

# INSTITUT FÜR BIOCHEMIE UND ZELLBIOLOGIE

Leipziger Str. 44, 39120 Magdeburg  
Tel. +49 (0)391 67 14276, Fax +49 (0)391 67 14365  
klaus.fischer@med.ovgu.de

## 1. Leitung

Prof. Dr. rer. nat. Klaus-Dieter Fischer

## 2. Hochschullehrer

Prof. Dr. rer. nat. Mario Engelmann  
Prof. Dr. rer. nat. Klaus-Dieter Fischer  
Frau Prof. Dr. rer. nat. Gerburg Keilhoff  
Prof. Dr. rer. nat. Peter Schönfeld

Zentrum für zelluläre Bildgebung und innovative Krankheitsmodelle (ZEBIK):  
Sektion "Functional Genomics and Medical Toponomics"  
AG Molecular Pattern Recognition Research Group  
Doz. Dr. med. Walter Schubert

## 3. Forschungsprofil

- Charakterisierung molekularer Grundlagen der Differenzierung und Aktivierung von Zellen des Immun- und Nervensystems sowie deren pathophysiologischen Prozessen
- Etablierung von Tiermodellen zur Analyse von Rho-GTPasen und ihren Aktivatoren (Rho-GEFs) im Immun- und Nervensystem
- Analyse mitochondrialer Dysfunktionen im Zellstoffwechsel
- Läsionen und Regeneration des zentralen und peripheren Nervensystems
- Neuroendokrinologie und Verhalten; Stress, Lernen und Gedächtnis
- Charakterisierung molekularer Netzwerke (ZEBIK)

Die Betriebseinheit "Zentrum für zelluläre Bildgebung und innovative Krankheitsmodelle (ZEBIK)" fasst zentrale Forschungsinfrastrukturen zusammen, die neben eigenständigen Forschungsprojekten auch Dienstleistungen anbieten. Unter dem Dach des ZEBIK sind folgende Sektionen vertreten:

- Mehrdimensionale Mikroskopie und zelluläre Diagnostik
- Functional Genomics and Medical Toponomics
- Zelluläre Neurodegeneration

## 4. Forschungsprojekte

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Klaus-Dieter Fischer

**Kooperationen:** Prof. Dr. Oliver Stork, Institut für Biologie, FNW

**Förderer:** DFG; 01.04.2010 - 31.03.2014

**Graduiertenkolleg 1167 - P13-2: RhoGEFs and associated kinases as regulators of actin dynamics and actin dependent processes in T-cells and neurons**

Actin filaments are key components of cell-cell and cell-matrix contacts in both the immune and nervous systems. The dynamic regulation of actin filaments and actin filament-associated transport is critical for the formation and maintenance of synapses and cellular processes such as migration, adhesion and secretion. We (OS) have previously shown that the serine/threonine kinase Ndr2 is a modulator of endosomal transport and integrin-dependent differentiation of neurons. How Ndr2 signals to regulate actin dependent functions on a molecular level remains unclear. Genetic evidence suggests an interaction of Ndr2 with the kinases PAK and ROCK, which mediate signals from Rho GTPases to the actin cytoskeleton. This signalling pathway is controlled by Rho-GTPase guanine nucleotide exchange factors (RhoGEFs), which determine signal specificity and are involved in pathway selection. In this context, we (KDF) have characterized RhoGEF-dependent signalling pathways that control actin-mediated cellular functions in T-cells. Here, we will combine our expertise in actin regulation in T cells and neuronal signalling to use genetic, molecular and cell based approaches to determine, how Ndr2 modulates PAK or ROCK activities or if Ndr2 activity itself is regulated by PAK or ROCK. Once the kinases upstream or downstream of Ndr2 are identified, we will determine the role of specific RhoGEFs in Ndr2 signalling to better understand how an actin regulating signalling network is orchestrated. Finally, to determine if the pathways are conserved in different cell types, the analysis will be performed in T-cells and neurons.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Klaus-Dieter Fischer

**Förderer:** Sonstige; 01.04.2011 - 31.03.2015

**Leibniz Graduate School, TP 3: Emotions, learning and memory: What roles does Grb2 play in hippocampal signalling?**

Neurotrophins such as BDNF activate the Ras signalling cascade downstream of receptor tyrosine kinases and are critical to the induction of neuronal plasticity. Grb2 is an intracellular adaptor molecule that mediates Ras signalling upon receptor tyrosine kinase stimulation. We will study the relevance of Grb2 in the generation of emotions and to learning and memory using conditional Grb2 knockout mice. Manipulated mutant mice will be exposed to mild chronic stress and to the application of anti-depressants, both of which are known to trigger neurotrophin action resulting in neurogenesis and increased hippocampal plasticity.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Klaus-Dieter Fischer

**Kooperationen:** Dr. Ulrich Thomas, Abteilung Neurochemie & Molekularbiologie, Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg; Prof. Dr. E. D. Gundelfinger, Abteilung Neurochemie & Molekularbiologie, Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg

**Förderer:** DFG; 01.11.2010 - 31.12.2013

**SFB 854 - TP 08: Bedeutung prototypischer Gerüstproteine und ihrer Interaktionen für Assembly und Funktion immunologischer Synapsen**

Membran-assoziierte Guanylatkinasen (MAGUKs) und ProSAP/Shank-Proteine koordinieren als zentrale Gerüstkomponenten ihre Bindungspartner, darunter Signal- und Zytoskelett-Proteine sowie Membranrezeptoren und Ionenkanäle, an neuronalen Synapsen. Obwohl auch in T-Zellen exprimiert, ist ihre Rolle dort wenig (MAGUKs) bzw. nicht (ProSAP/Shanks) bekannt. Ziel des Teilprojektes ist es, durch Kombination von neurobiologischem und immunologischem know-how Aufschluss über die Funktion dieser Proteine und ihrer Interaktionen an der immunologischen Synapse und bei der T-Zellaktivierung zu erhalten.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. habil. Klaus-Dieter Fischer

**Förderer:** DFG; 01.01.2010 - 31.12.2013

**SFB 854 - TP 11 : Die Rolle von alphaPIX und betaPIX in der Aktivierung von T- und B-Zellen**

Ziel des geplanten Forschungsvorhabens ist es, die molekularen Mechanismen der Signalverarbeitung zu verstehen, die Entwicklung und Aktivierung von T- und B-Zellen kontrollieren. Bei diesen Prozessen spielen Rho-GTPasen und ihre Aktivatoren eine zentrale Rolle. In einem genetischen Ansatz werden die physiologischen und pathophysiologischen Funktionen der Rac- und CDC42-Aktivatoren PIX und BPIX in der Integrinaktivierung (inside-out-signaling), bei der Assemblierung der Immun-Synapse und der Etablierung von Zellpolarität sowie beim Aufbau von Immunantworten

untersucht.

---

**Projektleiter:** Prof. Dr. Peter Schönfeld  
**Projektbearbeiter:** Prof. Dr. Lech Wojtczak, Prof. Dr. Peter Schönfeld  
**Förderer:** Haushalt; 03.01.2011 - 30.12.2011

**Zur Beteiligung von Entkopplungsproteinen beim Export von Superoxid aus Muskelmitochondrien**

Mitochondrien sind die Hauptquelle für die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) in der Zelle. Bei der Atmungskettenreaktion kommt es zur Bildung von Superoxid, das größtenteils in das mitochondriale Matrixkompartiment abgegeben wird. Superoxid wird sowohl in Wasserstoffperoxid umgewandelt als auch direkt in das Cytosol abgegeben. Als negativ-geladenes Ion ist Superoxid nicht membranpermeabel. Unsere Arbeitshypothese ist, dass Superoxid mittels des "Entkopplungsproteins" UCP3 aus den Mitochondrien transportiert wird. Skelettmuskelmitochondrien enthalten vorwiegend UCP3. Bisher ist die Funktion dieses "Entkopplungsprotein" in der mitochondrialen Innenmembran nicht verstanden. Mit verschiedenen Sondenmolekülen für reaktive Sauerstoffspezies soll eine mögliche Rolle des UCP3 am transmembranalen Transport von Superoxid geprüft werden. Bei positiver Bestätigung der Arbeitshypothese, belegt die Studie eine neue funktionelle Rolle dieses "Entkopplungsprotein". UCP3 als Transporter des Superoxid vermindert den oxidativen Stress innerhalb der Mitochondrien, und trägt damit dazu bei, eine oxidative Schädigung der mitochondrialen DNA zu vermindern.

---

**Projektleiter:** apl. Prof. Dr. habil. Gerburg Keilhoff  
**Kooperationen:** Prof. Alfred Cuschieri, Dundee, Scotland, UK; Prof. Maria Chiara Carrozza, Pisa, Italien  
**Förderer:** DFG; 01.10.2009 - 30.09.2012

**ERA NanoSci - Magnetic nanoparticles for nerve regeneration**

Bioengineering research is exploring molecular and cell therapies alternative to surgical nerve grafting for the treatment of severe peripheral nerve injuries. However, to date there has been no progress of undoubted clinical benefit. The recent advances in nanoscience may provide new therapeutic possibilities as alternatives/supplements to established surgical techniques. Specifically, the MARVENE project is concerned with the use of magnetic nanoparticles (MNPs) as functional nano-objects to enhance the nerve regeneration and provide guidance for the regenerating axons. MNPs could open the frontiers for new therapies based on the exploitation of the mechanical forces acting on MNP-bound to neurons to promote axonal elongation/growth. Furthermore, the realization of MNPs functionalised with neurotrophic factors offer distinct possibilities for novel molecular therapy and when bound to mesenchymal stem cells, MNPs may form the basis for more effective cell therapy.

---

**Projektleiter:** apl. Prof. Dr. Mario Engelmann  
**Projektbearbeiter:** Prof. Dr. M. Engelmann, Dipl.-Neurowiss. J. Noack  
**Kooperationen:** Dr. Dóra Zelena Institut für Experimentelle Medizin, Budapest, Ungarn  
**Förderer:** DFG; 01.09.2007 - 31.08.2012

**Neuropeptidgerge Kontrolle des Stress-assoziierten, einschließlich angstähnlichen Verhaltens durch Arginin-Vasopressin und Oxytocin: Studien unter Verwendung der Brattleboro-Ratte**

Die strukturell verwandten Neuropeptide Arginin-Vasopressin (AVP) und Oxytocin (OXT) scheinen wesentlich für das Zustandekommen von Angst und Angsterkrankungen verantwortlich zu sein. Dabei spielt die Signalfunktion beider Neuropeptide als Neuromodulatoren eine herausragende Rolle. Freigesetzt von Somata und Dendriten magnozellulärer Neuronen im hypothalamischen Nucleus paraventricularis (NPV), können AVP und OXT andere limbische Hirnareale einschließlich Septum in biologisch relevanten Konzentrationen erreichen und so die emotionale Bewertung von Stimuli beeinflussen. Das vorliegende Projekt hat das Ziel, die verhaltensmodulatorische Wirkung von AVP und OXT, freigesetzt im NPV, anhand von AVP-defizienten Brattleboro-Ratten zu untersuchen. Vorstudien zeigen, dass diese Tiere ein geringeres angstähnliches Verhalten auf dem Elevated plus-maze aufweisen. Wir wollen das kongeniale Fehlen von AVP im NPV experimentell kompensieren: Einerseits mittels Mikrodialysegabe des synthetischen Peptids, um die Freisetzung von AVP im NPV und Septum zu stimulieren, andererseits durch Behandlung mit einem adeno-assoziierten Vektor, um die Intra-NPV-Produktion und -Freisetzung von AVP wiederherzustellen. Durch die gleichzeitige Gabe eines AVP-Rezeptor-Antagonisten in das Septum soll das mutmaßliche Areal der verhaltensrelevanten Neuropeptid-Wirkung näher charakterisiert werden. Die Experimente werden sowohl in Budapest (Mikrodialyse und Blutprobensammlung, Verhaltenstestung, Adeno-virale Injektionen) als auch in Magdeburg (Immunhistochemie, In-situ-Hybridisierung, Plasma- und Mikrodialyse-Messung) stattfinden.

**Projektleiter:** apl. Prof. Dr. Mario Engelmann

**Kooperationen:** Prof. Dr. Gábor Makara, Institut für Experimentelle Medizin, Budapest, Ungarn

**Förderer:** DFG; 01.06.2010 - 31.12.2011

**Welche Rolle spielt der Nucleus supraopticus (NSO) für die Kontrolle des hypothalamo-neurohypophysären System (HNS) und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Achse unter akuten Streßbedingungen: Studien an Brattleboro-Ratten**

Das Neuropeptid Vasopressin (AVP) spielt eine herausragende Rolle bei der Kontrolle des Neuroendokriniums unter Stressbedingungen. Das gilt insbesondere für intra-hypothalamisch freigesetztes AVP, da es zumindest im Tiermodell als auto- und parakrines Signal die Sekretion von Stresshormonen zu beeinflussen vermag. Das vorliegende Projekt ergibt sich zwingend der schon erfolgreichen Zusammenarbeit mit den ungarischen Kollegen und soll ein bemerkenswertes Ergebnis dieser Kooperation näher beleuchten: Im Zuge unserer Studien konnten wir mittels Mikrodialyse nachweisen, dass im Nucleus paraventricularis das Schwesterneuropeptid Oxytocin (OXT) vermutlich zur Kompensation des fehlenden AVPs während forciertem Schwimmen massiv freigesetzt wird. Im Nucleus supraopticus (NSO) hingegen beobachteten wir bei Wildtyp-Ratten zwar die charakteristische Freisetzung von OXT in Antwort auf die definierte Stressorexposition, doch war bei Brattleboro AVP-KO-Ratten die lokale OXT-Konzentration unter vergleichbaren Bedingungen unverändert. Mittels Retrodialyse von AVP und OXT in den SON von KO-Ratten soll nun überprüft werden, welche Konsequenzen die Manipulation für die Regulation der endokrinen und Verhaltensantwort auf forciertes Schwimmen hat.

---

**Projektleiter:** Doz. Dr. Walter Schubert

**Projektbearbeiter:** Hs-Doz Dr. med. Walter Schubert

**Förderer:** DFG; 01.06.2009 - 30.09.2011

**Mapping the synaptic brain topome of chimpanzees and humans by new technology (MELC): Searching for lead protein networks of cognition**

In dem Projekt wird die Toponom Imaging Technologie MELC/TIS (Nat Biotechnol 24, 1720-1728, 2006) eingesetzt, um zahlreiche Proteine der Synapsen des ZNS gleichzeitig zu kartieren. Voruntersuchungen und bisherige Publikationen aus dem Labor des Antragstellers hatten ergeben, dass auf diese Weise erstmals das molekulare Netzwerk der Synapsen des Gehirns kartiert werden können. In dem Projekt soll zunächst an Modellen, danach an post mortem Gewebe von Mensch und Schimpanse in umschriebenen Regionen des Neokortex gearbeitet werden, um nach Unterschieden der molekularen Organisation von Synapsen zwischen Mensch und Schimpanse zu fahnden.

---

**Projektleiter:** Doz. Dr. Walter Schubert

**Projektbearbeiter:** Hs-Doz Dr. med. Walter Schubert

**Kooperationen:** Prof. Dr. med. Angelika Eggert, Klinik für Kinderonkologie, Tumorzentrum Essen; Prof. Dr. med. Frank Berthold, Dr. Andre Oberthür, Klinik für Kinderonkologie, Universität Köln

**Förderer:** Bund; 01.10.2008 - 31.07.2013

**Neuroblastoma Topome**

In diesem Projekt arbeiten Toponom-Forscher in Magdeburg mit Kinder-Onkologen in Köln und Essen zusammen, um mit Hilfe der Toponom-Technologie prädiktive Diagnostika und neue Target-Kandidaten für das Neuroblastom zu ermitteln.

---

**Projektleiter:** Doz. Dr. Walter Schubert

**Projektbearbeiter:** Hs-Doz Dr. med. Walter Schubert

**Förderer:** Weitere Stiftungen; 01.05.2008 - 30.04.2012

**Toponom Atlas**

Das Projekt realisiert erstmals eine Toponom-Datenbank des Menschen. Sie soll die Grundlage für ein internationales humanes Toponom-Projekt schaffen, dessen Ziel es ist, den gesamten Protein-Netzwerk-Code humaner Zellen und Gewebe unter gesunden und krankhaften Bedingungen zu entschlüsseln.

## 5. Veröffentlichungen

### **Originalartikel in begutachteten internationalen Zeitschriften**

**Bernstein, Hans-Gert; Becker, Axel; Keilhoff, Gerburg; Grecksch, Gisela; Bogerts, Bernhard**

Schizophrenia and the nitric oxide controversy: do all things fall into place now?

In: Synapse. - Hoboken, NJ: Wiley-Liss, Bd. 65.2011, 6, S. 545-546; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,925]

**Dautzenberg, Marcel; Keilhoff, Gerburg; Just, Armin**

Modulation of the myogenic response in renal blood flow autoregulation by NO depends on endothelial nitric oxide synthase (eNOS), but not neuronal or inducible NOS

In: The journal of physiology. - Oxford: Blackwell, Bd. 589.2011, 19, S. 4731-4744; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 5,139]

**Diesing, Anne-Kathrin; Nossol, Constanze; Panther, Patricia; Walk, Nicole; Post, Andreas; Klüss, Jeannette; Kreutzmann, Peter; Dänicke, Sven; Rothkötter, Hermann-Josef; Kahlert, Stefan**

Mycotoxin deoxynivalenol (DON) mediates biphasic cellular response in intestinal porcine epithelial cell lines IPEC-1 and IPEC-J2

In: Toxicology letters. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 200.2011, 1/2, S. 8-18; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 3,581]

**Engelmann, Mario; Hädicke, Jana; Noack, Julia**

Testing declarative memory in laboratory rats and mice using the nonconditioned social discrimination procedure

In: Nature protocols. - Basingstoke: Nature Publishing Group, Bd. 6.2011, 8, S. 1152-1162; [Abstract unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 8,362]

**Gehring, Sonja; Tapia-Pérez, Jorge Humberto; Kirches, Elmar; Firsching, Raimund; Keilhoff, Gerburg; Schneider, Thomas; Mawrin, Christian**

Cytotoxic effects of statins and thiazolidinediones on meningioma cells

In: Journal of neuro-oncology. - Dordrecht: Springer, ISSN 0167-594x, Bd. 102.2011, 3, S. 383-393; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,929]

**Keilhoff, Gerburg**

nNOS deficiency-induced cell proliferation depletes the neurogenic reserve

In: Neuroscience letters. - Amsterdam: Elsevier, Bd. 505.2011, 3, S. 248-253; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,055]

**Keilhoff, Gerburg; Fansa, Hisham**

Mesenchymal stem cells for peripheral nerve regeneration - a real hope or just an empty promise?

In: Experimental neurology. - San Diego, Calif. : Elsevier, Bd. 232.2011, 2, S. 110-113; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,436]

**Keilhoff, Gerburg; Schweizer, Hannes; John, Robin; Langnäse, Kristina; Ebmeyer, Uwe**

Minocycline neuroprotection in a rat model of asphyxial cardiac arrest is limited

In: Resuscitation. - Shannon: Elsevier Science Ireland, Bd. 82.2011, 3, S. 341-349; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 4,177]

**Kirches, Elmar; Andrae, Nadine; Hofer, Aline; Kehler, Barbara; Zarse, Kim; Leverkus, Martin; Keilhoff, Gerburg; Schönfeld, Peter; Schneider, Thomas; Wilisch-Neumann, Annette; Mawrin, Christian**

Dual role of the mitochondrial protein frataxin in astrocytic tumors

In: Laboratory investigation. - New York, NY: Nature Publ. Group, Bd. 91.2011, 12, S. 1766-1776; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,405]

**Korthals, Mark; Sehnke, Nina; Kronenwett, Ralf; Bruns, Ingmar; Mau, Jochen; Zohren, Fabian; Haas, Rainer; Kobbe, Guido; Fenk, Roland**

The level of minimal residual disease in the bone marrow of patients with multiple myeloma before high-dose therapy

and autologous blood stem cell transplantation is an independent predictive parameter

In: Biology of blood and marrow transplantation. - New York, NY: Elsevier, Bd. 17.2011; 2011

[Imp.fact.: 3,275]

**Lindquist, Sabine; Karitkina, Diana; Langnäse, Kristina; Posevitz-Fejfar, Anita; Schraven, Burkhardt; Xavier, Ramnik; Seed, Brian; Lindquist, Jonathan A.**

Phosphoprotein associated with glycosphingolipid-enriched microdomains differentially modulates Src kinase activity in brain maturation

In: Public Library of Science: PLoS one. - Lawrence, Kan. : PLoS, Bd. 6.2011, 9, insges. 14 S.; [Abstract unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,411]

**Oeltze, Steffen; Freiler, Wolfgang; Hillert, Reyk; Doleisch, Helmut; Preim, Bernhard; Schubert, Walter**

Interactive, graph-based visual analysis of high-dimensional, multi-parameter fluorescence microscopy data in toponomics

In: Institute of Electrical and Electronics Engineers: IEEE transactions on visualization and computer graphics. - New York, NY: IEEE, Bd. 17.2011, 12, S. 1882-1891; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 1,922]

**Ramakers, Ger J. A. ; Wolfer, David; Rosenberger, Georg; Kuchenbecker, Kerstin; Kreienkamp, Hans-Jürgen; Prange-Kiel, Janine; Rune, Gabriele; Richter, Karin; Langnäse, Kristina; Masneuf, Sophie; Bösl, Michael R. ; Fischer, Klaus-Dieter; Krugers, Harm J. ; Lipp, Hans-Peter; Galen, Elly van; Kutsche, Kerstin**

Dysregulation of Rho GTPases in the [alpha]Pix/Arhgef6 mouse model of X-linked intellectual disability is paralleled by impaired structural and synaptic plasticity and cognitive deficits

In: Human molecular genetics. - Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press, Bd. 20.2011, insges. 19 S.; 2011

[Imp.fact.: 8,058]

**Schönfeld, Peter; Schlüter, Thomas; Fischer, Klaus-Dieter; Reiser, Georg**

Non-esterified polyunsaturated fatty acids distinctly modulate the mitochondrial and cellular ROS production in normoxia and hypoxia

In: Journal of neurochemistry. - Oxford: Wiley-Blackwell, Bd. 118.2011, 1, S. 69-78; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 4,337]

**Steiner, Johann; Sarnyai, Zoltán; Westphal, Sabine; Gos, Tomasz; Bernstein, Hans-Gert; Bogerts, Bernhard; Keilhoff, Gerburg**

Protective effects of haloperidol and clozapine on energy-deprived OLN-93 oligodendrocytes

In: European archives of psychiatry and clinical neuroscience. - Heidelberg: Springer-Medizin-Verl., Bd. 261.2011, 7, S. 477-482; [Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 3,637]

**Wacker, Douglas W. ; Engelmann, Mario; Tobin, Vicky A. ; Meddle, Simone L. ; Ludwig, Mike**

Vasopressin and social odor processing in the olfactory bulb and anterior olfactory nucleus

In: New York Academy of Sciences: Annals of the New York Academy of Sciences. - Boston, Mass. : Blackwell, Bd. 1220.2011, S. 106-116; [Link unter URL](#); 2010

[Imp.fact.: 2,847]

**Wojtczak, Lech; Lebiezinska, Magdalena; Suski, Jan M. ; Wieckowski, Mariusz R. ; Schönfeld, Peter**

Inhibition by purine nucleotides of the release of reactive oxygen species from muscle mitochondria: indication for a function of uncoupling proteins as superoxide anion transporters

In: Biochemical and biophysical research communications. - San Diego, Calif. : Elsevier, Bd. 407.2011, 4, S. 772-776;

[Link unter URL](#); 2011

[Imp.fact.: 2,595]