

INSTITUT FÜR MEDIZINISCHE MIKROBIOLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg
Tel. +49 (0)391 67 13393, Fax +49 (0)391 67 13384
dirk.schlueter@med.ovgu.de

1. Leitung

Prof. Dr. med. habil. Dirk Schlüter

2. Hochschullehrer

Univ.-Prof. Dr. med. habil. Dirk. Schlüter
Univ.-Prof. Dr. rer. nat. habil. Dunja Bruder
Univ.-Prof. Dr. med. habil. Steffen Backert
apl. Prof. Dr. rer. nat. habil. Brigitte König
PD Dr. med. habil. Diplom-Biochem. Beniam Ghebremedhin

3. Forschungsprofil

- Durchführung und Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren in der Medizinischen Mikrobiologie
- Schwerpunktsbereiche Bakteriologie, Virologie, Parasitologie, Serologie, HIV-Ambulanz
- Infektionsimmunologie
- ZNS-Infektionen
- Toxoplasma gondii-Infektionen
- Infektionen / Co-Infektionen des Respirationstraktes (Influenza A, Bordetella bronchiseptica, Streptococcus pneumoniae)
- gastrointestinale Infektionen und Karzinogenese
- Mikroökologie und Dynamik von Infektionen
- Pathogen-spezifische Immunmodulation in der Lunge und Erregerpersistenz
- Infektion und Autoimmunität
- Mukosale Immunregulation bei chronischer Entzündung und Infektion
- molekulare Epidemiologie und Pathogenitätsprofil multiresistenter Erreger (MRSA, ESBL und VRE)
- molekulare Resistenzentwicklung und Mechanismen
- Wirkmechanismen von Antiinfektiva und neue Therapiestrategien

4. Forschungsprojekte

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Dirk Schlüter
Kooperationen: Prof. Dr. Martina Deckert, Abt. für Neuropathologie, Universität Köln
Förderer: DFG; 01.08.2007 - 31.12.2011
Funktion von Astrozyten und Neuronen bei zerebralen Infektionen

Intrazelluläre Erreger werden bei Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) maßgeblich durch in das Gehirn rekrutierte Leukozyten im Zusammenspiel mit hirneigenen Zellen kontrolliert. So sind hirneigene Zellen wie Astrozyten und Neurone nicht nur Zielzellen des Parasiten *Toxoplasma gondii*, sondern tragen zur Regulation der intrazerebralen Immunantwort auch durch die Produktion von Zytokinen und Chemokinen bei dieser persistierenden Encephalitis bei. Die spezifische Funktion von Astrozyten und Neuronen bei zerebralen Infektionen ist bisher jedoch nur unzureichend charakterisiert. Da eigene Voruntersuchungen indizieren, dass über den gp130-Rezeptor, über den Zytokine der IL-6-Familie ihre Wirkung entfalten, essentielle protektive Funktionen hirneigener Zellen vermittelt werden, soll im beantragten Projekt unter Verwendung von konditional transgenen Mäusen mit selektiver astrozytärer oder neuronaler Defizienz von gp130 die Funktion dieses Rezeptors sowie die über ihn gesteuerten Signaltransduktionswege im Modell der *Toxoplasma*-Encephalitis charakterisiert werden. Mit diesen Untersuchungen werden neue, grundlegende Aspekte zerebraler Infektionen adressiert, welche das Verständnis der Funktion von Astrozyten und Neuronen bei ZNS-Infektionen wesentlich erweitern.

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Dirk Schlüter

Förderer: DFG; 01.07.2010 - 30.06.2013

Hepatozyten- und T-Zell-spezifische Funktion von A20 bei der Listeriose

A20 ist ein Ubiquitin-editierendes Protein, das verschiedene NF- κ B aktivierende Signalwege hemmt. Konventionelle A20-defiziente Mäuse versterben postnatal an einer NF- κ B-abhängigen Makrophagen-vermittelten Hyperinflammation. Zur Analyse von A20 in T-Zellen und Hepatozyten haben wir eine neue, konditional A20-defiziente Maus generiert. Während A20 in T-Zellen konstitutiv exprimiert ist und nur bei Stimulation kurzfristig deaktiviert wird, erfolgt in Hepatozyten nach TNF-Stimulation eine A20-Hochregulation. Ziel des Projektes ist es, die durch A20 deubiquitinierten und ubiquitinierten Moleküle sowie die dazu notwendigen Adaptermoleküle in T-Zellen und Hepatozyten zu charakterisieren. Dabei wird neben der Rolle von A20 in T-Zellen und Hepatozyten im gesunden Organismus auch die Bedeutung von A20 in diesen Zellen nach Infektion mit *Listeria monocytogenes* untersucht. *Listerien* infizieren Hepatozyten und werden durch T-Zellen eliminiert. Eigene Voruntersuchungen zeigen, dass bei einer Listeriose A20 massiv in lymphatischen Organen und Leber hochreguliert wird.

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Dirk Schlüter

Förderer: DFG; 01.12.2010 - 31.12.2013

Immunregulatorische Funktion von Deubiquitylasen bei der Toxoplasmose

Um bei Infektionen die Immunantwort zu begrenzen und eine letale Immunpathologie zu verhindern, verfügt der Wirt über unterschiedliche molekulare Strategien. Hier sind die Deubiquitylasen A20, CYLD und natürlich vorkommende CYLD-Splicevarianten von essentieller immunsuppressiver Funktion, da sie durch NF- κ B und MAP Kinasen induzierte proinflammatorische Immunreaktionen inhibieren können. Ziel des Projektes ist die Aufklärung der molekularen Funktion von A20 und CYLD in CD11c+ dendritischen Zellen und CD11c+ Mikroglia, zwei Zellpopulationen von zentraler immunologischer Bedeutung bei der murinen chronischen Toxoplasmose.

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Dirk Schlüter

Kooperationen: PD Dr. Carsten Lüder, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Göttingen; Prof. Dr. Martina Deckert, Abtl. für Neuropathologie, Universität Köln

Förderer: Bund; 01.07.2010 - 30.06.2013

Persistenz von *Toxoplasma gondii* in der Retina und im Gehirn: Voraussetzungen für den Lebenszyklus des Parasiten, die Nahrungsmittel-abhängige Übertragung auf den Menschen und die okuläre Toxoplasmose

Die Persistenz in Neuronen und humanen retinalen Pigmentepithelzellen (hRPE) des Auges ist für die reaktivierte *Toxoplasma*-Encephalitis und die Augentoxoplasmose des Menschen von grundlegender Bedeutung. Zusätzlich ist die Persistenz in murinen Neuronen wichtig für den zoonotischen Lebenszyklus des Parasiten. Deshalb soll die Interaktionen von *T. gondii* mit murinen und humanen Neuronen sowie hRPE charakterisiert werden. Ziel der Arbeiten ist es, Mechanismen der Persistenz sowie der Kontrolle des Parasiten in Neuronen und hRPE zu analysieren. Dabei sollen (i) Signalwege des Parasiten und des Wirtes identifiziert werden, die nach Infektion von Neuronen und hRPE Zelltyp-spezifisch reguliert werden, (ii) die funktionelle Bedeutung von regulierten Genen der Wirtszelle für Stadienkonversion und Parasitenkontrolle bestimmt werden, und (iii) die Rolle spezifischer Signalmoleküle wie STAT3 und MAP Kinasen für Wachstum und Differenzierung von *T. gondii* in infizierten Zellen untersucht werden. Dazu werden genomweite Transkriptomanalysen durchgeführt sowie spezifische Signalwege nach Infektion mit *T. gondii* biochemisch charakterisiert. Mittels siRNA Versuchen und Inhibitoren wird die funktionelle Bedeutung von Signalmolekülen für

Persistenz und Parasitenkontrolle bestimmt. Wir erwarten neue Erkenntnisse über die Mechanismen, die Erregerpersistenz und Infektabwehr von *T. gondii* im Gehirn und Auge im Menschen und für den zoonotischen Infektionszyklus.

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Steffen Backert

Projektbearbeiter: Prof. Dr. habil. Steffen Backert

Förderer: DFG; 01.06.2008 - 31.05.2011

Funktion von Integrin alpha5beta1 und des *H. pylori* CagL-Proteins für Typ IV-Sekretion und Signaltransduktion

Helicobacter pylori ist ein Magen- und Darmpathogen und als Verursacher von chronischer Gastritis, Magen-Darm-Ulkus bzw. Magenkrebs bekannt. Der Erreger ist in der Lage, die normalen Funktionen des Magenepithels zu unterlaufen und sich der Phagozytose durch professionelle Phagozyten zu widersetzen. Obgleich das VacA-Zytotoxin und das von einem Typ 4-Sekretionssystem auf der *cag* Pathogenitätsinsel (*cagPAI*) kodierte CagA-Protein als Virulenzfaktoren identifiziert wurden, sind die dem Infektionsprozess zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Infektion und der Persistenz von *H. pylori* immer noch weitgehend unklar. Im Rahmen unserer Forschungen untersuchen wir die von *H. pylori* verursachten Aktin-Zytoskelettveränderungen. Im besonderen interessieren wir uns für die Rolle des bakteriellen CagA-Proteins bei der Modulation des Aktin-Zytoskeletts von Zellen des Magenepithels. Da der von *H. pylori* induzierte pathogenetische Prozess zu einem großen Teil von Wirtskomponenten verursacht ist, werden die Reaktionen von Zielzellen hinsichtlich ihrer Signalübertragung näher analysiert. Wir fokussieren unsere Studien auf die Aufklärung von wichtigen Schaltstellen in zwei neuen Signalkaskaden: (i) der CagA>Abl/CrkII>Dock180>Rac1 Signalweg und (ii) der CagA>Ras>Raf>Mek>Erk>Cortactin>N-WASP Signalweg. Beide Signalkaskaden werden von *H. pylori* offenbar benutzt, um die Architektur des Epithelzell-Aktin-Zytoskeletts und die Zell-Zell-Dissoziation zu kontrollieren. Diese Strategie soll zur Aufklärung wichtiger molekularer Ereignisketten auf der Ebene der Pathogen-Wirtszell-Interaktion führen und so die Identifizierung der wesentlichen Determinanten des Infektionsprozesses ermöglichen.

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Dunja Bruder

Förderer: DFG; 01.09.2009 - 31.08.2012

Rolle der alveolaren Typ II Epithelzellen und des Toll-like Rezeptor 7 für die erhöhte Suszeptibilität gegenüber bakterieller Superinfektion bei Influenzapneumonie

Infektionen mit dem Influenza A Virus (IAV) führen zu einer erhöhten Suszeptibilität gegenüber bakteriellen Superinfektionen. Die Mechanismen, die dieser transienten immunologischen Reaktionsunfähigkeit gegenüber bakteriellen Erregern zugrunde liegen, sind weitgehend unklar. Im Rahmen dieses Antrages soll untersucht werden, inwiefern die durch IAV Infektion veränderte Physiologie von alveolaren Typ II Epithelzellen (AECII) eine Rolle für die erhöhte Suszeptibilität gegenüber *Streptococcus pneumoniae* Infektionen spielt. In diesem Kontext soll auch die Funktion des Toll-like Rezeptors 7, dessen Aktivierung antimikrobielle Funktionen in IAV infizierten Zellen einleitet, näher charakterisiert werden. Basierend auf umfangreichen Transkriptomanalysen von AECII vor und nach IAV Infektion soll ein umfassender Einblick in die Virus-induzierten Veränderungen im genetischen Programm und immunologischen Profil dieser Zellen gewonnen werden. Des Weiteren soll untersucht werden, inwiefern IAV-infizierte AECII kontaktabhängig oder über sezernierte Mediatoren zentrale Funktionen von lokalen dendritischen Zellen und Alveolarmakrophagen beeinflussen und somit entweder durch immunologische Überaktivierung oder Immunsuppression die antibakterielle Immunität in der Lunge modulieren können.

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Dunja Bruder

Förderer: DFG; 01.07.2009 - 30.06.2013

Untersuchungen zur Immunregulation bei akuter und chronischer CD4+ T-Zellvermittelter Erkrankung der Lunge

Im Rahmen des SFB 587 geförderten Projektes sollen neue Erkenntnisse zu den grundlegenden Mechanismen T-Zell-vermittelter Immunität und peripherer Toleranzinduktion bei Erkrankungen der Lunge gewonnen werden. Um T-Zell-abhängige Reaktivität gegen lungenspezifische Antigene besser zu charakterisieren und so das grundsätzliche Verständnis entzündlicher Prozesse in der Lunge zu verbessern, haben wir ein transgenes Mausmodell für eine CD4+ T-Zell-vermittelte Entzündung der Lunge etabliert. Hierfür wurde eine transgene Maus generiert, die das Modellantigen Hämagglutinin (HA) unter der transkriptionellen Kontrolle des Surfactant Protein C (SPC) Promoters spezifisch in den alveolaren Typ II Epithelzellen (AECII) der Lunge exprimiert. Eine Kreuzung dieser SPC-HA transgenen Maus mit einer Maus, die einen MHC Klasse II restringierten T-Zellrezeptor spezifisch für das Hämagglutinin (TCR-HA) trägt, führt bei

den doppelt transgenen SPC-HA x TCR-HA Mäusen zur Entwicklung einer autoimmun-vermittelten progressiven interstitiellen Pneumonitis. Eine umfangreiche Charakterisierung der pulmonalen autoreaktiven CD4+ T-Zellen hat ergeben, dass chronische Antigenstimulation in der Lungenschleimhaut zur Induktion Foxp3+ regulatorischer T-Zellen führt. Unsere Untersuchungen zur Beteiligung der AECII an entzündlichen Prozessen in der Lunge haben gezeigt, dass die Erkennung des Selbstantigens durch CD4+ T-Zellen zu massiven Veränderungen im AECII Genexpressionsprofil führt. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass diese Zellen wichtige Funktionen bei der Induktion und Regulation T-Zell-vermittelter Entzündung in der Lunge aufweisen. Neben der weiterführenden Charakterisierung der immunologischen Funktion des AECII T-Zell-Crosstalks für den Verlauf von entzündlichen Lungenerkrankungen untersuchen wir in diesem Mausmodell den Einfluss von Infektionen auf die Aufrechterhaltung und den Verlust von immunologischer Toleranz in der Lunge. Ziel ist ein besseres Verständnis der komplexen immunologischen Mechanismen, die zum Verlust von Selbsttoleranz bei Infektionen in der Lunge führen können. Eine bessere Kenntnis der Pathomechanismen bei chronischen Erkrankungen der Lunge sowie bei Infektionen stellt die Grundlage für eine gezielte therapeutische Modulation der mukosalen Immunantwort dar.

Projektleiter: Prof. Dr. habil. Dunja Bruder

Förderer: Sonstige; 01.01.2008 - 31.12.2012

Zelluläre Immuntherapie der HCV Infektion und durch HCV-verursachtes HCC

Ziel des HGF geförderte Forschungsprojektes ist die Entwicklung einer auf dendritischen Zellen beruhenden Immuntherapie gegen das Hepatitis C Virus (HCV) mittels in vivo Targeting von Antigenen zu reifenden dendritischen Zellen (DCs). Um HCV-spezifische Antigene in DCs einzuschleusen, werden ausgewählte virale Antigene an einen Antikörper gegen den Endozytose-Rezeptor DEC-205 gekoppelt, welcher auf der Oberfläche dendritischer Zellen exprimiert wird. Die Verabreichung dieses Antikörper-Antigen-Komplexes in Kombination mit DC-aktivierenden Substanzen führt zur Aktivierung HCV-spezifischer T-Zellantworten. Da es derzeit keine geeigneten Kleintiermodelle für HCV Infektionen gibt, erfolgt die Testung der Effektivität dieser Immuntherapie mittels Surrogat-Infektionen in Mäusen.

5. Eigene Kongresse, wissenschaftliche Tagungen und Exponate auf Messen

- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "MRSA - eine Herausforderung für Medizin, Wissenschaft und Gesellschaft", Magdeburg, 06.04.2011, wiss. Leitung: Frau Dr. Franziska Layer, Nationales Referenzzentrum für Staphylokokken, Robert Koch Institut Wernigerode
- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "Rationale Therapie von Mykosen", Magdeburg, 08.11.2011, wiss. Leitung: Herr Prof. Dr. Herbert Hof, Labor Limbach, Heidelberg
- mikrobiologisch-infektionsimmunologisches Seminar "Aktuelle Impf-Empfehlungen: Wo stehen wir in Sachsen-Anhalt?", Magdeburg, 14.12.2011, wiss. Leitung: Frau Dr. Hanna Oppermann, Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, Fachbereich Hygiene

6. Veröffentlichungen

Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften

Aibinu, Ibukun E. ; Pfeifer, Yvonne; Ogunsola, Folashade; Odugbemi, Tolu; König, Wolfgang; Ghebremedhin, Beniam
Emergence of [beta]-lactamases OXA-10, VEB-1 and CMY in *Providencia* spp. from Nigeria

In: The journal of antimicrobial chemotherapy. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 66.2011, 8, S. 1931-1932; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,659]

Bazan, Silvia Boschi; Geginat, Gernot; Breinig, Tanja; Schmitt, Manfred J. ; Breinig, Frank

Uptake of various yeast genera by antigen-presenting cells and influence of subcellular antigen localization on the activation of ovalbumin-specific CD8 T lymphocytes

In: Vaccine. - Amsterdam: Elsevier, ISSN 0264-410x, Bd. 29.2011, 45, S. 8165-8173; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,572]

Efunshile, Michael; Runsewe-Abiodun, Tamramat; Ghebremedhin, Beniam; König, Wolfgang; König, Brigitte

Prevalence of the molecular marker of chloroquine resistance (pfcrt 76) in Nigeria 5 years after withdrawal of the drug

as first-line antimalarial: A cross-sectional study

In: The South African journal of child health. - Pinelands: Med. Assoc. of South Africa, Bd. 5.2011, 2, S. 39-42;

[Link unter URL](#); 2011

Geginat, Gernot; Kaiser, Denise; Schrempf, Sabrina

Evaluation of third-generation ELISA and a rapid immunochromatographic assay for the detection of norovirus infection in fecal samples from inpatients of a German tertiary care hospital

In: European journal of clinical microbiology & infectious diseases. - Berlin: Springer, Bd. 30.2011, insges. 5 S.; 2011

[Imp.fact.: 2,631]

Ghebremedhin, Beniam

Pharmacotherapy of invasive fungal infections with voriconazole

In: CLinical medicine reviews in therapeutics. - Auckland: Libertas Academica, Bd. 3.2011, insges. 13 S.;

[Abstract unter URL](#); 2011

Haroon, Fahad; Drögemüller, Katrin; Händel, Ulrike; Brunn, Anna; Reinhold, Dirk; Nishanth, Gopala; Mueller, Werner; Trautwein, Christian; Ernst, Matthias; Deckert, Martina; Schlüter, Dirk

Gp130-dependent astrocytic survival is critical for the control of autoimmune central nervous system inflammation

In: The journal of immunology. - Bethesda, Md. : American Assoc. of Immunologists, Bd. 186.2011, 11, S. 6521-6531;

[Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 5,745]

Hövelmeyer, Nadine; Reissig, Sonja; Nguyen, Thi-Xuan; Adams-Quack, Petra; Lukas, Dominika; Nikolaev, Alexei; Schlüter, Dirk; Waisman, Ari

A20-deficiency in B cells enhances B cell proliferation and results in the development of autoantibodies

In: European journal of immunology. - Weinheim: Wiley VCH, Bd. 41.2011, 3, S. 595-601; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 5,179]

Pachathundikandi, Suneesh Kumar; Brandt, Sabine; Madassery, Joseph; Backert, Steffen

Induction of TLR-2 and TLR-5 expression by Helicobacter pylori switches cagPAI-dependent signalling leading to the secretion of IL-8 and TNF-[alpha]

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 6.2011, 5, insges. 11 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

Runsewe-Abiodun, Iyabo T. ; Efunshile, Michael; Ghebremedhin, Beniam; Sotimehin, Adetoun S. ; Ajewole, Jerome; Akinleye, James; König, Brigitte; König, Wolfgang

Malaria diagnostics - a comparative study of blood microscopy, a rapid diagnostic test and polymerase chain reaction in the diagnosis of malaria. Research letter

In: The journal of tropical pediatrics. - Oxford: Oxford Univ. Press, Bd. 57.2011, insges. 2 S.; 2011

[Imp.fact.: 1,248]

Tammer, Ina; Tintelnot, Kathrin; Braun-Dullaes, Rüdiger C. ; Mawrin, Christian; Scherlach, Cordula; Schlüter, Dirk; König, Wolfgang

Infections due to Pseudallescheria/Scedosporium species in patients with advanced HIV disease: a diagnostic and therapeutic challenge

In: International journal of infectious diseases. - Amsterdam [u.a.]: Elsevier, Bd. 15.2011, 6, S. 422-429;

[Abstract unter URL](#); 2011

Tegtmeyer, Nicole; Backert, Steffen

Role of Abl and Src family kinases in actin-cytoskeletal rearrangements induced by the Helicobacter pylori CagA protein

In: European journal of cell biology. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 90.2011, 11, S. 880-890; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,630]

Tegtmeyer, Nicole; Wessler, Silja; Backert, Steffen

Role of the cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in Helicobacter pylori pathogenesis

In: Federation of European Biochemical Societies: The FEBS journal. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 278.2011, 8, S. 1190-

1202; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 3,129]

Tegtmeier, Nicole; Wittelsberger, Ruth; Hartig, Roland; Wessler, Silja; Martinez-Quiles, Narcisa; Backert, Steffen
Serine phosphorylation of cortactin controls focal adhesion kinase activity and cell scattering induced by Helicobacter pylori

In: Cell host & microbe. - Cambridge, Mass. : Cell Press, Bd. 9.2011, 6, S. 520-531; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 13,728]

Originalartikel in begutachteten nationalen Zeitschriften

Arndt, Stephan; Lauf, Hans; Weiß, Günther; Lodes, Uwe; Mroczkowski, Pawel; Schulz, Hans-Ulrich; Lippert, Hans; König, Wolfgang; Meyer, Frank

Erreger- und Resistenzspektrum einer chirurgischen ITS im systematischen 10-Jahres-Vergleich 1996-2005 im Rahmen des mikrobiologischen Routinemonitorings

In: Zentralblatt für Chirurgie. - Stuttgart: Thieme, ISSN 0044-409x, Bd. 136.2011, 2, S. 152-158; [Link unter URL](#); 2011
[Imp.fact.: 0,817]

Tammer, Ina; Geginat, Gernot; Schlüter, Dirk

Perioperative Prophylaxe und Therapie von Infektionen - Perioperative Antibiotikaprophylaxe

In: Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie. - Stuttgart [u.a.]: Thieme, Bd. 46.2011, 10, S. 674-681; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 0,232]

Weiss, Günter; Tammer, Ina; Wolff, Stefanie

Resistenzentwicklung in der operativen Intensivtherapie

In: Zentralblatt für Chirurgie. - Stuttgart: Thieme, ISSN 0044-409x, Bd. 136.2011, 2, S. 143-151; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 0,817]

Dissertationen

Lenze, Stefanie

Modulation der Interleukin 8-Antwort humaner neutrophiler Granulozyten durch das lösliche G-Protein des Respiratory Syncytial Virus. - Magdeburg, Univ., Med. Fak., Diss., 2011; 126 Bl.: Ill., graph. Darst.; 2011