ärztlichen Tätigkeiten abnehmen. So übernehmen die Studienkoordinatoren beispielsweise die Bearbeitung von Feasibilities, die Kommunikation mit Behörden und Kommissionen, das Management aller anfallenden Verträge sowie die kontinuierliche Budgetüberwachung.

Speziell geschulte Studienassistenten sind in den Kliniken vor Ort verantwortlich für technisch-administrative und auch klinische Aufgaben. Sie halten den Patientenkontakt, dokumentieren die Studiendaten, bereiten Visiten vor, führen den Prüfarztordner und übernehmen die Verwaltung von Prüfmedikamenten oder Prüfprodukten.

Die optimale Durchführung klinischer Studien setzt die Teilnahme einer ausreichend großen Zahl von Patienten voraus. Wir konnten in Umfragen bei Informationsveranstaltungen feststellen, dass das Interesse an einer Studien-Teilnahme durchaus groß ist. Was jedoch fehlt, sind Informationsangebote und niedergelassene Ärzte, die die aktuellen Studien in der Region kennen. Unsere Aufgabe ist es, diese Angebote zu schaffen und das Rekrutierungspotenzial in der Region Leipzig, Chemnitz und Zwickau verstärkt zu nutzen. Außerhalb der Kliniken sollen Praxisnetzwerke den kontinuierlichen Kontakt zu niedergelassenen Ärzten und deren Patienten ermöglichen. Zudem erhalten studieninteressierte Patienten die Möglichkeit, sich per Internetportal und regelmäßig erscheinenden Patienten-Newsletter über aktuelle Studien in der Region zu informieren.

Sowohl SMO als auch KKS zählen Qualitätsmanagement und die Fort- und Weiterbildung zu ihren zentralen Aufgaben. So verfügt das ZKS Leipzig über ein etabliertes Qualitätsmanagement-System, das kontinuierlich weiterentwickelt wird. Alle von uns durchgeführten Teilprozesse einer klinischen Prüfung werden durch ein umfangreiches System von Standard Operating Procedures (SOP) beschrieben. Das Arbeiten nach SOP wird intern kontrolliert und die SOPs werden regelmäßig aktualisiert. Das qualitätskonforme Arbeiten wird durch die kontinuierliche Weiterbildung aller Mitarbeiter gewährleistet. Alle von uns betreuten Studien unterliegen den hohen internationalen Qualitätsstandards der Good Clinical Practice (ICH-GCP) sowie geltenden nationalen und internationalen Gesetzen. Unser geschultes Personal sorgt für die konsequente Einhaltung dieser Standards und gewährleistet so hohe Patientensicherheit und wissenschaftliche Qualität. Wir sind zudem an nationalen und internationalen Fachgrup-

pen beteiligt, in denen wir die Harmonisierung von Qualitätsstandards in nicht-kommerziellen klinischen Prüfungen unterstützen.

Um diesen Ansprüchen gerecht zu werden, ist eine gute Ausbildung der beteiligten Ärzte, des Betreuungspersonals sowie der Studienkoordinatoren und -manager Voraussetzung. Aus diesem Grund ist die Fort- und Weiterbildung von Ärzten und Assistenzpersonal ebenso wie die unserer Mitarbeiter eine unserer wichtigsten Aufgaben. Aufbauend auf die am KKS seit 1999 etablierten Kurse bietet das ZKS regelmäßig eine Reihe von Trainingsmaßnahmen an, in denen bereits mehr als 1200 Teilnehmerinnen und Teilnehmer Kenntnisse der Methodik klinischer Studien, der anzuwendenden gesetzlichen Bestimmungen und der GCP-ICH-Leitlinie vermittelt werden konnten.

Text: Anne-Katrin Hartinger,
Oana Brosteanu, Dirk Leopold



Zentrum für Klinische Studien Leipzig
Prof. Dr. Markus Löffler (Geschäftsführender Direktor ZKS)
Dr. Oana Brosteanu (Geschäftsführerin KKS)
Dirk Leopold (Geschäftsführer SMO)
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
Telefon: +49 341 97 16250
Fax: +49 341 97 16189
Mail: info@zks.uni-leipzig.de
www.zks.uni-leipzig.de



Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI)

Eine Gruppe engagierter Leipziger Wissenschaftler bewarb sich unter Federführung von Prof. Löffler im Jahr 1999/2000 erfolgreich um die DFG-Förderung für die Einrichtung eines Bioinformatikzentrums sowie einer Professur für Bioinformatik an der Universität Leipzig.

Damit erhielt Leipzig als einzige Universität aus den neuen Bundesländern unter insgesamt fünf geförderten Einrichtungen den Zuschlag zur Schaffung eines DFG-geförderten Bioinformatikzentrums. Im Januar 2002 startete das Interdisziplinäre Zentrum für Bioinformatik (IZBI). Prof. Stadler übernahm im September 2002 die Leitung des Lehrstuhls für Bioinformatik, der eng mit dem IZBI kooperiert.

Das Ziel der Gründung eines Bioinformatikzentrums bestand darin, Forschung und Lehre auf dem Gebiet der Bioinformatik an der Universität Leipzig zu etablieren. Das IZBI wird von drei Fakultäten der Universität (Mathematik und Informatik, Medizin, Biowissenschaften) und den Leipziger Max-Planck-Instituten für Mathematik in den Naturwissenschaften und für Evolutionäre Anthropologie getragen. Geleitet wird das IZBI durch einen Vorstand, dem seit Gründung Prof. Dr. Markus Löffler als wissenschaftlicher Direktor vorsteht.

In der Aufbauphase bis Ende 2003 wurde die Arbeitsfähigkeit des IZBI als wissenschaftliches Institut hergestellt und das wissenschaftliche Arbeitsprogramm initiiert. Die wissenschaftlichen Schwerpunkte konzentrieren sich einerseits auf das Gebiet der Systembiologie von Gewebsorganisation, verbunden mit dem Aufbau von Kompetenzen in der Analyse von Microarrays. Andererseits werden Forschungen im Bereich der genetischen Evolution verfolgt.

Die Aufbauarbeit des Zentrums wurde 2003 durch ein internationales Gutachtergremium der DFG und 2007 in einer Endbegutachtung der DFG positiv evaluiert. Seit Gründung erschienen über 120 wissenschaftliche Publikationen in Journals mit Peer-Review System. In den vergangenen Jahren konnten wir erhebliche Drittmittel in Höhe von über 2 Millionen Euro einwerben. Über zehn Diplomanden und vier Doktoranden haben ihre Arbeiten am IZBI erfolgreich abgeschlossen. Das IZBI ist eine nachgefragte Adresse der Graduierten- und Postgraduiertenausbildung.

Das Zentrum gestaltet das Zukunftskonzept der Universität Leipzig aktiv mit. Es ist im Profilbildenden Forschungsbereich 3 (PbF3) »Molekulare und zelluläre Kommunikation: Biotechnologie, Bioinformatik und Biomedizin in Therapie und Diagnostik«, sowie PbF2 »Mathematik in den Naturwissenschaften« und PbF6 »Veränderte Umwelt und Krankheit« beteiligt.

Wir kooperieren mit einer Vielzahl von Partnern innerhalb und außerhalb der Universität. Hervorzuheben ist die enge Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Bioinformatik und dem IMISE mit erheblichen Synergien am gemeinsamen Standort in der Härtelstraße.

Das IZBI konzentriert sich auf folgende Forschungsgebiete:

Modellierung von biologischen Prozessen, regenerative Gewebe:

- Die Modellierung von Lebensprozessen unter systembiologischen Gesichtspunkten ist eine wichtige Strategie, um deren Funktionsweise zu studieren, Experimente zu planen und biotechnologische Prozesse zu steuern. Eine Anwendung ist die regenerative Medizin, z. B. bei der Konditionierung von Bioreaktoren zur Gewebszüchtung. Modelliert werden Mechanismen und Prozesse der Genregulation sowie die intrazelluläre Signalverarbeitung, Zelldifferenzierung und die Selbstorganisation von Geweben.

Computational Microscopy:

- Die hochauflösende in-vitro Mikroskopie (Ultraschall-, Infrarot-, in-vivo Elektronenmikroskopie, Fluoreszenzmikroskopie mit speziellen Labeling und Färbetechniken) erlaubt Untersuchungen mit zellulärer und molekularer Auflösung. Damit wird es möglich, zu einer Gewebeprobe verschiedene Bildmodalitäten mit komplementärem Informationsgehalt zu gewinnen. Die vergleichende Analyse der Daten stellt große Anforderungen an die Bildverarbeitung und an weitere informatische Methoden zum Vergleich mit Befunden der molekularen Diagnostik (siehe nächster Punkt).

Molekulare Medizin:

- Die Analyse von hochdimensionalen Genom-, Proteom- und Genexpressions- (d. h. Transkriptom-) Daten hat sich in den letzten Jahren als wichtigster Ansatz zur molekularen Charakterisierung und Abgrenzung von Krankheitsidentitäten entwickelt. Die in der Regel von mehreren Partnern im Rahmen von großen Forschungsverbänden erhobenen Daten bedürfen des Managements und der konzertierten Auswertung, für die das IZBI geeignete technologische Plattformen (Datenbanken mit integrierten Analyseprogrammen und -algorithmen) entwickelt und zur Verfügung stellt. Die hochdimensionale Struktur der Daten erfordert die Anwendung qualifizierter statistischer Data-Mining-Verfahren, die das biologische Problem, z. B. bei der genomischen Regulation, adäquat abbilden.

Interactomics und nicht-kodierende RNA:

- Bei der Regulation der Zelle greift eine Vielzahl von Prozessen netzartig ineinander, wobei Wechselwirkungen zwischen molekularen Komponenten (Proteine, RNA, DNA usw.) eine entscheidende Rolle spielen. Neben den (Protein)-kodierenden Genen ist ein erheblicher Teil des Genoms höherer Organismen so genannter nicht-kodierender RNA (ncRNA) zuzuordnen. Die wahrscheinliche und teilweise bereits nachgewiesene Funktion bei Krankheitsprozessen macht besondere Anstrengungen zur Aufdeckung der Rolle von ncRNA notwendig, wobei insbesondere Microarray- und Sequenzieretechnologien weiterentwickelt und eingesetzt werden. Der Schwerpunkt zielt u. a. auf die Entwicklung von adäquaten Analysemethoden für Mikroarrays und Sequenzieretechniken der neuesten Generation.

Text: Hans Binder



Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik (IZBI)

PD Dr. Hans Binder (Geschäftsführer)

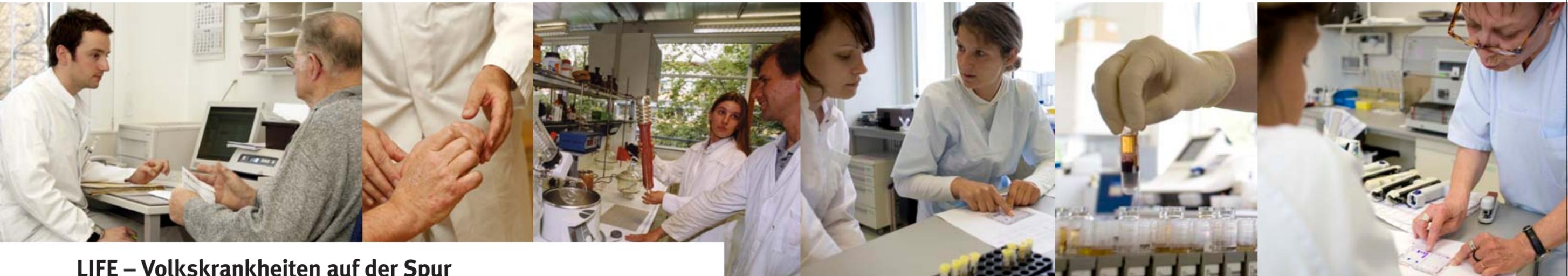
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig

Telefon: +49 341 97-16670

Fax: +49 341 97-16679

Mail: kontakt@izbi.uni-leipzig.de

www.izbi.uni-leipzig.de



LIFE – Volkskrankheiten auf der Spur

Exzellenzwettbewerb, Forschungsprogramm und Volkskrankheiten

Nach einem langwierigen Auswahlverfahren hat im August 2008 das Forschungsprogramm LIFE im Sächsischen Landesexzellenzwettbewerb der Universitäten den Sprung an die Spitze geschafft.

Der »Leipziger Interdisziplinäre Forschungskomplex zu molekularen Ursachen umwelt- und lebensstilassoziierter Erkrankungen« wird als eines von fünf Universitätsprojekten in Sachsen ab 2009 über fünf Jahre von Mitteln des Freistaats und des Europäischen Fonds für regionale Entwicklung profitieren. Mit diesem Programm sollen aussichtsreiche Forschungscluster gestärkt und Spitzenforschung gefördert werden. Das Leipziger Forschungsprogramm LIFE steht mit 38 Millionen Euro an der Spitze dieser Förderung.

Prof. Markus Löffler leitet zusammen mit Prof. Joachim Thiery (Direktor des Instituts für Laboratoriumsmedizin, Klinische Chemie und Molekulare Diagnostik, ILM) den LIFE-Verbund. Dieser involviert international ausgewiesene Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus sechs Fakultäten, dem Universitätsklinikum Leipzig und außeruniversitären Forschungseinrichtungen aus Leipzig wie dem Max-Planck-Institut und dem Leipziger Umweltforschungszentrum.

Im Mittelpunkt des LIFE Programms stehen die Volkskrankheiten Atherosklerose mit Herzinfarkt und Schlaganfall, Fettstoffwechselstörungen und Diabetes mellitus, Demenz und Depression, Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse, Kopf-Hals-Tumore und Allergien. Sie sind für über 60 Prozent aller Todesfälle und Erkrankungen in unserer Bevölkerung verantwortlich.

Ausgangspunkt des Forschungsansatzes von LIFE ist die hohe Variabilität der Entstehung und des Verlaufes dieser Erkrankungen, die durch ein kompliziertes Zusammenspiel von Umwelt, Lebensstil und genetischen Faktoren bedingt werden. In LIFE wird somit die bisher wenig verstandene Variabilität dieser auch gesundheitsökonomisch wichtigen Krankheiten in der Bevölkerung und in krankheitsbezogenen Gruppen erforscht.

Gene, Umwelt und Lebensstil

Die auf den ersten Blick so unterschiedlichen Erkrankungen eint, dass sie meist Ursachen im Lebensstil und in Umweltfaktoren haben und in einer nicht geringen Prozentzahl gerade beim älteren Menschen gemeinsam auftreten können.

Der umfangreiche molekulardiagnostische Untersuchungsansatz in LIFE ermöglicht es, völlig neue Informationen zu den unterschiedlichen Krankheitsbildern zu gewinnen und zentrale Fragen zu klären: Warum reagiert der Mensch beispielsweise so unterschiedlich auf bekannte Herzinfarkttrisiken wie Rauchen, fettes Essen und Bewegungsarmut? Wie erkennt man das individuelle Risiko eines Menschen für diese Volkskrankheiten und wie leitet man hiervon neue diagnostische und therapeutische Wege ab? Und welche Rolle spielen Gene, Umwelt und Lebensstil für die individuelle Krankheitsausprägung.

Mit Winston Churchill gibt es ein bekanntes Beispiel, wie man fettleibig, mit »no sports«, Zigarrenrauchen und Whisky 91 Jahre alt werden kann. Auf der anderen Seite gibt es das tragische Beispiel eines spanischen Regionalligaspielers, der ohne erkennbares Risiko mit 39 Jahren auf dem Fußballplatz an einem Herzinfarkt starb.

Kohorten, Daten und Zielmoleküle

Bei diesen komplexen Erkrankungen ist eine Einzeluntersuchung völlig unzureichend, um den komplizierten Zusammenhängen von Genen, Lebensstil und Umwelt auf die Spur zu kommen. Dies ist heute nur möglich, wenn bei größeren Bevölkerungsgruppen Krankheitsmerkmale mit genom- und metabolomweiten Methoden untersucht und Langzeitbeobachtungen vorgenommen werden. Deshalb sollen mit LIFE rund 10.000 erwachsene Probanden und 5.000 Kinder umfassend untersucht werden. Parallel werden Krankheitsgruppen der LIFE-Krankheiten mit insgesamt 17.000 Patienten aufgebaut.

Vergleichende Untersuchungen dieser abertausenden Daten geben am Ende Hinweise auf Zielmoleküle, die für eine Erkrankung ausschlaggebend sind. Für LIFE steht die Funktionsaufklärung im Mittelpunkt: Warum schützt welches Molekül bei

spielsweise vor Herzinfarkt? Indem man sich gezielt diesem Zielmolekül widmet, lässt sich diese Erkenntnis diagnostisch oder therapeutisch nutzen. Schon heute ist es in ersten klinischen Studien möglich, mit speziellen Genhemmstoffen (siRNA) beispielsweise die Cholesterinproduktion zu reduzieren und somit über viele Wochen den Cholesterinspiegel drastisch zu senken. Dies wird sich in LIFE auch auf andere Erkrankungen wie die Atherosklerose, Depression, Demenz, Adipositas, Bauchspeicheldrüsenentzündung und Allergien anwenden lassen. Hierzu muss nur der jeweilige molekulare Schlüssel gefunden werden.

Arbeitsplätze, Nachwuchs und Nachhaltigkeit

Die Kombination von Kohortenstudien, Analytik, Funktionsaufklärung und wirtschaftlicher Verwertung in einem zielorientierten Programm ist in dieser Form national und international einmalig. Zudem gehören hochqualifizierte Arbeitsplätze mit Wachstumsperspektive, die Entwicklung und Bindung des wissenschaftlichen Nachwuchses und nicht zuletzt eine hohe Attraktivität für internationale Spitzenforscher zu den nachhaltigen Ergebnissen, die mit dem LIFE-Projekt erreicht werden sollen.

Die in LIFE aufgebauten Strukturen, Biobanken und Leistungsbereiche sollen mittelfristig institutionalisiert werden. Dies soll in Form eines speziellen Instituts für Medizinische Systembiologie und Molekulare Medizin an der Universität Leipzig erfolgen, beispielsweise als Leibniz-Institut. Nachgedacht wird aber auch über neue Strukturen, die die Fakultäten und die Universität noch fester einbeziehen, um keine neuen Hürden in der Kommunikation aufzubauen.

Die Atherosklerose und der Herzinfarkt, die Demenz, der Diabetes mellitus und die anderen LIFE-Krankheiten werden durch das in LIFE erarbeitete Wissen eines Tages wesentlich früher erkennbar und vielleicht auch heilbar. Jeder Erfolg des LIFE-Forschungsprogramms wird auch ein Schritt sein in Richtung einer erfolgreichen Bundesexzellenzinitiative.

Text: Pressestelle Universität Leipzig



UNIVERSITÄT LEIPZIG

Leipziger Interdisziplinärer Forschungskomplex zu molekularen Ursachen umwelt- und lebensstilassoziierter Erkrankungen (LIFE)

Prof. Dr. Markus Löffler

Prof. Dr. Joachim Thiery (Koordinatoren)

Dr. André Domin (Geschäftsführer)

Mail: markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de

www.life.uni-leipzig.de



Ausgewählte
Forschungsprojekte
1994 – 2009

Überblick

Krankheitsforschung 28

Systembiologie 44

Konzeptionelle Grundlagen 58

Forschungsbereich »Krankheitsforschung«

Modelle in der Therapie des Hodgkin Lymphoms

Text: Dr. Dirk Hasenclever
 Institut für Medizinische Informatik,
 Statistik und Epidemiologie
 Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
 Telefon: (0341) 97-16121 | Fax: (0341) 97-16109
 Mail: dirk.hasenclever@imise.uni-leipzig.de
<http://www.imise.uni-leipzig.de/Institut/Forschung/Biometrie.jsp>

Was ist ein Hodgkin Lymphom?

Das Hodgkin Lymphom ist ein bösartiger Tumor des Lymphsystems. Die Erkrankung macht sich durch schmerzlose Schwellungen von Lymphknoten bemerkbar. Begleitend können Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsabnahme (B-Symptomatik) auftreten. Meist beginnt die Krankheit oberhalb des Zwerchfells, am Hals oder unter dem Brustbein. Sie kann sich durch das gesamte Lymphsystem ausbreiten und schließlich auch extralymphatische Organe (Lunge, Leber, Knochenmark) befallen.

Die Diagnose erfolgt durch Lymphknotenbiopsie. Im Gewebeschnitt ist das Hodgkin Lymphom durch das Vorkommen einer besonderen Zellart (Sternberg-Reed-Zellen) gekennzeichnet, wodurch es sich von den sogenannten Non-Hodgkin Lymphomen abgrenzt. Die Krankheit wurde nach dem englischen Arzt Thomas Hodgkin benannt, der sie 1832 zum ersten Mal beschrieb.

Die Häufigkeit der jährlichen Neuerkrankungen des Morbus Hodgkin beträgt zwei bis vier Erkrankungen pro 100.000 Personen, d. h. 2000 – 3000 Neuerkrankungen in Deutschland. Das Hodgkin Lymphom kann in jedem Alter auftreten. Der Altersgipfel liegt bei jungen Erwachsenen zwischen 25 und 35 Jahren.

Therapie und Forschung zum fortgeschrittenen Hodgkin Lymphom

Etwa ein Drittel der Hodgkin Lymphom Patienten wird in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Unbehandelt führt die Krankheit innerhalb von ein bis zwei Jahren zum Tode. Gegen Ende der Achtzigerjahre bestand die Standardtherapie aus acht Monaten Kombinationschemotherapie 4 x (COPP-ABVD) und gegebenenfalls Nachbestrahlung. Nur etwa zwei Drittel der Patienten erreichten eine anhaltende komplette Remission (Schwellungen und Krankheitssymptome verschwunden). Bei 12% der Patienten wuchs das Lymphom sogar unter Chemotherapie weiter (Progression); diese Patienten starben in der Regel innerhalb weniger Monate. Therapieergebnisse hatten international zwanzig Jahre lang stagniert.

Erwachsene Hodgkinpatienten werden in Deutschland seit Ende der Siebzigerjahre hauptsächlich in Studien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (GHSg) behandelt, die von Prof. Volker Diehl (Köln) ins Leben gerufen wurde. Zurzeit beginnt die sechste von aufeinander aufbauenden Studien-generationen mit Teilstudien für alle Krankheitsstadien. Seit den Anfängen wurde die Therapie des Hodgkin Lymphoms in allen Stadien deutlich verbessert. Die GHSg ist heute die international führende Studiengruppe zum Hodgkin Lymphom.

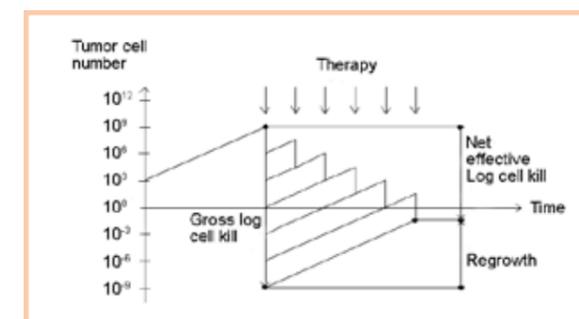


Abb. 1: Modell zum Tumorwachstum und zur Wirkung von Chemotherapie

Unsere Arbeitsgruppe war von Beginn an an der Erforschung des Hodgkin Lymphoms beteiligt, damals mit Markus Löffler und Dirk Hasenclever, die als Biometriker der GHSg an der Studienplanung mitgewirkt haben. Mittels biometrischer Modellrechnungen konnten wir maßgeblich zur Konzeption einer neuen Therapie beitragen und deren Erfolg quantitativ weitgehend korrekt vorhersagen. Die neue Therapie bedeutete einen Durchbruch in der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Stadien. Die Ergebnisse zeigen zudem eindrucksvoll, dass einfache biometrische Modelle eine wesentliche Rolle in der Planung klinischer Studien spielen können.

Modellierung von Tumorwachstum und Chemotherapie

Modellierung beginnt immer mit radikaler Vereinfachung: Minimal benötigt man ein Modell des Zusammenspiels von Tumorwachstum und Wirkung der Chemotherapie (Vgl. Abb. 1). Zum Zeitpunkt der Diagnose hat ein Patient eine gewisse Zahl von

Tumorzellen. Unbehandelt wächst diese mit der Zeit, im einfachsten Fall exponentiell. In dieses Wachstum hinein wird zu bestimmten Zeiten die Chemotherapie appliziert. Jede Gabe von Chemotherapie eliminiert (dosisabhängig) einen festen Anteil der jeweils vorhandenen Tumorzellen. Zwischen den Therapiegaben wachsen die Tumorzellen mit charakteristischer Wachstumsgeschwindigkeit nach. Die Bilanz am Ende der Therapie entscheidet über das Schicksal des Patienten: Wurde die Tumorzellenzahl im Verlauf der Therapie unter eine kritische Schwelle gedrückt, erreicht der Patient eine anhaltende komplette Remission. Falls nicht, so wachsen die verbleibenden Tumorzellen nach. Zu dem Zeitpunkt, an dem die Tumorzellenzahl klinisch sichtbar wird, erleidet der Patient einen Rückfall. Falls in den Pausen zwischen den einzelnen Gaben der Chemotherapie mehr Zellen nachwachsen als durch eine Gabe eliminiert werden können, wird beim Patienten eine Progression unter Therapie beobachtet.

In diese Therapiebilanzgleichung gehen offenbar nur zwei Größen ein: die Wachstumsgeschwindigkeit des Lymphoms und die Chemosensitivität, d. h. der Anteil der Tumorzellen, der durch eine Gabe Chemotherapie eliminiert wird. Hinsichtlich dieser Parameter unterscheiden sich auch die Patienten innerhalb einer Studienpopulation. Diese Heterogenität der Patienten muss man zusätzlich berücksichtigen, will man das Modell auf klinische Daten anwenden. Leider kann man die Parameter Wachstumsgeschwindigkeit und Chemosensitivität nicht individuell messen, weshalb man diesbezügliche Unterschiede summarisch durch statistische Annahmen über ihre Verteilung berücksichtigt.

Mit diesen Annahmen kann man ein statistisches Modell für die Verteilung der Zeit ohne Krankheitsrückfall ab Diagnose (»Freedom from Progression«) in einem Studienkollektiv formulieren und an konkrete Studiendaten anpassen (Hasenclever 1996). Abbildung 2 zeigt, dass die historischen Studiendaten mit der COPP-ABVD Therapie durch das Modell exzellent beschrieben werden. Die Kurve zeigt den Anteil von Patienten ohne Rückfall der Erkrankung in Abhängigkeit von der Zeit. Das Plateau der Kurve entspricht der langfristigen Remissionsrate.

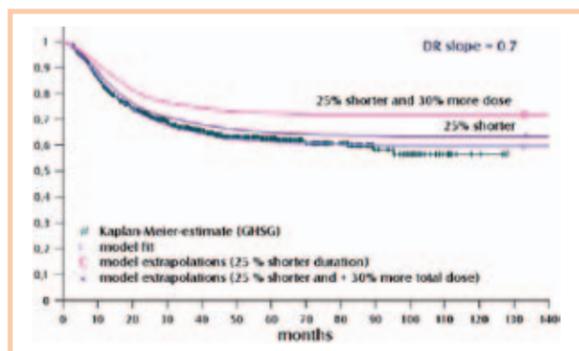


Abb. 2: Modellanpassung an Daten der GHSg und Vorhersage des Effekts von Verkürzung der Therapiepausen (4 Wochen → 3 Wochen pro Zyklus) und Dosissteigerung um 30%. (Vorhersage der HD9 Studie), (Hasenclever et al 1996)

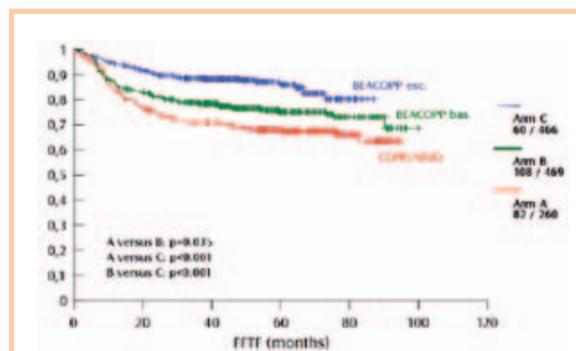


Abb. 3: Durchbruch in der Therapie des fortgeschrittenen Hodgkin Lymphoms; Ergebnisse der BEACOPP Studie (Diehl et al 2003) bestätigen Modellvorhersage.

Modellgeführtes Design einer erfolgreichen Therapie: BEACOPP

Zwei grundsätzliche Möglichkeiten zur Therapieintensivierung wurden damals diskutiert: Verkürzung der Therapiepausen und Steigerung der Gesamtdosis. Unser Modell erlaubte eine Abwägung zwischen diesen Optionen (Abbildung 2): Zeitliche Raffung der Therapie hat laut Modell nur einen kleinen Effekt. Eine zusätzliche 30%ige Steigerung der Gesamtdosis jedoch könnte eine relevante (~12%) Erhöhung der langfristigen Remissionsrate erreichen. Diese Arbeitshypothese wurde Grundlage der Studienplanung.

Zunächst musste in zwei Pilotstudien gezeigt werden, dass eine solche Therapieintensivierung tatsächlich mit tolerablen Nebenwirkungen durchführbar ist (Diehl 1998, Löffler 1998). Dazu wurden zunächst die Zytostatika (Zellgifte) aus der COPP-ABVD Therapie zeitlich neu arrangiert, um einen dreiwöchigen Rhythmus zu ermöglichen. Anschließend wurde in einer Dosisfindungsstudie gezeigt, dass drei der wesentlichen Substanzen in dem so entstandenen BEACOPP Schema in der Dosis um insgesamt ca. 30% erhöht werden können. Hauptnebenwirkung ist eine Depression des Blutbilds, insbesondere der weißen Blutkörperchen. Die Erholung zwischen den Chemotherapiegaben wurde mit dem Wachstumsfaktor G-CSF stimuliert, um die Therapiepausen kurz zu halten.

Verbesserung der langfristigen Remissionsraten um 18%

Schließlich wurde in einer dreiarmligen Therapiestudie mit über 1000 Patienten die bisherige Standardtherapie mit der neu entwickelten Behandlung verglichen.

Abbildung 3 zeigt, dass BEACOPP zeitgerafft in Basisdosierung (entspricht Verkürzung der Gesamttherapiedauer von 8 Monaten auf 6 Monate) etwas besser ist als der bisherige Standard. Eine deutliche Verbesserung der Ergebnisse erzielte jedoch die neue Therapie mit zusätzlicher Dosissteigerung (BEACOPP-eskaliert). Hier zeigte sich eine Erhöhung der langfristigen Remissionsraten um ca. 18%.

Unsere Modellvorhersage wurde damit voll bestätigt – außer, dass der Effekt noch etwas deutlicher ausfiel als vorherge-

sagt. BEACOPP-eskaliert ist der derzeitige Therapiestandard in Deutschland. In zwei Folgestudien der GHSg haben sich die exzellenten Ergebnisse mit BEACOPP bestätigt. Zwei internationale Studien vergleichen zurzeit BEACOPP gegen ein Standardregime ABVD. Eine davon hat kürzlich die Überlegenheit von BEACOPP bestätigt (Federico 2009).

Weiterentwicklung des Modells

Das Chemotherapiemodell wurde nach unserem Wechsel nach Leipzig weiterentwickelt (Hasenclever 2001). Bislang konnte es nur auf individuelle Studiendaten angepasst werden. Viele Chemotherapievergleichsstudien sind weltweit publiziert, aber die einzelnen Originaldaten sind in der Regel nicht erhältlich. Das Modell wurde so erweitert, dass es an publizierte Chemotherapieschemata und die aus den publizierten Kurven ablesbaren Therapiedifferenzen anpassbar wird.

Daten von 68 publizierten randomisierten paarweisen Vergleichen zwischen Chemotherapien wurden im Jahre 2000 aus der Literatur extrahiert (Abb. 4). Ein Metaregressionsmodell erlaubt es, die Steilheit des Dosis-Wirkung-Zusammenhangs

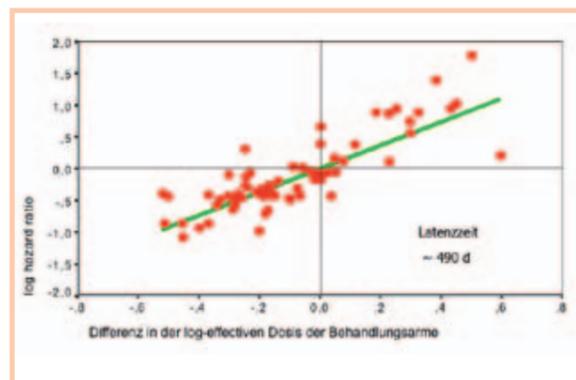


Abb. 4: Modellfit des »Effective Dose Model« zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen effektiver Dosis und Therapieergebnis. Jeder der N=68 Punkte ist ein randomisierter Chemotherapievergleich aus der Literatur. Y-Achse: Maß für Therapieunterschied. X-Achse: Unterschied der Arme in »Chemotherapie-Stärke« gemessen in effektiver Dosis.

sowie die relative Effektivität unterschiedlicher Chemotherapeutika zu schätzen.

Mit diesen relativen Gewichten der Einzelsubstanzen ist es möglich, für unbekannte Chemotherapieschemata Vorhersagen über ihre relative Wirksamkeit zu machen. Alle publizierten Chemotherapievergleichsstudien beim Hodgkin Lymphom seit 2000 sind mit den Modellvorhersagen gut verträglich. Das Modell wurde beim Design mehrerer neuer Chemotherapie-regime eingesetzt. ■

Literatur: → V. Diehl, J. Franklin, M. Pfreundschuh, B. Lathan, U. Paulus, D. Hasenclever, H. Tesch, R. Hermann, B. Dorken, H.-K. Müller-Hermelink, E. Dühmke, M. Loeffler (2003) Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine* 348 (24), 2386–2395 → D. Hasenclever, O. Brosteanu, T. Gerike, M. Loeffler (2001) Modelling of chemotherapy: The effective dose approach. *Annals of Hematology* 80 (S3), B89–94 → V. Diehl, J. Franklin, D. Hasenclever, H. Tesch, M. Pfreundschuh, B. Lathan, U. Paulus, M. Sieber, U. Rueffer, M. Sextro, A. Engert, J. Wolf, R. Hermann, L. Holmer, U. Stappert-Jahn, E. Winerlein-Trump, G. Wulf, S. Krause, A. Glunz, K. von Kalle, H. Bischoff, Ch. Haedicke, E. Dühmke, A. Georgii, M. Loeffler (1998) BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 9, 67–71 → M. Loeffler, D. Hasenclever, V. Diehl (1998) Model Based development of the BEACOPP regimen for advanced stage Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 9, 73–78 → D. Hasenclever, M. Löffler, V. Diehl (1996) Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Annals of Oncology* 7 (Suppl.4), 95–98

Forschungsbereich »Krankheitsforschung«

Aggressive Non-Hodgkin Lymphome

Text: Dipl. Math. Marita Ziepert
 Institut für Medizinische Informatik,
 Statistik und Epidemiologie
 Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
 Telefon: (0341) 97-16120 | Fax: (0341) 97-16109
 Mail: marita.ziepert@imise.uni-leipzig.de
<http://www.imise.uni-leipzig.de/Gruppen/NHL/>

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 11.000 Menschen an Lymphknotenkrebs. Eine Unterform dieser Krebsart sind die aggressiven Non-Hodgkin Lymphome. Diese treten hauptsächlich im höheren Lebensalter auf und ihre Häufigkeit nimmt heute weltweit zu. Unbehandelt verläuft die Erkrankung in kurzer Zeit tödlich. Fast drei Jahrzehnte lang bestand die Standardbehandlung von aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen in einer CHOP Chemotherapie. Diese 6- bis 8-malige Gabe verschiedener Zytostatika (Zellgifte) in 21-tägigen Intervallen (CHOP-21) war international der langjährige Standard, da trotz zahlreicher Studien keine überlegene Therapieoption gefunden wurde. Mit CHOP-21 konnten 40–60% der Patienten so erfolgreich behandelt werden, dass die Tumorerkrankung dauerhaft geheilt wurde.

Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome (DSHNHL)

Die DSHNHL unter Leitung von Prof. Dr. Michael Pfreundschuh, Universität des Saarlandes, konstituierte sich 1993 als ein Zusammenschluss von Ärzten und anderen Wissenschaftlern. Gemeinsames Ziel ist es, die Erkrankung und Diagnostik von Non-Hodgkin Lymphomen zu erforschen und die Therapieergebnisse durch gemeinsame klinische Studien zu verbessern. Innerhalb der DSHNHL erfüllt das IMISE seit 1994 als Zentrale für Biometrie und Datenbanken eine wichtige Funktion. Unser interdisziplinär zusammengesetztes Team aus Statistikern, Medizinern, Informatikern und Dokumentaren ist an der Planung und Vorbereitung innovativer klinischer Studien beteiligt, entwickelt die dafür nötige Infrastruktur und leistet am Ende einer Studie die biometrische Auswertung und Interpretation der Daten. Seit ihrer Gründung hat die Studiengruppe über 20 nationale und internationale Studien mit mehr als 6000 Patienten aus über 200 Zentren zur Verbesserung der Therapieergebnisse initiiert, deren Daten in Leipzig ausgewertet wurden. Dabei ist es mehrfach gelungen, mit den Therapiestudien neue Maßstäbe zu setzen und die Behandlungsergebnisse im Vergleich zur über viele Jahre hinweg vorherrschenden CHOP Standardtherapie zu verbessern.

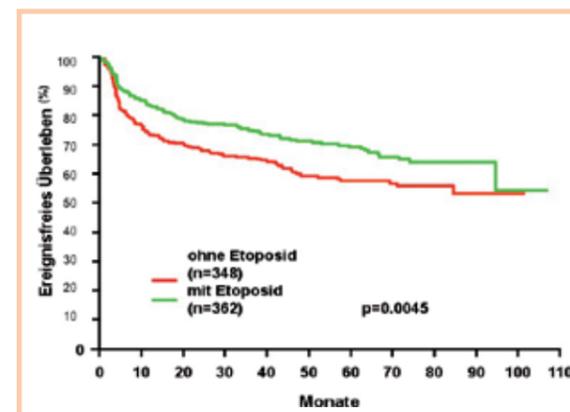


Abb. 1: NHL-B1 Studie, Pfreundschuh et al. (2004), Blood 104 (3): 626–33

Optimierung der CHOP Standardtherapie

Die 1993 aufgelegte NHL-B1/B2 Studie untersuchte an 1697 Patienten, ob mittels einer Dosisintensivierung durch Verkürzung des Zeitintervalls von 21 auf 14 Tage (CHOP-14) oder durch die Hinzunahme von Etoposid (CHOEP-21, CHOEP-14) eine Verbesserung der Therapieergebnisse erreicht werden kann. Bei den jüngeren Patienten mit niedrigem Risikoprofil (NHL-B1) zeigte sich, dass sich durch die Hinzunahme von Etoposid zur CHOP Chemotherapie das ereignisfreie Überleben (Tumorfreiheit, Tod jeglicher Ursache u. a.) verlängert (Abb. 1). Bei den älteren Patienten (NHL-B2) erwies es sich als vorteilhaft, wenn man die Chemotherapie in kürzeren, 14-tägigen Intervallen verabreichte (Abb. 2). Mit diesen neuen Therapieansätzen führte die DSHNHL einen neuen Behandlungsstandard ein,

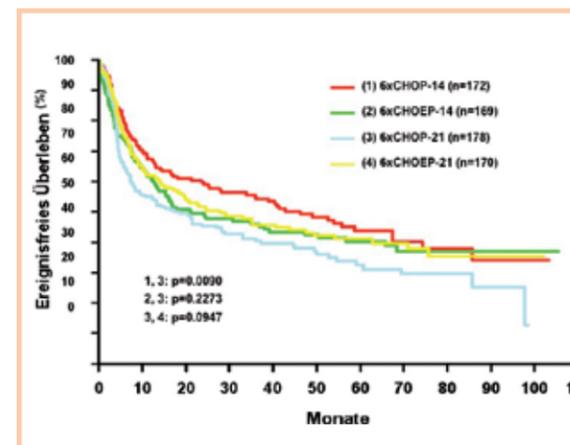


Abb. 2: NHL-B2 Studie, Pfreundschuh et al. (2004), Blood 104 (3): 634–41

der sich international durchsetzte. Auf diesen beiden Schemata bauten die nachfolgenden Studien der DSHNHL sowie anderer Studiengruppen auf. Neu entwickelte Krebspräparate beflügelten Ende der 1990er Jahre die Suche nach besseren Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit aggressiven NHL und die Studiengruppe begann, an der Konzeption klinischer Studien mit neu zugelassenen, erfolgversprechenden Wirkstoffkombinationen zu arbeiten.

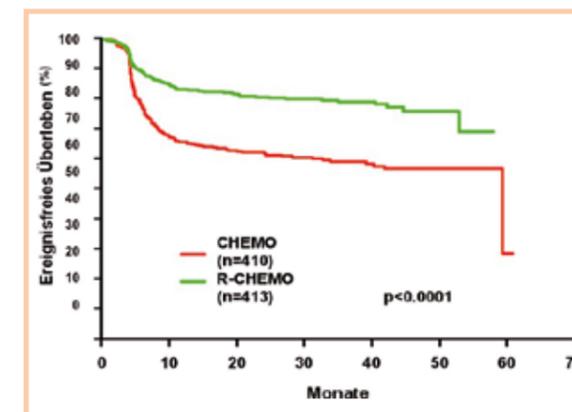


Abb. 3: MInT Studie, Pfreundschuh et al. (2006), Lancet Oncology 7 (5): 379–91

Deutlich verbesserte Heilungschancen durch neuen Wirkstoff

Ende der 1990er Jahre entdeckten Forscher, dass die zusätzliche Gabe eines durch gentechnische Verfahren hergestellten Antikörpers bei Non-Hodgkin Lymphomen eine weitere Verbesserung der Behandlungsergebnisse ermöglichte. Dabei handelt es sich um den monoklonalen Antikörper Rituximab. Einen positiven Effekt von Rituximab an einem größeren Patientenkollektiv konnte erstmals eine französische Studiengruppe bei der Behandlung von älteren Patienten nachweisen. Es profitierten die Studienpatienten, die eine Kombinationstherapie von CHOP-21 und Rituximab erhalten hatten. Es war jedoch unklar, ob diese Behandlungsstrategie auch bei Patienten unter 60 Jahren erfolgreich ist. Dieser Frage nahm sich eine internationale Studiengruppe unter Führung der DSHNHL in der MInT Studie an, die von Prof. Michael Pfreundschuh (Homburg) und Prof. Markus Löffler (Leipzig) konzipiert und geleitet wurde. MInT ging 2001 unter Beteiligung von über 150 Kliniken aus 18 Ländern an den Start. Mehr als 800 Patienten zwischen 18 und 60 Jahren mit einem günstigen Krankheitsprofil erhielten je zur Hälfte entweder die bisherige Standardtherapie bzw. diese in Kombination mit sechs Gaben des Antikörpers Rituximab. Die Ergebnisse der MInT Studie waren selbst für Experten überraschend. Drei Jahre nach Therapieende war der Anteil von Patienten ohne nachweisbare Tumorerkrankung von 59% auf 79% gestiegen und es lebten statt 84% noch 93% der Patienten (Abb. 3). Für eine onkologische Studie war dies ein geradezu sensationelles Ergebnis.

Ob die Gabe von Rituximab auch das CHOP-14 Schema verbessern kann, wurde in der NHL-B2 Nachfolgestudie RICOVER60 geprüft. RICOVER60 ist mit 1222 Patienten die bisher weltweit größte Studie für Patienten mit aggressivem Non-Hodgkin Lymphom, die neben der Untersuchung der Wirksamkeit von Rituximab unter intensivierter Chemotherapie noch weiteren Fragestellungen nachging. Die 4-armige Studie untersuchte den Therapieeffekt von sechs Zyklen CHOP-14 beziehungsweise 8 Zyklen CHOP-14 jeweils mit und ohne Rituximab. Dabei stellten sich 6 Zyklen CHOP-14 mit 8-maliger Rituximabgabe als die beste Therapieoption heraus. Im Vergleich zu der Vorgängerstudie NHL-B2 konnte in RICOVER60 nach drei Jahren

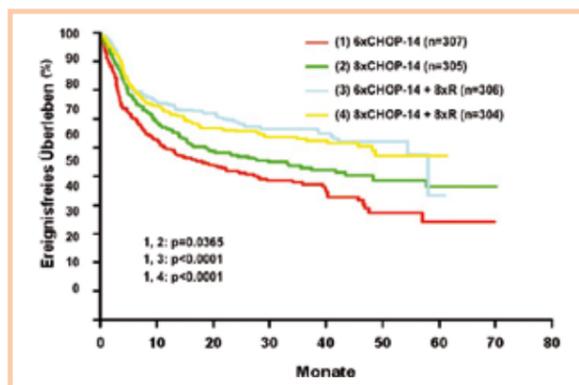


Abb. 4: RICOVER60 Studie, Pfreundschuh et al. (2008), Lancet Oncology 9 (2): 105 – 16

das ereignisfreie Überleben um knapp 20%, das allgemeine Überleben um 10% gesteigert werden (Abb. 4).

MinT und RICOVER60 wurden international stark beachtet. Zusammen mit den Daten der französischen Studiengruppe führten die Ergebnisse dazu, dass die CHOP Chemotherapie mit der Zugabe von Rituximab heute weltweit die Standardtherapie zur Behandlung von aggressiven Non-Hodgkin Lymphomen ist.

Aktuelle Studien der DSHNHL

Bei der DSHNHL laufen aktuell seit mehreren Jahren verschiedene Nachfolgestudien von MinT, die nach weiteren Optimierungsmöglichkeiten des R-CHOP Schemas suchen. Die Therapieergebnisse der jungen Patienten mit niedrigem Risiko sind unter Rituximab ausgezeichnet, so dass derzeit im Rahmen der FLYER Studie erstmalig eine Reduktion von 6 auf 4 Chemotherapiezyklen geprüft werden kann. In einer weiteren Studie (UNFOLDER) wird für junge Niedrigrisikopatienten unter anderem der Stellenwert der Strahlentherapie untersucht. Eine Nachfolgestudie zu RICOVER60 ist noch in Planung und soll 2010 an den Start gehen.

Eine große Herausforderung für die therapeutische Forschung bleiben die Patientenkollektive, die von einer Rituximab-Behandlung nicht profitieren. Bei einigen Subtypen der Non-Hodgkin Lymphome sind die Therapieerfolge nach wie vor sehr unbefriedigend. Zu dieser Gruppe gehören die T-Zell-Lymphome, bei deren Behandlung man sich ebenfalls bessere Resultate durch neue Antikörpertherapien verspricht. So hat die DSHNHL zusammen mit europäischen Kooperationspartnern drei klinische Studien aufgelegt, in denen unter anderem die Wirksamkeit eines neuen T-Zell-Antikörpers untersucht wird. ■

Literatur: → Michael Pfreundschuh, Joerg Schubert, Marita Ziepert, Rudolf Schmits, Martin Mohren, Eva Lengfelder, Marcel Reiser, Christina Nickenig, Michael Clemens, Norma Peter, Carsten Bokemeyer, Hartmut Eimermacher, Anthony Ho, Martin Hoffmann, Roland Mertelsmann, Lorenz Trümper, Leopold Balleisen, Ruediger Liersch, Bernd Metzner, Frank

Hartmann, Bertram Glass, Viola Poeschel, Norbert Schmitz, Christian Ruebe, Alfred C. Feller, Markus Loeffler, for the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (2008) Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60), Lancet Oncology, 9(2), 105–116 → Michael Pfreundschuh, Lorenz Trümper, Anders Österborg, Ruth Pettengell, Marek Trnny, Kevin Imrie, David Ma, Devinder Gill, Jan Walewski, Pier-Luigi Zinzani, Rolf Stahel, Stein Kvaloy, Ofer Shpilberg, Ulrich Jaeger, Mads Hansen, Tuula Lehtinen, Armando López-Guillermo, Claudia Corrado, Adriana Scheliga, Noel Milpied, Myriam Mendila, Michelle Rashford, Evelyn Kuhn, Markus Loeffler, for the MabThera International Trial (MinT) Group (2006) CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MinT) Group, Lancet Oncology, 7, 379–391 → M. Pfreundschuh, L. Trümper, M. Kloess, R. Schmits, A.C. Feller, C. Rudolph, M. Reiser, D. Hossfeld, B. Metzner, D. Hasenclever, N. Schmitz, B. Glass, C. Rübe, M. Loeffler (2004) Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL; Blood, 104, (3), 626–633 → M. Pfreundschuh, L. Trümper, M. Kloess, R. Schmits, A.C. Feller, C. Rübe, C. Rudolph, M. Reiser, D. K. Hossfeld, H. Eimermacher, D. Hasenclever, N. Schmitz, M. Loeffler (2004) Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL; Blood, 104, (3), 634–641

Forschungsbereich »Krankheitsforschung«

Molekulare Mechanismen bei malignen Lymphomen

Text: Prof. Dr. Markus Löffler, Dr. Hilmar Berger
 Institut für Medizinische Informatik,
 Statistik und Epidemiologie
 Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
 Telefon: (0341) 97-16100 | Fax: (0341) 97-16109
 Mail: markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de
<http://www.imise.uni-leipzig.de/Projekte/MML/>

Non-Hodgkin Lymphome der B-Zellreihe sind maligne Tumore, die von verschiedenen Reifungsstufen der B-Lymphozyten ausgehen. Diese Erkrankung setzt sich aus einer Reihe von bekannten Subtypen mit einer Vielzahl unterschiedlicher biologischer, epidemiologischer und klinischer Eigenschaften zusammen. Klinisch relevant sind bspw. die großen prognostischen Unterschiede, die Subtypen von Non-Hodgkin Lymphomen untereinander aufweisen (Abb. 1).

In den letzten Jahren haben sich die Heilungschancen durch optimierte Therapien und neue Wirkstoffe (monoklonale Antikörper gegen B-Zell-Antigene) enorm verbessert. Dennoch verhalten sich die Tumore individueller Patienten auch unter den neuen Therapien hinsichtlich ihres Behandlungserfolgs häufig unterschiedlich. Eine Reihe von Untersuchungen weisen darauf hin, dass die biologische Heterogenität der Tumore für einen Teil dieser Unterschiede verantwortlich ist.

Aufklärung der biologischen Heterogenität von B-Zell-Lymphomen

Die Klassifikation von B-Zell-Lymphomen erfolgt bis heute über die Untersuchung von mikroskopisch-morphologischen Eigenschaften (Histopathologie) und die Anfärbung der Zellen für bekannte Biomarker (Immunhistochemie). Diese klassischen histopathologischen und immunhistochemischen Methoden reichen aber für eine eindeutige Abgrenzung der Subtypen von B-Zell-Lymphomen und deren therapeutisch relevante Varianten nicht aus. Daher werden zur Klassifikation der Tumore neue molekulargenetische Techniken zur Messung von Veränderungen im gesamten, derzeit bekannten Genom (DNA) und Transkriptom (RNA) herangezogen. Diese genomweiten Profile ermöglichen es, Gruppen biologisch ähnlicher Tumore zu identifizieren. Im Anschluss daran wird schrittweise versucht, die spezifischen molekulargenetischen Veränderungen der Tumore genauer zu charakterisieren. Bei diesen Veränderungen kann es sich z. B. um die Überexpression bestimmter Gene oder um chromosomale Zugewinne und Verluste handeln, in denen sich die Tumorzellen eines Subtyps von denen anderer Subtypen möglicherweise unterscheiden.

Die Lymphomforschung arbeitet derzeit intensiv daran, wie mit Hilfe dieser spezifischen molekulargenetischen Verände-

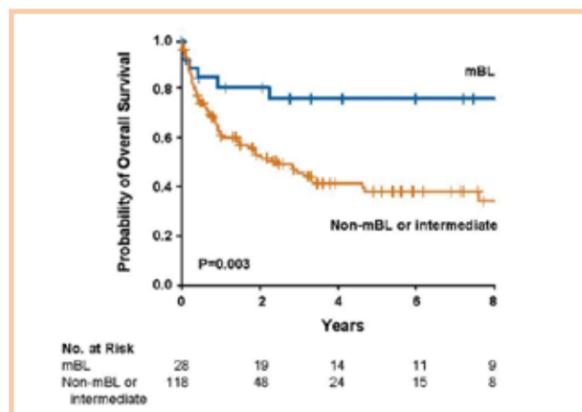


Abb. 1: Unterschiede im Überleben (Overall-Survival) zwischen mBL und non-mBL Subtyp

rungen neue diagnostische Verfahren entwickelt werden können, die zu einer wesentlich besseren Klassifikation der B-Zell-Lymphome beitragen. Lymphom-Patienten könnten dadurch zukünftig von viel gezielteren und leistungsfähigeren Therapieansätzen profitieren.

Verbundprojekt »Molekulare Mechanismen der malignen Lymphome« (MMML)

Das IMISE Leipzig ist mit der Arbeitsgruppe »Molekulare Analysen an Tumoren« am von der Deutschen Krebshilfe e. V. geförderten Verbundprojekt »Molekulare Mechanismen bei malignen Lymphomen« (MMML) als Zentrum für Biometrie, Datenbanken und Bioinformatik beteiligt.

Im Rahmen dieses Projektes werden an einer großen Anzahl von B-Zell-Lymphomen (ca. 900 Tumore) parallel Veränderungen an DNA und RNA mit verschiedensten molekulargenetischen Analysetechniken untersucht. Die Daten dieser Analysen umfassen ca. 20.000 Gene und bis zu 500.000 genomische Marker pro Fall. Die Auswertung dieser hochdimensionalen Datensätze erfordert besondere statistische und bioinformatische Methoden, die in der Arbeitsgruppe entwickelt und angewandt werden.

Subtyp Burkitt-Lymphom

Ein wesentliches Ergebnis des Verbundprojektes ist die molekulargenetische Charakterisierung des Burkitt-Lymphoms (Hummel et al 2006). Burkitt-Lymphome (BL) treten bevorzugt bei Kindern, aber auch bei Personen im höheren Erwachsenenalter auf. In Afrika ist die Erkrankung in manchen Gebieten sogar endemisch, wobei eine Assoziation mit Infektionen durch das Epstein-Barr-Virus (EBV) dort eine wichtige Rolle spielt. Charakteristisch für Burkitt-Lymphome ist das Vorliegen einer spezifischen Veränderung an den Chromosomen 8 und 14 in den Tumorzellen. Dabei wird durch ein Brechen beider Chromosomen und nachfolgender kreuzweiser Zusammenfügung der Bruchenden (sogenannte Translokation) ein stark proliferationsförderndes (zellvermehrendes) Gen (c-Myc) unter die Kontrolle eines in B-Zellen prinzipiell aktiven Immunglobulins gebracht. Das Ergebnis ist eine weitgehend unkontrollierte Vermehrung der betroffenen Zellen.

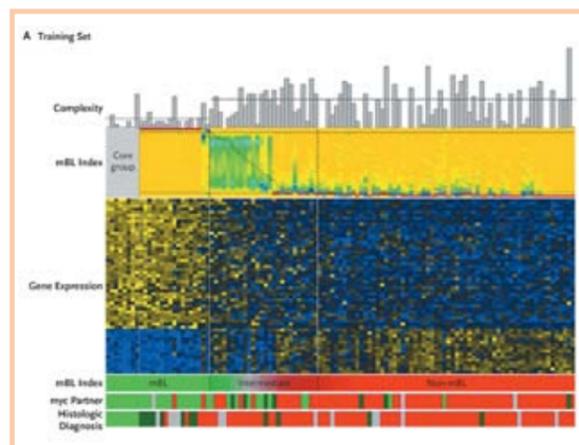


Abb. 2: Ergebnisse des genexpressionsbasierten BL-Klassifikators

Problematisch für die Diagnosestellung ist die teilweise schwierige Abgrenzung dieses Lymphomtyps vom generell häufigsten Subtyp der B-Zell-Lymphome, dem Diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL). Auch bei letzterer Klasse können Translokationen zwischen Chromosom 8 und 14 auftreten.

Entwicklung einer RNA basierten Klassifikationsregel für BL

Um eine bessere Abgrenzung der beiden Subtypen zu erreichen, wurden im Verbund an einem Kollektiv von mehr als 220 entsprechenden B-Zell-Lymphomen individuelle RNA-Profile der Tumore erstellt. Ausgehend von einer Kerngruppe von nur acht Burkitt-Lymphomen, die histopathologisch, immunhistochemisch und genetisch klar als solche erkennbar waren, konnten wir mit einer in der kooperierenden Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Rainer Spang (Regensburg) entwickelten neuen Analyseverfahren eine Auftrennung des Kollektivs in Burkitt-Lymphom-ähnliche und nicht-Burkitt-Lymphom-ähnliche Tumore erreichen. Zur Überraschung der beteiligten Wissenschaftler fanden sich in der Gruppe der Burkitt-Lymphom-ähnlichen Tumore nicht nur solche, die klassischerweise auf Grund der bestehenden Kriterien als Burkitt-Lymphom klassifiziert worden wären, sondern auch Tumore mit unterschiedlicher Genetik (d. h. ohne Translokation zwischen Chromosom 8 und 14) und abweichender, eher dem Subtyp DLBCL ähnlichen Morphologie (Abb. 2). Wir konnten zeigen, dass Burkitt-ähnliche Lymphome eine biologisch relativ homogene Gruppe mit nur wenigen weiteren DNA-Veränderungen bilden. Für die nicht-Burkitt-ähnlichen Lymphome gilt, dass diese Gruppe in sich deutlich heterogener ist. Dort treten viele chromosomale Veränderungen an vielen verschiedenen Orten auf. Andere Arbeitsgruppen hatten bereits gezeigt, dass sich hier weitere biologisch unterschiedliche Gruppen von Tumoren abgrenzen lassen (Rosenwald et al 2003). Diese verbleibende Heterogenität aufzuklären ist das derzeitige Forschungsthema des MMML Verbundes.

Auf der Basis der in diesem Kontext entwickelten RNA-basierten Klassifikationsregel für Burkitt-Lymphome können weitere Tumore besser diagnostiziert werden. Allerdings sind die im Verbund verwendeten Methoden noch nicht in der Praxis etabliert. Weitere Anstrengungen sind derzeit darauf gerich-

tet, diesen Klassifikator auch für die tägliche klinische Praxis mit kostengünstigen, etablierten Methoden verfügbar zu machen. ■

Literatur: → Michael Hummel, Stefan Bentink, Hilmar Berger, Wolfram Klapper, Swen Wessendorf, Thomas F. E. Barth, Heinz-Wolfram Bernd, Sergio B. Cogliatti, Judith Dierlamm, Alfred C. Feller, Martin-Leo Hansmann, Eugenia Haralambieva, Lana Harder, Dirk Hasenclever, Michael Kühn, Dido Lenze, Peter Lichter, Jose Ignacio Martin-Subero, Peter Möller, Hans-Konrad Müller-Hermelink, German Ott, Reza M. Parwaresch, Christiane Pott, Andreas Rosenwald, Maciej Rosolowski, Carsten Schwaenen, Benjamin Stürzenhofecker, Monika Szczepanowski, Heiko Trautmann, Hans-Heinrich Wacker, Rainer Spang, Markus Loeffler, Lorenz Trümper, Harald Stein, Reiner Siebert, for the Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network, Project of the Deutsche Krebshilfe (2006); A Biologic Definition of Burkitt's Lymphoma from Transcriptional and Genomic Profiling; *New England Journal of Medicine*, 354/23, 2419–2430 → M. Kreuz, M. Rosolowski, H. Berger, C. Schwaenen, S. Wessendorf, M. Loeffler, D. Hasenclever (2007); Development and Implementation of an Analysis Tool for Array-based Comparative Genomic Hybridization; *Methods of Information in Medicine*, 5, 608–613 → S. Bentink, S. Wessendorf, C. Schwaenen, M. Rosolowski, W. Klapper, A. Rosenwald, G. Ott, A. H. Banham, H. Berger, A. C. Feller, M.-L. Hansmann, D. Hasenclever, M. Hummel, D. Lenze, P. Möller, B. Stürzenhofecker, M. Loeffler, L. Truemper, H. Stein, R. Siebert, R. Spang, for the Molecular Mechanism in Malignant Lymphomas Network, Project of the Deutsche Krebshilfe (2008); Pathway activation patterns in diffuse large B-cell lymphomas; *Leukemia*, 22, 1746–1754 → J. I. Martin-Subero, M. Kreuz, M. Bibikova, S. Bentink, O. Ammerpohl, E. Wickham-Garcia, M. Rosolowski, J. Richter, L. Lopez-Serra, E. Ballestar, H. Berger, X. Agirre, H. W. Bernd, V. Calvanese, S. B. Cogliatti, H. G. Drexler, J. B. Fan, M. F. Fraga, M. L. Hansmann, M. Hummel, W. Klapper, B. Korn, R. Kupperts, R.A. Macleod, P. Möller, G. Ott, C. Pott, F. Prosper, A. Rosenwald, C. Schwaenen, D. Schubeler, M. Seifert, B. Stürzenhofecker, M. Weber, S. Wessendorf, M. Loeffler, L. Truemper, H. Stein, R. Spang, M. Esteller, D. Barker, D. Hasenclever, R. Siebert (2009); New insights into the biology and origin of mature aggressive B-cell lymphomas by combined epigenomic, genomic and transcriptional profiling.; *Blood*, 113 (11), 2488 – 2497

Forschungsbereich »Krankheitsforschung«

Sepsis – eine Herausforderung an die klinische Forschung

Text: Dr. Christoph Engel
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
Telefon: (0341) 97-16124 | Fax: (0341) 97-16109
Mail: christoph.engel@imise.uni-leipzig.de
<http://www.imise.uni-leipzig.de/Gruppen/SepNet/>

Wie entsteht Sepsis?

Eine Sepsis (griechisch: Fäulnis), im Volksmund oft auch »Blutvergiftung« genannt, kann uns alle treffen. Ursache ist eine oft harmlose Infektion, meist hervorgerufen durch Bakterien, seltener durch Pilze, Viren oder andere Mikroorganismen. Unter normalen Umständen ist das Immunsystem des Körpers in der Lage, diese Infektion – zum Beispiel eine Lungenentzündung, lokal zu begrenzen. Wird diese lokale Grenze von der Infektion aber überwunden, so kann es im ganzen Körper zu einer heftigen und unkontrollierten Entzündungsreaktion kommen. Im Blut werden dann massiv Botenstoffe freigesetzt, die unter anderem das empfindliche Gleichgewicht der Blutgerinnung stören. Es kommt sowohl zu einer überschießenden Blutgerinnung als auch zu überschießenden Gegenreaktionen. In der weiteren Folge ergeben sich Durchblutungsstörungen in den Kapillaren und schließlich eine Minderversorgung lebenswichtiger Organe mit Sauerstoff, welche dann innerhalb weniger Stunden zu versagen drohen.

Wie wird Sepsis zurzeit therapiert?

Die unkontrollierten Abwehrreaktionen des Körpers gegen sich selbst, die schon von Paul Ehrlich vor 100 Jahren treffend als »Horror autotoxicus« bezeichnet wurden, erfordern eine sofortige intensivmedizinische Behandlung. Je mehr Organe im Verlauf einer Sepsis versagen, desto geringer sind die Überlebenschancen für den Patienten. So komplex wie die Entstehungsmechanismen sind, so vielfältig sind auch die therapeutischen Ansätze. Ein wesentlicher Eckpfeiler der Therapie besteht im Einsatz von Antibiotika, die die Infektion als auslösende Ursache bekämpfen sollen. Der Minderdurchblutung der Organe und dem Kreislaufversagen will man mit der Gabe von Infusionslösungen entgegenwirken. Andere Ansätze haben zum Ziel, die überschießende Entzündungsreaktion und Blutgerinnungsstörung zu kontrollieren.

Kompetenznetz Sepsis – SepNet

Trotz moderner Therapiemöglichkeiten führt eine Sepsis noch oft zum Tod. Die Sepsis stellt deshalb weltweit nach wie vor eine große Herausforderung an die Grundlagenforschung und auch die klinische Forschung dar. Um dieser Herausforderung

auch in Deutschland gerecht zu werden, wurde im Jahr 2002 das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte »Kompetenznetz Sepsis« (kurz SepNet) ins Leben gerufen. Unter Leitung von Prof. Konrad Reinhart und Prof. Frank Martin Brunkhorst von der Universität Jena haben sich im SepNet deutsche Intensivmediziner zusammengeschlossen, um das komplexe Krankheitsbild der Sepsis genauer verstehen zu lernen und verbesserte Therapiemöglichkeiten zu entwickeln.

Das IMISE und das ZKS übernehmen in diesem Kompetenznetz wichtige Aufgaben. In enger Zusammenarbeit mit den beteiligten Ärzten planen wir innovative klinische Studien und Forschungsprojekte und bereiten diese logistisch vor. Die Durchführung der Studien und die Dokumentation der wissenschaftlichen Daten wird von uns umfassend begleitet und in ihrer Qualität kontrolliert. Eine wesentliche Arbeit ist die biometrische Analyse und Interpretation der erhobenen Daten. Dabei halten wir uns streng an die Bestimmungen der Guten Klinischen Praxis und des Arzneimittelgesetzes. Das Arbeitsteam am IMISE und ZKS ist interdisziplinär zusammengesetzt und umfasst Mediziner, Biometriker, Informatiker und Dokumentare.

Seit seiner Gründung hat SepNet mehrere Forschungsprojekte und Studien erfolgreich durchgeführt, von denen an dieser Stelle zwei Studien besonders hervorgehoben werden sollen.

Repräsentative Beobachtungsstudie zur Sepsis in Deutschland

So hat SepNet bundesweit eine repräsentative Beobachtungsstudie durchgeführt, die erstmals zuverlässige Aussagen darüber erlaubt, wie viele Menschen in Deutschland an einer Sepsis erkranken und daran versterben. Dazu besuchten Fachärzte des Kompetenznetzes zwischen Januar 2003 und Januar 2004 an zufällig ausgewählten Stichtagen insgesamt 454 Intensivstationen in zufällig ausgewählten deutschen Krankenhäusern (vgl. Abb. 1). Die Studie zeigte, dass insgesamt 12 Prozent von 3877 untersuchten Patienten an einer Sepsis litten und nochmals 11 Prozent an der besonders lebensbedrohlichen »schweren Sepsis«. Mit Abstand waren Lungenentzündungen die häufigste Ursache der Sepsis. Die Untersuchung zeigte auch, dass 55 Prozent der Patienten mit

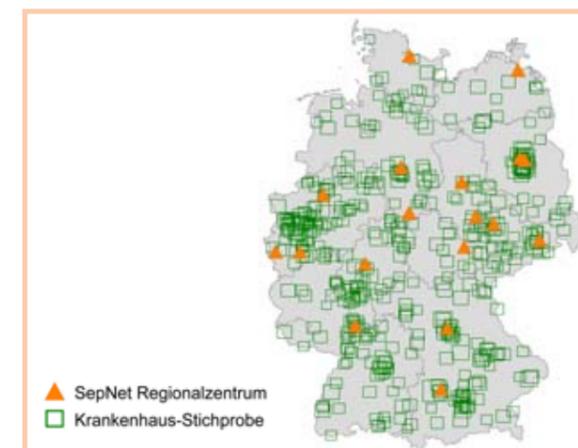


Abb. 1: Teilnehmende Krankenhäuser

schwerer Sepsis versterben. Hochgerechnet auf die Bevölkerung Deutschlands bedeutet dies, dass jährlich etwa 150.000 Menschen an einer Sepsis oder schweren Sepsis erkranken und etwa 60.000 Betroffene daran sterben.

Die Sepsis und schwere Sepsis sind damit nach der koronaren Herzkrankheit und dem Herzinfarkt die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Die Studie hat mit diesen unerwartet hohen Zahlen auch gezeigt, dass die Sepsis im Rahmen der bisher vorgeschriebenen ärztlichen Diagnosedokumentation nur unzureichend abgebildet war und dadurch bislang in ihrer Häufigkeit stark unterschätzt wurde. Auf Initiative des SepNet wurde deshalb im Jahr 2005 für den gesetzlich vorgeschriebenen Diagnosekatalog ICD-10 eine zusätzliche verbesserte Dokumentationsmöglichkeit für die Sepsis geschaffen.

Therapiestudie mit Infusionslösungen und Insulin

In einer großen kontrollierten klinischen Therapiestudie des SepNet wurde der Frage nachgegangen, ob mit einer bestimmten kolloidalen Infusionslösung (10% HES 200/0,5) die Sterblichkeit oder zumindest das Ausmaß der gefürchteten Organschädigungen gegenüber einer kristalloiden Infusionslösung gesenkt werden kann. Sowohl kolloidale als auch kristalloide Infusionslösungen werden im klinischen Alltag bei der Behandlung der Sepsis eingesetzt.

Gleichzeitig sollte geprüft werden, ob durch eine als vielversprechend geltende intensive Behandlung erhöhter Blutzuckerspiegel mit Insulin auch die Sterblichkeit oder das Organversagen gesenkt werden kann.

Die im vergangenen Jahr im renommierten New England Journal of Medicine veröffentlichte und international viel beachtete Studie ergab, dass sich bei insgesamt 537 untersuchten Patienten die erhofften Therapieverbesserungen nicht einstellten. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass beide Therapieformen mit hohen Risiken verbunden waren. So traten unter der kolloidalen Infusionslösung signifikant mehr Fälle von akutem Nierenversagen auf als unter der kristalloiden Infusionslösung (vgl. Abb. 2 und 3). Ebenso wurden unter der intensivierten Insulinbehandlung mehr Fälle von potenziell lebensbedrohlichen Unterzuckerungen beobachtet als unter einer konventionellen Insulinbehandlung.

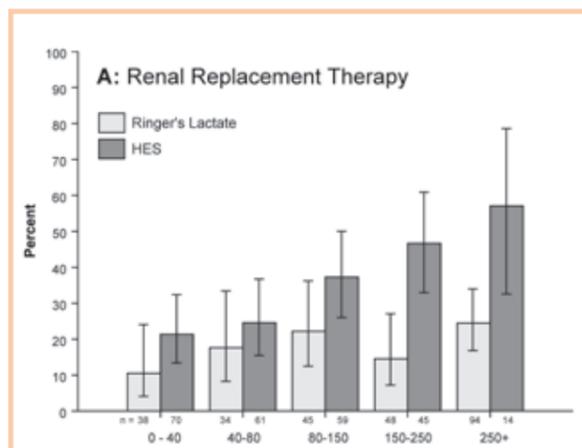


Abb. 2: Häufigkeit Nierenersatzverfahren

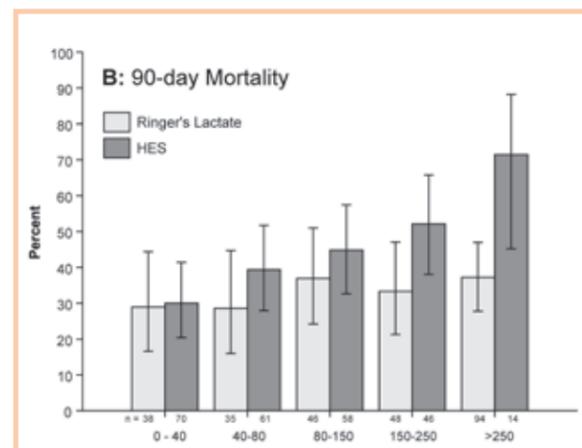


Abb. 3: 90-Tage Mortalität

Obwohl mit der Studie nicht die eigentlich erhoffte Senkung der Sterblichkeit gezeigt werden konnte, hat sie einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Sepsis-Therapie leisten können. Aus den Ergebnissen wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass sowohl die intensivierete Insulintherapie als auch die Verwendung der untersuchten kolloiden HES-Infusionslösung in der Sepsis-Therapie nicht mehr empfohlen werden.

Paul-Martini-Preis

In Würdigung der Beiträge dieser beiden Studien für die Erforschung der Sepsis wurde im Jahr 2009 der Paul-Martini-Preis an Prof. Dr. med. Frank Martin Brunkhorst (Universität Jena) und Dr. med. Christoph Engel (Universität Leipzig) verliehen. Der Preis wurde zum Gedächtnis an den herausragenden Wissenschaftler und Arzt Professor Paul Martini (Bonn) gestiftet, in Würdigung seiner besonderen Verdienste um die Förderung und Weiterentwicklung der klinisch-therapeutischen Forschung, die er mit seiner bereits 1932 veröffentlichten »Methodenlehre der therapeutischen Untersuchung« über Jahrzehnte wesentlich geprägt hat.

Weitere klinische Studien des SepNet

In einer anderen, derzeit noch laufenden Studie des SepNet wird untersucht, ob durch eine bestimmte Antibiotika-Kombination das Ausmaß der gefährdeten Organversagen abgemildert werden kann. Eine weitere Therapiestudie befasst sich mit der Frage, ob durch den Einsatz von niedrig dosiertem Hydrocortison (einem natürlichen Hormon der Nebenniere) der Übergang in das schwerste und tödlichste Stadium der Sepsis, den sogenannten septischen Schock, verringert werden kann. In einer dritten Studie wird der Einfluss von hoch dosiertem Selen, einem Spurenelement, auf die Sterblichkeit von Patienten mit Sepsis untersucht.

Diese Studien werden zum Teil von pharmazeutischen Herstellern, aber auch vom BMBF finanziell gefördert.

Erforschung der molekularen Ursachen und Entstehungsmechanismen von Sepsis

Neben diesen klinischen Studien zur Überprüfung und Optimierung der Therapie erforscht das Kompetenznetz Sepsis

auch die molekularen Ursachen und Entstehungsmechanismen der Sepsis. So wird in dem ebenfalls vom BMBF geförderten Projekt »PROGRESS« gemeinsam mit dem »Kompetenznetz Ambulant Erworbene Pneumonien« und dem »Nationalen Genomforschungsnetz« untersucht werden, welche genetischen und molekularen Faktoren dafür verantwortlich sind, dass sich aus leichten Formen der Lungenentzündung schwere Verlaufsformen bis hin zur lebensbedrohlichen Sepsis entwickeln können. So könnte es zukünftig möglich sein, besonders gefährdete Patienten mittels genetischer oder molekularer Tests frühzeitig zu identifizieren und gezielter zu behandeln. Auch in diesem großen Forschungsprojekt ist das IMISE für die wissenschaftliche Planung, die logistische und informatische Begleitung sowie die anspruchsvolle biostatistische Auswertung von klinischen und hochkomplexen molekular-genetischen Daten verantwortlich. ■

Literatur: → Engel C*, Brunkhorst FM*, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, Gruendling M, Huhle G, Jaschinski U, John S, Mayer K, Oppert M, Olthoff D, Quintel M, Ragaller M, Rossaint R, Stuber F, Weiler N, Welte T, Bogatsch H, Hartog C, Loeffler M, Reinhart K, Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study.; Intensive Care Med 2007 Feb 24. → Brunkhorst FM and Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis.; N Engl J Med 2008 Jan 10; 358 (2): 125–39. → Elke G, Schadler D, Engel C, Bogatsch H, Frerichs I, Ragaller M, Scholz J, Brunkhorst FM, Loeffler M, Reinhart K, Weiler N Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients-Results from a national, prospective, multicenter study.; Crit Care Med. 2008 Jun; 36 (6): 1762–7. → Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, Eckardt KU, Loeffler M, John S; Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study.; Nephrol Dial Transplant. 2008 Mar; 23 (3): 904–9.

Forschungsbereich »Krankheitsforschung«

Erbliche Krebsdispositionserkrankungen

Text: Dr. Christoph Engel
 Institut für Medizinische Informatik,
 Statistik und Epidemiologie
 Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
 Telefon: (0341) 97-16124 | Fax: (0341) 97-16109
 Mail: christoph.engel@imise.uni-leipzig.de
<http://www.imise.uni-leipzig.de/Gruppen/ErblicheTumorerkrankungen/index.jsp>

Genetische Ursachen

Nach Schätzungen des Robert-Koch-Institutes erkranken in Deutschland jährlich etwa 57.000 Frauen an Brustkrebs und über 27.000 Frauen versterben daran. Der Brustkrebs ist bei deutschen Frauen die häufigste Krebserkrankung, bei Männern ist es der Prostatakrebs. Der Darmkrebs ist sowohl bei Männern als auch Frauen die zweithäufigste Krebserkrankung. An Darmkrebs erkranken in Deutschland jährlich schätzungsweise 73.000 Menschen, fast 28.000 Menschen sterben daran.

Bei einem Teil der Fälle findet man in den Familien der erkrankten Patienten überzufällige Häufungen von Krebs. Diese Beobachtung hat schon früh die Vermutung nahegelegt, dass es in diesen Familien eine erbliche Grundlage für ein erhöhtes Krebsrisiko (Krebsdisposition) gibt. Jedoch gelang es erst in der Mitte der 90er Jahre, die genetischen Ursachen für einen Teil dieser erblich bedingten Fälle aufzuklären. Verantwortlich für das stark erhöhte Krebsrisiko sind Mutationen in bestimmten Genen, die für die Reparatur von Fehlern im Erbmateriale (DNA) der Zellen zuständig sind. Dies führt dazu, dass die DNA-Reparatur-Mechanismen nicht mehr funktionieren und sich schneller Fehler in der DNA anhäufen. Diese Fehler können auch die Funktionsweise derjenigen Gene beeinträchtigen, die für ein normales Zellwachstum notwendig sind (»Krebs-Gene«). In der Folge können dadurch verschiedene Krebsarten deutlich früher und häufiger auftreten.

Frauen mit Mutationen des BRCA1- oder BRCA2-Gens haben ein stark erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an Brust- oder Eierstockkrebs zu erkranken. Personen mit Mutationen in den sogenannten »Mismatch-Repair-Genen« (am häufigsten sind die Gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 betroffen) haben ein stark erhöhtes Darmkrebsrisiko, aber auch das Risiko für andere Krebsarten ist deutlich erhöht. Hierzu zählen unter anderem Krebs der Gebärmutter-schleimhaut und der Eierstöcke, Magenkrebs, Dünndarmkrebs, Krebs der Harnwege und bestimmte Hautkrebsarten. Es handelt sich hierbei um das sogenannte »Hereditäre Nicht-Polypöse Kolorektale Karzinom«, abgekürzt HNPCC.

Seit der Entdeckung der genetischen Grundlage ist es möglich, Familienmitglieder gezielt auf Mutationen in den genannten DNA-Reparaturgenen zu testen. Die Diagnose einer erblichen Krebsdisposition bedeutet dabei keineswegs ein Todesurteil. Aufgrund des stark erhöhten Krebsrisikos müssen jedoch bei den betroffenen Personen engmaschige Vorsorgemaßnahmen erfolgen, um Tumoren in einem möglichst frühen Stadium zu entdecken und zu entfernen. Im Idealfall ist dann eine vollständige Heilung möglich. Nur durch eine sehr enge Zusammenarbeit verschiedener medizinischer Disziplinen wie Humangenetik, Gastroenterologie, Chirurgie, Gynäkologie, Pathologie und Radiologie ist eine adäquate Diagnose, Therapie und Vorsorge bei erblich bedingten Krebserkrankungen gewährleistet. Aber auch Biowissenschaftler, genetische Epidemiologen und Biometriker sind erforderlich, um die Grundlagen dieser komplexen Erkrankung wissenschaftlich weiter zu erforschen.

Forschungsprojekte

Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, hat die Deutsche Krebshilfe die Verbundprojekte »Familiärer Brust- und Eierstockkrebs« und »Familiärer Darmkrebs« ins Leben gerufen. In diesen universitären Verbänden wird in Deutschland erstmals versucht, die vorhandenen Kompetenzen auf dem Gebiet der erblichen Krebsdispositionserkrankungen zu bündeln und damit einen Beitrag zur Verbesserung von Diagnostik, Behandlung und Früherkennung zu leisten. Die Deutsche Krebshilfe hat damit auch im internationalen Vergleich eine Pionierrolle auf diesem Gebiet übernommen.

Das IMISE hat unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Löffler in beiden Verbundprojekten wesentliche Aufgaben. Es stellt zum einen die technische Infrastruktur für eine standardisierte zentrale Dokumentation wissenschaftlicher Daten bereit, die bei der Betreuung betroffener Familien und Patienten gewonnen werden. Dazu wurden am IMISE Datenbanken und internetbasierte Datenerfassungssysteme entwickelt und den beteiligten Ärzten und Wissenschaftlern zur Verfügung gestellt. Dokumentare wachen am IMISE darüber, dass alle Daten vollständig und fehlerfrei eingegeben werden. Darüber

hinaus ist das IMISE in beiden Verbänden für die biometrische Auswertung der wissenschaftlichen Daten verantwortlich.

Beide Konsortien gehören weltweit zu den größten Verbänden, die auf diesen Krankheitsgebieten tätig sind. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Anzahl der derzeit erfassten Familien und Personen:

	Verbundprojekt »Familiärer Brust- und Eierstockkrebs«	Verbundprojekt »Familiärer Darmkrebs«
klinische Zentren	12	6
Familien	8.800	4.300
Familienmitglieder	240.000	57.000
Studienteilnehmer	15.000	6.500

Ziele der Forschungsverbände

Von wesentlicher Bedeutung für die Wissenschaftler ist die Frage, welchen Zusammenhang es zwischen den vielfältigen genetischen Veränderungen und der Art oder dem Schweregrad der Tumorerkrankung gibt. So konnte in beiden Verbänden gezeigt werden, dass bestimmte genetische Varianten (sogenannte Polymorphismen) mit einem früheren oder späteren Auftreten von Tumoren verknüpft sind. Diese Erkenntnisse tragen nicht nur zu einem verbesserten Verständnis der Tumorentstehung bei, sondern sie lassen sich auch möglicherweise für die Entwicklung individueller Früherkennungsmaßnahmen nutzen. Bei einem Teil der familiär gehäuften Darm- und Brustkrebsfälle konnte bislang allerdings keinerlei genetische Ursache gefunden werden. Weltweit wird daher in groß angelegten internationalen Untersuchungen nach weiteren unbekannt Genen geforscht. Hierbei kommen moderne molekulargenetische Untersuchungstechniken wie z.B. genomweite Assoziationsstudien zur Anwendung. Bei einem Teil dieser aufwendigen Analysen konnten neue Risiko-Gene identifiziert werden.

Ein wesentliches Ziel beider Verbände ist die Entwicklung besonders effektiver Früherkennungsprogramme. Zur Früherkennung von Brustkrebs werden neben der Tastuntersu-

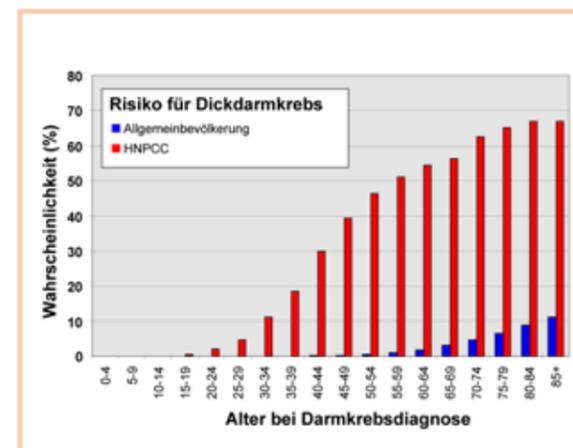


Abb. 1: Risiko für Dickdarmkrebs

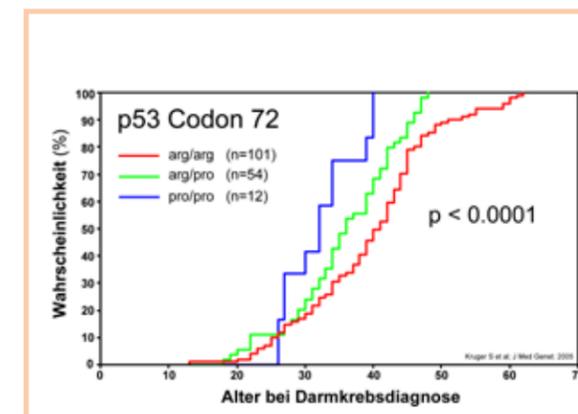


Abb. 2: Wahrscheinlichkeit einer Darmkrebsdiagnose bei genetisch vorbelasteten Patienten

chung verschiedene bildgebende Verfahren wie Mammographie, Kernspintomographie und Ultraschall eingesetzt. Alle drei Verfahren werden bei Patientinnen mit hohem Brustkrebsrisiko einmal jährlich durchgeführt. Da sich aber bei einigen Patientinnen schon innerhalb eines Jahres Brustkrebs entwickeln kann, wird derzeit im Verbund wissenschaftlich untersucht, ob diese Tumoren durch zusätzliche halbjährliche Ultraschall-Untersuchungen frühzeitig entdeckt werden können. Zur frühzeitigen Entdeckung von Darmkrebs oder Darpolyphen werden jährlich Darmspiegelungen (Koloskopien) durchgeführt. Aktuelle Auswertungen von über 1000 Patienten zeigen, dass jährliche Darmspiegelungen von dem überwiegenden Teil der Betroffenen akzeptiert werden und dass Tumoren in deutlich günstigeren Stadien entdeckt werden können.

Optimierung der Früherkennung

Die Ärzte stehen bei der Suche nach möglichst effektiven Früherkennungsprogrammen vor einem Dilemma: Einerseits sollen die Früherkennungsuntersuchungen möglichst häufig erfolgen, andererseits bergen manche Untersuchungsmaßnahmen aber auch Risiken (z. B. der Einsatz von Röntgenstrahlen bei der Mammographie) oder sind für den Patienten sehr unangenehm (Darmspiegelung). Darüber hinaus können sich bei manchen Untersuchungen Befunde ergeben, die fälschlicherweise tumorverdächtig sind. Diese unerwünschten »Fehlalarme« müssen dann in aufwendigen weiterführenden Untersuchungen, z. B. durch Entnahme von Gewebeproben der Brust, abgeklärt werden. Es muss also ein optimaler »Kompromiss« gefunden werden zwischen der Art und Häufigkeit der Früherkennungsuntersuchungen, den möglichen Risiken, der Akzeptanz durch den Patienten, aber auch den Kosten für das Gesundheitswesen. Optimale Früherkennungsstrategien können kurzfristig nicht alleine durch klinische Studien gefunden werden. Am IMISE werden deshalb für den familiären Darmkrebs spezielle Computermodelle entwickelt, mit deren Hilfe verschiedene Früherkennungsvarianten simuliert und optimiert werden können. Damit ist es möglich, entsprechende klinische Studien zur Erprobung von Früherkennungsprogrammen gezielter zu

planen. Ein langfristiges Ziel dieser Forschungsarbeiten ist es, betroffenen Patienten »maßgeschneiderte« Früherkennungsprogramme anzubieten, die dem individuellen Risikoprofil einzelner Patienten gerecht werden. ■

Literatur: → Engel C, Forberg J, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Plaschke J, Kloor M, Poremba C, Pox CP, Ruschoff J, Keller G, Dietmaier W, Rummele P, Friedrichs N, Mangold E, Buettner R, Schackert HK, Kienle P, Stemmler S, Moeslein G, Loeffler M, and The German HNPCC Consortium Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer.; *Int J Cancer* 2006 Jan 1; 118 (1): 115–22. → Goecke T, Schulmann K, Engel C, Holinski-Feder E, Pagenstecher C, Schackert HK, Kloor M, Kunstmann E, Vogelsang H, Keller G, Dietmaier W, Mangold E, Friedrichs N, Propping P, Kruger S, Gebert J, Schmiegel W, Rueschoff J, Loeffler M, Moeslein G; Genotype-phenotype comparison of German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome: a report by the German HNPCC Consortium.; *J Clin Oncol* 2006 Sep 10; 24 (26): 4285–92. → Schulmann K, Brasch FE, Kunstmann E, Engel C, Pagenstecher C, Vogelsang H, Krueger S, Vogel T, Knaebel HP, Rueschoff J, Hahn SA, von Knebel Doeberitz M, Moeslein G, Schackert HK, Tympner C, Mangold E, Schmiegel W, and The German HNPCC-Consortium; HNPCC-associated Small Bowel Cancer: Clinical, Genetic and Molecular Characteristics.; *Gastroenterology* 2005 Mar; 128 (3): 590–9. → Krüger S, Silber AS, Engel C, Görgens H, Mangold E, Pagenstecher C, Holinski-Feder E, von Knebel Doeberitz M, Moeslein G, Dietmaier W, Stemmler S, Friedl W, Rueschoff J, Schackert HK, and The German HNPCC-Consortium; Arg462Gln sequence variation in the prostate-cancer-susceptibility gene RNASEL and age of onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer: a case-control study.; *Lancet Oncology* 2005 Aug; 6 (8): 566–72.

Forschungsbereich »Systembiologie«

Mathematische Modelle zu Entwicklung und Verhalten von Stammzellen

Text: PD Dr. Ingo Röder
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
Telefon: (0341) 97-16111 | Fax: (0341) 97-16109
Mail: ingo.roeder@imise.uni-leipzig.de
<http://www.dynamo.imise.uni-leipzig.de/>

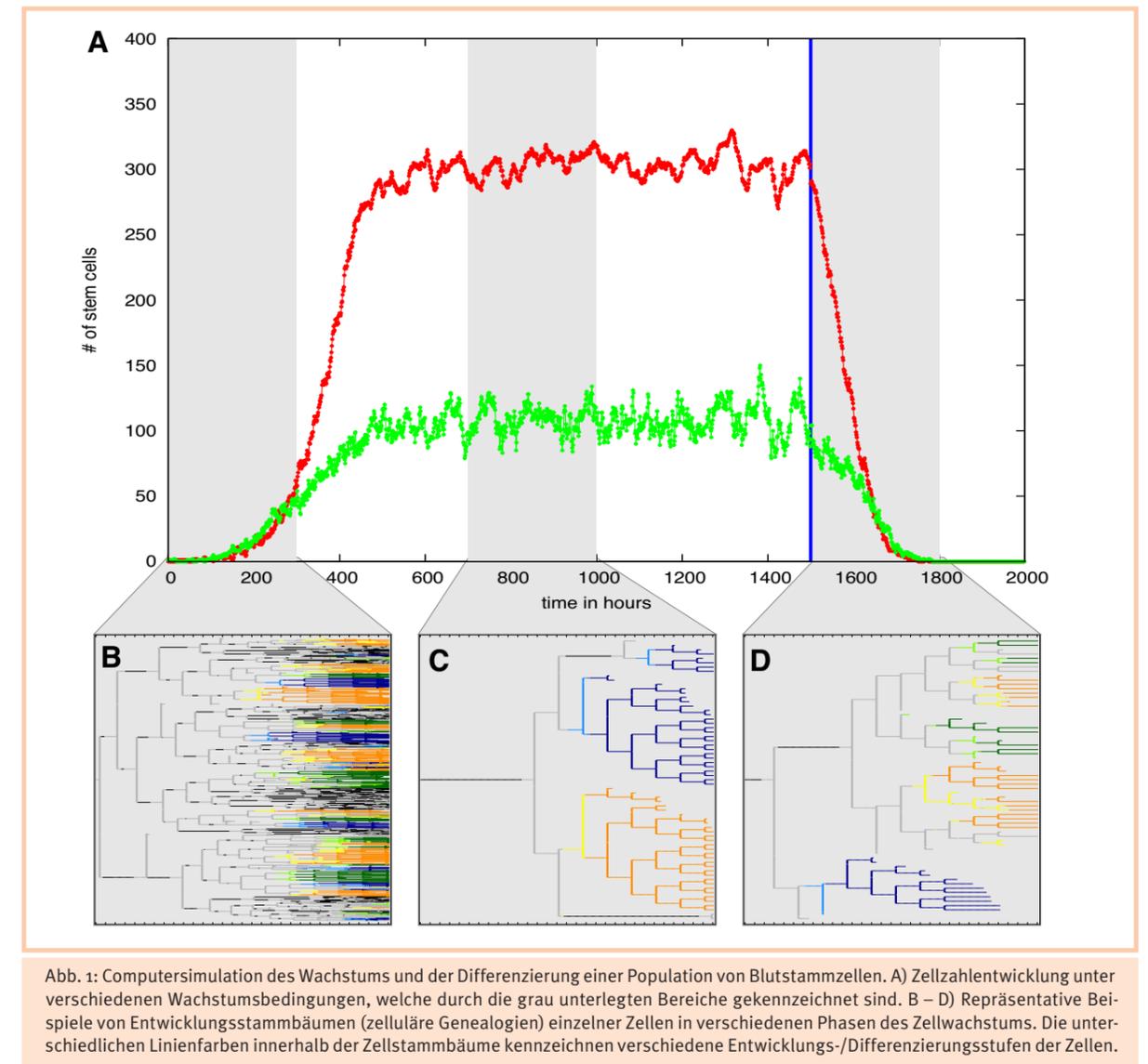
Was sind Stammzellen?

Im Zentrum der theoretischen Arbeiten zur Stammzellbiologie an unserem Institut standen in den letzten Jahren speziell Gewebstammzellen des blutbildenden Systems, sogenannte hämatopoetische Stammzellen (HSC). Diese, wie auch adulte Stammzellen anderer Gewebetypen (z. B. Muskel, Epithelien), haben aufgrund ihres regenerativen Potenzials eine immer größer werdende Bedeutung im Rahmen moderner therapeutischer Verfahren, wie z. B. bei Stammzelltransplantationen, bei gentherapeutischen Ansätzen oder bei Verfahren der regenerativen Medizin. Allerdings ist dieses Potenzial geringer als jenes embryonaler Stammzellen (ESC). Im Gegensatz zu Gewebstammzellen, deren Differenzierungspotenzial unter natürlichen Bedingungen auf verschiedene Zellarten eines Gewebetyps beschränkt ist (z. B. haben HSC das Potenzial u. a. in weiße und rote Blutzellen sowie Blutplättchen zu differenzieren), haben embryonale Stammzellen die Fähigkeit, in Zellarten aller Gewebetypen zu differenzieren. Aktuelle Bestrebungen gehen dahin, adulte Stammzellen bzw. ausdifferenzierte Gewebszellen durch spezielle molekulare Manipulationen bzw. Kulturbedingungen zu reprogrammieren. Das heißt, man will erreichen, dass diese Zellen das volle Differenzierungs- und Repopulationspotenzial embryonaler Stammzellen wiedererlangen. Man nennt die resultierenden Zellen induzierte pluripotente Stammzellen (iPS).

Welchen Nutzen haben Stammzellmodelle?

Obwohl die Reprogrammierung sowie das Differenzierungsverhalten adulter wie auch embryonaler Stammzellen in zahlreichen experimentellen Ansätzen untersucht und beschrieben wurden, ist derzeit nur wenig über die zugrunde liegenden Mechanismen und die regulatorischen Prinzipien bekannt. Nicht zuletzt aufgrund der Komplexität von Wechselwirkungen sowohl innerhalb einer Zelle als auch zwischen den Zellen, kommt der Entwicklung und Anwendung prädiktiver Theorien hierbei eine große Bedeutung zu.

Seit 2003 besteht am IMISE eine Projektgruppe zur Modellierung von Stammzellorganisation unter Leitung von Dr. Ingo Röder. Fokus der wissenschaftlichen Arbeit ist die Entwicklung theoretischer Konzepte und mathematischer Modelle,



um Funktionsprinzipien von Stammzellen zu verstehen und Regulationsvorgänge sowie Entwicklungsentscheidungen verschiedener Arten von Stammzellen ableiten und beschreiben zu können.

Neben der mathematischen Modellierung von Gewebstammzellen steht aktuell auch die Modellierung embryonaler und induzierter pluripotenter Stammzellen im Zentrum der wissenschaftlichen Tätigkeit. Unter Nutzung verschiedener mathematischer Modellierungstechniken (z. B. stochastische Prozesse, Differenzialgleichungsansätze, »Agenten«-basierte Modelle u. a.) erarbeiten wir Konzepte der Stammzellorganisation, welche in der Lage sind, das Verhalten von Gewebstammzellen konsistent zu erklären. Anhand von Computersimulationen (Abb. 1) werden diese Modellkonzepte mit experimentellen und klinischen Daten verglichen und validiert.

Ziel unsere Arbeit ist es, zu einem umfassenden Verständnis der Organisations- und Regulationsprinzipien von Stammzellen zu gelangen. Die entwickelten Modelle sollen die Vorhersage des Systemverhaltens unter verschiedensten Bedingungen

möglich machen. Auf dieser Basis tragen die theoretischen Analysen unmittelbar zur Diskriminierung bestehender und Generierung neuer biologischer Hypothesen sowie zur Planung experimenteller und klinischer Strategien bei.

Entwicklung und Analyse allgemeiner Konzepte der Stammzellorganisation

Eines unserer zentralen Anliegen ist es, derzeit bestehende Konzepte und Theorien für die Beschreibung und das Verständnis zellulärer Entwicklung bei (Gewebs-)Stammzellen kritisch zu analysieren, zu hinterfragen und die Entwicklung neuer Konzepte voranzutreiben. Dies erscheint besonders wichtig und notwendig, da »klassische« Stammzellkonzepte einer Reihe von neuen experimentellen Beobachtungen nicht gerecht werden. So weisen z. B. homogen erscheinende Zellen heterogenes Verhalten auf. Des Weiteren erweist sich zelluläre Funktionalität als flexibel und reversibel. Diese Beobachtungen sind mit dem Konzept einer in den Zellen fest vordefinierten und strikt unidirektionalen Differenzierungshierarchie nicht

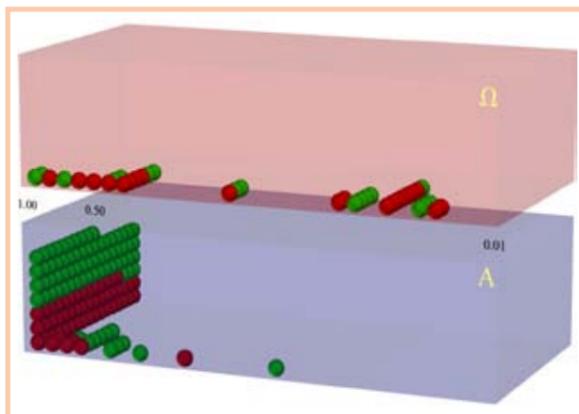


Abb. 2: Visualisierte Computersimulation zur klonalen Konkurrenz von »roten« und »grünen« Stammzellen in zwei unterschiedlichen Wachstumsbedingungen (rosa bzw. hellblaue Bereiche).

vereinbar. An dieser Stelle bieten von uns formulierte und propagierte neuartige Ansätze – wie die Beschreibung von Stammzellpopulationen als selbst-organisierte Systeme, in denen bestimmte zelluläre Funktionalitäten umgebungsabhängig reguliert werden können – eine attraktive Alternative (Loeffler & Roeder, CTO 2002).

Ziel unserer Arbeitsgruppe ist es, die theoretischen Konzepte mathematisch zu beschreiben, sie anhand von Computersimulationen mit der Realität zu vergleichen und somit Rückschlüsse auf die Natur der zugrunde liegenden biologischen Prozesse zu gewinnen. Eine Hauptmethode zur quantitativen Analyse der Konzepte ist die Anwendung Einzelzell(»Agenten«)-basierter Modellierungsmethoden zur Beschreibung von Stammzellselbsterhaltung und Differenzierung (Roeder & Loeffler, Exp. Hematol. 2002, Glauche et al. Stem Cells, 2007).

Modellierung klonaler Wettbewerbsprozesse und zellulärer Heterogenität

Immer mehr experimentelle und klinische Resultate weisen darauf hin, dass sich Eigenschaften von Stammzellen dynamisch verändern können. Nicht zuletzt ist davon auszugehen, dass einzelne Stammzellen bzw. Stammzellklone (d. h. Stammzellen, welche eine gemeinsame Herkunft und somit zumeist ähnliche Eigenschaften haben) sich in ihrem Verhalten gegenseitig beeinflussen. D. h. das Verhalten von Stammzellen kann nur relativ zum Kontext, z. B. zu anderen konkurrierenden Stammzellen, interpretiert werden. Solche Konkurrenz- (oder auch Wettbewerbs-) phänomene spielen z. B. bei der Entstehung von Leukämien oder im Rahmen von Stammzelltransplantationen eine wichtige Rolle.

Unser Ziel ist die Beschreibung und Analyse dieser klonalen Wettbewerbsprozesse mittels eines Einzelzell-basierten, stochastischen Modells der Stammzellorganisation. Anhand von Computersimulation wird versucht, zu quantitativen Abschätzungen der Unterschiedlichkeit von Stammzellen des blutbildenden Systems zu gelangen (Abb.2). Basierend auf diesen Abschätzungen werden Vorhersagen über die Wachstumsei-

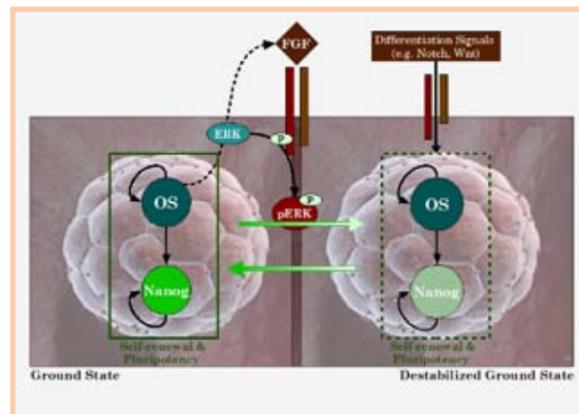


Abb. 3: Schematische Darstellung der Differenzierungsregulation und des Wechsels von embryonalen Stammzellen zwischen zwei möglichen Zuständen: einem sogenannten »Grundzustand« (Ground State) und einem destabilisierten Grundzustand (»destabilized Ground State«). Hierbei sind sowohl Signalwege (FGF/Erk Pathway) als auch Interaktionen der Transkriptionsfaktoren Nanog sowie Oct4 und Sox2 (OS - Oct4/Sox2 Komplex) dargestellt.

genschaften und das Repopulationsverhalten von Stammzellen abgeleitet (Roeder et al. Blood 2005, 2008).

Modellierung molekularer Regulationsnetzwerke

Neben der Modellierung von Prozessen der Stammzellorganisation auf zellulärer Ebene, also der Analyse von Interaktionen einzelner Zellen untereinander und mit ihrer Umgebung, tritt zunehmend die Analyse von Prozessen in den Blickpunkt der Forschung, die innerhalb der Zellen stattfinden. Eine Aufgabe unserer Arbeitsgruppe ist es, die der Stammzellendifferenzierung zugrunde liegenden Prinzipien auf der Ebene der Regulation von Genen zu beschreiben und zu analysieren. Hierbei liegt der Fokus auf der Modellierung von Transkriptionsfaktoren, welche speziell für Differenzierungsprozesse bei hämatopoetischen sowie bei embryonalen/induzierten pluripotenten Stammzellen untersucht werden (Abb. 3). Transkriptionsfaktoren sind spezielle Proteine, die zur Regulation der Expression von Genen eine wichtige Rolle spielen. Zur Anwendung kommt hierbei derzeit hauptsächlich die Modellklasse gewöhnlicher Differenzialgleichungen (Roeder & Glauche, JTB, 2006).

Bioinformatische Methoden zur quantitativen Analyse zellulärer Entwicklung

Eine wichtige neuartige experimentelle Methode, welche aufgrund gesteigerter Rechenleistung und Speicherkapazität von Computersystemen immer mehr an Bedeutung gewinnt, ist die zeitaufgelöste Verfolgung einzelner Zellen. Hierbei wird das Verhalten der Zellen unter verschiedenen Bedingungen detailliert mithilfe von Zeitraffer-Mikroskopie-Filmen untersucht. Um die Entwicklungsgeschichte (z. B. den Teilungsstammbaum oder die Migration) der Zelle aus den Bildfolgen der Zeitrafferfilme korrekt rekonstruieren zu können, ist der Einsatz bioinformatischer Methoden im Bereich der Bildverarbeitung (z. B. Mustererkennung) unabdingbar.

Unsere Arbeitsgruppe entwickelt Algorithmen zur automatischen Erkennung und Verfolgung von Zellen und implementiert diese in geeigneten Softwarelösungen. Damit erhalten wir sogenannte zelluläre Genealogien, d. h. Daten, welche die Teilungs- und Entwicklungsgeschichte einzelner Zellen korrekt abbilden können. Um diese generierten Genealogiedaten analysieren und auswerten zu können, arbeiten wir zudem an der Entwicklung entsprechender Methoden. Aufgrund der besonderen, prozessualen Struktur dieser Daten ist hierbei die Entwicklung spezifischer statistischer Ansätze notwendig.

Vernetzung der Forschungsaktivitäten

Unsere Forschungsarbeiten sind derzeit in mehreren nationalen und internationalen Forschungsverbänden integriert. Innerhalb der »European Federation for Systematic Stem Cell Biology (EuroSyStem)«, einem aus 18 europäischen Partnern bestehenden und durch die Europäische Gemeinschaft im Kontext des 7. Rahmenprogramms geförderten Konsortiums, wird durch die Leipziger Arbeitsgruppe unter Leitung von Dr. Ingo Röder und Prof. Markus Löffler neben Projekten zur Modellierung von Prozessen der Stammzellendifferenzierung im blutbildenden System auch das Arbeitspaket zur Datenintegration und -analyse koordiniert.

Des Weiteren ist die Projektgruppe mit einem eigenen Projekt in die Aktivitäten des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Schwerpunktprogramms »Mechanisms of Gene Vector Entry and Persistence« beteiligt. Im Mittelpunkt dieses Projektes steht die Anwendung mathematischer Modelle zur Analyse der Wachstumseigenschaften von genetisch manipulierten Zellen im Rahmen gentherapeutischer Ansätze. Innerhalb des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Programms zur »Medizinischen Systembiologie« ist unsere Projektgruppe mit mehreren Einzelprojekten am Verbund »HaematoSys – Systems Biology of the Haematopoietic Systems and Related Neoplasias« (Koordination: Prof. Markus Löffler) beteiligt. Schwerpunkt diese Aktivitäten ist die Modellierung physiologischer und pathophysiologischer Prozesse der Blutbildung. ■

Literatur: I. Roeder and M. Loeffler (2002), »A novel dynamic model of hematopoietic stem cell organization based on the concept of within-tissue plasticity«, *Experimental Hematology* 30 (8): 853–861 → M. Loeffler and I. Roeder (2002), »Tissue stem cells: definition, plasticity, heterogeneity, self-organization and models – a conceptual approach«, *Cells Tissues Organs*, 171 (1): 8–26 → I. Roeder, L. M. Kammaing, K. Braesel, B. Dontje, G. deHaan, M. Loeffler (2005), »Competitive clonal hematopoiesis in mouse chimeras explained by a stochastic model of stem cell organization«, *Blood* 105 (2): 609–16 → I. Roeder, M. Horn, I. Glauche, A. Hochhaus, M. Mueller, M. Loeffler (2006), »Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications«, *Nat. Med.* 12 (10): 1181–4 → I. Roeder and I. Glauche (2006), »Towards an understanding of lineage specification in hematopoietic stem cells – A mathematical model describing the interaction of transcription factors GATA-1 and PU.1«, *J. Theor. Biol.* 241 (4): 852–65 → I. Glauche, M. Cross, M. Loeffler and I. Roeder (2007), »Lineage Specification of Hematopoietic Stem Cells: Mathematical Modeling and Biological Implications«, *Stem Cells* 25 (7): 1791–9 → I. Roeder, K. Horn, H.B. Sieburg, R. Cho, C. Müller-Sieburg, M. Loeffler (2008), »Characterization and quantification of clonal heterogeneity among hematopoietic stem cells – A model-based approach«, *Blood* 112 (13): 4874–83

Forschungsbereich »Systembiologie«

Modelle der Blutbildung unter Chemotherapie

Text: Dr. Markus Scholz
 Institut für Medizinische Informatik,
 Statistik und Epidemiologie
 Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
 Telefon: (0341) 97-16190 | Fax: (0341) 97-16109
 Mail: markus.scholz@imise.uni-leipzig.de
<http://www.imise.uni-leipzig.de/Gruppen/ModelleBlutbildung/>

Medizinischer Hintergrund

Zahlreiche Krebserkrankungen werden durch den Einsatz von Zellgiften behandelt. Für viele Substanzen solch zytotoxischer Chemotherapien besteht eine klare Beziehung zwischen der Höhe der Dosis und deren Wirkung. Deshalb können mit dosisintensivierten Therapieschemata bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden.

Aufgrund der hohen Dosierungen treten jedoch auch verstärkt Nebenwirkungen bei der Blutbildung auf. Besonders gefährlich ist die starke Verringerung der weißen Blutzellen, sogenannte Neutropenien, da diese mit dem verstärkten Auftreten von Infektionen, Störungen des Therapieablaufs (Therapieverzögerung oder -abbruch, Reduktion der Dosis) und therapiebedingter Mortalität im Zusammenhang stehen. Prophylaktisch wird deshalb das Zytokin G-CSF (Granulozytenkolonie stimulierender Faktor) medikamentös eingesetzt, das die Bildung von weißen Blutzellen im Knochenmark unterstützt.

Klinische Probleme und Motivation für Modelle

Es befinden sich mehrere G-CSF Derivate mit unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften in der klinischen Anwendung. Diese Derivate unterscheiden sich hinsichtlich des Abbaus, der Verteilung sowie der Fähigkeit zur Stimulation des Knochenmarkes. Alle Derivate können eine hohe Wirksamkeit bei der Prophylaxe der Neutropenie erreichen, jedoch gibt es kaum Untersuchungen zum optimalen Einsatz. Die Wirksamkeit der G-CSF Prophylaxe hängt von vielen Faktoren ab, wie zum Beispiel von der Toxizität der eingesetzten Chemotherapie, vom gewählten G-CSF Derivat, dem Beginn und der Dauer der G-CSF Therapie und von individuellen Faktoren. Diese vielen veränderbaren Therapieparameter führen dazu, dass eine Erforschung der optimalen G-CSF Prophylaxe im Rahmen von klinischen Studien nicht mit vertretbarem Zeit- und Kostenaufwand realisierbar ist.

Aus diesem Grund arbeitet unsere Projektgruppe an der Entwicklung von Vorhersagemodellen, die die Dynamik der Blutbildung unter Chemotherapie mit G-CSF Gabe simulieren. Unser Ziel ist es, noch vor der klinischen Erprobung solche G-CSF Therapieschemata zu identifizieren, die zu einer Minimierung des Neutropenierisikos führen. Dabei werden sowohl

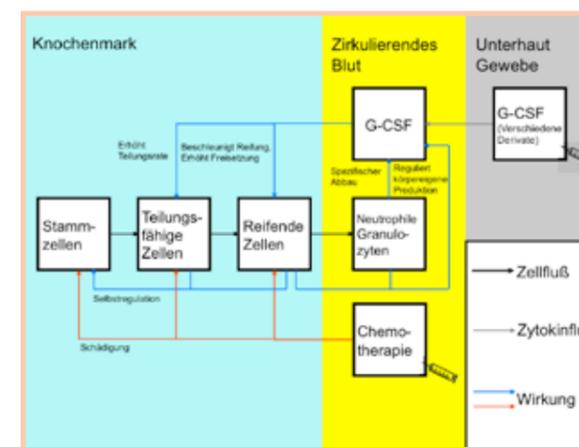


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung des Modells der menschlichen Granulopoese: Die neutrophilen Granulozyten im zirkulierenden Blut werden im Knochenmark aus Stammzellen über verschiedene Teilungs- und Reifestadien gebildet. Die größte regulative Wirkung auf das System wird durch das Zytokin G-CSF hervorgerufen, welches zusätzlich appliziert werden kann. Die Chemotherapie wirkt schädigend auf alle Knochenmarkszellen. Der Inhalt jedes Kästchens ist zeitlich veränderlich. Diese Veränderung wird durch eine Differenzialgleichung beschrieben. Die Pfeile bezeichnen die Kopplungen zwischen den Gleichungen.

die gegebenen Randbedingungen der Chemotherapie als auch individuelle Faktoren berücksichtigt.

Konstruktion und Aufbau des Modells

Zur Entwicklung solcher Modelle werden die biologischen Wirkmechanismen der Chemotherapie und des G-CSF auf die Blutbildung in mathematische Gleichungen überführt (siehe Abb. 1, Beispiel Bildung weißer Blutzellen).

Die Modellgleichungen beschreiben die Entwicklung neutrophiler Granulozyten, den häufigsten weißen Blutkörperchen, über verschiedene Teilungs- und Reifungsstadien aus hämatologischen Stammzellen im Knochenmark. Diese Dynamik wird durch verschiedene Zytokine, darunter auch das körpereigene G-CSF, reguliert.

Äußere Einflüsse wie die Applikation von Chemotherapie beziehungsweise zusätzlichem G-CSF verursachen Änderungen der Zellzahlen einzelner Zellstufen im Knochenmark oder Blut: So reduziert die Chemotherapie, abhängig von der Art und Dosierung der eingesetzten Substanzen die Zahl der Knochenmarkszellen. Dem entgegen bewirkt das injizierte und körpereigene G-CSF vermehrte Zellteilungen, eine stärkere Reifung und eine erhöhte Freisetzung der Zellen des Knochenmarks. Die jeweiligen Veränderungen der Zellzahlen werden durch das Modell quantitativ erfasst.

Ebenfalls im Modell berücksichtigt sind die unterschiedlich langen Verweilzeiten der verschiedenen pharmazeutischen G-CSF Derivate im Organismus. Dazu notwendige pharmakokinetische Modelle werden aus Messungen der Konzentration des G-CSF Serumspiegels zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Applikation abgeleitet.

Mit Hilfe des Modells lassen sich nun Vorhersagen zum Zeitverlauf der Zellzahlen und der Konzentration des G-CSF im Blut nach Applikation von Chemotherapie und G-CSF treffen. Zur

Überprüfung des Modells wurden entsprechende Modellvorhersagen mit den Daten von mehreren tausend Patienten aus klinischen Chemotherapiestudien zu verschiedenen Erkrankungen verglichen und stets gute Übereinstimmungen erreicht.

Anwendungen des Modells

Das Modell kann nun umgekehrt zu Vorhersagen bei noch nicht klinisch erprobten Therapievarianten genutzt werden. Vorher muss jedoch die toxische Wirkung der entsprechenden Chemotherapie abgeschätzt werden. Am besten geeignet sind hierfür die Daten von Patienten aus großen multizentrischen Studien mit einer möglichst engmaschigen Messung der Blutwerte der Patienten unter Therapie.

Beispielhaft sei hier die Deutsche Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome genannt, für die bisher die meisten Modellvorhersagen erarbeitet wurden. Danach können von der bisherigen Standardtherapie abweichende Derivate, Startzeitpunkte oder Dosierungen von G-CSF mit Hilfe des Modells simuliert werden und daraus die optimale Prophylaxe abgeleitet werden. Diese muss anschließend in Nachfolgestudien klinisch erprobt werden (siehe Abb. 2). Eine andere Anwendungsmöglichkeit des Modells stellt die Entwicklung von individualisierten G-CSF Applikationsplänen dar. Es ist bekannt, dass mehrere Risikofaktoren wie zum Beispiel Alter, weibliches Geschlecht oder schlechter Allgemeinzustand des Patienten die Entwicklung einer Neutropenie begünstigen. Mit Hilfe des Modells kann abgeschätzt werden, wieviel G-CSF in der jeweiligen Risikogruppe benötigt wird und wann mit der Applikation optimalerweise begonnen werden sollte.

Falls zur eingesetzten Chemotherapie die Toxizität dosisabhängig quantifizierbar ist, könnte auch die Dosis der Chemotherapie mit Hilfe des Modells individuell gestaltet werden. Dies könnte dazu führen, dass Patienten mit niedrigem Toxizitätsrisiko eine weitere Intensivierung der Therapie mit möglicherweise verbesserten Heilungschancen erhalten. Hierzu sind aber zunächst klinische Studien erforderlich.

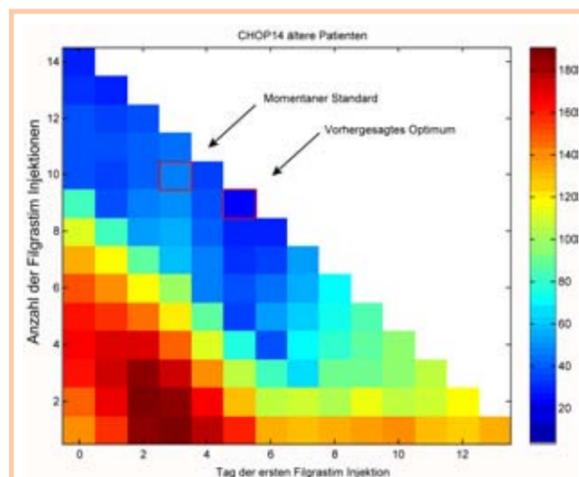


Abb. 2: Optimierung der G-CSF Prophylaxe bei der CHOP-14 Therapie für hochmaligne Non-Hodgkin Lymphome bei älteren Patienten (>60 Jahre). Momentaner Standard ist die Injektion von G-CSF (Filgrastim) an 10 aufeinander folgenden Tagen, beginnend 3 Tage nach der Chemotherapie. Aufgrund von Modellsimulationen wird prognostiziert, dass ein späterer Beginn ab Tag 5 mit 8–9 Injektionen G-CSF etwas besser ist. Die Farbskala ist ein Maß für die Länge und Tiefe der neutropenischen Episode.

Zukünftige Modellarbeiten

Da in der Regel weder Knochenmarkdaten unter Therapie noch engmaschige Differenzialblutbilder und Zytokinmessungen vorliegen, sind die Modellarbeiten beim Menschen limitiert. Aus diesem Grund verfolgen wir perspektivisch einen so genannten translationalen Ansatz. Dabei sollen entsprechende Experimente und Modellarbeiten am Tier zu Einsichten führen, die eine Verbesserung des Modells beim Menschen ermöglichen sollen.

Des Weiteren haben wir die Einbeziehung weiterer Chemotherapien und die pharmakokinetische Modellierung neuer G-CSF Derivate zum Ziel. Zudem soll das Modell auf andere Blutzelllinien (rote Blutzellen, Blutplättchen) erweitert werden, um die gesamte hämatologische Toxizität der Chemotherapie vorhersagen zu können. Eine Weiterverwendung der Modelle erfolgt im BMBF-Forschungsverbund HaematoSys. ■

Literatur: → Engel, C., Scholz, M., Loeffler, M. A computational model of human granulopoiesis to simulate the hematotoxic effects of multicycle polychemotherapy. *Blood* (2004), 104(8), 2323–31. → Scholz, M., Engel, C., Loeffler, M. Model-based design of chemotherapeutic regimens that account for heterogeneity in leucopenia. *Br J Haematol.* (2006), 132(6), 723–35.

Forschungsbereich »Systembiologie«

Modellbasierte Therapieoptimierung bei chronischer myeloischer Leukämie (CML)

Text: Matthias Horn
 Institut für Medizinische Informatik,
 Statistik und Epidemiologie
 Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
 Telefon: (0341) 97-16192 | Fax: (0341) 97-16109
 Mail: matthias.horn@imise.uni-leipzig.de
<http://www.dynamo.imise.uni-leipzig.de/>

Was ist CML?

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist die zweithäufigste Form der chronischen Leukämien. Sie geht mit einer starken Vermehrung von weißen Blutkörperchen, speziell von Granulozyten und ihren Vorstufen im Blut und blutbildenden Knochenmark einher. Im Jahr erkranken etwa 1,6 Menschen pro 100.000 Erwachsener. Ursache ist eine Mutation in einer blutbildenden Stammzelle. Diese Zelle stellt den Ursprung des so genannten leukämischen Klons dar, der sich durch anschließende Zellteilung ausbreitet.

Die CML besteht klassischerweise aus drei Krankheitsphasen, der chronischen Phase, der Akzelerationsphase und der Blastenkrise. Die chronische Phase verläuft häufig über viele Jahre symptomlos. In dieser Zeit kommt es zur Vermehrung der weißen Blutzellen und zur Milzvergrößerung aufgrund der zunehmenden Verdrängung der gesunden Blutbildung aus dem Knochenmark. Neben reifen weißen Blutkörperchen finden sich unreife Vorstufen, der Anteil an ganz unreifen Zellen (Blasten) liegt aber unter 10%. Die Akzelerationsphase ist durch eine weitere Zunahme der weißen Blutzellen, Anämie, Mangel an Blutplättchen und eine zunehmende Milzschwellung gekennzeichnet. Der Anteil der Blasten liegt bei 10–30%. In der Blastenkrise ändert die Erkrankung ihren Charakter. Nachdem sie zuvor chronisch und eher langsam verläuft, trägt sie nun Merkmale einer akuten Leukämie. Der Anteil der Blasten liegt bei über 30%. Die Blastenkrise ist das Endstadium der CML und verläuft in aller Regel tödlich.

Therapie der CML

Das gegenwärtige Standardmedikament bei der CML-Behandlung basiert auf dem Wirkstoff Imatinib. Bei dieser Substanz handelt es sich um einen so genannten Tyrosinkinase-Inhibitor, der in der Lage ist, in leukämischen Zellen ein bestimmtes, für den Krankheitsverlauf verantwortliches Protein zu blockieren. Dadurch wird sowohl die krankhaft gesteigerte Vermehrung der CML-Zellen unterdrückt als auch in den betroffenen Zellen der Zelltod ausgelöst. Trotz ausgezeichneter Ergebnisse hinsichtlich der Zurückdrängung der Leukämie ist derzeit noch unklar, ob Imatinib eine Heilung der Erkrankung (das heißt, die vollständige Elimination jeder einzelnen Krebszelle) bewirken

kann. Dies ist bislang nur mit einer Stammzell- oder Knochenmarktransplantation möglich, welche allerdings größere gesundheitliche Risiken birgt.

Das CML-Modell

Bislang sind die Konkurrenz-Mechanismen zwischen den normalen und den mutierten, leukämischen Zellen bei CML und anderen klonalen Erkrankungen des blutbildenden Systems weitgehend unverstanden. Zwar ist eine Behandlung möglich, die Reaktion der Zelltypen untereinander ist jedoch nicht vorhersehbar.

Um Therapieeffekte bei der Behandlung von CML-Patienten besser verstehen und vorhersagen zu können, wenden wir daher ein von uns entwickeltes mathematisches Modell blutbildender Stammzellen auf die spezifische Konkurrenz-Situation zwischen normalen und leukämischen Stammzellen an. Auf der Basis von einzelzellbasierten Computersimulationen ermöglicht das Modell quantitative Abschätzungen der Verschiedenartigkeit von Stammzellen des blutbildenden Systems sowie die Beschreibung und Erklärung klonaler Kompetitionen. Basierend auf diesen Abschätzungen werden Vorhersagen über die Wachstumseigenschaften und das Selbsterneuerungspotenzial der Stammzellen abgeleitet (Roeder et al., Blood 2005, 2008).

Basierend auf den gewonnenen Daten ist es uns möglich, sowohl die Krankheitsentstehung als auch die Krankheitsdynamik unter verschiedenen Therapiemodalitäten im Computer zu simulieren. Hauptaugenmerk der aktuellen Forschungstätigkeiten ist dabei die Modellierung und Vorhersage von verschiedenen Szenarios der derzeitigen Standardtherapie (Imatinib). Beispielsweise kann so berechnet werden, wie die Entwicklung der mutierten Zellen bei der Gabe bestimmter Substanzen verlaufen wird, beziehungsweise über welche Eigenschaften neuartige Medikamente verfügen müssen, um eine verbesserte Wirkung zu erzielen.

Inzwischen konnte bereits der Krankheitsverlauf im Rahmen bestimmter Therapieschemata und klinischer Studien hervorragend vorhergesagt werden (Abb.). Ziel ist es, vorhandene Therapien zu optimieren und zur Entwicklung neuer Therapie-schemata beizutragen (Roeder et al., Nat. Med. 2006). ■

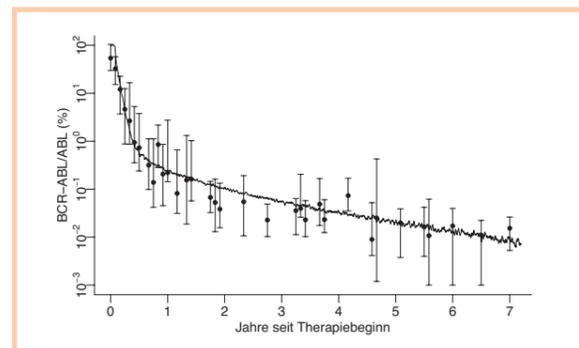


Abb.: Patientendaten und zugehörige Modellvorhersage am Beispiel der Behandlung neudiagnostizierter CML-Patienten mit Imatinib. Die klinischen Daten (insgesamt 69 Patienten) stellen den Anteil der so genannten BCR-ABL-Transkripte im Blut dar. BCR-ABL ist ein Gen, das nur in CML-Zellen vorkommt. Folglich deutet ein großer BCR-ABL-Anteil auf eine hohe Tumorlast hin. Die Patientendaten sind durch Punkte und Balken repräsentiert, welche den zeitlichen Verlauf im Mittel (Median) und die Verschiedenartigkeit der einzelnen Patienten (Interquartilsabstand) beschreiben. Die durchgezogene Linie stellt die Vorhersage des mathematischen Modells bezüglich des mittleren Verlaufs innerhalb der Patientenpopulation dar. Die Parameter des Modells wurden so gewählt, dass die Modellkurve gut zu den klinischen Daten des ersten Behandlungsjahres passt. In der Folge stellte sich heraus, dass das Modell den fortgesetzten Abfall des mittleren BCR-ABL-Anteils bis zum letzten verfügbaren Datenstand (sieben Jahre) korrekt vorhergesagt hatte.

Literatur: → Roeder I, Horn M, Glauche I, Hochhaus A, Mueller MC, Loeffler M.; Nature Medicine (2006), 12 (10): 1181 – 1184; Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications → Roeder I, Glauche I.; Journal of Molecular Medicine (2008), 86 (1): 17 – 27; Pathogenesis, treatment effects, and resistance dynamics in chronic myeloid leukemia – insights from mathematical model analyses → Horn M, Loeffler M, Roeder I.; Cells Tissues Organs (2008), 188 (1–2): 236 – 247; Mathematical modeling of genesis and treatment of chronic myeloid leukemia → Roeder I, Herberg M, Horn M.; Bulletin of Mathematical Biology (2009), 71 (3): 602 – 626; An »age«-structured model of hematopoietic stem cell organization with application to chronic myeloid leukemia.

Forschungsbereich »Systembiologie«

Systembiologisches Modell des Dünndarmepithels

Text: Dr. Jörg Galle, Prof. Dr. Markus Löffler
Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
Telefon: (0341) 97-16674 | Fax: (0341) 97-16679
Mail: galle@izbi.uni-leipzig.de
<http://www.izbi.uni-leipzig.de/projekte/AG2/EpithCellPop.php>

Zellbildung im Dünndarmepithel

Das Epithel des Dünndarms (Abb. 1a) unterliegt einer ständigen Regeneration. Die Regeneration startet mit neu gebildeten Zellen nahe des Kryptbodens. Diese Zellen teilen sich weiter und bewegen sich dabei aus der Krypte hinaus. Hierbei spezifiziert sich ihr Phänotyp entweder in absorptive Zellen (Enterozyten) oder in sekretorische Zellen (Goblet- und Paneth-Zellen). Wenn die Zellen den Übergang von der Krypte zur Darmzotte (Villus) passieren, stellen sie die Zellteilung ein und differenzieren. Nach wenigen Tagen erreichen die Zellen die Spitze des Villus und werden dann ins Lumen des Dünndarm abgestoßen. Eine Ausnahme bilden Paneth-Zellen, die sich zum Kryptboden bewegen und dort etwa acht Wochen verbleiben.

Die Gewebs- und Stammzellorganisation im adulten Dünndarm der Maus ist intensiv untersucht worden. Es gibt experimentelle Belege dafür, dass funktionelle Stammzellen dieses Gewebes in spezifischen Positionen, sogenannten Nischen, lokalisiert sind. Die Funktionsweise dieser Nischen ist bisher nicht vollständig verstanden. Es wurde jedoch gezeigt, dass die Aktivierung spezifischer molekularer Signalwege in den Zellen essentiell für den Stammzellerhalt, die Zellteilung und die Differenzierung der Zellen ist. Entsprechend hat die Modifikation dieser Signalwege dramatische Auswirkungen auf die Organisation der Krypte^{1,2}. Diese Ergebnisse legen die Idee nahe, dass mit einer Änderung der lokalen Zellumgebung eine Änderung der Zellfunktion einhergeht. Die damit verbundene Möglichkeit, Differenzierungsprozesse umzukehren, steht im strikten Widerspruch zu klassischen Vorstellungen der Stammzellorganisation, die von irreversiblen Entwicklungen ausgehen.

Die Darmkrypte im dreidimensionalen Modell

Im Rahmen eines Kooperationsprogrammes mit Hans Clevers und Nicolas Barker (Hubrecht Institut, Utrecht) werden am IMISE und am IZBI räumliche Modelle der Organisation der Krypte des Dünndarms entwickelt, die diese neuen Vorstellungen zur Stammzellorganisation aufgreifen. Aufbauend auf Erfahrungen, die aus langfristigen Kooperationen mit Chris Potten (Epistem, Manchester)^{3,5} und der Modellierung von

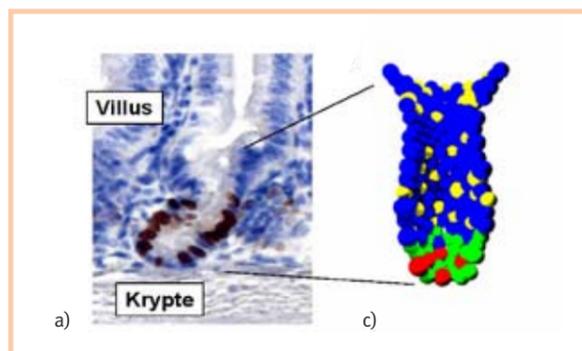


Abb. 1: a) Histologischer Schnitt. Teilungsaktive Zellen (braun). c) Schnappschuss einer Krypten-Simulation. Undifferenzierte Zellen (rot) und Paneth-Zellen (grün) sind am Kryptenboden zu finden. Enterozyten (blau) und Goblet-Zellen (gelb) bewegen sich zum Ausgang der Krypte.

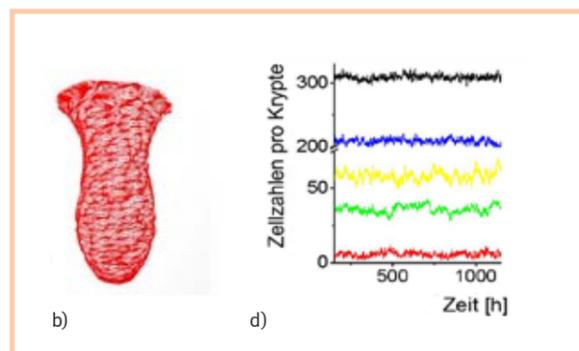


Abb. 2: b) Beispiel des Fasernetzwerkes, das die Basalmembran der Krypte modelliert. d) Anzahl der Zellen der einzelnen Zelltypen im stationären Zustand. Farbkodierung wie in c); Gesamtzahl der Zellen: schwarz.

anderen Stammzellensystemen am IMISE resultieren, entstand ein erstes dreidimensionales Modell der Krypte des Dünnarms. Dieses Modell erlaubt es, die Zellproduktion in der Krypte und deren Änderungen infolge der Störung einzelner molekularer Signalwege konsistent zu beschreiben.

Bei dem Modell handelt es sich um ein einzelzellbasiertes Modell. Jede einzelne Zelle der Krypte wird durch ein elastisches Objekt repräsentiert, das sich bewegen (migrieren), wachsen, sich teilen (prolifrieren) und Kontakte zu anderen Zellen und zur Basalmembran der Krypte ausbilden kann. In welchem Maße eine Zelle die eine oder andere Fähigkeit besitzt, bestimmt dabei ihr interner Zustand. Dieser wird vereinfachend durch die Aktivität zweier Signalwege, dem Wnt- und dem Notch-Signalweg, beschrieben.

Im Modell wird angenommen, dass die Aktivität des Wnt-Signalweges durch die lokale Krümmung des Epithels bestimmt wird. Diese Aktivität hängt somit von der Position der Zelle in der Krypte ab. Die Aktivität des Notch-Signalweges wird durch den Zustand der Nachbarzellen determiniert. Neben den Migrations- und Proliferationseigenschaften wird auch die Spezifikation undifferenzierter Zellen in absorptive Zellen und sekretorische Zellen im Modell durch den internen Zustand bestimmt. Hohe Wnt- und Notch-Aktivität ist für den undifferenzierten Zustand charakteristisch. Unterschreiten diese Aktivitäten definierte Schwellenwerte, erfolgt eine Linien-spezifikation. Diese ist bei einem erneuten Anstieg der Aktivität reversibel.

Alle Zellen einer Krypte sind mit der Basalmembran in Kontakt. Diese wird im Modell durch ein Fasernetzwerk repräsentiert. Ein Beispiel hierfür ist in Abb. 2b gezeigt.

Ergebnisse der Modellierung

Mittels des Modells konnte ein Verhalten simuliert werden, das mit allen verfügbaren strukturellen und kinetischen Daten zur Dünnarmkrypte von Mäusen sehr gut übereinstimmt. Abb. 1c zeigt einen Schnappschuss einer Simulation mit der charakteristischen Verteilung der Zelltypen. Die Anzahl der Zellen pro Krypte wird in Abb. 1d für alle Zelltypen gezeigt. Ihre Anzahl bleibt im Verlauf der Simulation konstant.

Außer der Gleichgewichtsdynamik konnten mit dem Modell

auch die Konsequenzen von Modifikationen des Wnt- und Notch-Signalweges in Übereinstimmung mit experimentellen Befunden beschrieben werden. Während beispielsweise andauernde Wnt-Aktivierung in allen Zellen zu einer Expansion der Pools von undifferenzierten und Paneth-Zellen führt¹, hat die vollständige Blockade der Notch-Aktivierung die Auslöschung dieser Pools zur Folge².

Das entwickelte Modell erlaubt somit die bisher umfassendste theoretische Beschreibung der Organisation von Dünnarmkrypten von Mäusen. Wir erwarten, dass dieses Modell auf die Beschreibung von Dickarmkrypten von Mäusen, aber auch auf die Beschreibung der entsprechenden Darmkrypten des Menschen übertragen werden kann. In Entwicklung befinden sich Modelle mit einer reorganisierbaren Basalmembran, um die Vorgänge bei einer Kryptenteilung beschreiben zu können. Diese spielen bei der embryonalen Entwicklung des Darms, aber auch bei regenerativen Prozessen nach Bestrahlung eine essentielle Rolle.

Literatur: → 1) Sansom OJ, Reed KR, Hayes AJ, Ireland H, Brinkmann H, Newton IP, Battle E, Simon-Assmann P, Clevers H, Nathke IS, Clarke AR, Winton, DJ. Loss of APC in vivo immediately perturbs Wnt signaling, differentiation, and migration. *Genes & Development* 2004; 18: 1385–1390. → 2) van Es JH, van Gijn ME, Riccio O, van den Born M, Vooijs M, Begthel H, Cozijnsen M, Robine S, Winton DJ, Radtke F, Clevers H. Notch/gamma-secretase inhibition turns proliferative cells in intestinal crypts and adenomas into goblet cells. *Nature* 2005; 435: 959–963 → 3) Potten CS, Loeffler M. A comprehensive model of the crypts of the small intestine of the mouse provides insight into the mechanisms of cell migration and the proliferation hierarchy. *J Theor Biol.* 1987; 127 (4): 381–91. → 4) Gerike TG, Paulus U, Potten CS, Loeffler M. A dynamic model of proliferation and differentiation in the intestinal crypt based on a hypothetical intraepithelial growth factor. *Cell Prolif.* 1998; 31 (2): 93–110. → 5) Meineke FA, Potten CS, Loeffler M. Cell migration and organization in the intestinal crypt using a lattice-free model. *Cell Prolif.* 2001;34(4): 253–66.

Forschungsbereich »Systembiologie«

Dreidimensionale Geweberekonstruktion der Tumorinvasionsfront des Gebärmutterhalskarzinoms

Text: Dr. Ulf-Dietrich Braumann
Interdisziplinäres Zentrum für Bioinformatik
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
Telefon: (0341) 97-16694 | Fax: (0341) 97-16679
Mail: braumann@izbi.uni-leipzig.de
http://www.izbi.uni-leipzig.de/projekte/projects_CompMicroscopy.php

Variabilität von Gebärmutterhalskarzinomen

Einer der häufigsten bösartigen Tumoren bei Frauen ist das Gebärmutterhalskarzinom (Zervixkarzinom). Für die Festlegung der Behandlungsstrategie ist die Bestimmung der Tumorinvasion wichtig, d.h. in welcher Art und in welche Richtung sich die Tumoren im gesunden Gewebe ausbreiten. Um die Tumorinvasion zu charakterisieren, wird das Operationspräparat routinemäßig in Form von dünnen Gewebsschnitten (histologische Serienschritte) untersucht.

Von besonderem klinischen, tumorbiologischen als auch bioinformatischen Interesse war die interessante Tatsache, dass trotz gleichen oder nur geringfügig unterschiedlichen Tumorstadiums die Ausprägung der jeweiligen Tumorinvasionsform im histologischen Einzelschnitt eine erhebliche Variabilität aufweist. In der gynäkologischen Routine werden diese Formen semiquantitativ in drei verschiedene Stufen (geschlossenes, fingerartiges, netzartiges Muster) eingeteilt, wobei jeweils eine unterschiedliche prognostische Bedeutung unterstellt wird.

Ziel: Aufklärung der dreidimensionalen Struktur des Invasionsmusters

Histologisch handelt es sich bei einem Zervixkarzinom meist um ein Plattenepithelkarzinom. Die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur des Invasionsmusters von Plattenepithelkarzinomen des Gebärmutterhalses – und somit einer exakteren Darstellung der Tumorinvasion – war bisher nicht möglich. Um die Variabilität der Tumorinvasionsformen erklären zu können, ist jedoch eine dreidimensionale Betrachtungsweise unumgänglich.

Im Rahmen eines Antrags für ein Bioinformatikzentrum Leipzig (2001) formulierten der Informatiker Dirk Drasdo (damals IMISE, später IZBI) und der Pathologe Lars-Christian Horn von der Universität Leipzig zu dieser Problematik folgende Fragestellungen:

Kann man die Wachstumsformen von Plattenepithelkarzinomen des Gebärmutterhalses mit Bildverarbeitungsmethoden adäquat und präzise morphometrisch quantifizieren?

Kann man die 3D-Struktur dieser Invasion in repräsentativen Teilvolumina darstellen?

Trifft die Routinebeobachtung zu, dass diese Tumoren der Invasionsfront vorausseilend abgesiedelte Tumorinseln aufweisen?

Vorarbeiten zur Entwicklung dreidimensionaler mikroskopischer Bildgebungsmodalitäten

Nach gründlicher Recherche mussten Drasdo und Horn zunächst konstatieren, dass keine der bis heute verfügbaren dreidimensionalen mikroskopischen Bildgebungsmodalitäten (wie etwa miniaturisierte Computer- oder Kernspintomographie, konfokale Laserrastermikroskopie etc.) für Proben mit einer vernünftigen Mindestgröße (ca. 100 mm³) und einer erforderlichen Tiefenreichweite von mehreren Millimetern eingesetzt werden können. Für die Darstellung der Tumordinvasion erschien weniger die geforderte Detailliertheit unterhalb der Einzelzellauflösung (ca. 10 µm) problematisch. Als weit wichtiger wurde eine gute Kontrastierung des Tumors gegenüber dem umgebenden tumorinduzierten Stroma (Zwischengewebe) erkannt.

Die hinzugezogenen Kollegen Jörg Galle (IZBI) und Jens Eienkel (Universitätsfrauenklinik Leipzig) hatten daraufhin eigenständig einen unkonventionellen Versuch unternommen: die Anfertigung einiger sehr großer histologischer Serienschritte aus Proben von Gebärmutterhalskarzinomen, um deren mikroskopische Digitalbilder nachträglich automatisiert mit einer kommerziell erhältlichen Bildverarbeitungssoftware aneinander anschließend zu einem Volumendatensatz zusammenzusetzen. Dazu gab es aus der Literatur Vorbilder, die allerdings überwiegend für Makroskopien von Serien koronarer Hirnschnitte realisiert worden waren.

Die Umsetzung dieses Konzeptes für Schnittserien des Gebärmutterhalses hingegen gestaltete sich schwierig. Vor allem stellte sich heraus, dass die Ko-Registrierung, also die Wiederherstellung der örtlichen Korrespondenzen zwischen den adjazenten (benachbarten) Schnitten, mit der verwendeten Software nicht akzeptabel funktionierte. Wichtigster Grund dafür war die Beschaffenheit der Schnitte, von denen jeder leicht unterschiedliche nichtlineare Verzerrungen aufwies, so dass der in der verwendeten Software implementierte einfache lineare Registrierungsalgorithmus unter der erforderlichen Vergrößerung nicht ausreichte. Viele Schnitte enthielten zudem

Schneideartefakte, die am histologischen Routinemikrotom kaum zu vermeiden sind. Hingegen bestätigte sich, dass die Durchführung der verwendeten Hämatoxylin-Eosin-Färbung zu einem akzeptablen, nur gering fluktuierenden Kontrast zwischen Tumor und Stroma auch für große Serien mit mehreren hundert Schnitten von gleichem Präparat führt.

Eigenentwicklung von Bildverarbeitungsalgorithmen

Am Leipziger Zentrum für Bioinformatik (IZBI), das im Frühjahr 2002 unter der Verantwortung von Markus Löffler in vollem Maße die Arbeit aufnahm, zog man aus den Vorarbeiten folgende Konsequenz: Die Arbeitsgruppe Gewebsorganisation des IZBI sollte eine dedizierte Eigenentwicklung von Bildverarbeitungsalgorithmen für eine Kaskade automatisierter Ko-Registrierungsschritte mit einer Grob-zu-Fein-Strategie vornehmen.

Dieser Aufgaben nahmen sich Ulf-Dietrich Braumann (IZBI) und Jens-Peer Kuska (zunächst Inst. für Informatik und IMISE, später IZBI) an. Wir beide konnten mit dem Gynäkoonkologen Jens Eienkel (Universitätsfrauenklinik) einen engagierten klinischen Kooperationspartner für das Projekt gewinnen. Darüber hinaus erwies es sich als wesentlich, dass die Planung und Umsetzung der optimierten Durchführung der Erstellung der Serienschritte von Regina Scherling (Universitätsfrauenklinik) übernommen wurde. Zudem stand mit der Unterstützung von Lars-Christian Horn (Institut für Pathologie) und Michael Höckel (Universitätsfrauenklinik) ein hochmodernes Axioskop-Mikroskopiesystem für das Forschungsvorhaben zur Verfügung.

In der Folgezeit von etwa zweieinhalb Jahren konnten wir am IZBI unseren Plan verwirklichen: den Entwurf und die Umsetzung einer automatisierten Bildverarbeitungskette, die als wesentliche Schritte drei Stufen von Ko-Registrierungen (linear und nichtlinear; sequentiell ausgeführt entlang der Bildserie), verschiedene Bildverbesserungen sowie eine färbungs-basierte Segmentierung des Tumors enthielt. Die morphometrische Bewertung der dreidimensionalen Tumordinvasion haben wir mittels der diskreten Kompaktheit vorgenommen, mit der ein Maß dafür gebildet wird, inwieweit die Gesamtheit der

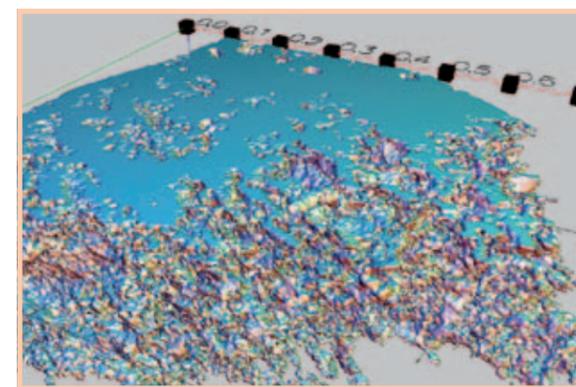


Abb.: Ausschnitt der Invasionsfront eines Gebärmutterhalskarzinoms (Skala gibt Zentimeter an). Grundlage der 3D-Rekonstruktion bildeten hier 230 HE-gefärbte histologische Einzelschnitte.

Voxel der dreidimensionalen Tumorsegmente »eng zusammengepackt« sind, oder anschaulich gesagt, ob bei einem bestimmten Tumorumfang die gebildete Oberfläche wachstumsbedingt kleiner oder größer ausfällt. Überdies haben wir die Oberflächen der rekonstruierten Tumordinvasionsfronten dreidimensional visualisiert, so dass sie interaktiv inspiziert werden können.

Anwendung der neu entwickelten Methode

Diese Prozedur haben wir an mehr als einem Dutzend Präparate von Gebärmutterhalskarzinomen (pT1b/2a) durchgeführt. Erstmals konnten wir die dreidimensionale Tumordinvasion eines Plattenepithelkarzinoms untersuchen. Wir haben unsere morphometrischen Ergebnisse den verbalen (2D-bezogenen) Bewertungen des Pathologen gegenübergestellt und gemeinsam festgestellt, dass wir mit der Kompaktheit gerade im Bereich zwischen den Extremen der Wachstumsformen eine klarere, gerade auch dem Pathologen plausible Differenzierung vornehmen können. Wir haben zudem gezeigt, dass entgegen der ursprünglichen Erwartung keine abgesiedelten, der Invasionsfront vorausseilenden Tumorinseln vorkommen. Zwar haben wir Tumoreinbrüche in Lymphgefäßen nachgewiesen, aber keine Absiedelungen im Stroma. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass interessanterweise die Morphometrie anhand der 3D-basierten Kompaktheit sehr gut mit der Kompaktheit der Tumorsegmente in den Einzelbildern korreliert, so dass wir eine routinetaugliche Quantifizierung der Tumordinvasion vorschlagen konnten, mit der in weiteren Untersuchungen die prognostische Eignung der Invasionsform objektiv bestimmt werden kann.

Publikation und Preis

Wir haben unsere Forschungsergebnisse namhaft publizieren können, zuerst zu nennen IEEE Transactions on Medical Imaging (Oktoberheft 2005). Wir haben an wichtigen internationalen gynäkologischen, biomedizinischen und bioinformatischen Tagungen darüber berichten können und sind 2005 zudem mit dem Varian-Preis der Schweizerischen Gesellschaft für Strahlenbiologie und Medizinische Physik (SGSMP) ausgezeichnet worden. Diese Arbeiten zur Tumordinvasionsrekon-

struktion bildeten für viele weitere bildanalytisch orientierten Projekte am IZBI den Ausgangspunkt, etliche Kooperationen sind zustande gekommen, insbesondere die Bildung der Computational Microscopy Core Unit am Translationszentrum für Regenerative Medizin (TRM). Durch unsere erfolgreichen Arbeiten hat sich das IZBI inzwischen auch zu einem wichtigen Zentrum der quantitativen Bildanalyse innerhalb der Leipziger Universitätsmedizin entwickelt. ■

Literatur: → Ulf-Dietrich Braumann, Nico Scherf, Jens Eienkel, Lars-Christian Horn, Nicolas Wentzensen, Markus Löffler, Jens-Peer Kuska: Large Histological Serial Sections for Computational Tissue Volume Reconstruction. *Methods of Information in Medicine* 46 (5): 614–622, 2007. → Nicolas Wentzensen, Ulf-Dietrich Braumann, Jens Eienkel, Lars-Christian Horn, Magnus von Knebel Doeberitz, Markus Löffler, Jens-Peer Kuska: Combined Serial Section-Based 3D Reconstruction of Cervical Carcinoma Invasion Using H&E/p16INK4a/CD3 Alternate Staining. *Cytometry A*; 71 (5): 327–333, 2007. → Jens-Peer Kuska, Ulf-Dietrich Braumann, Nico Scherf, Markus Löffler, Jens Eienkel, Michael Höckel, Lars-Christian Horn, Nicolas Wentzensen, Magnus von Knebel Doeberitz: Image Registration of Differently Stained Histological Sections. In: *CD-Proceedings of the International Conference on Image Processing (ICIP)* 2006, Atlanta, pp. 333–336, IEEE Signal Processing Society, 2006. → Jens Eienkel, Jens-Peer Kuska, Lars-Christian Horn, Nicolas Wentzensen, Michael Höckel, Ulf-Dietrich Braumann: Combined three-dimensional microscopic visualisation of tumour-invasion front of cervical carcinoma. *Lancet Oncology* 7 (8): 698, 2006. → Ulf-Dietrich Braumann, Jens-Peer Kuska, Jens Eienkel, Lars-Christian Horn, Markus Löffler, Michael Höckel: Three-Dimensional Reconstruction and Quantification of Cervical Carcinoma Invasion Fronts from Histological Serial Sections. *IEEE Transactions on Medical Imaging*; 24 (10): 1286–1307, 2005.

Dieser Rückblick auf einen Teil unserer sehr fruchtbaren und erfolgreichen gemeinsamen Arbeit ist unserem Freund und Kollegen Dr. rer. nat. Jens-Peer Kuska (1963–2009) gewidmet.

Forschungsbereich
»Konzeptionelle Grundlagen«

Statistische Verfahren in der Bioinformatik

Text: Prof. Dr. Korbinian Strimmer
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
Telefon: (0341) 97-16106 | Fax: (0341) 97-16109
Mail: korbinian.strimmer@imise.uni-leipzig.de
<http://www.strimmerlab.org>

Bioinformatik braucht statistisches Denken

Im Genom können mit Experimenten bestimmte Gene (Biomarker) aufgespürt werden, die medizinisch relevant sind. Anhand von Biomarkern lässt sich z. B. Tumorgewebe von gesundem Gewebe unterscheiden. Außerdem liefern solche Experimente Daten, die zum besseren Verständnis der molekularen Wirkungsmechanismen in einer Zelle beitragen.

Bei der Auswertung von genetischen Daten spielen biostatistische Methoden eine sehr wichtige Rolle. Im Hochdurchsatzverfahren kann man heute in einem einzigen Experiment die Aktivität tausender Gene gleichzeitig bestimmen. Ebenso einfach lassen sich mit spektrometrischen Methoden die Konzentrationen vieler Proteine und Stoffwechselprodukte nachweisen.

Eine Analyse der Daten ist ohne moderne Statistik nicht möglich. Um die enorme Datenflut aus den medizinisch-biologischen Laboratorien sinnvoll auszuwerten, bedarf es sehr effizienter mathematischer Verfahren, soll doch die sprichwörtliche Nadel (=interessantes Gen) im Heuhaufen (=Genom) gefunden werden. Viele der in der Bioinformatik verbreiteten adhoc-Algorithmen stoßen hier an ihre Grenzen; sie funktionieren nur bei kleinen Datenmengen. Stattdessen müssen systematische statistische Lernverfahren und Methoden der maschinellen Mustererkennung eingesetzt werden.

Hochdimensionale Daten

In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns speziell mit der Entwicklung von statistischen Methoden zur Analyse von hochdimensionalen biologischen Daten. Hochdimensional sind Daten, wenn es wesentlich mehr Variablen als Beobachtungen gibt – also im Vergleich zur klassischen Statistik genau der umgekehrte Fall! Beispiele hierfür sind u. a. Expressionschips (10.000 Gensonden, nur wenige Proben), Proteomikdaten (sehr viele Peaks, wenige Messungen) und Magnetresonanzaufnahmen (viele Voxel, wenige Patienten). Die Entwicklung neuer und effizienterer Messmethoden hat zur Folge, dass hochdimensionale Daten in Zukunft immer mehr zum Regelfall werden, und deshalb müssen die Auswertungsverfahren ebenfalls weiter entwickelt werden.

Die Fähigkeit anhand weniger Beispiele zu generalisieren –

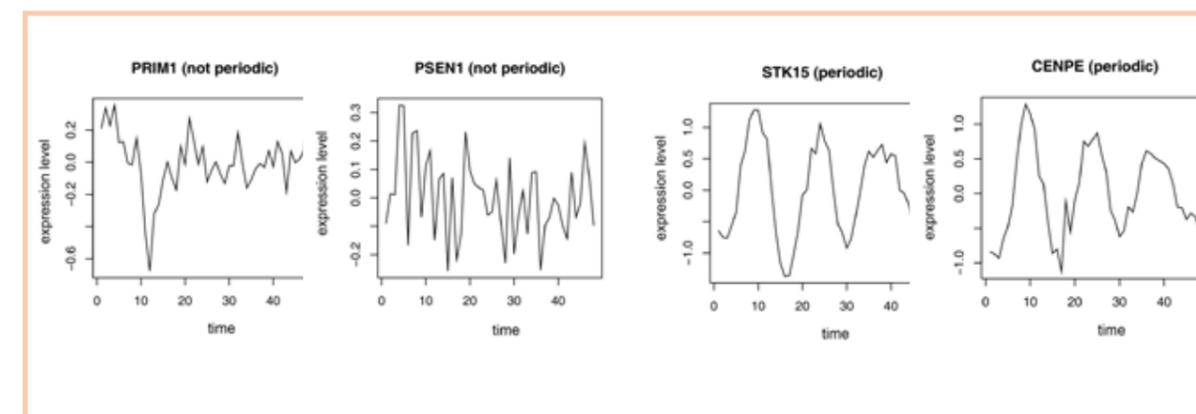


Abb. 1: Periodisch exprimierte Gene, Genexpressionszeitreihen für vier Gene. Die Gene auf der linken Seite sind nicht periodisch exprimiert, die Gene rechts weisen hingegen ein zyklisches Muster auf.

eben aus Daten zu »lernen« – muss Computern mithilfe von statistisch-kybernetischen Methoden beigebracht werden. Da die zur Verfügung stehenden Beobachtungen sehr gering sind, erfordern hochdimensionale Daten spezielle Inferenzmethoden. Meist geschieht dies mithilfe von Bayesianischen Ansätzen und damit verwandten Regularisierungsverfahren. In unserer Arbeit benutzen und entwickeln wir hauptsächlich Methoden, die auf dem empirischen Bayes Verfahren und dem damit verwandten sogenannten James-Stein »Shrinkage« beruhen (Abb. 2). All diese Verfahren erlauben es, auch sehr hochdimensionale Daten auszuwerten.

$$\begin{aligned} L(\lambda) &= \|S^* - \Sigma\|_F^2 \\ &= \|\lambda T + (1 - \lambda)S - \Sigma\|_F^2 \\ &= \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^p (\lambda t_{ij} + (1 - \lambda)s_{ij} - \sigma_{ij})^2 \end{aligned}$$

Abb. 2: Shrinkage Formel, Die quadratische Verlustfunktion L für den Shrinkage Schätzer S* in Abhängigkeit der Shrinkage-Intensität λ. Der optimale Parameterwert ist derjenige, der L minimiert. Dieser Wert kann ohne Kenntnis des wahren Wertes von Σ berechnet werden.

Transkriptions- und Proteomanalysen

Ein Hauptfokus unserer Forschungen sind biostatistische Methoden zur Analyse von Transkriptom- und Proteomicsdaten. Transkriptomdaten sind Messungen von RNA-Konzentrationen mithilfe von Microarraychips. Proteomicsdaten sind Messungen von Proteinvorkommen mithilfe von Massenspektrometern. Diese beide Technologien sind sehr unterschiedlich; nach geeigneter Vorverarbeitung der Daten lassen sich jedoch ähnliche statistische Lernverfahren zur Analyse anwenden. In unserer Arbeitsgruppe haben wir zahlreiche Methoden zur Analyse von Zellzyklusexperimenten (Abb. 1) und zur Detektion periodisch exprimierter Gene entwickelt. Ein Schwerpunkt sind dabei effiziente Verfahren zur Biomarkerselektion. Hierzu haben wir neue Methoden zum Aufdecken von differenzieller Expression und zum »Gene-Ranking« vorgeschlagen.

Diese Verfahren gehören zu den am besten bekannten Methoden. Sie lassen sich auch zur Feature-Selektion bei Prädiktion und Klassifikation verwenden. Zum multiplen Testen in hohen Dimensionen haben wir »false discovery rate« Schätzverfahren entwickelt.

Für alle unsere Methoden stellen wir im Sinne reproduzierbarer Forschung Computerimplementationen frei zur Verfügung.

Genetische Netzwerke

Genetische Daten können auch benutzt werden, um die Netzwerkstrukturen zwischen den Genen und Genprodukten zu lernen. Dies ist ein besonders schwieriges statistisches Problem, denn die Zahl der möglichen Netzwerke ist astronomisch groß.

In unserer Arbeitsgruppe ist es jedoch gelungen, mit Hilfe von regularisierten Inferenzverfahren robuste Methoden zu entwickeln, die das Netzwerk und dessen Module aus genetischen Daten lernen können. Damit erhoffen wir uns Aufschluss über die systembiologischen Funktionen von Genen und Genmodulen. ■

Literatur: → Generanking and Biomarker discovery under correlation.; V. Zuber und K. Strimmer, 2009; *Bioinformatics* 25: 2700–2707 → A general modular framework for gene set enrichment analysis.; M. Ackermann und K. Strimmer, 2009.; *BMC Bioinformatics* 10:47 → A unified approach to false discovery rate estimation. K. Strimmer, 2008.; *BMC Bioinformatics* 9: 303. → Accurate ranking of differentially expressed genes by a distribution-free shrinkage approach.; R. Opgen-Rhein und K. Strimmer, 2007.; *Statist. Appl. Genet. Mol. Biol.* 6: 9. → An empirical Bayes approach to inferring large-scale gene association networks.; J. Schäfer und K. Strimmer, 2005. *Bioinformatics* 21: 754–764. → Identifying periodically expressed transcripts in microarray time series data.; S. Wichert, K. Fokianos, and K. Strimmer, 2004.; *Bioinformatics* 20: 5–20.

Forschungsbereich
»Konzeptionelle Grundlagen«

Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen mit dem Drei-Ebenen-Metamodell (3LGM²)

Text: Prof. Dr. Alfred Winter
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
Telefon: (0341) 97-16107 | Fax: (0341) 97-16109
Mail: alfred.winter@imise.uni-leipzig.de
<http://www.imise.uni-leipzig.de/Gruppen/MIG/>

Informationen im Gesundheitswesen

Die medizinische Versorgung Kranker und Gesunder sowie die medizinische Forschung sind ohne Verarbeitung und Austausch von Informationen nicht denkbar. Entscheidend für die optimale Versorgung eines Patienten ist, dass das erforderliche medizinische Wissen und die richtige Information über ihn (z. B. ein Befund) zur richtigen Zeit (z. B. zur Visite) am richtigen Ort (z. B. auf der Station eines Krankenhauses) für die richtigen Personen (z. B. den behandelnden Arzt) zur Verfügung stehen.

Unabhängig davon, ob Papier und Boten oder moderne Informationstechnologie eingesetzt werden, sind Aufwand und Kosten für diese Informations- und Wissenslogistik enorm. Es stellt sich immer drängender die Frage, wie wir die Ressourcen bei der Gestaltung von Informationssystemen besser einsetzen können, sodass sie für den Patienten und seine Gesundheit von größtmöglichem Nutzen sind. Gleichzeitig entlasten wir, indem wir die Wirksamkeit des Gesundheitswesens erhöhen, auch alle, die seine Finanzierung tragen.

Projektbereich: Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen

Der Schlüssel zu einem optimalen Einsatz von Informationstechnologie im Gesundheitswesen liegt im systematischen Management seiner Informationssysteme, d. h. in einem systematischen Informationsmanagement. Oft genug mangelt es genau daran – sei es in Arztpraxen, Krankenhäusern aller Versorgungsstufen oder bei der Überwindung der sektoralen Schranken zwischen ambulanter und stationärer Versorgung. Nicht immer ist das Bewusstsein für die Bedeutung des Informationsmanagements ausreichend vorhanden. Außerdem fehlen für das Informationsmanagement qualifiziertes Personal sowie zureichende Werkzeuge und Methoden, die nicht nur in großen, sondern auch in kleinen und mittleren Versorgungseinrichtungen einsetzbar sind.

Im Projektbereich »Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen« haben wir uns zum Ziel gesetzt, in Forschung, Lehre und Dienstleistung konkret dazu beizutragen, dass Gesunde und Kranke sowie die medizinisch Tätigen und Forschenden besser darin unterstützt werden, Krankheiten

vorzubeugen, zu heilen und zu lindern. Weiterhin wollen wir Ursachen und Wirkungen menschlicher Krankheiten besser verstehen. Wir wollen dies vor allem durch die Entwicklung verbesserter Methoden und Werkzeuge für das Informationsmanagement in der medizinischen Versorgung und Forschung, durch die Ausbildung Medizinischer Informatiker und durch Dienstleistungen auf dem Gebiet des Informationsmanagements erreichen.

Wir sind uns bewusst, dass wir mit unserer Arbeit und ihren Ergebnissen die Medizin und das Gesundheitswesen bis hin zum persönlichen Verhältnis zwischen Gesunden und Kranken einerseits und dem Arzt andererseits maßgeblich mitgestalten. Daher betrachten wir die Verantwortung für die Gesundheit in der Gesellschaft und für Gesunde und Kranke als wesentlichen Teil unseres beruflichen Handelns in Forschung, Lehre und Dienstleistung.

Unser Projektbereich »Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen« befasst sich mit der Planung, Steuerung und Überwachung komplexer Informationssysteme im Gesundheitswesen. Dabei richtet sich unser Interesse auf alle Aufgaben des Informationsmanagements in Einrichtungen des Gesundheitswesens, wobei wir zwischen strategischem, taktischem und operativem Informationsmanagement unterscheiden.

Strategisches Informationsmanagement

Im strategischen Informationsmanagement steht man vor der Aufgabe, für einzelne Krankenhäuser oder einen Verbund von Gesundheitsversorgungseinrichtungen eine IT-Strategie zu entwickeln oder die vorhandene IT-Architektur zu bewerten. Hierbei muss sichergestellt werden, dass die Informationssysteme auch alle zukünftigen Anforderungen möglichst effizient unterstützen. Diese Anforderungen ergeben sich u. a. aus den strategischen Zielen der Krankenhäuser oder aus gesetzlichen Änderungen.

Aktuell sind z. B. viele Krankenhäuser gezwungen, sich in Netzwerken zusammenzuschließen, um weiterhin bestehen und eine gute Patientenversorgung gewährleisten zu können. So können kleinere Krankenhäuser in ländlichen Regionen

oft keine eigenen Radiologen mehr beschäftigen, sei es aus Kostengründen oder weil sie kein entsprechendes Personal finden. Sie betreiben dann zwar weiter Röntgengeräte und Computertomographen in ihrem Haus, die Diagnostik aber muss in anderen Krankenhäusern mit entsprechendem Personal oder bei niedergelassenen Radiologen in der Nähe durchgeführt werden. Im strategischen Informationsmanagement sollen solche Entwicklungen rechtzeitig erkannt und geeignete Lösungsstrategien in Rahmenplänen entwickelt werden.

Taktisches Informationsmanagement

Als taktisches Informationsmanagement bezeichnen wir die konkrete Durchführung von Projekten, die sich aus der strategischen Rahmenplanung ergeben haben und Änderungen an den Informationssystemen nach sich ziehen. Beim taktischen Informationsmanagement sind sowohl gesetzliche Vorgaben wie die des Datenschutzes als auch die technischen Rahmenbedingungen zu beachten. Hierbei benötigt man sehr detailliertes Wissen über einzelne Komponenten der Informationssysteme sowie deren Zusammenspiel im gesamten Informationssystem. Es müssen alle Fragen zum Aufbau, der Qualität und der Kosten von bestehenden oder geänderten Informationssystemen beantwortet werden, aber auch Fragen bezüglich der Optimalität der Abläufe und der daraus resultierenden Patientenbehandlung.

Ein typisches Projekt wäre die Umsetzung des oben genannten Beispiels, also die Einführung einer gemeinsamen radiologischen Diagnostik für mehrere Krankenhäuser. Um alle relevanten Informationen (wie z. B. digitale Bilddaten) aus einem Krankenhaus, das keine radiologische Diagnostik besitzt, sicher an das Krankenhaus mit radiologischer Diagnostik zu übermitteln, müssen die Informationssysteme der beteiligten Einrichtungen optimal miteinander vernetzt werden. Das Informationssystem muss dem Radiologen ermöglichen, die digitalen Bilddaten einzusehen, einen Befund zu erstellen und diesen dann zurückzusenden. Die vom Radiologen erbrachten Leistungen müssen untereinander und natürlich auch gegenüber den Krankenkassen belegt und verrechnet werden können. Man muss also u. a. klären, welche Daten in welcher Form über welche Kommunikationswege ausgetauscht

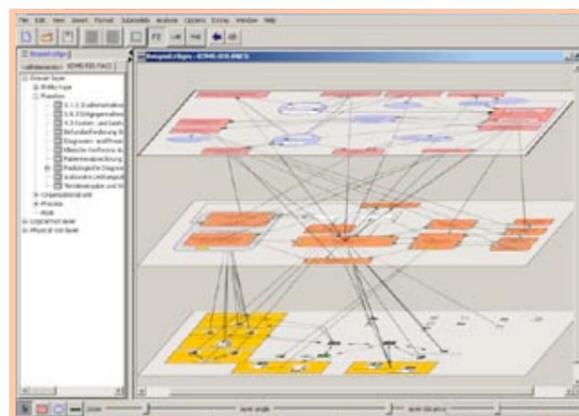


Abb.: Der 3LGM²-Baukasten mit einem 3LGM²-Modell eines vereinfachten Krankenhausinformationssystems.

werden sollen, wie medizinische und gesetzliche Standards eingehalten werden können und wie bei kritischen Systemen ständige Verfügbarkeit gewährleistet werden kann. Weiterhin muss festgelegt werden, wie die neuen Arbeitsabläufe gestaltet sind, welche Software beschafft, wie diese angepasst und in das vorhandene Informationssystem eingepasst werden muss, welche Hardware für die neuen Systeme bereitgestellt werden muss, wie die Wartung und Betreuung der Systeme geregelt ist und wie die Mitarbeiter geschult werden müssen.

Operatives Informationsmanagement

Das operative Informationsmanagement beschäftigt sich mit dem Betrieb des Informationssystems. Hierbei muss gewährleistet werden, dass alle Systeme zuverlässig funktionieren und bei Bedarf vor einem Ausfall repariert oder ersetzt werden oder dass bei einem Ausfall so schnell wie nötig das zugrundeliegende Problem behoben wird. Für die schnelle Erfassung eines im Informationssystem bestehenden Problems, durch welches Mitarbeiter beeinträchtigt werden, wird meist ein Service Desk betrieben. Über den Service Desk können betroffene Mitarbeiter Kontakt zu den Experten aufnehmen, die das Problem beseitigen werden.

Informationssysteme – abgebildet im Drei-Ebenen-Metamodell (3LGM²)

Für das strategische Informationsmanagement, die taktische Projektplanung und -durchführung sowie die Sicherstellung des operativen Betriebs benötigt man geeignete Methoden und Werkzeuge, die wir im Rahmen unserer Forschungs- und Dienstleistungstätigkeit entwickelt haben und die sich schon vielfach in praktischer Anwendung befinden. Ein besonderer Schwerpunkt unseres Projektbereichs zur Unterstützung des Informationsmanagements im Gesundheitswesen ist das Drei-Ebenen-Metamodell (3LGM²) und das Softwarewerkzeug 3LGM²-Baukasten. Das 3LGM² stellt Konzepte, also genau definierte Begriffe und deren Zusammenhänge, zur Verfügung, mit denen die komplexen Strukturen und Abläufe in Informationssystemen auf 3 Ebenen modellbasiert abgebildet werden können^{2,3}. Mit Hilfe dieser Konzepte ist es möglich,

sowohl bestehende als auch geplante Informationssysteme einheitlich zu dokumentieren, übersichtlich zu veranschaulichen sowie zu analysieren und zu bewerten.

Sichten des 3LGM²

Das Drei-Ebenen-Metamodell definiert die für die ganzheitliche Beschreibung eines Informationssystems notwendigen Konzepte und deren Beziehungen auf drei Betrachtungsebenen: Im Mittelpunkt der fachlichen Ebene (Abb., obere Ebene) stehen die Unternehmensaufgaben und der daraus resultierende Informationsbedarf im Sinne einer fachlichen Spezifikation. Hier wird beschrieben, welche Aufgaben die Mitarbeiter der Versorgungseinrichtung zu erledigen haben und welcher Informationsbedarf daraus erwächst.

Auf der logischen Werkzeugebene (Abb., mittlere Ebene) werden die in diesem Unternehmen eingesetzten Anwendungssysteme, die Kommunikation der Anwendungssysteme untereinander und die eingebundenen Datenbanksysteme beschrieben.

Die IT-Infrastruktur mit allen Hardwarekomponenten aber auch virtuellen Maschinen wird schließlich auf der physischen Werkzeugebene (Abb., untere Ebene) dargestellt.

Die ganzheitliche Sicht auf ein Informationssystem ergibt sich beim Betrachten der Inter-Ebenen-Beziehungen. Die Inter-Ebenen-Beziehungen spiegeln die Zusammenhänge zwischen den Konzepten der einzelnen Ebenen wider.

So wird beispielsweise über Inter-Ebenen-Beziehungen dargestellt, welche Unternehmensaufgaben von welchen Anwendungssystemen unterstützt werden, welche Informationen in welchen Datenbanksystemen gespeichert und über welche Kommunikationsverbindungen transportiert werden und auf welchen Servern Anwendungssysteme installiert sind.

Der 3LGM²-Baukasten

Der 3LGM²-Baukasten ist eine unter den Vorgaben des Drei-Ebenen-Metamodells und seinen möglichen Einsatzgebieten entwickelte Software, mit der Modelle von Informationssystemen 3LGM² konform erstellt werden können^{3,4}. Er bietet also

die Möglichkeit, Informationssysteme in den oben genannten Sichten und deren Zusammenhängen abzubilden und alle Komponenten einer Informationssystem-Architektur in einer einheitlichen und strukturierten Form zu dokumentieren. Damit steht eine zentrale Dokumentation des Informationssystems zur Verfügung, die im Rahmen des strategischen, taktischen und operativen Informationsmanagements vielseitig eingesetzt werden kann. Die Darstellung erfolgt graphisch auf einfache und intuitive Weise.

Nutzung von 3LGM²-Modellen

Die Stärken des 3LGM² liegen in den vielfältigen Verwendungsmöglichkeiten ein und derselben Datenbasis – also den 3LGM²-Modellen.

In erster Linie handelt es sich um ein Werkzeug zur strukturierten Dokumentation von Informationssystemen. Eine solche Dokumentation ist insbesondere dann von Nutzen, wenn die Komponenten eines Informationssystems verändert werden sollen. Dabei kommt es darauf an, frühzeitig alle relevanten Seiteneffekte der Änderungen abschätzen und kontrollieren zu können. Werden mit 3LGM² Änderungen an einem Informationssystem geplant, kann man sehr einfach erkennen, ob und wie alle zu erfüllenden Prozesse erledigt werden, also wie die benötigten Daten übertragen werden, welche alternativen Abläufe, Kommunikationswege oder Hard- und Softwarekonfigurationen zur Verfügung stehen, was diese kosten, wie sicher die Ablaufunterstützung ist und wo Einsparpotenzial besteht. Weiterhin bietet der 3LGM²-Baukasten die Möglichkeit, Informationssysteme im Hinblick auf strukturelle und ablaufbezogene Schwachstellen zu analysieren, sowie mit wohl definierten Qualitätskriterien und Kennzahlen zu bewerten. Dadurch können, abgesehen vom reinen Dokumentationswert eines 3LGM²-Modells, Aussagen zur Heterogenität des Informationssystems, zur funktionalen Redundanz, zur Datenverfügbarkeit und zu seinen Kosten abgeleitet werden, die wegen der Komplexität sonst kaum zu erkennen wären^{5,6}. Diese Analysemöglichkeiten lassen Schlüsse zur erheblichen Steigerung der Qualität und Effizienz eines Informationssystems zu^{7,8}. 3LGM² ist so konzipiert, dass nicht nur die rechnerunterstützte, sondern auch die papierbasierte Informationsverarbeitung dargestellt werden

kann, die in Krankenhäusern noch einen wesentlichen Teil der Informationsverarbeitung ausmacht.

In den letzten Jahren hat der 3LGM²-Baukasten eine beachtliche Zahl an Nutzern in Wissenschaft und Praxis gefunden. Außer am Universitätsklinikum Leipzig wird der 3LGM²-Baukasten von mehreren mittleren und großen Krankenhäusern (Städtisches Klinikum Braunschweig, Landeskrankenhaus Altscherbitz) und auch im europäischen Ausland (z.B. Universitätsklinikum Amsterdam) produktiv eingesetzt. ■

Literatur: →1) Haux R, Winter A, Ammenwerth E, Brigl B. Strategic Information Management in Hospitals. New York: Springer; 2004. →2) Winter A, Brigl B, Wendt T. Modeling Hospital Information Systems (Part 1): The Revised Three-Layer Graph-Based Meta Model 3LGM². *Methods Inf Med* 2003; 42 (5): 544–551. →3) Wendt T, Häber A, Brigl B, Winter A. Modeling Hospital Information Systems (Part 2): Using the 3LGM² Tool for Modeling Patient Record Management. *Methods Inf Med* 2004; 43 (3): 256–267. →4) 3LGM²-Team Institut für Medizinische Informatik. 3LGM²: Drei-Ebenen-Meta-Modell zur Beschreibung, Bewertung und Planung von Informationssystemen im Gesundheitswesen: <http://www.3lgm2.de/>, accessed 2009-08-25; 2009. →5) Winter A, Strübing A, Brigl B, Haux R, Ißler L. Ontology-Based Assessment of Functional Redundancy in Health Information Systems. *Lecture Notes in Computer Science (LNCS)* 2009; 5421: 213–226. →6) Winter A, Strübing A. Model-Based Assessment of Data Availability in Health Information Systems. *Methods Inf Med* 2008; 47: 417–424. doi: 10.3414/ME9123 →7) Kutscha A, Brigl B, Winter A. Modeling Economic Aspects of Hospital Information Systems to Give Decision Support for Strategic Information Management. *Studies in Health Technology and Informatics* 2006; 124: 672–678. →8) Brigl B, Strübing A, Wendt T, Winter A. Modeling Interdependencies between Information Processes and Communication Paths in Hospitals. *Methods Inf Med* 2006; 45 (2): 216–24.

Forschungsbereich
»Konzeptionelle Grundlagen«

Ontologien in der Medizin und den Lebenswissenschaften

Text: Prof. Dr. Heinrich Herre; Emeritusprofessor am IMISE
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie
Härtelstraße 16–18 | 04107 Leipzig
Telefon: (0341) 97-16161 | Fax: (0341) 97-16109
Mail: heinrich.herre@imise.uni-leipzig.de
<http://www.imise.uni-leipzig.de/Gruppen/OntoMed/>

Ontologien – Systeme für die Bewältigung der Datenflut und der Wissensexplosion

Die Wissensbestände und Datenmengen in Medizin, Biomedizin und Biologie wachsen enorm an, wodurch ihre Integration, Verarbeitung und Anwendung erschwert werden. Diese Situation stellt für die Forschung eine große Herausforderung dar. Werden Daten keiner formalen Analyse unterzogen und entsprechend beschrieben, sind sie kaum noch verwertbar. Daten und komplexes Wissen sollen in einer Form repräsentiert werden, die eine semantisch korrekte Verarbeitung mittels Computer-Technologien ermöglicht.

Ontologische Methoden bilden eine Grundlage für die Analyse, die Harmonisierung und Vereinheitlichung von Begriffen und damit von Wissen eines Forschungsgebiets. Sie lassen sich verwenden, um Probleme bei der Integration von Daten und Wissen zu lösen, die sich aus den großen Unterschieden der Informationsquellen ergeben haben. Die Integration verschiedener Wissensquellen bedeutet deren Zusammenführung in ein einheitliches System mit einer größeren Ausdrucksstärke. Dieses integrierte System bietet mehr Anwendungsmöglichkeiten und erlaubt z. B. die Beantwortung von Fragen, die sich auf die Verknüpfung verschiedener Wissensquellen beziehen. Eine Ontologie ist ein geordnetes System formalisierten Wissens. Sie baut auf einem Grundgerüst von Begriffen auf. Um zu diesen Begriffen zu gelangen, werden die Objekte einer Domäne kategorisiert. Ein gängiges Beispiel für eine Ontologie ist die Taxonomie von Kategorien wie Klasse, Ordnung, Familie und Art, mit der sich die Verwandtschaftsbeziehungen von Lebewesen wissenschaftlich beschreiben lassen. Die Formale Ontologie als Disziplin entwickelt derartige Kategoriensysteme.

Forschungsgruppe Onto-Med in Leipzig – neue Wege in der Ontologie-Forschung

Die Forschungsgruppe Onto-Med wurde 2002 vom IMISE (Barbara Heller, Markus Löffler) und der Abteilung formale Konzepte des Instituts für Informatik (Heinrich Herre) gegründet. Ausgangspunkt unserer Zusammenarbeit waren Probleme der semantischen Fundierung von Sprachen der Wissensrepräsentation. Es hatte sich gezeigt, dass in existierenden Informatik-Ontologien, die unter dem Oberbegriff der wissensbasierten

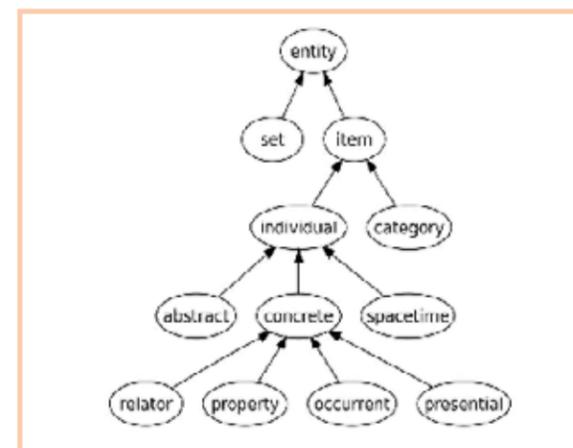


Abb. 1: Beispiel einer Taxonomie

Systeme zusammengefasst sind, begriffliche Probleme auftreten, die im Rahmen einer Basis-Ontologie gelöst werden müssen.

Die Entwicklung einer derartigen Basis-Ontologie benötigt einen neuen, interdisziplinär ausgerichteten Ansatz, der die Disziplinen Logik, Philosophie und Künstliche Intelligenz mit einbezieht. Mit den Erkenntnissen unserer Forschungsarbeit sollen Ontologien und damit umfassende Wissenssysteme für die Medizin erstellt werden, die es ermöglichen würden, Ärzten und Patienten sehr viel leistungsfähigere Auskunfts-, Konsultations- und Inferenzsysteme anzubieten.

Wissensmodellierung und Wissensmanagement

Übergreifendes Ziel von Onto-Med ist es, Grundlagen für die Wissensmodellierung und das Wissensmanagement zu schaffen. Zu unseren Arbeitsbereichen gehören:

- Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Formalen Ontologie
- die Entwicklung von computerbasierten Werkzeugen für den Aufbau und die Verwaltung von Ontologien
- der Entwurf und die semantische Fundierung von medizinischen Spezifikationsprachen
- die Erarbeitung von Ontologien für verschiedene medizinische, biologische und andere Domänen und deren Anwendungen

Dabei arbeitet unsere Gruppe mit verschiedenen Instituten zusammen, insbesondere mit dem Max-Planck-Institut für Evolutionäre Anthropologie (MPI EVA) in Leipzig, mit dem Innovation Center for Computer Assisted Surgery (ICCAS) und mit dem Institut für Informatik der Universität Leipzig.

Kernthemen der Wissensmodellierung sind die Erfassung und Strukturierung von explizitem und implizitem Wissen (Wissensakquisition), die Formalisierung und Abbildung im Computer (Wissensrepräsentation), die Verarbeitung des Wissens durch Inferenzmaschinen und die Visualisierung von Informationen.

Wissensmodellierung mithilfe einer Top-Level-Ontologie

Vergleicht man die Modellierung von Wissen in verschiedenen

Domänen, so lassen sich Zusammenhänge und Fragestellungen finden, die immer wieder auftreten. Diese fundamentalen Strukturen und ihre Zusammenhänge lassen sich durch eine Top-Level-Ontologie beschreiben. Ein Schwerpunkt unserer Forschung für die Grundlagen der Wissensmodellierung ist der Aufbau einer derartigen Ontologie, genannt General Formal Ontology (GFO). Diese Ontologie dient als Rahmen für die Entwicklung von domänenspezifischen Ontologien und als Grundlage für die Modellierung der Strukturen und Prozesse der Realität.

Entwicklung einer Kern-Ontologie für die Biologie

Einen Schritt der Spezialisierung von Top-Level-Ontologien stellen Kern-Ontologien dar, die die grundlegenden Begriffe innerhalb eines größeren Bereichs wie der Biologie oder der Medizin erfassen und von anderen Bereichen abgrenzen. Auf der Grundlage von GFO wurde in Kooperation mit dem MPI für Evolutionäre Anthropologie eine Kern-Ontologie, genannt GFO-Bio, für die Biologie entwickelt. GFO-Bio kann dazu verwendet werden, speziellere biomedizinische Ontologien anzureichern und zu integrieren sowie deren Interoperabilität zu unterstützen.

Funktion und Rolle – Die Erforschung von zentralen ontologischen Begriffen

Ein klares Verständnis des Funktionsbegriffs und des Rollenbegriffs ist eine Voraussetzung für die korrekte Modellierung von molekularen, von zellularen und organismischen Strukturen und Prozessen in den Bereichen Biologie, Biomedizin und in der Medizin. Jedoch sind diese Begriffe in den gegenwärtigen biomedizinischen Ontologien unzureichend präzisiert und fundiert. Was ist z. B. die Funktion roter Blutkörperchen und welche Rolle spielen rote Blutkörperchen bei dem Sauerstofftransport?

Unsere Forschungsgruppe hat eine Theorie ausgearbeitet, welche die Struktur und die Realisierung von biologischen Funktionen beschreibt. Damit haben wir die formale Repräsentation von Informationen über biologische Funktionen ermöglicht. Die Struktur einer Funktion wird durch ein Schema erfasst, welches Vorbedingungen für ihre Realisierung repräsentiert,

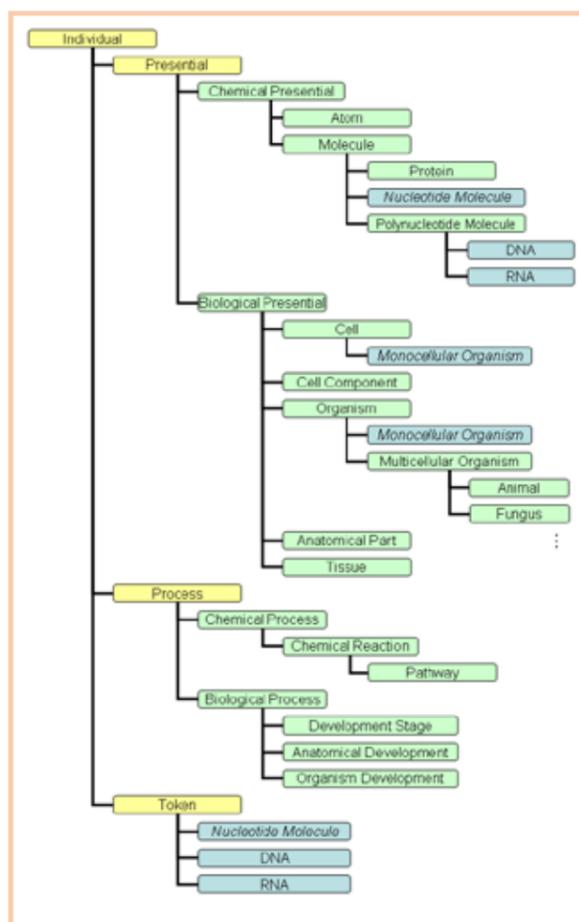


Abb. 2: General Formal Ontology Bio

die Ziele der Funktion spezifiziert und den Zusammenhang mit relevanten Rollen in der Realisierung der Funktion beschreibt. So kann z. B. bei der Funktion Sauerstoff transportieren ein Erythrozyt die Rolle eines Sauerstoff-Transporters in einem Transportprozess annehmen, der die Funktion realisiert. Das beschriebene Repräsentationsschema kann dazu verwendet werden, um existierende biomedizinische Ontologien systematisch durch funktionales Wissen zu erweitern.

Entwicklung einer Methode zur Vereinheitlichung verschiedenartiger Ontologien

Ein problematischer Fall der Integration von Ontologien ergibt sich aus den Unterschieden zwischen »Lehrbuch«-Wissen und realen Phänomenen. Kanonische Ontologien, z. B. Ontologien anatomischer Strukturen wie das Foundational Model for Anatomy, beschreiben eine idealisierte Sicht auf eine Domäne. Eine andere Art von Ontologien beschreibt Phänotypen, die sich auf beobachtete Eigenschaften gründen. Ein Beispiel hierfür ist die Mammalian Phenotype Ontology. Diese enthält mit dem Begriff »fehlende Vordergliedmaßen« einen speziellen Typ von »abnormaler Gliedmaßenmorphologie«. Die korrekte gemeinsame Verwendung (Integration) dieser beiden Arten von Ontologien war mit den bisher verbreiteten Methoden nicht möglich, weil die Inhalte der Ontologien leicht zu Widersprüchen führen. Diese treten auf, wenn idealisiertes

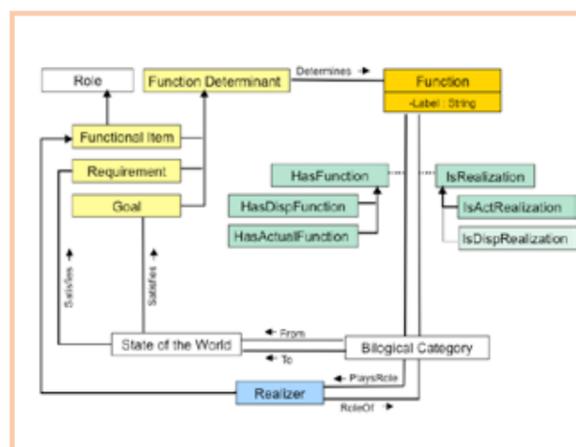


Abb. 3: Rolle und Funktion

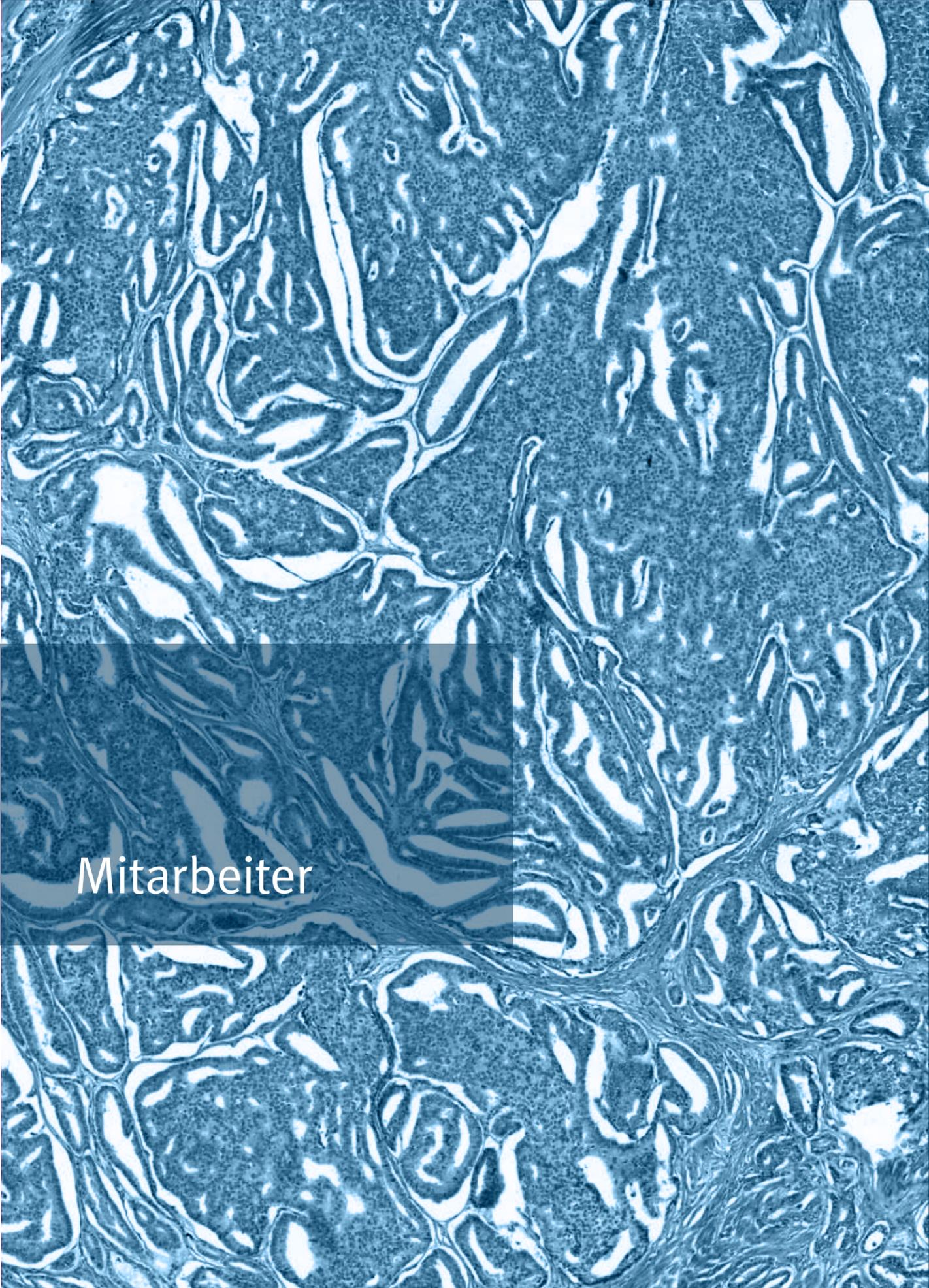
Wissen als allgemeingültig angesehen wird (»jede Hand hat fünf Finger«), dann aber Ausnahmen repräsentiert werden müssen (Hand mit fehlenden Fingern).

Unsere Forschungsgruppe konnte eine Methode entwickeln, die es erlaubt, beide grundlegend verschiedene Typen von Ontologien widerspruchsfrei zu integrieren. Diese Methode beruht auf Prinzipien des sogenannten nicht-monotonen Schließens aus dem Gebiet der Künstlichen Intelligenz, die an die speziellen Bedingungen der beiden Ontologietypen angepasst wurden.

Die Entwicklung dieser Methode ist ein Beispiel unseres interdisziplinären Ansatzes, da Resultate der Künstlichen Intelligenz sowie Prinzipien der Logik und der Formalen Ontologie verwendet wurden. Es kann erwartet werden, dass diese Prinzipien für die Repräsentation und computerbasierte Unterstützung des Schließens in der Medizin von allgemeiner Bedeutung sind und für den Aufbau von medizinischen wissensbasierten Systemen verwendet werden können. ■

Literatur: – Heinrich Herre and Barbara Heller. Semantic foundations of medical information systems based on top-level ontologies. *Journal of Knowledge-Based Systems*, 19(2):107 – 115, 2006. – Patryk Burek, Robert Hoehndorf, Frank Loebe, Johann Visagie, Heinrich Herre, and Janet Kelso. A top-level ontology of functions and its application in the Open Biomedical Ontologies. *Bioinformatics*, 22(14):e666–e73, 2006. – R. Hoehndorf, F. Loebe, J. Kelso, H. Herre, Representing default knowledge in biomedical ontologies: Application to the integration of Anatomy and phenotype ontologies. *BMC Bioinformatics*, 8(1), 2007. – R. Hoehndorf, F. Loebe, R. Poli, H. Herre, J. Kelso, GFO-Bio: A biological core ontology; *Applied Ontology* 3(4):219 – 227, 2008.

**Dieser Beitrag ist unserer Freundin und Kollegin
PD Dr. Barbara Heller (1958 – 2005) gewidmet.**

A detailed microscopic image of biological tissue, showing a complex network of cells and fibers. The image is rendered in shades of blue and white, highlighting the intricate structure of the tissue. The cells are interconnected, forming a dense, fibrous network. The overall appearance is that of a highly organized biological structure, possibly a cross-section of a specific tissue type.

Mitarbeiter

Überblick

Professoren des IMISE	70
Projektgruppen des IMISE	72
Mitarbeiter des IMISE	82
Diplomarbeiten, Promotionen, Habilitationen	90

Professoren des IMISE



Prof. Dr. Markus Löffler

ist Direktor des IMISE, wissenschaftlicher Direktor des IZBI und geschäftsführender Direktor des ZKS Leipzig. Die Schwerpunkte seiner Forschung liegen auf den Gebieten der Biometrie klinischer Studien, der Bioinformatik, der Systembiologie und der mathematischen Modellierung. Zu diesen Forschungsfeldern hat er am IMISE mehrere Projektgruppen ins Leben gerufen, in denen er federführend mitarbeitet. Er ist zudem Koordinator des LIFE-Projektes der Universität Leipzig.



Prof. Dr. Alfred Winter

ist stellvertretender Direktor des IMISE und Leiter des Forschungsbereichs Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen. In seiner Forschung entwickelt er ein Begriffssystem zur Beschreibung der Informationssysteme und ihres Managements, Werkzeuge für das Management von Informationssystemen, Referenzmodelle für Architekturen und Architekturstile von Informationssystemen im Gesundheitswesen sowie ethische Leitlinien für die Medizinische Informatik.



Prof. Dr. Korbinian Strimmer

leitet die Forschungsgruppe Medizinische Statistik und Bioinformatik. Seine Forschung umfasst Statistische Verfahren in der Medizin und Bioinformatik, Regularisierungs- und Shrinkageverfahren, Prozeduren des maschinellen Lernens, Zeitreihenanalyse dynamischer zellulärer Systeme sowie statistische Proteom- und Genomanalyse.



Prof. Dr. Heinrich Herre

ist Leiter des Forschungsbereichs Ontologien in der Medizin und wissensbasierte Systeme. Er forscht auf den Gebieten formale Ontologien, Logik, wissensbasierte Systeme, konzeptuelle Analyse von Domänen, Ontologien für die Medizin, Biomedizin und Lebenswissenschaften. Er ist Professor Emeritus.

Projektgruppen des IMISE



Klinische Studien »Aggressive Non-Hodgkin Lymphome«

Projektleiter Marita Ziepert
Prof. Dr. Markus Löffler
Telefon (0341) 97-16120
Fax (0341) 97-16119
Mail marita.ziepert@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Dr. Bettina Altmann, Manuela Belitz, Madlen Doerschmann, Friederike Girlich, Martina Kunert, Beate Mann, Ulrike Schoenwiese, Bianca Scholze, Barbara Wicklein, Samira Zeynalova, Jürgen Hentschel

Das IMISE ist in enger Zusammenarbeit mit klinischen Partnern an der Entwicklung der Studiendesigns, der Protokollerstellung, der Studiendurchführung, Auswertung und Publikation der Studienergebnisse beteiligt. In zahlreichen Projekten zur Erforschung der Erkrankung und deren Diagnostizierung kooperiert die Arbeitsgruppe mit Hämatonkologen, Pathologen und Biologen.



Klinische Studien zur »Sepsis«

Projektleiter Dr. Christoph Engel
Telefon (0341) 97-16124
Mail christoph.engel@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Prof. Dr. Markus Löffler, Holger Bogatsch, Evelyn Kuhnt, Anke Schöler, Christiane Schönherr, André Rothe, Madlen Dörschmann, Matthias Collier, Monika Rohwedder, Angelika Siegmund, Daniela Weiß, Andreas Held, Kirstin Kasper, Thomas Junge

Unsere Projektgruppe übernimmt im Rahmen des Kompetenznetzes Sepsis die Studienkoordination, Biometrie und Bereitstellung der telematischen Infrastruktur zur zentralen Dokumentation und Auswertung von klinischen und epidemiologischen Studien im SepNet.

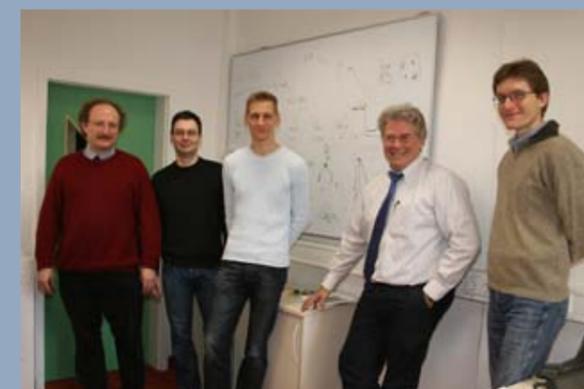


Erbliche Tumoren

Projektleiter Dr. Christoph Engel,
Prof. Dr. Markus Löffler
Telefon (0341) 97-16124
Mail christoph.engel@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Michael Brosig, Ute Enders, Marlies Herold, Jan Schäfer, Marcus Wetzler, Dr. Silke Zachariae

Unsere Projektgruppe ist im Rahmen der Verbundprojekte »Familiärer Darmkrebs« und »Familiärer Brust- und Eierstockkrebs« zuständig für Dokumentation, Telematik und biometrische Datenanalysen.



Molekulare Studien an Tumoren

Projektleiter Prof. Dr. Markus Löffler
Telefon (0341) 97-16100
E-Mail markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Dr. Dirk Hasenclever, Dr. Hilmar Berger, Dr. Maciej Rosolowski, Markus Kreuz, Jens Gietzelt

Das Ziel dieser Gruppe ist die Auswertung von höherdimensionalen molekulargenetischen Daten zu Genexpression, Matrix-CGH etc., wofür bestehende biostatistische und bioinformatische Verfahren validiert und eingesetzt sowie neue Verfahren entwickelt werden.



Deutsches Gliomnetzwerk (GGN)

Projektleiter Prof. Dr. Markus Löffler
Telefon (0341) 97-16117
Mail gliome@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Jens Gietzelt, Bettina Hentschel,
 André Rothe, Ulrike Schoenwiese,
 Robert Stein

Das GGN ist ein bundesweites von der Krebshilfe gefördertes Verbundprojekt aus mehreren neuroonkologischen Universitätskliniken sowie Referenzzentren für Pathologie, Molekulargenetik und Radiologie. Unsere Projektgruppe ist im GGN verantwortlich für die Studienkoordination, Biometrie und die Bereitstellung der telematischen Infrastruktur zur zentralen Dokumentation und Auswertung der klinischen und molekularen Daten. Ziel des GGN ist, durch die Erforschung molekularer Grundlagen effiziente Diagnose- und Therapiekonzepte zu etablieren.



HaematoSys – Systembiologie der Hämatopoese und hämatopoetischer Neoplasien

Projektleiter Prof. Dr. Markus Löffler
Telefon (0341) 97-16100
Mail markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Dr. Dirk Hasenclever, PD Dr. Ingo Röder,
 Dr. Markus Scholz, Prof. Dr. Korbinian Strimmer,
 Dr. Hilmar Berger, Katja Roesch,
 Robert Stein

Das bundesweite BMBF-Verbundprojekt vereint Experten verschiedener Fachrichtungen und wird vom IMISE koordiniert. Ziel des Projektes ist die Entwicklung von mathematischen Krankheits- und Therapiemodellen der Blutbildung. Darauf aufbauend sollen mittels Computersimulationen bessere Behandlungsstrategien entwickelt werden, die im Rahmen von klinischen Studien überprüft werden können.



DYNAMische Modellierung von Stammzellorganisation (DynaMo)

Projektleiter PD Dr. Ingo Röder
Telefon (0341) 97-16111
Mail ingo.roeder@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Prof. Dr. Markus Löffler, Patryk Burek,
 Ingmar Glauche, Nico Scherf, Matthias Horn,
 Tilo Buschmann, Katrin Horn,
 Lars Thielecke, Sebastian Gerdes,
 Inka Eschke, Maria Herberg

Die seit 2003 bestehende DynaMo-Projektgruppe entwickelt theoretische Konzepte und mathematische Modelle, um Funktionsprinzipien von Stammzellen zu verstehen und Regulationsvorgänge sowie Entwicklungsentscheidungen verschiedener Arten von Stammzellen ableiten und beschreiben zu können.



Modelle der reifen Blutbildung

Projektleiter Dr. Markus Scholz
Telefon (0341) 97-16190
Mail markus.scholz@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Sybille Schirm, Arnd Groß, Marcus Wetzler,
 Dr. Christoph Engel, Prof. Dr. Markus Löffler

Es werden biomathematische dynamische Modelle der Blutbildung unter Chemotherapie und Einsatz von Zytokinen in Menschen und Mäusen entwickelt. Ziel ist die Vorhersage der Hämatoxizität neuer Chemotherapiesysteme.



Modelle der Genexpressionsanalyse

Projektleiter PD Dr. Hans Binder (IZBI)
Telefon (0341) 97-16671
Mail binder@izbi.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Mario Fasold, Jan Brücker, Henry Wirth,
 Dr. Toralf Kirsten

Es werden Methoden der arraybasierten quantitativen Genexpressionsanalyse entwickelt und angewendet. Weitere Schwerpunkte sind SNP- und Metabolomanalytik, neue Technologien der Hochdurchsatzsequenzierung und die statistisch-thermodynamische Modellierung der genomischen Regulation.



Genetische Statistik

Projektleiter Dr. Markus Scholz
Telefon (0341) 97-16190
Mail markus.scholz@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Arnd Groß, Nab Raj Roshyara,
 Lars Thielecke, Dr. Dirk Hasenclever,
 Dr. Peter Ahnert, Prof. Dr. Markus Löffler

Ziel dieser Projektgruppe ist die Erarbeitung und Weiterentwicklung von statistischen und bioinformatischen Methoden in der Genetik, Anwendungen auf Assoziationsstudien, Populationsgenetik, Bioinformatik von Hochdurchsatzgenotypisierungen, integrative Genomanalysen.



Computational Microscopy

Projektleiter Prof. Dr. Markus Löffler
Telefon (0341) 97-16100
Mail markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Dr. Ulf-Dietrich Braumann, Patrick Scheibe,
 Nico Scherf, Lars Greulich, Andreas Heffel,
 † Dr. Jens-Peer Kuska

Die Gruppe beschäftigt sich mit der Verbesserung und Quantifizierung von Bildern aus dem medizinischen Bereich. Das besondere Interesse gilt dabei digitalisierten Mikroskopbildern. Für die medizinischen Forschung werden Möglichkeiten zur Quantifizierung von Gewebestrukturen und einzelner Zellen gesucht.



Automatisierte Herstellung und Überwachung dreidimensionaler Knorpelersatzgewebe aus mesenchymalen Stammzellen (MS CartPro)

Projektleiter Dr. Jörg Galle (IZBI), Prof. Dr. Markus Löffler
Telefon (0341) 97-16674
Mail galle@izbi.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Dr. Martin Hoffmann, † Dr. Jens-Peer Kuska,
 Sylvia Henger

In diesem BMBF-geförderten Verbundprojekt wird mit Partnern aus der Biotechnologie, Physik und Bioinformatik ein Bioreaktor für Knorpel-Transplantate konzipiert und aufgebaut. Zur Optimierung der Knorpelproduktion aus körpereigenen Stammzellen werden bioinformatische Modelle entwickelt.



Medizinische Statistik und Bioinformatik

Projektleiter Prof. Dr. Korbinian Strimmer
Telefon (0341) 97-16106
Mail korbinian.strimmer@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Verena Zuber, Dr. Miika Ahdesmäki, Bernd Klaus

Die Projektgruppe befasst sich mit statistischen Verfahren zur Analyse genomischer und proteomischer Daten, mit der Rekonstruktion von genetischen Netzwerken sowie der Modellierung räumlich-zeitlicher Prozesse mit Anwendung in der Bioinformatik und Biostatistik.



Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen (MIG)

Projektleiter Prof. Dr. Alfred Winter
Telefon (0341) 97-16107
Fax (0341) 97-16109
Mail alfred.winter@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Dr.-Ing. Gert Funkat, Franziska Jahn, Ulrike Müller, Sebastian Stäubert, Alexander Strübing

Der Projektbereich »Management von Informationssystemen im Gesundheitswesen« hat zum Ziel, durch die Entwicklung von Methoden und Werkzeugen für das Informationsmanagement zu einer besseren Gesundheitsversorgung beizutragen.



Onto-Med

Projektleiter Prof. Heinrich Herre
Telefon (0341) 97-16161
Mail heinrich.herre@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Prof. Dr. Markus Löffler, Dr. Patryk Burek, Silvia Gross, Magnus Knuth, Matthias Löbe, Frank Loebe, Dr. Roman Mishchenko, Robert Hoehndorf, Hannes Michalek, Anatol Reibold, Alexandr Uciteli, Ronald Speer

Grundlagenforschung auf dem Gebiet der Formalen Ontologie, Entwicklung von computerbasierten Werkzeugen für den Aufbau und die Verwaltung von Ontologien, Entwurf und semantische Fundierung von medizinischen Spezifikationsprachen, Erarbeitung von Ontologien für verschiedene medizinische, biologische und andere Domänen und deren Anwendungen.



OncoWorkstation

Projektleiter Prof. Dr. Markus Löffler
Telefon (0341) 97-16183
Mail: markus.loeffler@imise.uni-leipzig.de

Mitarbeiter Dr. Roman Mishchenko, Dr. Frank Meineke, Silvia Groß

Die Projektgruppe entwickelt den Therapie- und Studienplaner OncoWorkstation zur Unterstützung von Klinikern und niedergelassenen Fachonkologen bei der Therapieplanung von malignen Tumoren und der Dokumentation des Therapieablaufes von Studienpatienten. Ziel ist die Verbesserung der Qualität und Effizienz bei der Behandlung von Tumorpatienten.



Datenbanken für Klinische Studien

- Projektleiter** Barbara Wicklein (AG1)
André Rothe (AG2)
- Telefon** (0341) 97-16181 (AG1)
(0341) 97-16118 (AG2)
- Mail** barbara.wicklein@imise.uni-leipzig.de (AG1)
andre.rothe@zks.uni-leipzig.de (AG2)
- Mitarbeiter** Manuela Belitz, Matthias Collier,
Madlen Dörschmann, Martina Kunert,
Jan Schäfer, Thomas Junge, Jürgen Hentschel

Wir entwickeln multifunktionale Datenbankapplikationen für die Eingabe und Verarbeitung von Patientendaten auf der Basis von Oracle Forms bzw. eResearch Network. Zusätzlich stellen wir Werkzeuge zur Unterstützung des Datenmanagements wie Zentrums-, Personen- und Bogenverwaltung, Querymanagement, Mahnwesen etc. bereit.



Informationsdienste

- Projektleiter** Matthias Löbe
- Telefon** (0341) 97-16113
- Mail** matthias.loebe@imise.uni-leipzig.de
- Mitarbeiter** Dr. Reinhard Greulich, Ingolf Hagen,
Sebastian Stäubert, Magnus Knuth,
Barbara Strotmann

Die Arbeitsgruppe realisiert Internetportale für nationale Forschungsnetze, stellt Informationssysteme für die interne Institutsarbeit zur Verfügung, entwickelt Software zur Unterstützung klinischer Studien und verwaltet die Web- und Applikationsserver.



Systemadministration

- Projektleiter** Rene Meinhold
- Telefon** (0341) 97-16133
- Mail** rene.meinhold@imise.uni-leipzig.de
- Mitarbeiter** Dr. Wolfgang Dolak

Die EDV-Infrastruktur bestehend aus Arbeitsplatzrechnern, Servern und Netzwerken ist eine Grundvoraussetzung für ein funktionierendes Gesamtsystem. Die Arbeitsgruppe Systemadministration ist verantwortlich für die Auswahl, Installation, Konfiguration und die Wartung / Betreuung der Rechnersysteme und Netzwerke.

Wir beraten und unterstützen die Mitarbeiter des IT-Verbundes im Entwurf und der Implementierung von Softwareanwendungen und Systemen. Wir managen die Rechner und Netze und administrieren die Applikationssysteme.



Sekretariat

- Mitarbeiter** Cornelia Will, Kathleen Becker
- Telefon** (0341) 97-16100, -16103
- Mail** cornelia.will@imise.uni-leipzig.de
kathleen.becker@imise.uni-leipzig.de

Das Sekretariat des IMISE übernimmt zentrale Aufgaben des Institutsmanagements und organisiert den Institutsalltag. Es ist Anlaufstelle für ca. 70 IMISE-Mitarbeiter und Doktoranden sowie die Gäste des Instituts.

Mitarbeiter des IMISE (Stand Ende 2009)



Volkmar Abel
Lehrassistent



Kathleen Becker
Institutssekretariat



Ute Enders
Datenmanagement



Ingmar Glauche
Bioinformatik



Dr. Andrea Acker
Projektkoordination



Manuela Belitz
Datenbanken



Dr. Christoph Engel
Biometrie, Klinische Studien



Dr. Reinhard Greulich
Informationsdienste



Dr. Miika Ahdesmäki
Bioinformatik



Tilo Buschmann
Medizinische Informatik



Dr.-Ing. Gert Funkat
Medizinische Informatik



Arnd Groß
Biometrie



Dr. Peter Ahnert
Studienkoordination



Dr. Jens Dietrich
Akademischer Direktor
Studiengang Klinische Forschung



Jens Gietzelt
Bioinformatik



Silvia Groß
Softwareentwicklung



Dr. Bettina Altmann
Biometrie



Dr. Wolfgang Dolak
Systemadministration



Friederike Girlich
Datenmanagement



Ingolf Hagen
Informationsdienste



Dr. Dirk Hasenclever
Biometrie, Klinische Studien, Bioinformatik



Prof. Dr. Heinrich Herre
Ontologie



Magnus Knuth
Softwareentwicklung



Beate Mann
Datenmanagement



Sylvia Henger
Studienmanagement



Katrin Horn
Bioinformatik



Markus Kreuz
Biometrie



Dr. Frank Meineke
Softwareentwicklung



Bettina Hentschel
Biometrie



Matthias Horn
Bioinformatik



Martina Kunert
Datenbanken



René Meinhold
Systemadministration



Jürgen Hentschel
Datenbanken



Franziska Jahn
Medizinische Informatik



Matthias Löbe
Informationsdienste, Semantic Web
for Clinical Research



Dr. Roman Mishchenko
Softwareentwicklung



Marlies Herold
Datenmanagement



Bernd Klaus
Bioinformatik



Prof. Dr. Markus Löffler
Institutsleitung



Ulrike Müller
Medizinische Informatik



Katja Roesch
Biometrie



Jan Schäfer
Datenbanken



Ronald Speer
Datenbanken



Lars Thielecke
Biometrie



PD Dr. Ingo Röder
Biometrie



Sibylle Schirm
Biometrie



Sebastian Stäubert
Medizinische Informatik



Alexandr Uciteli
Ontologie



Nab Raj Roshyara
Bioinformatik



Ulrike Schoenwiese
Datenmanagement



Robert Stein
Datenmanagement



Marcus Wetzler
Bioinformatik



Dr. Maciej Rosolowski
Bioinformatik



Dr. Markus Scholz
Biometrie



Prof. Dr. Korbinian Strimmer
Bioinformatik



Barbara Wicklein
Datenbanken



André Rothe
Datenbanken



PD Dr. Ernst Schuster
Biometrie



Alexander Strübing
Medizinische Informatik



Cornelia Will
Chefsekretariat



Prof. Dr. Alfred Winter
stellvertretende Institutsleitung,
Medizinische Informatik



Dr. Silke Zachariae
Biometrie



Samira Zeynalova
Biometrie



Marita Ziepert
Biometrie



Verena Zuber
Bioinformatik

in ehrendem Gedenken an:



PD Dr. Barbara Heller
† 2005



Dr. Jens-Peer Kuska
† 2009

ehemalige Mitarbeiter des IMISE ab 1994 – 2009

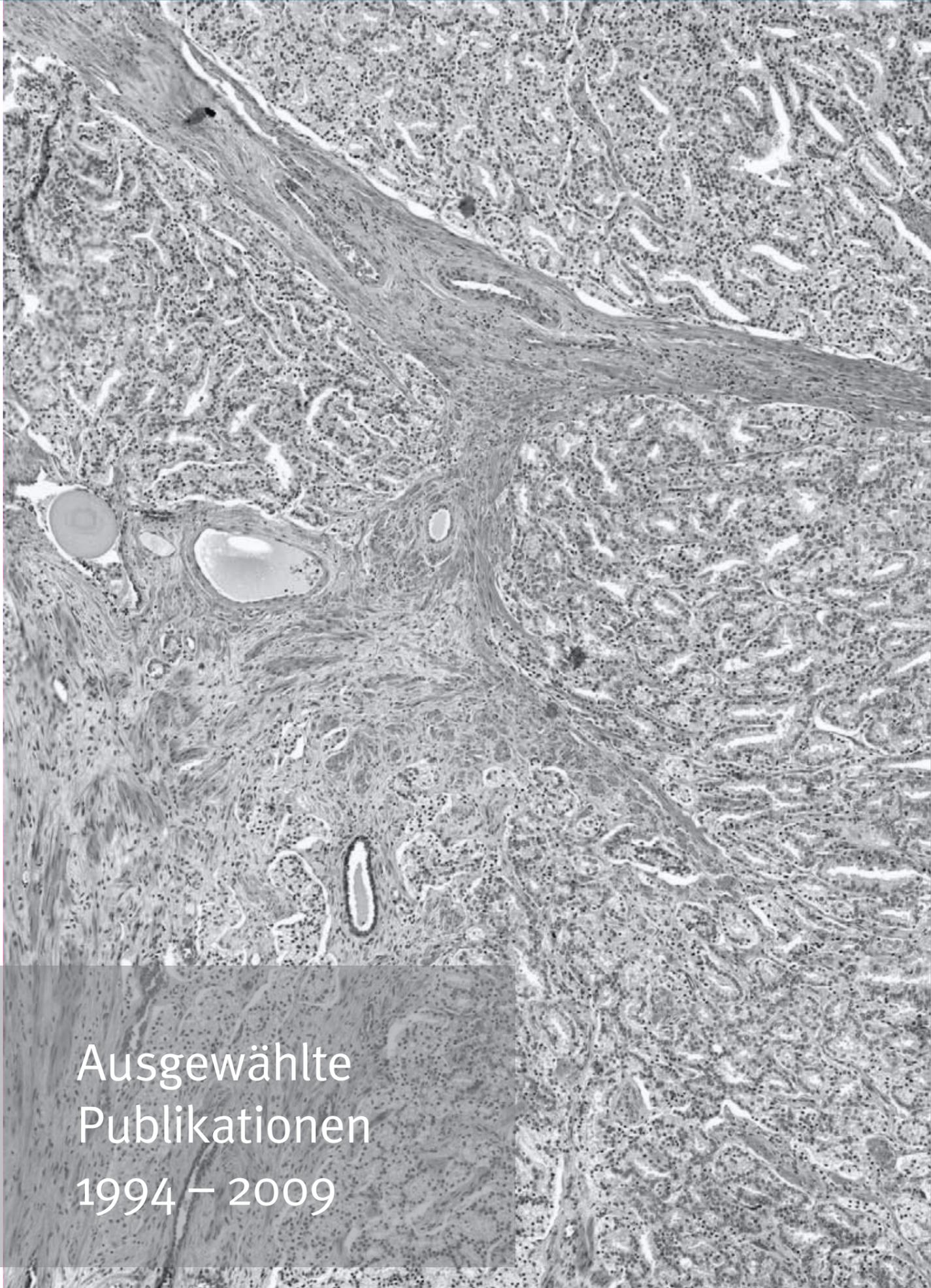
Bär, Ina	1995 – 1997	Lange, Jörg	2004 – 2005
Barthel, Dieter	1994 – 2003	Lippoldt, Kristin	1998 – 2004
Beck, Martin	2002 – 2009	Loebe (Kühn), Katrin	2004 – 2006
Berger, Hilmar	2003 – 2009	Martin-Montanez, Lucia	1999 – 2008
Beyer, Tilo	2004	Mücke, Roland	2005 – 2008
Böhme, Heiko	2007 – 2008	Radde, Nicole	2007 – 2008
Brigl, Birgit	2000 – 2006	Ramsch, Jan	2000 – 2004
Calenbuhr, Vera	1994 – 1996	Reichelt, Harald	1996 – 1997
Drasdo, Dirk	1998 – 2004	Rothe, Christa	1994 – 2004
Farrell-Lecomte, Veronica	2004 – 2005	Schneider (Rupprecht), Birgit	1996 – 1999
Forberg, Jochen	1994 – 2005	Siebert, Dirk	2003 – 2004
Gerike, Torsten	1995 – 2001	Sommermeier (Noack), Helga	1994 – 2009
Häber, Anke	2000 – 2004	Tsodikov, Alexander	1994 – 1997
Herrmann, Gabriele	1994 – 2003	Wendt, Thomas	1999 – 2007
Hofestädt, Ralf	1994 – 1997	Wunderlich, André	1996 – 2004
Ißler, Lutz	2005 – 2007	Zaino, Mohammad	1998 – 2008
Jaeger, Adelheid	1994 – 2007		
Koch, Jürgen	1994 – 2000		
Krüger, Mike	1999 – 2001		

Diplomarbeiten, Promotionen, Habilitationen

Diplomarbeiten (seit 2002)

- Horn (Braesel), Katrin
Modellierung klonaler Kompetitionen hämatopoetischer Stammzellen mit Hilfe von Computersimulationen, 2002
- Mauersberger, Yves
Modellierung von Prozessen in Krankenhausinformationssystemen, 2002
- Drechsler, Steffi
Strategisches Management von Krankenhausinformationssystemen – Begriffserklärung und Systematisierung, 2003
- Kruspe, Matthias
Evolution von Genregulationsnetzwerken zur Steuerung von Zellbewegung und Zellwechselwirkung, 2003
- Missal, Kristin
Modellierung von Reverse Engineering Strategien zur Identifizierung genetischer Netzwerke aus unvollständigen Genexpressionsdaten, 2003
- Müller, Ulrike
Prozess-Referenzmodelle für das Dokumentenmanagement am klinischen Arbeitsplatz auf der Grundlage von Bonapart und 3LGM², 2003
- Triemer, Sven
Das SAP Business Information Warehouse am Universitätsklinikum Leipzig im Vergleich zu anderen branchenspezifischen Data Warehouse Lösungen, 2003
- Wagner, Christiane
Vorgehensmodelle für die Einführung von Data Warehouse-Systemen im Krankenhaus – Eignung und exemplarische Ausarbeitung für das Universitätsklinikum Leipzig, 2003
- Kühn, Katrin
A Model for a Data Dictionary Supporting Multiple Definitions, Views and Contexts, 2004
- Hutsch, Mathias
Beschreibung eines Krankenhausinformationssystems mit dem Metamodell 3LGM², 2004
- Freudenberg, Johannes
Comparison of background correction and normalization procedures for high density oligo-nucleotide microarrays, 2004
- Dietzold, Sebastian
Konzept eines Frameworks für eine axiombasierte Entwicklung von Semantic Web Ontologien auf Basis der Web Ontology Language (OWL), 2005
- Strübing, Alexander
Entwicklung und Umsetzung eines Softwareassistenten für die 3LGM²-Modellierung, 2005
- Weber, Sebastian
Reengineering des 3LGM²-Baukastens, 2005
- Horn, Matthias
Mathematical modelling of genesis and treatment of chronic myeloid leukemia 2006
- Schmuhl, Holger
Integration eines med. Dokumentations- und Bildarchivierungssystems in Krankenhausinformationssystemen mit Hilfe von Intranet-Diensten, 2006
- Stäubert, Sebastian
Entwicklung eines Kommunikations-Referenzmodells, 2006
- Sickora, Carsten
Dokumentenverwaltung für das integrierte Informationsmanagement, 2006
- Lehmann, Sabine
3LGM²-basiertes Referenzmodell für die digitale Archivierung von Patientenunterlagen, 2006
- Backhaus, Michael
BOWIKI: A collaborative Ontology Annotation and Curation Framework, 2007
- Bärthel, Claudia
Dimensionsmodellierung in einem Data Warehouse System am Beispiel der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie des Universitätsklinikums Leipzig AöR, 2007
- Engler, Martin
Auswahl und prototypische Entwicklung eines integrierten Berichtswerkzeugs für die Planung von Schulungen und Erstellung von Informationsmaterialien am Universitätsklinikum Leipzig, 2007
- Forberger, Sandra
Ein Referenzmodell für die Integration der Telematikplattform in ein Gesundheitsunternehmen, 2007
- Heussner, Alexander
Semantic Foundation of Diagrammatic Modelling Languages, 2007
- Jahn, Franziska
Comparison of a Japanese and a German hospital information system on the Basis of 3LGM² models, 2007
- Knuth, Magnus
Konzeption und Implementation eines Editors für prädiakatenlogische Theorien mit Unterstützung verschiedener Notationen, 2007
- Kreuz, Markus
Entwicklung und Implementierung eines Auswertungswerkzeugs für Matrix-CGH-Daten, 2007
- Krug, Karsten
Estimating Haplotype Frequencies and Linkage Disequilibrium Measures from Genotyping Data, 2007
- Rasch, Peter
Referenzmodell für die Geschäftsprozesse und die Architektur ihrer Rechnerunterstützung in Instituts-Sekretariaten einer Medizinischen Fakultät, 2007
- Starke, Katrin
Daten-/Dokumentenintegration im Rahmen der Intersektoralen Versorgung, 2007
- Trommer, Thomas
Kopplung des 3LGM²-Baukastens mit einem Netzwerkmanagementsystem am Beispiel von PC-INFO, 2007
- Heller, Oliver
3LGM² zur Unterstützung des ITIL Change-Management, 2008
- Karam, Sonja
Dynamische Modellierung der Proliferation und Differenzierung neuraler Stammzellen, 2008
- Krug, Karsten
Estimating haplotype frequencies and linkage disequilibrium measures from genotyping data, 2008
- Müller-Briel, Daniel
Standardisierung klinischer Studienprotokolle unter Berücksichtigung der Therapieplanung, 2008
- Paech, Oliver
Schnittstellenanalyse und -spezifikation zum Projektmanagement zur Überwachung von taktischer Projektplanung und -durchführung, 2008

- Thielecke, Lars
Aging Phenomena of Hematopoietic Stem Cells: A conceptual Approach, 2008
- Uciteli, Alexandr
Ontologien und kollaborative Taggingssysteme, 2008
- Promotionen (seit 1999)**
- Engel, Christoph, Dr. rer. med.
Charakterisierung der zellkinetischen Wirkungen von G-CSF auf die Granulopoese, Erythropoese und Stammzellen in der Maus mit Hilfe eines mathematischen Kompartimentmodells, 1999
- Gerike, Torsten Günter, Dr. med.
Modellierung und Computersimulation einer durch intraepitheliale Wachstumsfaktoren gesteuerten Zellregeneration im Darmepithel der Maus, 1999
- Ohlrich, Ernst-Robert, Dr. med.
Modell zell dichteregulierten Regenerationsverhaltens in der epidermalen Basalzellschicht, 1999
- Zeidler, Joachim, Dr. med.
Computersimulationsgestützte Untersuchungen der Dünndarmkrypte der Maus auf der Basis eines räumlichen, gitterbasierten Modells unter besonderer Berücksichtigung der Kolumnarzellen, der Längenunterschiede einzelner Krypten und der Gobletzellen, 2001
- Kliem, Constanze, Dr. med.
Entwicklung eines mathematischen Kompartimentmodells zur Regulation der murinen Thrombopoese auf der Basis von Störungsmustern der thrombopoetischen Zellreihe, 2002
- Röder, Ingo, Dr. rer. med.
Dynamical Modeling of Hematopoietic Stem Cell Organization – Design and Validation of the New Concept of Within-Tissue Plasticity, 2003
- Wunderlich, André, Dr. med.
Prognostische Faktoren für chemotherapieinduzierte Toxizität in der Behandlung von Malignomen speziell bei aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen, 2004
- Meyer, Grit, Dr. med.
Charakterisierung der zellkinet. Wirkungen bei exogener Applikation von Erythropoetin auf die Erythropoese des Menschen mit Hilfe eines math. Kompartimentmodells, 2004
- Keller, Sabine, Dr. med.
Einfluss des kariösen Milchgebisses auf das Kariesrisiko bei Grundschulkindern, 2005
- Matthé, Burkhard, Dr. med.
Modellierung und Simulation von Regulationsprozessen der Proliferation und Regeneration in der murinen Epidermis im Gleichgewicht und nach moderater mechanischer Störung, 2006
- Junger, Marc, Dr. med.
Benutzermodellierung bei der Qualitätssicherung im onkologischen Studienmanagement, 2006
- Kutscha, Ansgar, Dr. rer. med.
Modellierung ökonomischer Bewertungskriterien zur Unterstützung des strategischen Informationsmanagements bei der Beurteilung von Krankenhausinformationssystemen, 2006
- Wendt, Thomas, Dr. rer. med.
Modellierung und Bewertung von Integration in Krankenhausinformationssystemen, 2006
- Schutte, Jana, Dr. med.
Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität von jüngeren Patienten einer Leipziger Zahnarztpraxis und Verhältnis von seelischer Gesundheit zur Mundgesundheit – Eine medizinisch-psychologische Studie, 2007
- Burek, Patryk, Dr. rer. nat.
Ontology of Functions: A Domain-independent Framework of Modelling functions, 2007
- Meineke, Frank, Dr. rer. med.
Räumliche Modellierung und Simulation der Organisations- und Wachstumsprozesse biologischer Zellverbände am Beispiel der Dünndarmkrypte der Maus, 2007
- Opgen-Rhein, Rainer, Dr. rer. nat.
Aspects of statistical learning in complex systems, 2007
- Zaino, Mohammad, Dr. rer. nat.
Exakte parametrische multivariate Tests für hochdimensionale Beobachtungen mit Unterstützung der Auffindung faktorieller Strukturen, 2007
- Berger, Hilmar, Dr. med.
Modell der Dünndarmkrypte im stabilen und gestörten Zustand unter Annahme eines dynamischen Stammzellkonzeptes, 2008
- Lücke, Jens Christian Friedrich, Dr. med.
Quantitative Modellierung des Stammzellverhaltens unter In-vitro-Bedingungen am Beispiel des CAFC-Assays, 2008
- Telgmaa, Liisi, Dr. med.
Statistische Analyse des Leukozytenverlaufs bei Chemotherapie von Non-Hodgkin-Lymphomen, 2008
- Gelbrich, Götz, Dr. rer. med.
Zum Aussagewert verschiedener Körperfettmaße bei Kindern aus biometrischer Sicht, 2008
- Ißler, Lutz, Dr. rer. med.
Informationsverarbeitung im Informationsmanagement Modellierung von Aufgaben und verarbeiteten Informationen am Beispiel der Information Technology Infrastructure Library (ITIL), 2008
- Habilitationen**
- Dr. Heller, Barbara
Knowledge-Based Systems and Ontologies in Medicine, 2004
- Dr. Röder, Ingo
Model-Based Analysis of Stem Cell Dynamics – An Application of Medical Systems Biology, 2009



Ausgewählte
Publikationen
1994 – 2009

Überblick

Ausgewählte Publikationen des IMISE in
begutachteten Zeitschriften 1994 – 2009

96

Ausgewählte Publikationen des IMISE in begutachteten Zeitschriften 1994 – 2009

2009

- M. ACKERMANN, K. STRIMMER; A general modular framework for gene set enrichment analysis; *Bioinformatics* **10** (1) 47 (2009)
- A. C. ANTONIOU, ... C. ENGEL, ...; Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers; *Hum Mol Genet* **18** (22) 4442 – 4456 (2009)
- J.-U. APPELT... I. ROEDER, ...; QuickMap: a public tool for large-scale gene therapy vector insertion site mapping and analysis; *Gene Therapy* **16** 885 – 893 (2009)
- H.-W. BERND, M. ZIEPERT, ... M. LOEFFLER, ...; Loss of HLA-DR expression and immunoblastic morphology predict adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma – analyses of cases from two prospective randomized clinical trials; *haematologica* **94** (11) 1569 – 1580 (2009)
- V. BOEHME... S. ZEYNALOVA, M. LOEFFLER, ...; CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL); *Blood* **113** (17) 3896 – 3902 (2009)
- J. BURKHARDT, ... M. SCHOLZ, ... P. AHNERT; Association of the X-Chromosomal Genes TIMP1 and IL9R with Rheumatoid Arthritis; *The Journal of Rheumatology* (2009)
- C. ENGEL, ...; Klinische Studien bei Intensivpatienten: Umgang des Kompetenznetzes Sepsis (SepNet) mit nicht einwilligungsfähigen Patienten; *Intensiv-News* **13** (4) 39 – 41 (2009)
- C. ENGEL, ... M. LOEFFLER, ... GERMAN HNPCC CONSORTIUM; Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer; *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2009)
- A. ENGERT, ...D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER; Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study; *Journal of Clinical Oncology* **27** (27) 4548 – 4554 (2009)
- J. FASSL, ... M. SCHOLZ, ...; Anesthesia Management for Transapical Transcatheter Aortic Valve Implantation: A Case Series; *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* **23** (3) 286 – 291 (2009)
- I. GLAUCHE, ... D. HASENCLEVER, I. ROEDER; A novel view on stem cell development: analysing the shape of cellular genealogies; *Cell Proliferation* **42** 248 – 263 (2009)
- I. GLAUCHE, ...L. THIELECKE, K. HORN, M. LOEFFLER, I. ROEDER; Stem Cell Proliferation and Quiescence – Two Sides of the Same Coin; *PLoS Computational Biology* **5** (7) 1 – 10 (2009)
- M. GRAESER, ... M. BROSIG, C. ENGEL, ...; Association of hormone receptor status with grading, age of onset, and tumor size in BRCA1-associated breast cancer; *Virchows Archiv* **454** 519 – 524 (2009)
- M. K. GRAESER, C. ENGEL, ... M. LOEFFLER, ...; Contralateral Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers; *Journal of Clinical Oncology* **1** – 6 (2009)
- D. HAENTSCHHEL, ... M. SCHOLZ, ...; Leipziger »Fast-track«-Protokoll in der Kardioanästhesie; *Der Anaesthetist* **1** – 8 (2009)
- J. HAUSER, K. STRIMMER; Entropy Intereference and the James-Stein Estimator, with Application to Nonlinear Gene Association Networks; *Journal of Machine Learning Research* **10** 1469 – 1484 (2009)
- K. HEMMINKI, ... C. ENGEL, ...; Low risk variants FGFR2, TNRC9 and LSP1 in German familial breast cancer patients; *International Journal of Cancer* **1** – 15 (2009)
- R. HOEHNDORF, ... M. BACKHAUS, ... F. LOEBE, ..., A. UCITELI, ..., H. HERRE, ...; BOWiki: an ontology-based wiki for annotation of data and integration of knowledge in biology; *BMC Bioinformatics* **10** 1 – 8 (2009)
- F. JAHN, ..., A. WINTER, ...; Comparing a Japanese and a German Hospital Information System Assessing Structural Quality by λ LGM² Models; *Methods of Information in Medicine* **48** (5) 1 – 9 (2009)
- H. KIRSTEN, ... P. AHNERT, ...; 5HT2A polymorphism His-452Tyr in a German Caucasian systemic sclerosis population; *Arthritis Research & Therapy* **11** (2) 1 – 2 (2009)
- H. KIRSTEN, ... P. AHNERT, ...; Association of MICA with rheumatoid arthritis independent of known HLA-DRB1 risk alleles in a family-based and a case control study; *Arthritis Research & Therapy* **11** 1 – 11 (2009)
- C. KOEHLER, ... I. ROEDER, ...; Vergleichende Untersuchungen zur Tenazität verschiedener Modellviren gegenüber chemischen Desinfektionsmitteln; *HygMed* **34** (6) 224 – 232 (2009)
- M.-E. KRAUTWALD-JUNGHANNS, ... E. SCHUSTER, ...; Erhebung zur Haltung und Gesundheit bei Mastputen in Deutschland; *Berliner und Münchener Tierärztliche Wochenschrift* **122** (7/8) 271 – 283 (2009)
- J. LAEUTER, ... M. ROSOLOWSKI, ...; High-dimensional data analysis: selection of variables, data compression and graphics-application to gene expression; *Biometrical Journal* **51** 235 – 251 (2009)
- M. MARRA, ... M. ROSOLOWSKI, ... M. LOEFFLER, ...; Cyr61 downmodulation potentiates the anticancer effects of zoledronic acid in androgen-independent prostate cancer cells; *International Journal of Cancer* **125** 2004 – 2013 (2009)
- J. I. MARTIN-SUBERO, M. KREUZ, ...M. ROSOLOWSKI, ... H. BERGER, ... M. LOEFFLER, ... D. HASENCLEVER, ...; New insights into the biology and origin of mature aggressive B-cell lymphomas by combined epigenomic, genomic and transcriptional profiling; *Blood* **113** (11) 2488 – 2497 (2009)
- F. MEHRHOF, M. LOEFFLER, G. GELBRICH, ...; A network against failing hearts—Introducing the German »Competence Network Heart Failure«; *International Journal of Cardiology* **1** – 4 (2009)
- M. NICKELSEN, M. ZIEPERT, S. ZEYNALOVA, ...; High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: a comparative analysis of patients treated within trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL); *Annals of Oncology* **1** – 8 (2009)
- N. RADDE; The Impact of Time Delays on the Robustness of Biological Oscillators and the Effect of Bifurcations on the Inverse Problem; *EURASIP Journal on Bioinformatics and Systems Biology* **1** – 14 (2009)
- T. R. REBBECK, ... C. ENGEL; No association of TGF β 1 L10P genotypes and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a multi-center cohort study; *Breast Cancer Research Treatment* **115** 185 – 192 (2009)

- M. REHAK, ... M. SCHOLZ, ...; Antiphospholipidsyndrom und retinale venöse Verschlüsse; *Der Ophthalmologe* **5** 427 – 434 (2009)
 - I. ROEDER, ...; New experimental and theoretical investigations of hematopoietic stem cells and chronic myeloid leukemia; *Blood Cells, Molecules and Diseases* **43** 88 – 97 (2009)
 - I. ROEDER, M. HERBERG, M. HORN; An »Age«-Structured Model of Hematopoietic Stem Cell Organization with Application to Chronic Myeloid Leukemia; *Bulletin of Mathematical Biology* **71** 602 – 626 (2009)
 - M. SCHOLZ, ... C. ENGEL, ... M. LOEFFLER, ... // A pharmacokinetic model of filgrastim and pegfilgrastim application in normal mice and those with cyclophosphamide-induced granulocytopenia // *Cell Proliferation* **1** – 10 (2009)
 - M. SCHOLZ, ..., M. LOEFFLER, ...; Effectiveness of cytopenia prophylaxis for different filgrastim and pegfilgrastim schedules in a chemotherapy mouse model; *Biologics: Targets & Therapy* **3** 27 – 37
 - M. SCHOLZ, C. ENGEL, ... M. LOEFFLER; Pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling of the novel human granulocyte colony-stimulating factor derivative Maxy-G34 and pegfilgrastim in rats; *Cell Proliferation* **1** – 15 (2009)
 - M. SCHOLZ, ... M. LOEFFLER, ...; Impact of Chess Training on Mathematics Performance and Concentration Ability of Children with Learning Disabilities; *International Journal of Special Education* **23** (3) 138 – 148 (2009)
 - N. SCHOOF, ... S. ZEYNALOVA., M. ZIEPERT, ... M. LOEFFLER ...; Favorable impact of the Interleukin-4 receptor allelic variant 175 on the survival of diffuse large B-cell lymphoma patients demonstrated in a large prospective clinical trial; *Annals of Oncology* **20** 1548 – 1554 (2009)
 - E. SCHUSTER; Uniformly resolvable designs with index one and block sizes three and four – with three or five parallel classes of block size four; *Discrete Mathematics* **309** 2452 – 2465 (2009)
 - E. SCHUSTER; Uniformly resolvable designs with index one, block sizes three and five and up to five parallel classes with blocks of size five; *Discrete Mathematics* **309** 4435 – 4442 (2009)
 - C. SCHWAENEN, ... H. BERGER, ... M. KREUZ, ... M. LOEFFLER, ... M. ROSOLOWSKI, ... MOLECULAR MECHANISMS IN MALIGNANT LYMPHOMAS NETWORK; Microarray-Based Genomic Profiling Reveals Novel Genomic Aberrations in Follicular Lymphoma Which Associate with Patient Survival and Gene Expression Status; *Genes, Chromosomes & Cancer* **48** (1) 39 – 54 (2009)
 - H. SCHWINDT, ... M. KREUZ, ... D. HASENCLEVER, ...; Chromosomal imbalances and partial uniparental disomies in primary central nervous system lymphoma; *Leukemia* **23** 1875 – 1884 (2009)
 - N. D. SHEPHARD, ... C. ENGEL, ...; A Breast Cancer Risk Haplotype in the Caspase-8 Gene; *Cancer Research* **69** (7) 2724 – 2728 (2009)
 - O. M. SINILNIKOVA, ... C. ENGEL, ...; The TP53 Arg72Pro and MDM2 309G > T polymorphisms are not associated with breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers; *British Journal of Cancer* **101** 1456 – 1460 (2009)
 - S. TCHATCHOU, ... C. ENGEL, ...; Identification of a DMBT1 Polymorphism Associated with increased breast cancer risk and decreased promoter activity; *Human Mutation* **1** – 27 (2009)
 - H. F. A. VASEN, ... C. ENGEL, ...; Recommendations to improve identification of hereditary and familial colorectal cancer in Europe; *Familial Cancer* (2009)
 - I. VATER, ... M. KREUZ, H. BERGER, ... D. HASENCLEVER, ...; GeneChip analyses point to novel pathogenetic mechanisms in mantle cell lymphoma; *British Journal of Haematology* **144** 317 – 331 (2009)
 - S. VOGT, ... C. ENGEL, ...; Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis; *Gastroenterology* (2009)
 - M. WELLER, ... H. BERGER, ... M. LOEFFLER; Molecular Predictors of Progression-Free and Overall Survival in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Prospective Translational Study of the German Glioma Network; *Journal of Clinical Oncology* **1** – 10 (2009)
 - A. WILCKE, ... P. AHNERT; The role of gene DCDC2 in German dyslexics; *Annals of Dyslexia* **1** – 11 (2009)
 - A. WINTER, A. STRUEBING, ...; Ontology-Based Assessment of Functional Redundancy in Health Information Systems; *Lecture Notes in Computer Science* **5421** 213– 226 (2009)
 - A. WINTER; The Future of Medical Informatics: Some Perspectives of Intra- and Interinstitutional Information Systems; *Methods of Information in Medicine* **48** (1) 62– 65 (2009)
 - R. YANG, ... C. ENGEL, ...; Polymorphisms in BRCA2 resulting in aberrant codon-usage and their analysis on familial breast cancer risk; *Breast Cancer Research Treatment* **118** 407 – 413 (2009)
 - D. ZIEKER, ... M. LOEFFLER, ...; Phosphoglycerate kinase 1a promoting enzyme for peritoneal dissemination in gastric cancer; *International Journal of Cancer* **1** – 20 (2009)
 - V. ZUBER, K. STRIMMER; Gene ranking and biomarker discovery under correlation; *Bioinformatics* **25** (20) 2700 – 2707 (2009)
- 2008**
- A. C. ANTONIOU, ... C. ENGEL, ...; Common Breast Cancer-Predisposition Alleles Are Associated with Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers; *The American Journal of Human Genetics* **82** (4) 937 – 948 (2008)
 - S. BENTINK, ... M. ROSOLOWSKI, ... H. BERGER, ... D. HASENCLEVER, ... M. LOEFFLER, ... FOR THE MOLECULAR MECHANISMS IN MALIGNANT LYMPHOMAS NETWORK PROJECT OF THE DEUTSCHE KREBSHILFE; Pathway activation patterns in diffuse large B-cell lymphomas; *Leukemia* **22** 1746 – 1754 (2008)
 - C. BINNER, ... D. HASENCLEVER, ...; Munich Oktoberfest experience: remarkable impact of sex and age in ethanol intoxication; *Archives of Toxicology* **82** (12) 933 – 939 (2008)
 - J. BITTENBRING, ... M. KREUZ, ...; MDM2 gene SNP309 T/G and p53 gene SNP72 G/C do not influence diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma onset or survival in central European Caucasians; *BMC Cancer* (elektr.) **8** 116 – 124 (2008)
 - F. M. BRUNKHORST, C. ENGEL, ... M. LOEFFLER, ... FOR THE GERMAN COMPETENCE NETWORK SEPSIS (SEPNET); Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis; *The New England Journal of Medicine* **358** 125 – 139 (2008)

- F. M. BRUNKHORST, C. ENGEL, ... H. BOGATSCH, ... M. LOEFFLER, ... FOR THE GERMAN COMPETENCE NETWORK SEPSIS (SEPNET); Practice and perception – A nationwide survey of therapy habits in sepsis; *Critical Care in Medicine* **36** (10) 2719 – 2725 (2008)
- J. DIERLAMM, ... H. BERGER, ... M. LOEFFLER, ... DEUTSCHE KREBSHILFE NETWORK PROJECT »MOLECULAR MECHANISMS IN MALIGNANT LYMPHOMAS«; Gain of chromosome region 18q21 including the MALT1 gene is associated with the activated B-cell-like gene expression subtype and increased BCL2 gene dosage and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma; *Haematologica* **93** (5) 688 – 696 (2008)
- G. ELKE, ... C. ENGEL, H. BOGATSCH, ... M. LOEFFLER, ... FOR THE GERMAN COMPETENCE NETWORK SEPSIS (SEPNET); Current practice in nutritional support and its association with mortality in septic patients – Results from a national, prospective, multicenter study; *Crit Care Med* **36** (6) 1762 – 1767 (2008)
- J. ENDER, ... M. SCHOLZ, ...; Cardiac Surgery Fast-track Treatment in a Postanesthetic Care Unit; *Anesthesiology* **109** 61 – 66 (2008)
- B. FEHSE, I. ROEDER; Insertional mutagenesis and clonal dominance: biological and statistical considerations; *Gene Therapy* **15** 143 – 153 (2008)
- B. FRANK, ... C. ENGEL, M. LOEFFLER, ... THE GERMAN HN-PCC CONSORTIUM; Ten recently identified associations between nsSNPs and colorectal cancer could not be replicated in German families; *Cancer Letters* **271** 153 – 157 (2008)
- B. FRIEDRICH, ... M. KLOESS, ...; Humoral Immune Responses against the Immature Laminin Receptor Protein Show Prognostic Significance in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.; *Journal of Immunology* **180** (9) 6374 – 6384 (2008)
- S. HAU, ... M. SCHOLZ, ...; Evidence for neuroprotective properties of human umbilical cord blood cells after neuronal hypoxia in vitro; *BMC Neuroscience (elektron.)* **9** 30 – 45 (2008)
- D. HOFFMANN, ... K. STRIMMER, ...; Therapeutic vaccination reduces HIV sequence variability; *The FASEB Journal* **22** 437 – 444 (2008)
- M. HOFFMANN, ... M. LOEFFLER, J. GALLE; Noise-Driven Stem Cell and Progenitor Population Dynamics; *PLoS ONE (elektr.)* **3** (8) 2922 – 3021 (2008)
- L.-C. HORN, B. HENTSCHEL, ...; Malignancy Grading, Pattern of Invasion, and Juxtatumoral Stromal Response (Desmoplastic Change) in Squamous Cell Carcinoma of the Uterine Cervix; *International Journal of Gynecological Pathology* **27** (4) 606 – 607 (2008)
- L.-C. HORN, B. HENTSCHEL, ...; Extracapsular extension of pelvic lymph node metastases is of prognostic value in carcinoma of the cervix uteri; *Gynecologic Oncology* **108** 63 – 67 (2008)
- L.-C. HORN, B. HENTSCHEL, ...; Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact; *Gynecologic Oncology* **111** (2) 276 – 281 (2008)
- M. HORN, M. LOEFFLER, I. ROEDER; Mathematical Modeling of Genesis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia; *Cell Tissues Organs* **188** 236 – 247 (2008)
- R. HUSSEIN, A. WINTER; Towards More Integrated Implementation of Healthcare Information Systems: Using the 3LGM² for modeling the IHE-Scheduled Workflow Integration Profile; 21st IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems; *IEEE Computer Society* **32** 650 – 652 (2008)
- H. KIRSTEN, ... P. AHNERT; No association between Systemic Sclerosis and the C77G Polymorphism in the Human PTPRC (CD45) Gene; *Journal of Rheumatology* **35** 1817 – 1819 (2008)
- W. KLAPPER, ... S. ZEYNALOVA, ... M. LOEFFLER, ...; Structural aberrations affecting the MYC locus indicate a poor prognosis independent of clinical risk factors in diffuse large B-cell lymphomas treated in randomized trials of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL); *Leukemia* **22** (12) 2226 – 2229 (2008)
- W. KLAPPER, ... H. BERGER, M. ROSOLOWSKI... M. LOEFFLER, ...; Molecular profiling of pediatric mature B-cell lymphoma treated in population-based prospective clinical trials; *Blood* **112** 1374 – 1381 (2008)
- S. KRUEGER, ... D. HASENCLEVER, ...; Levetiracetam as monotherapy or add-on to valproate in the treatment of acute mania – a randomized open-label study [Letters to the Editors]; *Psychopharmacology* **198** 297 – 299 (2008)
- W. KRUPP, ... P. AHNERT; Genome-wide genetic characterization of an atypical meningioma by single-nucleotide polymorphism array based mapping and classical cytogenetics; *Cancer Genetics and Cytogenetics* **2184** (2) 87 – 93 (2008)
- D. KUBE, ... S. ZEYNALOVA, M. KLOESS, ... M. LOEFFLER, ...; Effect of Interleukin-10 Gene Polymorphisms on Clinical Outcome of Patients with Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: An Exploratory Study; *Clinical Cancer Research* **14** (12) 3777 – 3784 (2008)
- I. MELCHERS, P. AHNERT; Zur Bedeutung der Genvariante PTPN22 620W für die Rheumatologie; *Zeitschrift für Rheumatologie* **67** (7) 593 – 595 (2008)
- U. MUELLER, ... A. WINTER; Überwachung als Aufgabe des Informationsmanagements im Krankenhaus; *GMS Mediz. Informatik, Biometrie u. Epidemiologie online* **Vol. 4** (2) 1 – 10 (2008)
- I. NIELAENDER, ... D. HASENCLEVER, ... M. KREUZ, ...; Recurrent loss of the Y chromosome and homozygous deletions within the pseudoautosomal region 1: association with male predominance in mantle cell lymphoma; *Haematologica* **93** (6) 949 – 950 (2008)
- M. OPPERT, C. ENGEL, ... H. BOGATSCH, ... M. LOEFFLER, ... FOR THE GERMAN COMPETENCE NETWORK SEPSIS (SEPNET); Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock – a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study; *Nephrology Dialysis Transplantation* **23** (3) 904 – 909 (2008)
- A. OSORIO, ... C. ENGEL, ... ON BEHALF OF CIMBA; An evaluation of the polymorphisms Ins 16bp and Arg72Pro in p53 as breast cancer risk modifiers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers; *British Journal of Cancer Cancer Research* **99** (6) 974 – 977 (2008)
- M. PFREUNDSCHUH, ... M. ZIEPERT, ... M. LOEFFLER, FOR THE GERMAN HIGH-GRADE NON-HODGKIN LYMPHOMAS STUDY GROUP (DSHNHL); Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60); *Lancet Oncology* **9** (2) 105 – 116 (2008)
- M. PFREUNDSCHUH, ... S. ZEYNALOVA, ... M. LOEFFLER, ON BEHALF OF THE GERMAN HIGH-GRADE NON-HODKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP (DSHNHL); Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: II. Results of the randomized high-CHOEP trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL); *Annals of Oncology* **19** (3) 545 – 552 (2008)

- M. PFREUNDSCHUH, ... M. LOEFFLER, E. KUHN, FOR THE MABTHERA INTERNATIONAL TRIAL (MINT) GROUP; Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MINT) study; *The Lancet Oncology* **9** (5) 435 – 444 (2008)
 - N. RADDE; The effect of time scale differences and time-delays on the structural stability of oscillations in a two-gene network; *Advances in Complex Systems* © World Scientific Publishing Company **11** (3) 471 – 473 (2008)
 - F. RASSOUL, ... B. HENTSCHEL, ...; Plasma homocysteine levels & 677C→T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in patients with coronary artery disease of different severity; *Indian Journal of Medical Research* **127** (2) 154 – 158 (2008)
 - M. REHAK, ... D. HASENCLEVER, M. SCHOLZ, ...; The prevalence of activated protein C (APS) resistance and factor V Leiden is significantly higher in patients with retinal vein occlusion without general risk factors; *Thrombosis Haemostasis* **99** 925 – 929 (2008)
 - D. M. REICH, ... M. SCHOLZ, ...; Neuronal hypoxia in vitro: Investigation of therapeutic principles of HUCB-MNC and CD133 stem cells; *BMC Neuroscience (elektronisch)* **9** (91) 1 – 12 (2008)
 - I. ROEDER, I. GLAUCHE; Pathogenesis, treatment effects, and resistance dynamics in chronic myeloid leukemia – Insights from mathematical model analysis; *Journal of Molecular Medicine* **86** 17 – 27 (2008)
 - I. ROEDER, K. HORN, ... M. LOEFFLER; Characterization and Quantification of Clonal Heterogeneity among Hematopoietic Stem Cells – A Model-Based Approach; *Blood* **112** (13) 4874 – 4883 (2008)
 - A. ROEHLE, ... M. ZIEPERT ... M. LOEFFLER, ...; MicroRNA signatures characterize diffuse large B-cell lymphomas and follicular lymphomas; *British Journal of Haematology* **142** 732 – 744 (2008)
 - M. SCHMIDT, D. HASENCLEVER, ...; Prognostic Effect of Epithelial Cell Adhesion Molecule Overexpression in Untreated Node-Negative Breast Cancer; *Clinical Cancer Research* **14** (18) 5849 – 5855 (2008)
 - K. SCHULMANN, C. ENGEL, ...; Small bowel cancer risk in Lynch syndrome; *GUTonline* **57** 1629 – 1630 (2008)
 - E. STEINER, ... D. HASENCLEVER, ...; Role of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) for prognosis in endometrial cancer; *Gynecologic Oncology* **108** 569 – 576 (2008)
 - V. STEINKE, ... C. ENGEL, ... FOR THE GERMAN HNPCC CONSORTIUM; No association between MUTYH and MSH6 germline mutations in 64 HNPCC patients; *European Journal of Human Genetics* **16** (5) 587 – 592 (2008)
 - K. STRIMMER; Comments on: Augmenting the bootstrap to analyze high dimensional genomic data; *Test* **17** 25 – 27 (2008)
 - K. STRIMMER; fdrtool: a versatile R package for estimating local and tail area-based false discovery rates; *Bioinformatics Applications Note* **24** (12) 1461 – 1462 (2008)
 - K. STRIMMER; A unified approach to false discovery rate estimation; *BMC Bioinformatics* **9** 303 (2008)
 - L. TRUEMPER, ... M. ZIEPERT, ... D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER, ... ON BEHALF OF THE GERMAN HIGH-GRADE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP (DSHNHL); Dose-escalated CHOEP for the treatment of young patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: I. A randomized dose escalation and feasibility study with bi- and tri-weekly regimens; *Annals of Oncology* **19** 538 – 544 (2008)
 - H. F. A. VASEN, ... C. ENGEL, ...; Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP); *GUTonline* **57** (5) 704 – 713 (2008)
 - J. WIEGAND, D. HASENCLEVER, ...; Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence; *Antiviral Therapy* **13** (2) 211 – 220 (2008)
 - A. WINTER; Informationssysteme in der Medizin; Informatik – Forschung und Entwicklung (Computer Science Research + Development) **22** (3) 137 – 146 (2008)
 - A. WINTER, ...; Ethische Leitlinien für IT in Medizin und Gesundheitswesen [Kommission von GMDS, AL-KRZ, BVMI, KH-IT und DVMD]; *Krankenhaus-IT-Journal* **6** 38 (2008)
 - A. WINTER, F. JAHN, ...; Modelling and comparing hospital's information systems in Japan and Germany; *Journal of Korean Society of Medical Informatics* **14** (2) 87 – 96 (2008)
 - A. WINTER, A. STRUEBING; Model-based Assessment of Data Availability in Health Information Systems; *Methods of Information in Medicine* **5** (47) 417 – 424 (2008)
 - M. ZIEPERT, ... M. LOEFFLER, ON BEHALF OF THE GERMAN HIGH-GRADE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP (DSHNHL); Prognostic factors for hematotoxicity of chemotherapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma; *Annals of Oncology* **19** 752 – 762 (2008)
 - C. ZWICK, ... S. ZEYNALOVA, M. ZIEPERT, ...; Equitoxicity of bolus and infusional etoposide: results of a multicenter randomised trial of the German High-Grade Non-Hodgkins Lymphoma Study Group (DSHNHL) in elderly patients with refractory or relapsing aggressive non-Hodgkin lymphoma using the CEMP regimen (cisplatin, etoposide, mitoxantrone and prednisone); *Annals of Hematology* **87** 717 – 726 (2008)
- 2007**
- P. AHNERT, ...; Association of ITGAV supports a role of angiogenesis in rheumatoid arthritis; *Arthritis Research & Therapy* **9** (5) 108 – 109 (2007)
 - A. C. ANTONIOU, ... C. ENGEL, ... CONSORTIUM OF INVESTIGATORS OF MODIFIERS OF BRCA1/2 (CIMBA)RAD51 135G→C MODIFIES BREAST CANCER RISK AMONG BRCA2; Mutation Carriers: Results from a Combined Analysis of 19 Studies; *The American Journal of Human Genetics* **81** (6) 1186 – 11200 (2007)
 - V. BOEHME, S. ZEYNALOVA, M. KLOESS, M. LOEFFLER, ...; Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma – a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL); *Annals of Oncology* **18** (1) 149 – 157 (2007)
 - A.-L. BOULESTEIX, K. STRIMMER; Partial least squares: a versatile tool for the analysis of high-dimensional genomic data; *Briefings in Bioinformatics* **8** (1) 32 – 44 (2007)
 - F. BOZORGMEHR, ... I. ROEDER, ...; No Evidence of Clonal Dominance in Primates up to Four Years Following Transplantation of Multidrug Resistance 1 Retrovirally-Transduced Long-term Repopulating Cells; *Stem Cells* **25** (10) 1610 – 1618 (2007)

- U.-D. BRAUMANN, N. SCHERF, .. M. LOEFFLER, J.-P. KUSKA; Large Histological Serial Sections for Computational Tissue Volume Reconstruction; *Methods of Information in Medicine* **46** 614 – 622 (2007)
- B. BRIGL, A. WINTER; Architekturmodelle für das Management heterogener IT-Landschaften; *Information Management & Consulting* **22** (2) 78 – 83 (2007)
- F. J. COUCH, O., ... C. ENGEL, ... ON BEHALF ON THE CONSORTIUM OF INVESTIGATORS OF MODIFIERS OF BRCA1/2 AURKA F311I POLYMORPHISM AND BREAST CANCER RISK IN BRCA1 AND BRCA2; Mutation Carriers: A Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 Study; *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* **16** 1416 – 1421 (2007)
- J. EINENKEL, U.-D. BRAUMANN, ... B. HENTSCHEL, ...; Evaluation of the invasion front pattern of squamous cell cervical carcinoma by measuring classical and discrete compactness; *Computerized Medical Imaging and Graphics* **31** (6) 428 – 435 (2007)
- C. ENGEL, ... H. BOGATSCH, ... M. LOEFFLER, ... FOR THE GERMAN COMPETENCE NETWORK SEPSIS (SEPNET); Epidemiology of sepsis in Germany: Results from a national prospective multicenter study; *Intensive Care Medicine* **33** 606 – 618 (2007)
- A. ENGERT, ...D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER, ...; Two cycles of ABVD plus Extended field Radiotherapy is Superior Radiotherapy Alone in Early-Favourable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the GHSg HD7 Trial; *Journal of Clinical Oncology* **25** (23) 3495 – 3502 (2007)
- M. FUCHS, ... B. HENTSCHEL, ...; Predicting Mutational Change in the Speaking Voice of Boys; *Journal of Voice* **21** (2) 169 – 178 (2007)
- I. GLAUCHE, ... M. LOEFFLER, I. ROEDER; Lineage Specification of Hematopoietic Stem Cells: Mathematical Modeling and Biological Implication; *Stem Cells* **25** 1791 – 1799 (2007)
- I. GLAUCHE, M. HORN, I. ROEDER; Leukaemia stem cells: hit or miss?; *British Journal of Cancer* **96** (4) 677 – 678; AUTHOR REPLY 679 – 680 (2007)
- R. HOEHNDORF, F. LOEBE, ... H. HERRE; Representing default knowledge in biomedical ontologies: Application to the integration of anatomy and phenotype ontologies; *BMC Bioinformatics* **8** 377 1 – 12 (2007)
- L.-C. HORN, ... B. HENTSCHEL; Tumor size is of prognostic value in surgically treated FIGO stage II cervical cancer; *Gynecologic Oncology* **107** (2) 310 – 315 (2007)
- L. ISSLER, ...; Implementing Software Development Guidelines in a Medical Informatics Research Project; *Methods of Information in Medicine* **46** 641 – 645 (2007)
- M. KREUZ, M. ROSOLOWSKI, H. BERGER, ... M. LOEFFLER, D. HASENCLEVER; Development and Implementation of an Analysis Tool for Array-based Comparative Genomic Hybridization; *Methods of Information in Medicine* **46** 608 – 613 (2007)
- S. KRUEGER, C. ENGEL, ... AND THE GERMAN HNPCC CONSORTIUM; The additive effect of p53Arg72Pro and RNA-SEL Arg462Gln genotypes on age of disease onset in Lynch syndrome patients with pathogenic germline mutations in MSH2 or MLH1; *Cancer Letters* **252** 55 – 64 (2007)
- D. KUBE, ... M. KLOESS, ... M. LOEFFLER, ...; The Interleukin-10 gene promoter polymorphism -1087AG does not correlate with clinical outcome in Non-Hodgkin lymphoma; *Genes & Immunity* **8** (2) 164 – 167 (2007)
- M. KUHNT, I. GLAUCHE, ...; Impact of observational incompleteness on the structural properties of protein interaction networks; *Physica A* **373** 759 – 769 (2007)
- C. LEO, ... B. HENTSCHEL, ...; Tumor hypoxia and expression of c-met in cervical cancer; *Gynecologic Oncology* **104** 181 – 185 (2007)
- C. LEO, ... B. HENTSCHEL, ...; Lack of Apoptotic Protease Activating Factor-1 Expression and Resistance to Hypoxia-Induced Apoptosis in Cervical Cancer; *Clinical Cancer Research* **13** 1149 – 1153 (2007)
- F. LOEBE; Abstract vs. social roles – Towards a general theoretical account of roles; *Applied Ontology* **2** (IOS Press) 127 – 158 (2007)
- C. MAUZ-KOERHOLZ, ... D. HASENCLEVER, ...; Resection alone in 58 children with limited stage lymphocyte predominant Hodgkin's Lymphoma – Experience from the European Network Group on Paediatric Hodgkin's Lymphoma (EuroNet-PHL-Group); *Cancer* **110** (1) 179 – 185 (2007)
- U. MUELLER, A. WINTER; Die Studienrichtung Medizinische Informatik an der Universität Leipzig; *MDI Forum der MedizinDokumentation und MedizinInformatik* **3** 122 – 126 (2007)
- T. NEUMANN, ... M. LOEFFLER, ... FOR THE HIV-HEART STUDY INVESTIGATIVE GROUP ON BEHALF OF THE COMPETENCE NETWORK OF HEART FAILUR AND THE COMPETENCE NETWORK FOR HIV/AIDS ESSEN, BOCHUM, GÖTTINGEN, HEIDELBERG, MARBURG, LEIPZIG; Prevalence and Natural History of Heart Failure in Outpatient HIV-infected Subjects: Rationale and Design of the HIV-Heart Study; *European Journal of Medical Research* **12** 243 – 248 (2007)
- R. OPGEN-RHEIN, K. STRIMMER; Learning causal networks from systems biology time course data: an effective model selection procedure for the vector autoregressive process; *BMC Bioinformatics* **8** (2) 3 1 – 8 (2007)
- R. OPGEN-RHEIN, K. STRIMMER; From correlation to causation networks: a simple approximate learning algorithm and its application to high-dimensional plant gene expression data; *BMC Systems Biology* **1** (37) 1 – 10 (2007)
- S. PISTORIUS, ... C. ENGEL, ...; N-Acetyltransferase (NAT) 2 acetylator status and age of tumour onset in patients with sporadic and familial, microsatellite stable (MSS) colorectal cancer; *Internal Journal of Colorectal Disease* **22** (2) 137 – 143 (2007)
- S. PISTORIUS, ... C. ENGEL, ...; Genomic rearrangements in MSH2, MLH1 or MSH6 are rare in HNPCC patients carrying point mutations; *Cancer Letters* **248** 89 – 95 (2007)
- K. RHIEM, U. FLUCKE, C. ENGEL, ...; Association of the BRCA1 missense variant R1699W with a malignant phyllodes tumor of the breast; *Cancer Genetics and Cytogenetics* **176** (1) 76 – 79 (2007)
- I. ROEDER, K. BRAESEL, R. LORENZ, M. LOEFFLER; Stem cell fate analysis revisited: Interpretation of individual clone dynamics in the light of a new paradigm of stem cell organization; *Journal of Biomedicine and Biotechnology* **2007**
- I. ROEDER, R. LORENZ; Asymmetry of Stem Cell Fate and the Potential Impact of the Niche: observations, simulations, and interpretations; *Stem Cell Reviews* **2** 171 – 180 (2006/2007)
- M. SCHMIDT, ... D. HASENCLEVER, ...; Role of the progesterone receptor for paclitaxel resistance in primary breast cancer; *British Journal of Cancer* **96** 241 – 247 (2007)

- A. TOENJES, M. SCHOLZ, ...; Benfical Effects of a 4-Week Exercise Program on Plasma Concentrations of Adhesion Molecules; *Diabetes Care* **30** (3) E1 (2007)
 - H.F.A. VASEN, ... C. ENGEL, ...; Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer); *Journal of Medical Genetic* **44** 353 – 362 (2007)
 - M. WELLER, H. BERGER, ... M. LOEFFLER, ... GERMAN GLIOMA NETWORK; Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predicitive or prognostic biomarker?; *Clinical Cancer Research* **13** (23) 6933 – 6937 (2007)
 - N. WENTZENSEN, U.-D. BRAUMANN... M. LOEFFLER, ...; Combined serial section-based 3D reconstruction of cervical carcinoma invasion using H&E/p16INK4a/CD3 alternate staining; *Cytometry Part A* **71A** 327 – 333 (2007)
 - A. WINTER, ... G. FUNKAT, ... O. HELLER, T. WENDT; 3LGM²-Modeling to Support Management of Health Information Systems; *International Journal of Medical Informatics* **76** 145 – 150 (2007)
 - A. WINTER, G. FUNKAT, ...; Integrated Information Systems for Translational Medicine; *Methods of Information in Medicine* **46** 601 – 607 (2007)
- 2006**
- B. BRIGL, A. STRUEBING, T. WENDT, A. WINTER; Modeling Interdependencies between Information Processes and Communication Paths in Hospitals; *Methods of Information in Medicine* **2** (45) 216 – 224 (2006)
 - P. BUREK, ... F. LOEBE, ...; A top-level ontology of functions and ist application in the Open Biomedical Ontologies; *Bioinformatics* **22** (14) 66 – 73 (2006)
 - C. ENGEL, J. FORBERG, ... M. LOEFFLER AND THE GERMAN HNPCC CONSORTIUM; Novel strategy for optimal sequential application of clinical criteria, immunohistochemistry and microsatellite analysis in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer; *International Journal of Cancer* **118** 115 – 122 (2006)
 - M. FUCHS, ... B. HENTSCHEL, ...; Stimmleistungsparameter bei Kindern und Jugendlichen: Einfluss der körperlichen Entwicklung und der sängerischen Aktivität; *HNO* **12** 971 – 980 (2006)
 - J. GALLE, ... M. LOEFFLER, ...; Individual Cell-based Models of Tumor - Environment Interactions. Multiple Effects of CD97 on Tumor Invasion; *American Journal of Pathology* **169** (5) 1802 – 1811(2006)
 - B. GLASS, M. KLOESS, ... M. LOEFFLER, ...; Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem-cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-hodgkin's lymphoma; *Blood* **107** 3058 – 3064 (2006)
 - T. GOECKE, ... C. ENGEL, ... M. LOEFFLER, ... AND THE GERMAN HNPCC CONSORTIUM; A genotype-phenotype comparison of 988 German MLH1 and MSH2 mutation carriers clinically affected with Lynch syndrome; *Journal of Clinical Oncology* **10** 4285 – 4292 (2006)
 - D. HASENCLEVER; Multiple Targeted Therapies: Is there a Place for Vach Type-3 or Type-4 Design Trials; *Biometrical Journal* **48** (6) 911 – 913 (2006)
 - R. HAUX, ... A. WINTER, ...; Medical Informatics Education Needs Information System Practicums in Health Care Settings. Experiences and Lessons Learnt from 32 Practicums at Four Universities in Two Countries; *Methods of Information in Medicine* **45** (3) 294 – 299 (2006)
 - L.-C. HORN, B. HENTSCHEL, ...; Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index; *Annals of Diagnostic Pathology* **10** 140 – 143 (2006)
 - L.-C. HORN, ... B. HENTSCHEL, ...; Pattern of invasion is of prognostic value in surgically treated cervical cancer patients; *Gynecologic Oncology* **103** 906 – 911 (2006)
 - L.-C. HORN, ... B. HENTSCHEL, ...; p16, p14, p53, and cyclin D1 expression and HPV analysis in small cell carcinomas of the uterine cervix; *International Journal of Gynecological Pathology* **25** (2) 182 – 186 (2006)
 - L.-C. HORN, ... B. HENTSCHEL, ...; Juxtatumoral desmoplastic stromal reaction is associated with high tumor cell dissociation in squamous cell carcinomas of the uterine cervix; *Annals of Diagnostic Pathology* **10** 253 – 256 (2006)
 - M. HUMMEL, ... H. BERGER, ... D. HASENCLEVER, ... M. ROSOLOWSKI, ... M. LOEFFLER, ... FOR THE MOLECULAR MECHANISMS IN MALIGNANT LYMPHOMAS NETWORK PROJECT OF THE DEUTSCHE KREBSHILFE; A Biologic Definition of Burkitt's Lymphoma from Transcriptional and Genomic Profiling; *The New England Journal of Medicine* **354** (23) 2419 – 2430 (2006)
 - L. ISSLER, G. FUNKAT, ... A. WINTER; Process Frame Instances for Integrating Strategic, Tactical and Operational Information Management in Hospitals; *Studies in Health Technologies and Informatics* **124** 661 – 665 (2006)
 - M. A. KIRKLAND, ... I. ROEDER; Discrete stem cells: subsets or a continuum? – Correspondence; *Blood* **108** (12) 3949 (2006)
 - S. KRUEGER, C. ENGEL, ...; Absence of associationen between cyclin D1 (CCND1) G87oA polymorphism and age of onset in hereditary nonpolyposis colorectal cancer; *Cancer Letters* **236** (2) 191 – 197(2006)
 - A. KUTSCHA, ... A. WINTER; Modeling economic aspects of hospital information systems to give decision support for strategic information management; *Studies in Health Technologies and Informatics* **124** 672 – 678 (2006)
 - U. MUELLER, A. WINTER; A monitoring infrastructure for supporting strategic information management in hospitals based on key performance indicators / in: UBIQUITY technologies for better health in aging societies Eds.: A. Hasmann, R. Haux et al.; *European Notes in Medical Informatics* **2** (2) 328 – 332 (2006)
 - S. LEINUNG, ... E. SCHUSTER, ...; Iatrogenic tracheobronchial ruptures – treatment and outcomes; *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* **5** 303 – 306 (2006)
 - C. LEO, ... B. HENTSCHEL, ...; The status of cyclooxygenase-2 expression in ductal carcinoma in situ lesions and invasive breast cancer correlates to cyclooxygenase-2 expression in normal breast tissue; *Annals of Diagnostic Pathology* **10** 327 – 332 (2006)
 - C. LEO, ... B. HENTSCHEL, ...; Expression of Erythropoietin and Erythropoietin Receptor in Cervical Cancer and Relationship to Survival, Hypoxia, and Apoptosis; *Clinical Cancer Research* **12** (23) 6894 – 6900 (2006)
 - M. PFREUNDSCHUH, ... M. LOEFFLER, FOR THE MABTHERA INTERNATIONAL TRIAL (MINT) GROUP; CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MINT) Group; *Lancet Oncology* **7** 379 – 391 (2006)

- S. PISTORIUS, ... C. ENGEL, ... THE GERMAN HNPCC-CONSORTIUM; N-acetyltransferase (NAT) 2 acetylator status and age of onset in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC); *Cancer Letters* **241** 150 – 157 (2006)
- A. J. RASTAN, ... B. HENTSCHEL, ...; Emergency Coronary Artery Bypass Graft Surgery for Acute Coronary Syndrome; Beating Heart versus Conventional Cardioplegic Cardiac Arrest Strategies; *Circulation* **114 SUPPL. 1**, I-477 – I-485 (2006)
- I. ROEDER; Quantitative stem cell biology: computational studies in the hematopoietic system; *Current Opinion in Hematology* **13** 222 – 228 (2006)
- I. ROEDER, I. GLAUCHE; Towards an understanding of lineage specification in hematopoietic stem cells: A mathematical model for the interaction of transcription factors GATA-1 and PU.1; *Journal of Theoretical Biology* **241** 852 – 865 (2006)
- I. ROEDER, M. HORN, I. GLAUCHE, ... M. LOEFFLER; Dynamic modeling of imatinib-treated chronic myeloid leukemia: functional insights and clinical implications; *Nature Medicine* **12** (10) 1181 – 1184 (2006)
- N. SCHMITZ, M. KLOESS, ... M. LOEFFLER, ...; Four versus six courses of a dose-escalated cyclophosphamide doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus etoposide (megaCHOEP) and autologous stem cell transplantation; *Cancer* **106** (1) 136 – 145 (2006)
- M. SCHOLZ, C. ENGEL, M. LOEFFLER, FOR THE GERMAN HIGH GRADE NON-HODGKIN LYMPHOMA STUDY GROUP; Model-based design of chemotherapeutic regimens that account for heterogeneity in leucopenia; *British Journal of Hematology* **132** (6) 723 – 735 (2006)
- E. SCHUSTER, ...; Two-Stage Screening with Combinatorial Designs for Event Probabilities $p > 0.01$; *Far East Journal of Theoretical Statistics* **19** (1) 61 – 89 (2006)
- B. TANNER, D. HASENCLEVER, ...; ErbB-3 Predicts Survival in Ovarian Cancer; *Journal of Clinical Oncology* **24** (26) 4317 – 4323 (2006)
- A. TOENJES, M. SCHOLZ, M. LOEFFLER, ...; Association of Pro12Ala Polymorphism in Peroxisome Proliferator – Activated Receptor γ With Pre-Diabetic Phenotypes; *Diabetes Care* **29** 2489 – 2497 (2006)
- H. WALLASCHOFSKI, ... B. HENTSCHEL, ...; Enhanced platelet activation by prolactin in patients with ischemic stroke; *Thrombosis and Haemostasis* **96** (1) 38 – 44 (2006)
- 2005**
- V. BALLOVA, ... M. LOEFFLER, ...; A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSg) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly); *Annals of Oncology* **16** (1) 124 – 131 (2005)
- O. J. BOTT, ... B. BRIGL, ...; The Challenge of Ubiquitous Computing in Health Care: Technology, Concepts and Solutions; *Methods of Information in Medicine* **3** (44) 473 – 479 (2005)
- V. F. H. BRAUER, ... D. HASENCLEVER, ...; Interobserver Variation for Ultrasound Determination of Thyroid Nodule Volumes; *THYROID* **15** (10) 1169 – 1175 (2005)
- U.-D. BRAUMANN, J.-P. KUSKA, ... M. LOEFFLER, ...; Three-dimensional Reconstruction and Quantification of Cervical Carcinoma Invasion Fronts From Histological Serial Sections; *IEEE Transactions on Medical Imaging* **24** (10) 1286 – 1307 (2005)
- B. BRIGL, ... A. WINTER; Preparing strategic information management plans for hospitals: a practical guideline; SIM plans for hospitals: a guideline; *International Journal of Medical Informatics* **74** 51 – 56 (2005)
- D. FUHRER, ... D. HASENCLEVER, ...; Evaluation of insulin-like growth factor II, cyclooxygenase-2, ets-1 and thyroid-specific thyroglobulin mRNA expression in benign and malignant thyroid tumours; *European Journal of Endocrinology* **152** (5) 785 – 790 (2005)
- J. GALLE, M. LOEFFLER, ...; Modeling the Effect of Deregulated Proliferation and Apoptosis on the Growth Dynamics of Epithelial Cell Populations in Vitro; *Biophysical Journal* **88** 62 – 75 (2005)
- M. GERBER, ... E. SCHUSTER, ...; Serum Resistin Levels of Obese and Lean Children and Adolescents: Biochemical Analysis and Clinical Relevance; *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **90** (8) 4503 – 4509 (2005)
- U. GREINER, ... B. HELLER, M. LOEFFLER; AdaptFlow: protocol-based medical treatment using adaptive workflows; *Methods of Information in Medicine* **44** (1) 80 – 88 (2005)
- L.-C. HORN, ... B. HENTSCHEL, ...; CD44-v6 concentrations in carcinoma of the uterine cervix: lack of prognostic significance; *Archives of Gynecology and Obstetrics* **273** (2) 104 – 106 (2005)
- G. HUEBNER-BLODER, ... B. BRIGL, A. WINTER; Specification of a reference model for the domain layer of a hospital information system; *Studies in Health Technologies Information* **116** 497 – 502 (2005)
- K. KROHN, ... I. ROEDER, E. SCHUSTER; Increased power of microarray analysis by use of an algorithm based on a multivariate procedure; *Bioinformatics* **21** (17) 3530 – 3534 (2005)
- S. KRUEGER, ... C. ENGEL, ... AND THE GERMAN HNPCC-CONSORTIUM; The Arg462Gln sequence variation in the prostate-cancer-susceptibility gene RNASEL and age of onset in hereditary non-polyposis colorectal cancer: a case-control study; *Lancet Oncology* **6** 566 – 572 (2005)
- S. KRUEGER, C. ENGEL, ... AND THE GERMAN HNPCC CONSORTIUM; The p53 codon 72 variation is associated with the age of onset of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC); *Journal of Medical Genetics* **42** 769 – 773 (2005)
- S. LEINUNG, ... E. SCHUSTER, ...; Tracheobronchiale Verletzungen: Klassifikation und Therapiestrategie; *Chirurg* **76** 783 – 788 (2005)
- S. LEINUNG, ... E. SCHUSTER, ...; Wundinfektionen und sie begünstigende Faktoren im Rahmen der Mammakarzinomchirurgie – prospektive Multizenterstudie zur Qualitätssicherung; *Zentralblatt Chirurgie* **130** 16 – 20 (2005)
- E. MANGOLD, ... C. ENGEL, M. LOEFFLER, ... AND THE GERMAN HNPCC CONSORTIUM; Spectrum and frequencies of mutations in MSH2 and MLH1 identified in 1721 german families suspected of hereditary nonpolyposis colorectal cancer; *International Journal of Cancer* **116** 692 – 702 (2005)

- P. MAUCH, A. NG, ... M. LOEFFLER, ...; Report from the Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: Bellagio 2003; *European Journal of Haematology* **75** (66) 68 – 76 (2005)
 - G. MOHRMANN, ... D. HASENCLEVER, ...; SPOC1, a novel PHD-finger protein: Association with residual disease and survival in ovarian cancer; *International Journal of Cancer* **116** (4) 547 – 554 (2005)
 - U. MUELLER, G. FUNKAT, ... A. WINTER; Communication Support for Managed Care; *The Journal on Information Technology in Healthcare* **3** (5) 295 – 300 (2005)
 - S. RUPF, ... I. ROEDER, ...; In Vitro, Clinical, and Microbiological Evaluation of a Linear Oscillating Device for Scalking and Root Planing; *Journal of Periodontology* **76** (11) 1942 – 1949 (2005)
 - R. OTT, ... E. SCHUSTER, ...; Chirurgische Therapie, prognostische Faktoren und Ergebnisse beim Lebertrauma; *Der Unfallchirurg* **2** 127 – 134 (2005)
 - I. ROEDER, ... K. BRAESEL, ... M. LOEFFLER; Competitive clonal hematopoiesis in mouse chimeras explained by a stochastic model of stem cell organization; *Blood* **105** (2) 609 – 616 (2005)
 - R. SCHAUMANN, ... J. FORBERG, ...; Activity of moxifloxacin against *Bacteroides fragilis* and *Escherichia coli* in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model employing pure and mixed cultures; *Journal of Medical Microbiology* **54** (8) 749 – 753 (2005)
 - I. SCHIEFKE, ... D. HASENCLEVER, ...; Are Endoscopic Antireflux Therapies Cost-Effective Compared with Laparoscopic Fundoplication?; *Endoscopy* **37** (3) 217 – 222 (2005)
 - A. SCHOENFELDER, D. HASENCLEVER; Kosten und Nutzen der operativen Geburtshilfe bei der Torsio uteri intra partum des Rindes; *Berl. Münch. Tierärztl. Wochenschr.* **118** HEFT 11/12 490 – 494 (2005)
 - M. SCHOLZ, C. ENGEL, M. LOEFFLER; Modelling Human Granulopoiesis under Polychemotherapy with G-CSF Support; *Journal of Mathematical Biology* **50** (4) 397 – 439 (2005)
 - K. SCHULMANN, ... C. ENGEL, ... AND THE GERMAN HNPCC CONSORTIUM; HNPCC-associated Small Bowel Cancer: Clinical, Genetic and Molecular Characteristics; *Gastroenterology* **128** (3) 590 – 599 (2005)
 - B. WAPPENSCHMIDT, ... M. BROSIG, ...; Strong evidence that the common variant S384F in BRCA2 has no pathogenic relevance in hereditary breast cancer; *Breast Cancer Research* Available online /7/5/ R 775 – R 779 (2005)
 - A. WINTER, B. BRIGL, G. FUNKAT, A. HAEBER, O. HELLER, T. WENDT; 3LGM²-Modeling to Support Management of Health Information Systems; *Studies in Health Technology and Informatics* **116** 491 – 496 (2005)
 - L. WOJNOWSKI, ... M. KLOESS, ... M. LOEFFLER, ...; NAD(P)H oxidase and MRP genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity; *CIRCULATION (AHA)* **112** (245) 3754 – 3762 (2005)
- 2004**
- H. BINDER, T. KIRSTEN, ... M. LOEFFLER; Interactions in Oligonucleotide Hybrid Duplexes on Microarrays; *Journal of Physician Chemistry B* **108** (46) 18015 – 18025 (2004)
 - H. BINDER, T. KIRSTEN, M. LOEFFLER, ...; Sensitivity of Microarray Oligonucleotide Probes: Variability and the Effect of Base Composition; *Journal of Physician Chemistry B* **108** (46) 18003 – 18014 (2004)
 - O. BROSTEANU, D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER, ...; Low acute hematological toxicity during chemotherapy predicts reduced disease control in advanced Hodgkin's disease; *Annals of Hematology* **83** (3) 176 – 182 (2004)
 - C. ENGEL, M. SCHOLZ, M. LOEFFLER; A computational model of human granulopoiesis to simulate the hematotoxic effects of multicycle polychemotherapy; *Blood* **104** (8) 2323 – 2331 (2004)
 - J. FREUDENBERG, ... D. HASENCLEVER; Comparison of Pre-processing Procedures for Oligo-nucleotide Micro-arrays by Parametric Bootstrap Simulation of Spike-in Experiments; *Methods Inf Med* **5/2004** 43 434-8 (2004)
 - I. GLAUCHE, ...; Distributive routing and congestion control in wireless multihop ad hoc communication networks; *Physica A* **341** 677 – 701 (2004)
 - U. GREINER, ... B. HELLER, M. LOEFFLER, ...; Adaptive Guideline-based Treatment Workflows with AdaptFlow; *Stud. Health Technol. Inform.* **101** 113 – 117 (2004)
 - D. HASENCLEVER; Interpretation of studies on response-adapted therapy using simple; *Biometrical Journal* **46 SUPPL.** S06.1 (2004)
 - B. HELLER, H. HERRE; Ontological Categories in GOL; *Axiomathes* **14** 57 – 76 (2004)
 - B. HELLER, H. HERRE, K. LIPPOLDT, M. LOEFFLER; Standardized Terminology for Clinical Trial Protocols Based on Ontological Top-Level Categories; *Studies in Health Technology and Informatics* **101** 46 – 60 (2004)
 - L.-C. HORN, ... B. HENTSCHEL, ...; Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment; *Int. Journal Gynecol. Cancer* **14** 348 – 353 (2004)
 - P. KNAUP, ... B. BRIGL, ...; Towards Clinical Bioinformatics: Advancing Genomic Medicine with Informatics Methods and Tools – Findings from the IMIA Yearbook of Medical Informatics 2004; *Methods of Information in Medicine* **43** (3) 302 – 307 (2004)
 - M. LOEFFLER, I. ROEDER; Conceptual models to understand tissue stem cell organization; *Current Opinion in Hematology* **11** 81 – 87 (2004)
 - S. LEINUNG, ... E. SCHUSTER, ...; Intervall zwischen der histologischen Sicherung und der definitiven Versorgung des Mammakarzinoms. Ergebnisse einer prospektiven multizentrischen Beobachtungsstudie; *Chirurgische Praxis* **63** 9 – 15 (2004)
 - S. LEINUNG, ... E. SCHUSTER, ...; Fremdbluttransfusionsbedarf in der chirurgischen Primärtherapie des Mammakarzinoms. Ergebnisse einer Studie an 1416 Patientinnen; *Chirurgische Praxis* **63** 285 – 292 (2004)
 - S. LEINUNG, ... E. SCHUSTER, ...; Auswirkungen der Multifokalität des Mammakarzinoms auf das Behandlungsmanagement. Ergebnisse einer Multizenterstudie der Ostd. Arbeitsgruppe für Leistungserfassung und Qualitätssicherung in der Chirurgie e.V.; *Chirurgische Praxis* **63** 489 – 496 (2004)

- A. MAKUCH, B. HENTSCHEL, ...; Identifikation von Risikofaktoren im Rahmen zahnärztlicher Reihenuntersuchung; *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* **59** (12) 698 – 702 (2004)
 - M. PFREUNDSCHUH, ...D. HASENCLEVER, ... M. LOEFFLER; Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL; *Blood* **104** (3) 626 – 633 (2004)
 - M. PFREUNDSCHUH, ... M. KLOESS, ... M. LOEFFLER; Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL; *Blood* **104** (3) 634 – 641 (2004)
 - J. PLASCHKE, C. ENGEL, ... M. LOEFFLER, ...; Lower Incidence of Colorectal Cancer and Later Age of Disease Onset in 27 Families with Pathogenic MSH6 Germline Mutations Compared with Families with MLH1 or MSH2 Mutations: The German Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Consortium; *Journal of Clinical Oncology* **22** (22) 1 – 9 (2004)
 - J. PLASCHKE, ... C. ENGEL, ...; Eight novel MSH6 germline mutations in patients with familial and nonfamilial colorectal cancer selected by loss of protein expression in tumor tissue; *Human Mutation WILEY-LISS, INC.* **23** (3) 285 – 292 (2004)
 - V. RICHTER, ... B. HENTSCHEL, ...; Age-dependence of lipid parameters in the general population and vegetarians; *Zeitschrift für Gerontologische Geriatrie* **37** (3) 207 – 213 (2004)
 - M. SIEBER, ... D. HASENCLEVER, O. BROSTEANU, ... M. LOEFFLER; Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial; *Annals of Oncology* **15** (2) 276 – 282 (2004)
 - M. SCHOLZ, C. ENGEL, M. LOEFFLER; Modelling Human Granulopoiesis under Polychemotherapy with G-CSF Support; *Journal of Mathematical Biology* **10.1007** 285 – 295 (2004)
 - E. SCHUSTER, ... I. ROEDER; Micro Array Based Gene Expression Analysis using Parametric Multivariate Tests per Gene – A Generalized Application of Multiple Procedures with Data-driven Order of Hypothesis; *Biometrical Journal* **46** (6) 687 – 698 (2004)
 - T. WENDT, A. HAEBER, B. BRIGL, A. WINTER; Modeling Hospital Information Systems (Part 2): Using the 3LGM² Tool for Modeling Patient, Record Management; *Methods of Information in Medicine* **43** (3) 256 – 267 (2004)
- 2003**
- E. AMMENWERTH, ... G. HERRMANN, ...; Evaluation of Health Information Systems – Problems and Challenges; *International Journal of Medical Informatics* **71** (2 – 3) 125 – 135 (2003)
 - E. AMMENWERTH, ... B. BRIGL, ...; Medical Informatics and the Quality of Health: New Approaches to Support Patient Care. Findings from the IMIA Yearbook of Medical Informatics 2003; *Methods of Information in Medicine* **42** (2) 185 – 189 (2003)
 - P. BITTNER, ... A. WINTER; Ethische Leitlinien der Gesellschaft für Informatik (GI); *Informatik Spektrum* **4** 418 – 422 (2003)
 - V. F. H. BRAUER, B. HENTSCHEL, ...; Euthyreothe Schilddrüsenknoten: Therapieziel, Resultate und Perspektiven der medikamentösen Therapie; *Deutsche Medizinische Wochenschrift* **128** (45) 2381 – 2387 (2003)
 - V. DIEHL, ... D. HASENCLEVER, ... M. LOEFFLER, FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP; Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease; *N Engl J Med* **348** (24) 2386 – 2395 (2003)
 - A. ENGERT, ... D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER, ...; Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's Lymphoma: Results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group; *Journal of Clinical Oncology* **21** (19) 3601 – 3608 (2003)
 - G. HAUFE, ... A. WINTER; Ökonomische Effekte aus telera-diologischen Anwendungen zwischen stationären und ambulanten Leistungserbringern am Beispiel von Sax-telemed; *Health Academy* **1** 43 – 50 (2003)
 - M. HOECKEL, ... B. HENTSCHEL; Total mesometrial resection: High resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy; *International Journal of Gynecological Cancer* **13** 791 – 803 (2003)
 - T. KLEMM, ... T. GERIKE; No association between the Angiotensin-converting-enzyme gene insertion/deletion polymorphism and the occurrence of macroangiopathy in patients with diabetes mellitus type 2; *Hormone and Metabolic Research* **35** (1) 43 – 47 (2003)
 - D. KOERHOLZ, ... D. HASENCLEVER, ...; The importance of F-18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence; *Onkologie* **26** (5) 489 – 493 (2003)
 - S. LEINUNG, ... E. SCHUSTER, ...; Prospektive Multizenterstudie zur Qualitätssicherung der Chirurgie des Mammakarzinoms; *Zentralblatt Chirurgie* **128** 493 – 499 (2003)
 - V. RICHTER, ... B. HENTSCHEL, ...; Circulating vascular cell adhesion molecules vcam-1, icam-1, and e-selectin in dependence on aging; *Gerontology* **49** (5) 293 – 300
 - I. ROEDER, M. LOEFFLER, ...; Quantitative tissue stem cell modeling; *Blood* **102** (3) 1143 – 1144 (2003)
 - P. B. SICK, ... O. BROSTEANU, B. HENTSCHEL, ...; Prospective randomized comparison of early and late results of 4 different stent designs; *American Heart Journal* **146** (1) 134 – 141 (2003)
 - P. SICK, ... B. HENTSCHEL, ...; Influence of residual stenosis after percutaneous coronary intervention with stent implantation on development of restenosis and stent thrombosis; *American Journal of Cardiology* **91** (2) 148 – 153 (2003)
 - P. SICK, T. HUTTL, ... B. HENTSCHEL, ...; Reply: influence of residual stenosis after coronary stent implantation on development of restenosis and stent thrombosis; *American Journal of Cardiology* **92** (8) 1013 – 1014 (2003)
 - A. TREIDE, B. HENTSCHEL, ... M. LOEFFLER; Die Ermittlung des Kariesrisikos unter den Bedingungen des Caries Decline in Deutschland; *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift* **58** (1) 26 – 31 (2003)

- H. WALLASCHOFSKI, ... B. HENTSCHEL, ...; Prolactin receptor signaling during platelet activation; *Hormone and Metabolic Research* **35** (4) 228 – 235 (2003)
 - H. WALLASCHOFSKI, ... B. HENTSCHEL, ...; Hyperlactinemia in patients on antipsychotic drugs cause ADP-stimulated platelet activation that might explain the increased risk for venous thromboembolism: pilot study; *Journal of Clinical Psychopharmacology* **23** (5) 479 – 483 (2003)
 - A. WINTER, B. BRIGL, T. WENDT; Modeling Hospital Information Systems (Part 1): The revised three-layer graph-based meta model 3LGM(2); *Methods of Information in Medicine* **42** (5) 544 – 551 (2003)
 - A. WUNDERLICH, M. KLOESS, ... M. LOEFFLER; Practicability and acute haematological toxicity of 1- and 3-weekly CHOP and CHOEP chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results from the NHL-B trial of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL); *Annals of Oncology* **14** 881 – 893 (2003)
- 2002**
- D. BARTHEL, F. MEINEKE, ... M. LOEFFLER; A continuum model to analyse spatial cell fluxes from positional labeling data applied to cell migration in oral mucosa; *Cell Proliferation* **35** (S1) 48 – 59 (2002)
 - M. BLUEHER, ... T. GERIKE, ...; Lack of association between peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-2 gene variants; *Eur. J. Endocrinol.* **146** (4) 545 – 551 (2002)
 - P. CARDE, ... O. BROSTEANU, D. HASENCLEVER, ...; Early response to chemotherapy: a surrogate for final outcome of Hodgkin's disease patients that should influence initial treatment length and intensity?; *Annals of Oncology* **13** (1) 86 – 91 (2002)
 - J. F. GUMMERT, M. J. BARTEN, ... B. HENTSCHEL, ...; Mediastinitis and cardiac surgery – an updated risk factor analysis in 10,373 consecutive adult patients; *The Thoracic Cardiovascular Surgeon* **50/2** 87 – 91 (2002)
 - D. HASENCLEVER; The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease; *Annals of Oncology* **13** (1) 75 – 78 (2002)
 - L.-C. HORN, ... B. HENTSCHEL, ...; Clinical relevance of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor type 1 (PAI-1) in squamous cell carcinoma of the uterine cervix; *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **42** (4) 385 – 388 (2002)
 - T. KOEHLER, ... D. HASENCLEVER, ...; High Bad and Bax mRNA expression correlate with negative outcome in acute myeloid leukemia (AML); *Leukemia* **16** (1) 22 – 29 (2002)
 - M. LOEFFLER, I. ROEDER; Tissue Stem Cells: Definition, Plasticity, Heterogeneity, Self Organization and Models – A Conceptual Approach; *Cells Tissues Organs* **171** (1) 8 – 26 (2002)
 - L. MANTOVANI, D. HASENCLEVER, ...; Intermediate-dose Cytarabine Treatment Delivered at Moderate Infusion Rates for De Novo Acute Myeloid Leukemia – Results of a phase I-II study; *Leukemia and Lymphoma* **43** (2) 265 – 274 (2002)
 - A. MAKUCH, B. HENTSCHEL, ...; Erhebung von Risikofaktoren im Rahmen zahnärztlicher Reihenuntersuchung; *DAZ-forum* **21 HEFT 4** 36 – 40 (2002)
 - H. NIEMANN, ... T. WENDT, A. WINTER, ...; Kopplungsstrategien für Anwendungssysteme im Krankenhaus; *Wirtschaftsinformatik* **44** (5) S. 425 – 434 (2002)
 - C. S. POTTEN, ... F. MEINEKE, D. BARTHEL, M. LOEFFLER; Cell kinetic studies in the murine ventral tongue epithelium: mucositis induced by radiation and its protection by pretreatment with keratinocyte growth factor (KGF); *Cell Proliferation* **35** (S1) 32 – 47 (2002)
 - C. S. POTTEN, ... D. BARTHEL, ... F. MEINEKE, M. LOEFFLER, ...; Cell kinetic studies in the murine ventral tongue epithelium: thymidine metabolism studies and circadian rhythm determination; *Cell Proliferation* **35** (S1) 1 – 15 (2002)
 - I. ROEDER, M. LOEFFLER; A novel dynamic model of hematopoietic stem cell organization based on the concept of within-tissue plasticity; *Experimental Hematology* **30** 853 – 861 (2002)
 - N. SCHMITZ, ... D. HASENCLEVER, ...; Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia; *Blood* **100** 761 – 767 (2002)
 - N. SCHMITZ, ... D. HASENCLEVER, ...; Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's Disease: a randomised trial; *Lancet* **359** 2065 – 2071 (2002)
 - E. SCHUSTER, ...; A new proposal for pairwise multiple comparisons with repeated measurements; *Pak. J. Statist. (S. Ejaz Ahmed Special Issue)* **18** (2) 197 – 211 (2002)
 - M. SIEBER, ... M. LOEFFLER, ... D. HASENCLEVER, ...; Rapidly Alternating COPP/ABV/IMEP Is Not Superior to Conventional Alternating COPP/ABVD in Combination With Extended-Field Radiotherapy in Intermediate-Stage Hodgkin's Lymphoma: Final Results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group Trial HD5; *Journal of Clinical Oncology* **20** (2) 476 – 484 (2002)
 - H. WALLASCHOFSKI, ... B. HENTSCHEL, ...; Prediction of Remission or Relapse for Graves' Hyperthyroidism by the Combined Determination of Stimulating, Blocking and Binding TSH-Receptor Antibodies after the Withdrawal of Antithyroid Drug Treatment; *Horm Metab Res* **34** 383 – 388 (2002)
- 2001**
- M. BLUEHER, B. HENTSCHEL, ...; Influence of dietary intake and physical activity on annual rhythm of human blood cholesterol concentrations; *Chronobiology International* **18** (3), 541 – 557 (2001)
 - D. DRASDO, M. LOEFFLER; Individual-based models to growth and folding in lne-layered tissues: Intestinal crypts and early development; *Nonlinear Analysis* **47** (2001) 245 – 256
 - E. DUEHMKE, ... O. BROSTEANU, D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER, ...; Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone; *Journal of Clinical Oncology* **19** (11) 2905 – 2914 (2001)
 - D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER; Five theses concerning the clinical consequences of pathology and prognostic factors; *Ann. Hematol.* **80** B58 – B60 (2001)
 - D. HASENCLEVER, O. BROSTEANU, T. GERIKE, M. LOEFFLER; Modelling of chemotherapy: The effective dose approach; *Ann. Hematol.* **80** B89 – B94 (2001)
 - G. HOHEISEL, ... E. SCHUSTER, ...; Occurrence of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in tuberculous pleuritis; *Tuberculosis* **81** (3) 203 – 209 (2001)

- S. KALTENHAEUSER, ... E. SCHUSTER, ... M. LOEFFLER, ...; Immunogenetic markers and seropositivity predict radiological progression in early rheumatoid arthritis independent of disease activity; *The Journal of Rheumatology* **28** (4) 735 – 744 (2001)
 - J. LAEUTER, S. KROPF; Multivariate inference in clinical trials – tests and confidence regions; *Biocybernetics and Biomedical Engineering* (eingereicht 2001 - kein Reprint)
 - M. LOEFFLER, ...; 2. Report on the Workshop: Clinical Consequences of Pathology and Prognostic Factors in Aggressive NHL; *Annals of Hematology* **80** B8 – B12 (2001)
 - F. A. MEINEKE, ... M. LOEFFLER; Cell migration and organization in the intestinal crypt using a lattice-free model; *Cell Proliferation* **34** 253 – 266 (2001)
 - M. PFREUNDSCHUH, D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER, ... GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP; Dose escalation of cytotoxic drugs using haematopoietic growth factors: a randomized trial to determine the magnitude of increase provided by GM-CSF; *Annals of Oncology* **12** (4), 471 – 477 (2001)
 - V. RICHTER, F. RASSOUL, ... B. HENTSCHEL, ...; Effect of Extracorporeal Low-Density Lipoprotein Elimination on circulating Cell Adhesion Molecules in Patients with Hypercholesterolemia; *The American Journal of Cardiology* **Vol 87** Mai I, 1111 – 1113 (2001)
 - C. RUEBE, ... M. KLOESS, M. LOEFFLER, ...; Consolidation radiotherapy to bulky disease in aggressive NHL. First results of the NHLB-94 trial of the DSHNHL; *Annals of Hematology* **80** B84 – B85 (2001)
 - H.-U. SCHULZ, ... S. KROPF, ...; Randomized, placebo-controlled trial of lazaroïd effects on severe acute pancreatitis in rats; *Crit Care Med* **29** No. 4, 861 – 869 (2001)
 - A. TSODIKOV; Estimation of Survival Based on Proportional Hazards when Cure is a Possibility; *Mathematical and Computer Modelling* **33** 1227 – 1236 (2001)
 - S. WESSENDORF, ... M. KLOESS, ...; Potential of chromosomal and matrix-based comparative genomic hybridization for molecular diagnostics in lymphomas; *Annals of Hematology* **80** B35 – B37 (2001)
 - A. WINTER, ... B. BRIGL, ... A. HAEBER, ...; Strategic information management plan: the basis for systematic information management in hospitals; *International Journal of Medical Informatics* **64**, 99 – 109 (2001)
- 2000**
- C. S. POTTEN, D. BARTHEL, ... B. MATTHÉ, M. LOEFFLER; Proliferation in murine epidermis after minor mechanical stimulation – Part 1: Sustained increase in keranocyte production and migration; *Cell Proliferation* **33** 231 – 246 (2000)
 - D. BARTHEL, B. MATTHÉ, ... M. LOEFFLER; Proliferation in murine epidermis after minor mechanical stimulation – Part 2: Alterations in keranocyte cell cycle fluxes; *Cell Proliferation* **33** 247 – 259 (2000)
 - B. BRIGL, A. WINTER; Strategisches Informationsmanagement im Krankenhaus – Eine Gegenüberstellung der internationalen Literatur und der deutschen Situation; *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **31** (3) 57 – 69 (2000)
 - H. DETTE, I. ROEDER; Online Calculation of Efficient Designs for Multi-Factor Models; *Biometrical Journal* **42** (3), 349 – 362 (2000)
 - D. DRASDO, ...; Scaling laws and similarity detection in sequence alignment with gaps; *Journal of Computational Biology* **7** (1 – 2), 115 – 141 (2000)
 - D. DRASDO; Buckling Instabilities in One-Layered Growing Tissues; *Physical Review Letters* **84** 4244 – 4247 (2000)
 - D. DRASDO, ...; Modeling the interplay of generic and genetic mechanisms in cleavage, blastulation, and gastrulation; *Developmental Dynamics* **219** (2) 182 – 191 (2000)
 - C. ENGEL, M. LOEFFLER, ... FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP (GHS); Acute hematologic toxicity and practicability of dose-intensified BEACOPP chemotherapy for advanced stage Hodgkin's disease; *Annals of Oncology* **11** 1105 – 1114 (2000)
 - M. FUCHS, ... B. HENTSCHEL, ...; Die Ähnlichkeit monozygoter Zwillinge hinsichtlich Stimmleistungen und akustischer Merkmale und ihre mögliche klinische Bedeutung; *HNO* **48** (6), 462 – 469 (2000)
 - KROPF S., ...; Detection of Pairwise Correlations in a Multivariate Structure; *Biometrical Journal* **42** (3) 377 – 391 (2000)
 - KROPF S., ...; Multiple Comparisons of Treatments with Stable Multivariate Tests in a Two-Stage Adaptive Design, Including a test for Non-Inferiority; *Biometrical Journal* **42** (8) 951 – 965 (2000)
 - S. LEINUNG, ... I. ROEDER, ...; Cytokeratin-positive cells in bone marrow in comparison with other prognostic factors in colon carcinoma; *Langenbeck's Archives of Surgery* **385** (5) 337 – 343 (2000)
 - S. LEINUNG, ... I. ROEDER, ...; Rating of isolated disseminated tumor cells in bone marrow in comparison with other factors of prognosis in breast carcinoma; *International Journal of Surgical Investigation* **2** (3) 193 – 202 (2000)
 - M. LOEFFLER, D. HASENCLEVER, O. BROSTEANU, ...; Modell- und evidenzbasierte Planung klinischer Studien beim Hodgkin Lymphom; *Der Onkologe* **6** (12) 1197 – 1201 (2000)
 - L. MANTOVANI, ... B. HENTSCHEL, ... M. LOEFFLER, ...; Treatment of anaemia in myelodysplastic syndromes with prolonged administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin; *British Journal of Haematology* **10** 367 – 375 (2000)
 - B. PFISTNER, ... M. LOEFFLER, ...; Qualitätsmanagement in Therapieoptimierungsstudien der Deutschen Hodgkin Lymphom Studiengruppe (DHS); *Der Onkologe* **6** (12) 1202 – 1204 (2000)
 - CH. ROESCH, ... KROPF S.; Down's syndrome: The effects of prenatal diagnosis and demographic factors in a region of the eastern part of Germany; *European Journal of Epidemiology* **16** 627 – 632 (2000)
 - H. WALLASCHOFSKI, ... B. HENTSCHEL, ...; Differences between Thyrotropin Receptor Antibody Bioactivity and Inhibition of 125I-Bovine Thyrotropin Binding; *Thyroid* **10** (10) 897 – 907 (2000)

1999

- C. ENGEL, M. LOEFFLER, H. FRANKE, ...; Endogenous thrombopoietin serum levels during multicycle chemotherapy; *British Journal of Haematology* **105** 832 – 838 (1999)
- F. R. JACK, ... D. HASENCLEVER; Prognostic Score for Hodgkin's Disease. (Correspondence); *New England Journal of Medicine* **340** (16) 1288 – 1290 (1999)
- M. LOEFFLER, O. BROSTEANU, D. HASENCLEVER; MOPP versus ABVD and Low-dose versus High-dose Irradiation in Hodgkin's disease at Intermediate and Advanced (Correspondence Letter to the Editor); *Journal of Clinical Oncology* **17** (2) 730 – 734 (1999)
- I. PAUL, ... B. HENTSCHEL; Zahnputzunterweisungen am Gebißmodell; *Oralprophylaxe* **21** (4) 193 – 196 (1999)
- S. SCHEDING, H. FRANKE, ...; How many myeloid post-progenitor cells have to be transplanted to completely abrogate neutropenia after peripheral blood progenitor cell transplantation? Results of a computer simulation; *Experimental Hematology* **27/5** 956 – 965 (1999)
- M. A. SHIPP, ... M. LOEFFLER, ...; International Consensus Conference on high-dose therapy with hematopoietic stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury; *Annals of Oncology* **10** (1) 13 – 19 (1999)
- M. A. SHIPP, ... M. LOEFFLER, ...; International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury; *Journal of Clinical Oncology* **17** (1) 423 – 429 (1999)

- A.F. WINTER, A. WINTER ... B. BRIGL, ...; Referenzmodelle für die Unterstützung des Managements von Krankenhausinformationssystemen; *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **30** (4) 173 – 189 (1999)

1998

- O. BROSTEANU, M. LOEFFLER; Methoden kontrollierter klinischer Studien; *Internist* **39** 909 – 916 (1998)
- V. DIEHL, ... D. HASENCLEVER ... M. LOEFFLER, FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP; BEACOPP, a New Dose-Escalated and Accelerated Regimen, Is at Least as Effective as COPP/ABVD in Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: Interim Report From a Trial of the GHSG; *Journal of Clinical Oncology* **16** (12) 3810 – 3821 (1998)
- V. DIEHL, ... D. HASENCLEVER ... M. LOEFFLER, FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP; BEACOPP: A new regimen for advanced Hodgkin's disease; *Annals of Oncology* **9** 67 – 71 (1998)
- V. DIEHL, ... M. LOEFFLER; Die Therapie des Morbus Hodgkin – Optimierung über vier Studiengenerationen; *Internist* **39** (9) 917 – 926 (1998)
- T. G. GERIKE, ... M. LOEFFLER; A dynamic model of proliferation and differentiation in the intestinal crypt based on a hypothetical intraepithelial growth factor; *Cell Proliferation* **31** 93 – 110 (1998)
- T. G. GERIKE, R. PASCHKE, S.R. BORNSTEIN; Nicht leicht zu diagnostizieren: Hyperthyreose im Senium; *Geriatrische Praxis* **7 – 8/98** 35 – 38 (1998)

- T. G. GERIKE, R. PASCHKE, S.R. BORNSTEIN; Endokrine Störung: Erst bei schwerer Ophthalmopathie erkannt; *Geriatrische Praxis* **7 – 8/98** 45 – 46 (1998)
- D. HASENCLEVER, ... FOR THE INTERNATIONAL PROGNOSTIC FACTORS PROJECT ON ADVANCED HODGKIN'S DISEASE; A prognostic score for advanced Hodgkin's disease; *New England Journal of Medicine* **339** 1506 – 1514 (1998) plus Correspondence Article
- M. LOEFFLER, D. HASENCLEVER, ... FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP; Model Based development of the BEACOPP regimen for advanced stage Hodgkin's disease; *Annals of Oncology* **9** 73 – 78 (1998)
- M. LOEFFLER, O. BROSTEANU, D. HASENCLEVER, ... FOR THE INTERNATIONAL DATABASE ON HODGKIN'S DISEASE OVERVIEW STUDY GROUP; Meta-Analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease; *Journal of Clinical Oncology* **16** (3) 818 – 829 (1998)
- I. ROEDER, ... M. LOEFFLER; Interactions of erythropoietin (EPO), granulocyte-colony stimulating factor, stem cell factor and interleukin-11 on murine hemopoiesis during simultaneous administration; *Blood* **91** (9) 3222 – 3229 (1998)
- N. SCHMITZ, ... D. HASENCLEVER, ...; Allogenic bone marrow transplantation versus filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation; *Bone Marrow Transplantation* **21** 995 – 1003 (1998)

- H. TESCH, ... D. HASENCLEVER ... M. LOEFFLER, FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP; Moderate Dose Escalation for Advanced Stage Hodgkin's Disease Using the Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine and Prednisone Scheme and Adjuvant Radiotherapy: A Study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group; *Blood* **92** (12) 4560 – 4567 (1998)
- A. TSODIKOV; Asymptotic efficiency of a proportional hazards model with cure; *Statistics Probability Letters* **39** 237 – 244 (1998)
- A. TSODIKOV; A Proportional Hazards Model Taking Account of Long-Term Survivors; *Biometrics* **54** 138 – 146 (1998)
- A.D. TSODIKOV, D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER; Regression with bounted outcome score: Evaluation of power by bootstrap and simulation in a chronic myelogenous leukemia clinical trial; *Statistics in Medicine* **17** 1909 – 1922 (1998)
- A. TSODIKOV, ...; Modeling carcinogenesis under a time-changing exposure; *Mathematical Biosciences* **152** 179 – 191 (1998)
- A. TSODIKOV, M. LOEFFLER, ...; A Cure Model with Time-Changing Risk Factor: An Application to the Analysis of Secondary Leukaemia – A report from the International Database on Hodgkin's Disease; *Statistics in Medicine* **17**, 27 – 40 (1998)
- A. F. WINTER, ... A. WINTER; Das Management von Krankenhausinformationssystemen – Eine Begriffsdefinition; *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **29** (2) 93 – 105 (1998)

- **A. WINTER**; Wozu braucht ein Krankenhaus ein Krankenhausinformationssystem; *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **29** (3–4), 165–174 (1998)
- 1997**
- H. DETTE, I. ROEDER; Optimal discrimination designs for multi-factor experiments; *The Annals of Statistics* **25** (3) 1161–1175 (1997)
- V. DIEHL, ... D. HASENCLEVER ... M. LOEFFLER, ... FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP (GHSG); BEACOPP: An intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease; *Annals of Oncology* **8** 143–148 (1997)
- J. FRANK, B. RUPPRECHT, ...; Knowledge-based assistance for the development of drugs; *IEEE Expert - Intelligent systems & their applications* **12** 40–48 (1997)
- L. G. HANIN, ... A. D. TSODIKOV, ...; A stochastic model of carcinogenesis and tumor size at detection; *Advances in Applied Probability* **29** 607–628 (1997)
- I. KROUGLIKOV, ... A. TSODIKOV, ...; Assessing risk with doubly censored data: An application to the analysis of radiation-induced thyrothy; *Statistics and Probability Letters* **32** 223–230 (1997)
- M. LOEFFLER, ...; Clonality and Life Cycles of Intestinal Crypts Explained by State Dependent Stochastic Model of Epithelial Stem Cell Organisation; *Journal of Theoretical Biology* **186** 41–54 (1997)
- M. LOEFFLER, ... D. HASENCLEVER, ... FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP (GHSG); Dose-Response Relationship of Complementary Radiotherapy Following Four Cycles of Combination Chemotherapy in Intermediate-Stage Hodgkin's Disease; *Journal of Clinical Oncology* **15/6** 2275–2287 (1997)
- J. H. SCHAUER, ... E. SCHUSTER; Nicht-lineare Regressionssmodelle dopplerechokardiographischer Parameter zur Beurteilung der pulmonalen Hypertonie; *Pneumologie* **51** 987–992 (1997)
- A. TSODIKOV, ...; A distribution of tumor size at detection: An application to breast cancer data; *Biometrics* **53** (4) 1495–1502 (1997)
- R. V. WASIELEWSKI, ... D. HASENCLEVER, ...; Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease – An immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's Disease Cases from the German Hodgkin Study Group; *American Journal of Pathology* **150** (3) 793–803 (1997)
- 1996**
- B. ASSELAIN, ... A. D. TSODIKOV, ...; A parametric regression model of tumor recurrence: An application to the analysis of clinical data on breast cancer; *Statistics and Probability Letters* **29** 271–278 (1996)
- V. CAHLENBUHR ...; Natural tolerance as a function of network connectivity; *International Journal of Bifurcation and Chaos* **96/6** (1996)
- G. DE HAAN, ... C. ENGEL, M. LOEFFLER, ...; Prophylactic pretreatment with hematopoietic growth factors induces expansions of primitive cell compartments and results in protection against 5-fluorouracil-induced toxicity; *Blood* **87** (11) 4581–4588 (1996)
- H. DETTE, I. ROEDER; Optimal Product Designs for Multivariate Regression with Missing Terms; *Board of the Foundation of the Scandinavian Journal of Statistics* **23** 195–208 (1996)
- E. DUEHMKE, M. LOEFFLER, ... O. BROSTEANU, D. HASENCLEVER, ...; Randomized trial with early-stage hodgkin's disease testing 30 Gy vs. 40 Gy extended field radiotherapy alone; *International Journal of Radiation Oncology, Biology and Physics* **36** 305–310 (1996)
- D. HASENCLEVER, ...; Safety of AlloPBCT donors: Biometrical considerations on monitoring long term risks; *Bone Marrow Transplantation* **17** (2) 28–30 (1996)
- D. HASENCLEVER, M. LOEFFLER, ... FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP; Rationale for dose escalation of first line conventional chemotherapy in advanced Hodgkin's disease; *Annals of Oncology* **7** (4) 95–98 (1996)
- R. HAUX, ... A. WINTER ...; Knowledge retrieval as one type of knowledge-based decision support in medicine: results of an evaluation study; *International Journal of Bio-Medical Computing* **41** 69–85 (1996)
- T. HOANG, A. TSODIKOV, ...; A parametric analysis of tumor recurrence data; *Journal of Biological Systems* **4** 391–403 (1996)
- R. HOFESTAEDT, ...; Simulation of load balancing with cellular automata; *Simulation Practice and Theory* **4** 81–96 (1996)
- R. HOFESTAEDT, M. LOEFFLER, ...; Informatik in den Biowissenschaften; *it+ti - Informationstechnik und Technische Informatik* **38** 5–7 (1996)
- A. IVANKOV, A. D. TSODIKOV, ...; Computer simulation of tumor recurrence; *Journal of Biological Systems* **4** 291–302 (1996)
- A. LAGEMANN, A. WINTER; Modellierung eines Anwendungssystems zur Unterstützung der Integration in ein Klinisches Arbeitsplatzsystem; *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* **27** (3) 137–148 (1996)
- S. SCHMITZ, H. FRANKE, M. LOEFFLER, ...; Model analysis of the contrasting effects of GM-CSF and G-CSF treatment on peripheral blood neutrophils observed in three patients with childhood-onset cyclic neutropenia; *British Journal of Hematology* **95/4** 616–625 A (1996)
- A. WINTER; Integration von Anwendungssystemen in heterogene Krankenhausinformationssysteme – Vorgehensweise und Erfahrungen; *Management und Krankenhaus* **6** 33–34 (1996)
- A. WINTER ...; Health professional workstations and their integration in a hospital information system: the pragmatic approach MEDIAS; *Computer Methods and Programs in Biomedicine* **51** 193–209 (1996)
- A. YAKOVLEV, ... A. D. TSODIKOV; A distribution of tumor size at detection and its limiting form; *Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)* **93** 6671–6675 (1996)

1995

- W. ALT, B. BROSTEANU, ...; Patterns of spontaneous motility in vidiomicrographs of human epidermal keratinocytes (HEK); *Biochem. Cell Biol.* **73** 441 – 459 (1995)
 - H. BERSINI, V. CALENBUHR; Frustration Induced Chaos in a System of Coupled ODE's; *Chaos, Solitons & Fractals* **5** 1533 – 1549 (1995)
 - V. CALENBUHR; Some ideas on the transferability of biological design to technical systems; *Technical Report Université Libre de Bruxelles, IRIDIA* 95 – 97 (1995)
 - V. CAHLENBUHR ...; Natural Tolerance in a Simple Immune Network; *Journal of Theoretical Biology* **177** (3) 199 – 213 (1995)
 - G. DE HAAN, ... M. LOEFFLER, ...; In vivo effects of interleukin-11 and stem cell factor in combination with erythropoietin in the regulation of erythropoiesis; *British Journal of Hematology* **90** (4) 783 – 790 (1995)
 - G. DE HAAN, ... M. LOEFFLER, ...; Effects of continuous stem cell factor administration on normal and erythropoietin-stimulated murine hemopoiesis: experimental results and model analysis; *Stem Cells* **13** 65 – 76 (1995)
 - G. DE HAAN, ... M. LOEFFLER, ...; Hemotoxicity by prolonged etoposide administration to mice can be prevented by simultaneous growth factor therapy; *Cancer Research* **55** (2) 324 – 329 (1995)
 - G. DE HAAN, ... C. ENGEL, ... M. LOEFFLER; The kinetics of murine hematopoietic stem cells in vivo in response to prolonged increased mature blood cell production induced by granulocyte colony-stimulating factor; *Blood* **86** (8) 2986 – 2992 (1995)
 - V. DIEHL, M. LOEFFLER, ... D. HASENCLEVER, ... FOR THE GERMAN HODGKIN'S LYMPHOMA STUDY GROUP (GHSG); Further chemotherapy versus low-dose involved-field radiotherapy as consolidation of complete remission after six cycles of alternating chemotherapy in patients with advanced Hodgkin's Disease; *Annals of Oncology* **6** 901-910 (1995)
 - P. DREGER, M. KLOESS, ... M. LOEFFLER, ...; Autologous Progenitor Cell Transplantation: Prior Exposure to Stem Cell-Toxic Drugs Determines Yield and Engraftment of Peripheral Blood Progenitor Cell But Not of Bone Marrow Grafts; *Blood* **86** 3970 – 3978 (1995)
 - M. GORSCHLUETER, D. HASENCLEVER, ...; Serum cytokine levels correlate with clinical parameters in Hodgkin's disease; *Annals of Oncology* **6** 477 – 482 (1995)
 - D. HASENCLEVER, ...; Is There a Rationale for High-dose Chemotherapy as First Line Treatment of Advance Hodgkin's Disease?; *Leukemia an Lymphoma* **15** (1) 47 – 49 (1995)
 - R. HOFESTAEDT, F. MEINEKE; Interactive Modelling and Simulation of Biochemical Networks; *Computers in Biology and Medicine* **25** 321 – 334 (1995)
 - D. MUNKER, D. HASENCLEVER, O. BROSTEANU, ...; Bone Marrow Involvement in Hodgkin's Disease: An Analysis of 135 Consecutive Cases; *Journal of Clinical Oncology* **13** (2) 403 – 409 (1995)
 - E. SCHUSTER; Preference of equivalence tests with standardized mean difference demonstrated by an application; *The Statistical Software Newsletter* **19** (3) Computational Statistics & Data Analysis 353 – 356 (1995)
 - S. SCHMITZ, H. FRANKE, ...; The effect of continuous G-CSF application in human cyclic neutropenia: a model analysis; *British Journal of Haematology* **90** (1) 41 – 47 (1995)
 - S. TEUBER, M. KLOESS, ...; Anamnestic, klinische und prognostische Faktoren beim Lippenkarzinom; *Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir* **19** 81 – 84 (1995)
 - A. TSODIKOV, ...; Discrete Strategies of Cancer Post-treatment Surveillance. Estimation and Optimization Problems; *Biometrics* **51** 437 – 447 (1995)
 - A. YAKOVLEV, A. TSODIKOV, ...; A New Model of Aging: Specific Versions and their Application; *Biometrical Journal* **37** 435 – 448 (1995)
- 1994**
- A. ACKER, ...; On the tautomerism of maleimide and phthalimide derivatives; *Journal of Molecular Structure (Theochem)* **315** 43 – 51 (1994)
 - G. DE HAAN, C. ENGEL, ... M. LOEFFLER, ...; Mutual Inhibition of Murine Erythropoiesis and Granulopoiesis During Combined Erythropoietin, Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Stem Cell Factor Administration: In Vivo Interactions and Dose Response Surfaces; *Blood* **84** (12) 4157 – 4163 (1994)
 - R. FUCHS, M. LOEFFLER, ...; Prognosis of high dose chemotherapy/autologous bone marrow transplantation candidates not receiving this treatment after failure of primary therapy of Hodgkin's disease; *Leukemia & Lymphoma* **14** (12) 79 – 89 (1994)
 - R. HOFESTAEDT; Computer-Aided Metabolic Engineering; *it+ti Nachrichten* **6** 66 – 70 (1994)
 - R. HOFESTAEDT, ...; Automatengesteuertes skalierbares Verfahren zum Lastausgleich; *Parallele Datenverarbeitung aktuell, IOS Press London* 100 – 108 (1994)
 - R. HOFESTAEDT, ...; CASS – Simulation Shell for Cellular Automata; *Journal of Systems Analysis Modelling Simulation* **14** 1 – 15 (1994)
 - Y. Q. LI, ... M. LOEFFLER, ...; The crypt cycle in mouse small intestinal epithelium; *Journal of Cell Science* **107** (1994) 3271 – 3279
 - W. NIJHOF, ... M. LOEFFLER; Effects of G-CSF on erythropoiesis; *Annals of New York Academy of Science* **718** 312 – 325 (1994)
 - M. PFREUNDSCHUH, ... O. BROSTEANU, D. HASENCLEVER, ... M. LOEFFLER, ...; DEXA-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multi-drug chemotherapy regimens. A trial of the german Hodgkin's study group; *Journal of Clinical Oncology* **12** 580 – 586 (1994)
 - S. SCHMITZ, ... M. LOEFFLER, ...; Reduced variance of bone marrow transit time of granulopoiesis – a possible pathomechanism of human cyclic neutropenia; *Cell Proliferation* **27** 655 – 667 (1994)
 - O. STEUERNAGEL, ... V. CALENBUHR; An Elementary Model for Directed Active Motion; *Chaos, Solitons & Fractals* **4** 1917 – 1930 (1994)

Impressum

Herausgeber
Institut für Medizinische Informatik,
Statistik und Epidemiologie

Härtelstraße 16 – 18 | 04107 Leipzig
Telefon: (0341) 97-16100
Fax: (0341) 97-16109
www.imise.uni-leipzig.de

Fotos

IMISE, ZKS Leipzig; IZBI; Pressestelle der Universität Leipzig / Armin Kühne; Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie / Marcus Karsten; www.fotolia.com: Michael Chamberlin, picsfive, Vladimir Popovic, pressmaster, puje, Andres Rodriguez, Andrzej Tokarski, Mikhail Tolstoy, Laura Walker, Lisa F. Young

Redaktion

Volkmar Abel, Anne-Katrin Hartinger, Robert Stein

Konzept / Gestaltung

Metronom | Agentur für Kommunikation und Design, Leipzig

Druck

Messedruck Leipzig GmbH

Redaktionsschluss

Dezember 2009