



UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
**HEIDELBERG**



# EIN LOTSE FÜR ÄRZTLICHE BEWERBERINNEN UND BEWERBER

Ärztlicher Direktor Prof. Dr. Hugo A. Katus  
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie





# VORWORT

**D**ie moderne Kardiologie hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem sehr faszinierenden und komplexen Fach entwickelt, das sehr unterschiedliche diagnostische und therapeutische Verfahren in sich vereint. Sie zeichnet sich durch eine ausgeprägte Dynamik in der klinischen Entwicklung und Arbeit aus.

Aber auch die Innovationskraft und Breite der kardiovaskulären Forschung ist außergewöhnlich. Unsere Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie bietet eine Berufsausbildung, die individuelle Interessen und Begabungen fördert und Ihnen alle Möglichkeiten zur ärztlichen und wissenschaftlichen Karriereentwicklung bietet. Diese Broschüre soll Ihnen als Berufseinsteiger oder auch bereits Berufserfahrener helfen, die klinischen und wissenschaftlichen Strukturen unserer Abteilung kennen zu lernen.

Wir freuen uns auf die Zusammenarbeit mit Ihnen.



A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'H' and 'K' followed by a horizontal line.

**Prof. Dr. med. Hugo A. Katus**  
Ärztlicher Direktor der Klinik für  
Kardiologie, Angiologie und Pneumologie





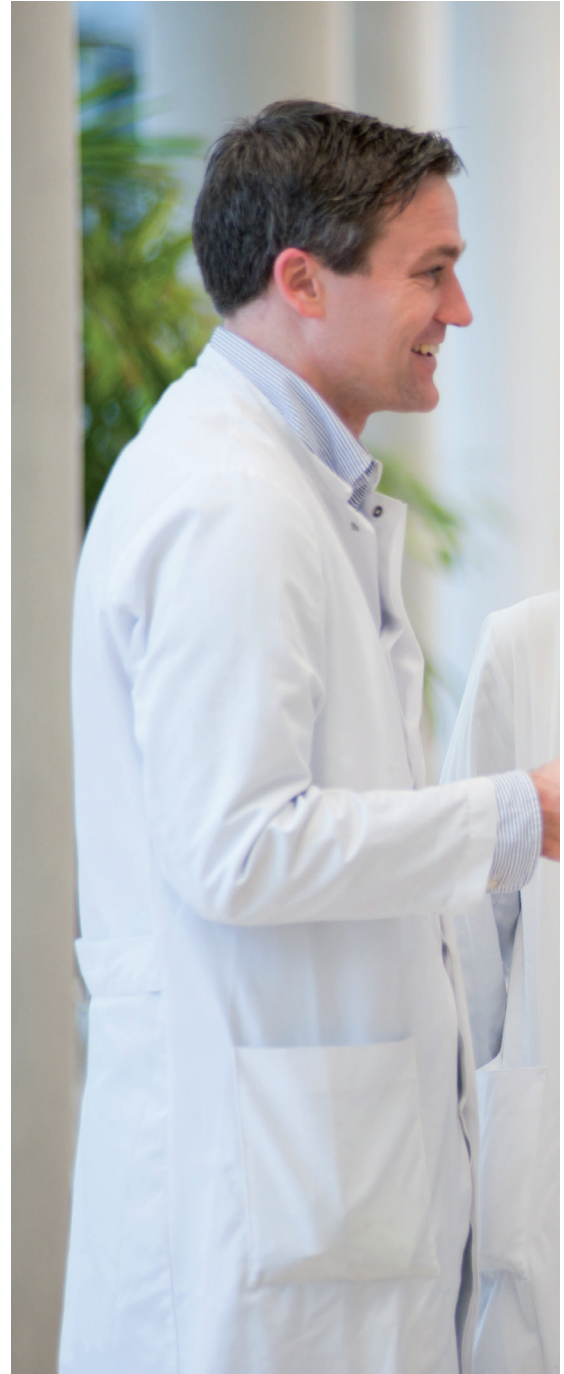
# INHALT

- 03 | VORWORT
- 06 | DIE KLINISCHE AUSBILDUNG
- 13 | WISSENSCHAFT
- 60 | LEHRE
- 62 | INSIDE – ARBEITEN IN DER HEIDELBERGER KARDIOLOGIE
- 66 | IHRE BEWERBUNG
- 67 | IMPRESSUM

## DIE KLINISCHE AUSBILDUNG

Die Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Universitätsklinikums Heidelberg steht als eine der größten und modernsten Einrichtungen in Deutschland sowohl in der klinischen Betreuung der Patienten, als auch in ihrer wissenschaftlichen Bedeutung in einer nationalen Spitzenstellung. Die Klinik zeichnet sich durch eine sehr breite Aufstellung in den jeweiligen Disziplinen aus und verfügt über alle innovativen Techniken und Einrichtungen, die zu einer modernen Kardiologie gehören.

Hervorzuheben sind dabei neben den normalen Stationen eine eigene Intermediärstation (Coronary Care Unit), eine eigene Intensivstation mit 14 Beatmungsbetten (Intensive Care Unit), eine eigene Herzinsuffizienz-Wachstation (Advanced Heart Failure Unit), eine eigene kardiologische Notaufnahme (zertifizierte Chest Pain Unit), ein Hybrid-OP, vier Herzkatheter-Säle, zwei Kardio-MRT, eine Kardio-CT Einheit und ein eigener Schrittmacher-Operationsraum. Das komplette Spektrum kardiologischer Interventionen ist etabliert, einschließlich der komplexen Elektrophysiologie, Veneninterventionen und der perkutanen Klappeninterventionen. Zusätzlich bestehen neben der normalen kardiologischen, angiologischen und pneumologischen Ambulanz auch zahlreiche Spezialambulanzen, wie z. B. eine Herztransplantationsambulanz, eine Kardio-Onkologische Ambulanz, die Ambulanz des Instituts für Cardiomyopathien Heidelberg (ICH.) sowie die Herzinsuffizienzambulanz. In Kooperation mit der pädiatrischen Kardiologie und der Herzchirurgie ist unsere Klinik als überregionales Zentrum für Erwachsenen mit angeborenen Herzfehlern (EMAH) zertifiziert und es wird eine gemeinsame EMAH-Sprechstunde mit fakultativer Rotation in die pädiatrische Kardiologie angeboten. Seit 2016 verfügt die Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie des Weiteren über die DGK-Zertifizierung als TAVI-Zentrum. Diese vielseitigen Möglichkeiten bieten auch für die Ausbildung eine außergewöhnliche Chance, das gesamte Spektrum der verschiedenen Disziplinen zu erlernen und entsprechen der persönlichen Neigung entweder eine breite Ausbildung zu erhalten oder eine Spezialisierung anzustreben.





## AUSBILDUNGSMÖGLICHKEITEN

Die Ausbildung an unserer Klinik bietet zahlreiche unterschiedliche Pfade an und kann somit den persönlichen Interessen angepasst werden. Daher ist explizit kein einheitliches Curriculum vorgesehen, sondern die Möglichkeit zur individuellen Gestaltung gegeben.

Grundsätzlich wird allen Assistenzärzten in der Weiterbildung die Möglichkeit zur Facharztausbildung in den Fächern Innere Medizin, Kardiologie, Angiologie oder Pneumologie innerhalb der Mindestzeit (6 Jahre) angeboten, wobei unterschiedliche Subspezialisierungen möglich sind. Zusätzlich zu der Ausbildung innerhalb unserer Klinik bestehen zahlreiche Rotationen in andere Bereiche, wie z. B. gastroenterologische Intensivstation, Nephrologie, Hämatologie und Pneumologie (in der Thoraxklinik Heidelberg). Funktionsbereiche (z. B. Echokardiographie oder Herzkatheter) werden in eigenen Rotationen erlernt und somit nicht neben der Stationsarbeit durchgeführt, so dass eine besonders effiziente und tiefreichende Ausbildung möglich wird.

Ein besonderes Modell unserer Klinik ist die Gestaltung des Stationsdienstes und der Nachtdienste. Auf den Normalstationen sind immer zwei Ärztinnen/Ärzte eingeteilt, die sich in einem Zwei-Wochen-Rhythmus abwechseln. Auf diese Weise kann fast die Hälfte der Zeit für die Forschung eingesetzt werden. Um die Ärzte im Stationsalltag zu unterstützen, gibt es auf den Normalstationen persönliche Assistenten der Ärzte (Physician Assistants), die für organisatorische Aufgaben und DRG Kodierung zuständig sind. Reguläre Nachtdienste außerhalb des Schichtdienstes gibt es nicht. Vier Bereiche werden in einem Drei-Schicht-System betreut: Wachstation (Coronary Care Unit), Intensivstation, Herzinsuffizienz-Wachstation und die Chest Pain Unit.

Im Folgenden werden die Facharztausbildungen und Zusatzausbildungen beschrieben und zwei beispielhafte Curricula dargestellt.

### Kardiologie

Die Kardiologie stellt den Kernbereich unserer Klinik dar. Die überwiegende Anzahl an Patienten auf den Stationen hat ein kardiologisches Krankheitsbild. Neben der allgemeinen kardiologischen Ausbildung, welche die Ambulanz- und Stationsarbeit beinhaltet, gehört stets eine Rotation in den Wach- und Intensivstationsbereich sowie in die Kern-Funktionsbereiche (EKG, Echokardiographie und Herzkatheter) dazu. Darüber hinaus bestehen zahlreiche Möglichkeiten, eigene Schwerpunkte zu wählen, die entweder schon früh in der Ausbildung oder auch nach Abschluss der allgemeinen Ausbildung begonnen werden. Als Schwerpunkte sind folgende Bereiche zu nennen:

- Bildgebung (Echokardiographie, Kardio-MRT, -CT)
- Herzinsuffizienz/Herztransplantation
- Kardiomyopathien im Institut für Cardiomyopathien Heidelberg (ICH.)
- Elektrophysiologie im Heidelberger Zentrum für Herzrhythmusstörungen (HCR) (Implantation von Schrittmachern und Defibrillatoren; Ablationen)
- Interventionelle Kardiologie (Koronarinterventionen)
- Interventionelle Kardiologie mit Schwerpunkt Klappeninterventionen (Klappensprengungen, Aortenklappenimplantationen, Mitralklappen-Clips)
- Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern (Rotationsystem mit der pädiatrischen Kardiologie)

Die Ausbildung wird durch zweimal pro Woche stattfindende allgemeine Frühfortbildungen sowie zahlreiche spezielle Fortbildungen/Konferenzen (z. B. Ambulanzfortbildung, Herzkatheterkonferenz, Herzinsuffizienzkonferenz, ICH. Board) ergänzt. Außerdem werden mehrfach pro Jahr größere Fortbildungsveranstaltungen organisiert, welche sich mit speziellen Themen beschäftigen.





## Angiologie

Im Bereich der Angiologie werden Patienten mit einem breiten Spektrum an Erkrankungen des arteriellen und venösen Systems behandelt. In der angiologischen Ambulanz findet in erster Linie die Funktionsdiagnostik (Duplexsonographie der Arterien und Venen, Laufbanduntersuchung, Bestimmung des Knöchel-Arm-Index, Indikationsstellung zur interventionellen Therapie), sowie die Wundversorgung statt. Der Schwerpunkt der interventionellen Angiologie liegt auf der Behandlung von Patienten mit schwerer pAVK, inklusive der Rekanalisation langstreckiger Verschlüsse, Veneninterventionen und Unterschenkelinterventionen. Hierzu werden alle gängigen und insbesondere innovativen Verfahren, auch im Rahmen multizentrischer Studien, angewandt (z. B. Atherektomie und Drug-Eluting Devices). Darüber hinaus besteht langjährige Erfahrung in der interventionellen Behandlung von Patienten mit hochgradigen Nierenarterien- und Carotisstenosen.

## Pneumologie

In unserer Klinik besteht die Möglichkeit, die Schwerpunktbezeichnung „Pneumologie“ zu erlangen. In der Ausbildung werden alle pneumologischen Teilbereiche durchlaufen. Hierzu gehören insbesondere die pneumologische Ambulanz, der Funktionsbereich der Pneumologie, die pneumologische Schwerpunktstation, das Schlaflabor sowie die Bronchoskopie. Es besteht eine enge Kooperation mit den akutmedizinischen Bereichen des Klinikums (Intensivstationen, Überwachungseinheiten), wo auch spezielle Probleme der Beatmung und Infektiologie bearbeitet werden.

## Intensivmedizin

Unsere Klinik verfügt über eine sehr große, eigene Intensivstation mit 14 Betten, davon 12 reguläre Beatmungsbetten. Die Größe dieser Station, die Komplexität der Krankheitsbilder und auch die häufigen Aufnahmen reanimierter Patienten, bzw. die Aufgabe als Reanimationsteam in der gesamten Inneren Medizin bieten die Möglichkeit, das gesamte Spektrum der internistischen Intensivmedizin (mit besonderem Schwerpunkt im Bereich der Kardiologie und Pneumologie) zu erlernen. Typischerweise ist eine Rotation von mindestens 6 Monaten im Intensivbereich (im Wech-

sel mit KardioWach und Heart Failure Unit) eingeplant. Bei besonderem Interesse für Intensivmedizin besteht die Möglichkeit einer Ausweitung dieser Rotation und die Übernahme von Führungsaufgaben als leitende/r Stationsarzt/ärztin. Damit ist auch die Möglichkeit verbunden, eine Zusatzbezeichnung für Intensivmedizin zu erlangen.

## Notarzt

Die Kolleginnen und Kollegen der Inneren Medizin besetzen gemeinsam mit der Klinik für Anästhesiologie die beiden Heidelberger Notarzteinsetzfahrzeuge. Für an der Notfallmedizin interessierte Kolleginnen und Kollegen gibt es die Möglichkeit des Erwerbes der Zusatzbezeichnung Notfallmedizin gemäß WBO sowie der regelmäßigen Teilnahme am Notarztdienst.

## Gesundheitsökonomie/DRG

Für eine begrenzte Anzahl von Personen, die ein besonderes Interesse im Bereich der Gesundheitsökonomie haben, gibt es die Möglichkeit, eine zusätzliche Ausbildung auf diesem Sektor zu erhalten. Die Bandbreite reicht dabei von der Einbindung in Controlling-Aufgaben unserer Klinik bis hin zum Abschluss der zertifizierten Ausbildung „Medical Controller“. Eine Einbindung in die Arbeit der Projektgruppe 03 (Leistungsbewertung in der Kardiologie) der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie kann auf Wunsch erfolgen.

## BEISPIEL-CURRICULUM

Die Beispiel-Curricula zeigen zwei unterschiedliche Ausbildungspfade. Die Größe und Spezialisierungsmöglichkeiten unserer Klinik lassen viele unterschiedliche, individuelle Ausbildungsschwerpunkte zu. In den dargestellten Beispielen ist kein Forschungsaufenthalt integriert. Dieser kann zusätzlich eingebaut werden (1-3 Jahre).

### Allgemeine Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie

- ½ Jahr Ambulanz/EKG
- ½ Jahr Normalstation
- ½ Jahr Echokardiographie
- ½ Jahr Normalstation
- ca. 1 ½ Jahre Wachstation/Intensivstation/Chest Pain Unit (Schichtdienst)
- ½ Jahr Schrittmacherambulanz
- 1 Jahr Rotationen in andere Abteilungen (Nephrologie, Gastro-Intensiv, etc.)
- 1 Jahr Herzkatheter

### Ausbildung zum Facharzt für Innere Medizin und Kardiologie mit Schwerpunkt in der Elektrophysiologie

- ½ Jahr Ambulanz/EKG
- ½ Jahr Normalstation
- 1 Jahr Schrittmacherambulanz
- 3 Monate Echokardiographie
- ½ Jahr Normalstation
- ca. 1 ½ Jahre Wachstation/Intensivstation/Chest Pain Unit (Schichtdienst)
- ½ Jahr Rotation in andere Abteilungen (Nephrologie, Gastro-Intensiv, etc.)
- 3 Monate Herzkatheter
- 1 Jahr invasive Elektrophysiologie









## WISSENSCHAFT

Die Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie arbeitet wissenschaftlich in der Spitze deutscher Universitätskliniken und weist durch ihre Erfolge national und international eine hohe Sichtbarkeit auf. Unsere Forschung ist motiviert vom Ziel eines verbesserten Krankheitsverständnisses, deren Ergebnisse wir für die Entwicklung wirksamerer Verfahren und Therapien zur Erkennung und Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen nutzen. Innovative Biomarker, welche die Diagnostik und Therapie des Herzinfarktes revolutioniert haben, sowie neuartige molekulare Verfahren zur verbesserten Behandlung von Herzmuskelschwäche gehören unter anderem zu den Alleinstellungsmerkmalen unserer Arbeit.

Das wissenschaftliche Engagement unserer Teams ist durch eine Vielzahl nationaler und internationaler Preise ausgezeichnet worden, hat zur Entwicklung zahlreicher Patente mit hohem Anwendungspotential geführt, und weist sich durch fortwährende Publikationen in internationalen Top Tier Journals aus. Das wissenschaftliche Spektrum unserer Arbeitsgruppen bietet alle Facetten modernster kardialer, vaskulärer und pneumologischer Forschung im Bereich molekularer Grundlagen, therapeutischer und diagnostischer Translation sowie klinischer Patientenversorgung.

Das Universitätsklinikum Heidelberg stellt als einer der sieben Partnerstandorte des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung einen hochattraktiven Standort dar, an dem zukunftsweisende Strukturen und Themen kardiovaskulärer Wissenschaft aktiv gestaltet werden. Mit der Berufung der W3 Professuren für Molekulare und Translationale Kardiologie (Prof. Most), die Kardiale Epigenetik (Prof. Backs) sowie die Heisenberg Professur für Immunkardiologie (Prof. Leuschner) wurden zudem weitere Schwerpunkte gelegt, die die Überführung molekularer und epigenetischer Forschung in innovative klinische diagnostische und therapeutische Konzepte nachhaltig unterstützen.

Diese Bemühungen wurden durch den Bezug der neuen Räumlichkeiten im Analysezentrum III Anfang 2015 verstärkt, in welchen unsere Arbeitsgruppen mit genomischem und epigenomischem Schwerpunkt funktionelle/tierexperimentelle (Zebrafisch und Maus) Ansätze mit modernen systembiologischen Methoden kombinieren. Ebenfalls im Analysezentrum III befindet sich das unserer Klinik angegliederte und erst 2016 gegründete Klaus-Tschira-Institut für Computational Cardiology unter der Leitung von Prof. Christoph Dieterich mit den Schwerpunkten Bioinformatik und Systemkardiologie. Mit diesem Hintergrund ermöglichen wir Ihnen eine einzigartige wissenschaftliche Ausbildung auf Spitzenniveau.

Die sich im Folgenden vorstellenden Arbeitsgruppen erlauben mit ihren unterschiedlichen Schwerpunkten die Auswahl eines Karriereweges, der Ihre individuellen Interessen und Stärken auf dem Weg zu Ihrem beruflichen Ziel aufgreift und nachhaltig unterstützt.

## KLAUS-TSCHIRA-INSTITUTE FÜR COMPUTATIONAL CARDIOLOGY - SEKTION BIOINFORMATIK UND SYSTEMKARDIOLOGIE

Das Zusammenspiel von nichtkodierenden RNAs (ncRNAs), RNA-bindenden Proteinen (RBPs) und ihre Wirkung auf den RNA Stoffwechsel im kardiovaskulären Kontext.



<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Home.140331.o.html>

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Dieterich

### Mitarbeiter/-innen

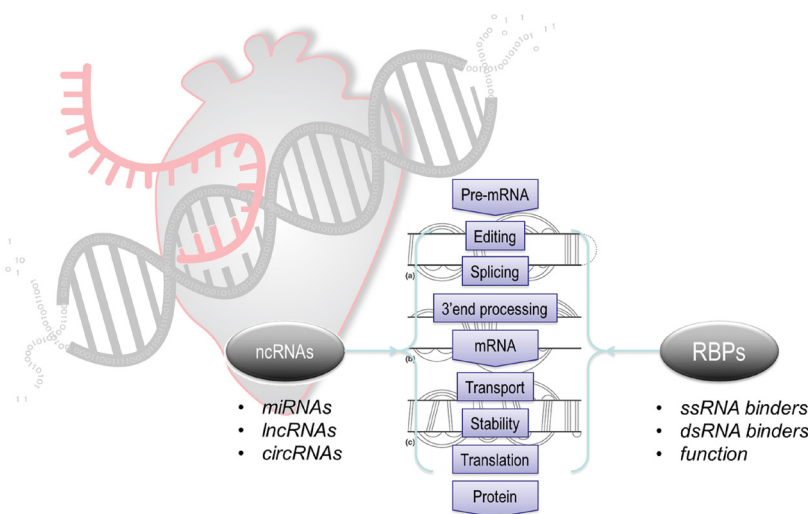
- Dr. rer. nat. Tobias Jakobi
- Ph.D. Thiago Britto Borges
- Ph.D. Etienne Boileau
- MSc. Aljoscha Kindermann
- MSc. Sweta Talyan
- MSc. Joran Schulte
- MSc. Charlotte Böcker
- Anne Ammerstorfer
- BTA Jessica Eschenbach

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Die posttranskriptionale Netzwerkanalyse ist ein integraler methodischer Baustein, um das Verständnis unseres Herz-Kreislauf-Systems zu vertiefen und neue Therapieoptionen zu eröffnen

Die Verarbeitung genetischer Informationen von der DNA zu Proteinen wurde häufig als geradliniger Weg angesehen, auf dem die RNA nur ein Zwischenprodukt darstellt. Dieses Bild wird der Rolle der RNA allerdings nicht gerecht; vielmehr ist sie ein interaktiver und dynamischer Informationsträger, der eine Vielzahl von Funktionen erfüllt. Stabilität und Translationseffizienz der RNA werden sowohl von ihrer Sekundärstruktur als auch von Interaktionen mit RNA-Bindeproteinen und nichtkodierenden RNAs wie beispielweise microRNA oder lncRNA gesteuert. Co- und posttranskriptionelle Prozesse, wie RNA Modifikationen, können RNA Moleküle zudem auf Basenpaarebene verändern und so auch noch nach der Transkription Einfluss auf die finale Proteinsequenz nehmen. Mit der wiederentdeckten Klasse der zirkulären RNAs (circRNAs) hat zudem eine weitere, noch weitgehend unerforschte Gruppe von RNA-Molekülen Aufnahme in den Kreis der nichtkodierenden RNAs gefunden. Das Zusammenspiel all dieser Teile in einem großen Interaktionsnetzwerk wird heute unter dem

Begriff der „posttranskriptionalen Genregulation“ zusammengefasst und steuert zahlreiche Abläufe in unseren Zellen.



**Unsere aktuellen Themen umfassen**

- RNA Editing
- RNA-RNA & RNA-Protein Interaktion
- zirkuläre RNAs
- Reg. der Translation
- RNA Dynamik
- Datenintegration (OMICS)

**Wissenschaftliche Methoden**

Klassischerweise stehen spezifische Fragestellungen oder Beobachtungen aus der Biologie und Medizin am Anfang unserer Arbeit. Möglich wäre beispielsweise:

„Herzmuskelzellen wachsen sowohl durch Fitnesstraining als auch durch krankhafte Einflüsse, beispielsweise Bluthochdruck. Warum aber unterscheiden sich die Langzeiteffekte auf molekularer und medizinischer Ebene deutlich?“

In der Regel erstellen wir mit unseren experimentellen Partnern gemeinsam Hypothesen, die wir dann sowohl durch etablierte bioinformatische und statistische Methoden, als auch durch selbstentwickelte Software und Verfahren überprüfen. Neuentwickelte Softwarewerkzeuge werden quelloffen für die wissenschaftliche Community bereitgestellt und stetig weiterentwickelt. Die quantitative Systembiologie und Medizin zeichnet sich durch immense Datenmengen aus, die auf gewöhnlichen Arbeitsplatzrechnern nicht mehr handhabbar sind. Die AG Bioinformatik und Systemkardiologie unterhält zu diesem Zweck ein eigenes Netzwerk von mehreren Dutzend Hochleistungsrechnern, welche umfangreiche experimentelle Datenaufkommen in kurzer Zeit auswerten können. Ein Erfolgskriterium ist der stetige und intensive Kontakt zu Biologen und Medizinern, so dass am Ende unserer Analysen verständliche und nachprüfbare Ergebnisse stehen.

**REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:**

1. Uvarovskii A, Dieterich C. pulseR: Versatile computational analysis of RNA turnover from metabolic labeling experiments. *The Author* 2017. Published by Oxford University Press. *Bioinformatics*. 2017 Oct 15;33(20):3305-3307. doi: 10.1093/bioinformatics/btx368.
2. Siede D, Rapti K, Gorska AA, Katus HA, Altmüller J, Boeckel JN, Meder B, Maack C, Völkers M, Müller OJ, Backs J, Dieterich C. Identification of circular RNAs with host gene-independent expression in human model systems for cardiac differentiation and disease. *J Mol Cell Cardiol*. 2017 Aug; 109:48-56.
3. Malone B, Atanassov I, Aeschmann F, Li X, Großhans H, Dieterich C. Bayesian prediction of RNA translation from ribosome profiling. *Nucleic Acids Res*. 2017 Apr 7;45(6):2960-2972. doi: 10.1093/nar/gkw1350.
4. Piechotta M, Wyler E, Ohler U, Landthaler M, Dieterich C. JACUSA: site-specific identification of RNA editing events from replicate sequencing data. *BMC Bioinformatics*. 2017 Jan 3;18(1):7.
5. Tain LS, Sehlke R, Jain C, Chokkalingam M, Nagaraj N, Essers P, Rassner M, Grönke S, Froelich J, Dieterich C, Mann M, Alic N, Beyer A, Partridge L. A proteomic atlas of insulin signaling reveals tissue-specific mechanisms of longevity assurance. *Mol Syst Biol*. 2017 Sep 15;13(9):939. doi:10.15252/msb.20177663., PMID: 28916541

## HERZ-PROTEIN-HOMÖOSTASE (PROTEOSTASE) CARDIAC PROTEOSTASIS



<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Cardiac-Proteostasis.140540.o.html>

Ph.D. Shirin Doroudgar

### Mitarbeiter/-innen

Marina Bohlender (Technische Assistentin)  
Nicole Herzog (Technische Assistentin)  
Julia Groß (Technische Assistentin)  
Mojdeh Talebi Darestani (Doktorandin)

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Um die molekulare Basis kardialer Pathologien zu verstehen, vergleichen wir kardiale Proteine von gesunden und kranken Herzzellen hinsichtlich der Lokalisierung und dynamischen Veränderungen über die Zeit. Dabei wird manchmal übersehen, dass die Gesamtheit der durch Gene und mRNA kodierten Proteine (das Proteom) letztendlich für die zellulären Funktionen verantwortlich ist, und deshalb im Proteom enthaltene dysfunktionale Proteine die Ursache von Erkrankungen sein können. Die kardiologische Proteomforschung basiert auf der Hypothese, dass sich im Herzen Konzentrationen und Funktionen von Schlüsselproteinen durch molekulare Reaktionen auf alters-, geschlechts- und krankheitsbedingte Einflüsse verändern.

Solche Veränderungen können Proteinsynthese, Proteinfaltung, Proteinsekretion, und Proteinabbau betreffen und damit zur zellulären Dysfunktion und zu Herzerkrankungen beitragen. Wahrscheinlich lassen sich bestimmte Protein-Dysfunktionen, die im Zusammenhang mit Herzerkrankungen stehen, beheben, wenn die Kapazitäten der Maschinerie zur Kontrolle der Proteinqualität erhöht und fehlgefaltete Proteine aus den Myozyten eliminiert werden. Allerdings ist die Rolle der zellulären Proteinqualitäts- und Quantitätskontrolle, insbesondere der Rolle des sarko-/endoplasmatischen Retikulums (SR/ER) im Kardiomyozyten, noch nicht in Zusammenhang mit Kardio-

myopathie oder Herzinsuffizienz untersucht worden. Wir glauben, dass die Aufklärung des Mechanismus, der die Proteinsynthese und den Abbau fehlgefalteter Proteine im SR/ER der Kardiomyozyten steuert, neue Erkenntnisse liefern kann, die es ermöglichen, das krankheitsauslösende Ungleichgewicht im Proteom pathologischer Herzen wieder auszubalancieren.

### Wissenschaftliche Methoden

Unsere Fragestellungen untersuchen wir sowohl in in vitro Modellen von isolierten Kardiomyozyten oder Standardzelllinien, wie auch in vivo Modellen der Maus und des Zebrafisches. Methodisch wenden wir eine große Bandbreite an molekularbiologischen Techniken an. Dies umfasst real-time PCR, Immunoblot, Immunhistologie, und Mikroskopie. Zudem wenden wir auch Methoden für die globale Analyse des Transkriptoms, des Translatoms, und des Proteoms an.

- A | Das sarko-/endoplasmatische Retikulum (SR/ER) in Kardiomyozyten ist eine wichtige Organelle für die Kalzium- (SERCA, grün) und die Proteinhomöostase (KDEL; rot).

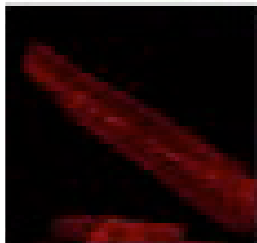
REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Jin JK, Blackwood EA, Azizi K, Thuerauf DJ, Fahem AG, Hofmann C, Kaufman RJ, Doroudgar S, Glembotski CC. ATF6 Decreases Myocardial Ischemia/Reperfusion Damage and Links ER Stress and Oxidative Stress Signaling Pathways in the Heart. *Circ Res.* 2017 Mar 3;120(5):862-875.
2. Doroudgar S, Völkers M, Thuerauf DJ, Khan M, Mohsin K, Wang W, Respress JL, Gude N, Müller OJ, Wehrens XHT, Sussman MA, Glembotski CC. Hrd1 is a Critical Element of the Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Quality Control in the Heart. *Circ Res.* 2015;117:536-546.
3. Doroudgar S, Glembotski CC. New Concepts of Endoplasmic Reticulum Function in the Heart: Programmed to Conserve. *J Mol Cell Cardiol.* 2013 Feb;55:85-91.
4. Doroudgar S, Glembotski CC. The Cardiokine Story Unfolds: Ischemic Stress-induced Protein Secretion in the Heart. *Trends Mol Med.* 17(4):207-14.
5. Doroudgar S, Thuerauf DJ, Marcinko MC, Belmont PJ, Glembotski CC. Ischemia Activates the ATF6 Branch of the Endoplasmic Reticulum (ER) Stress Response. *J. Biol. Chem.* 284: 29735-29745.

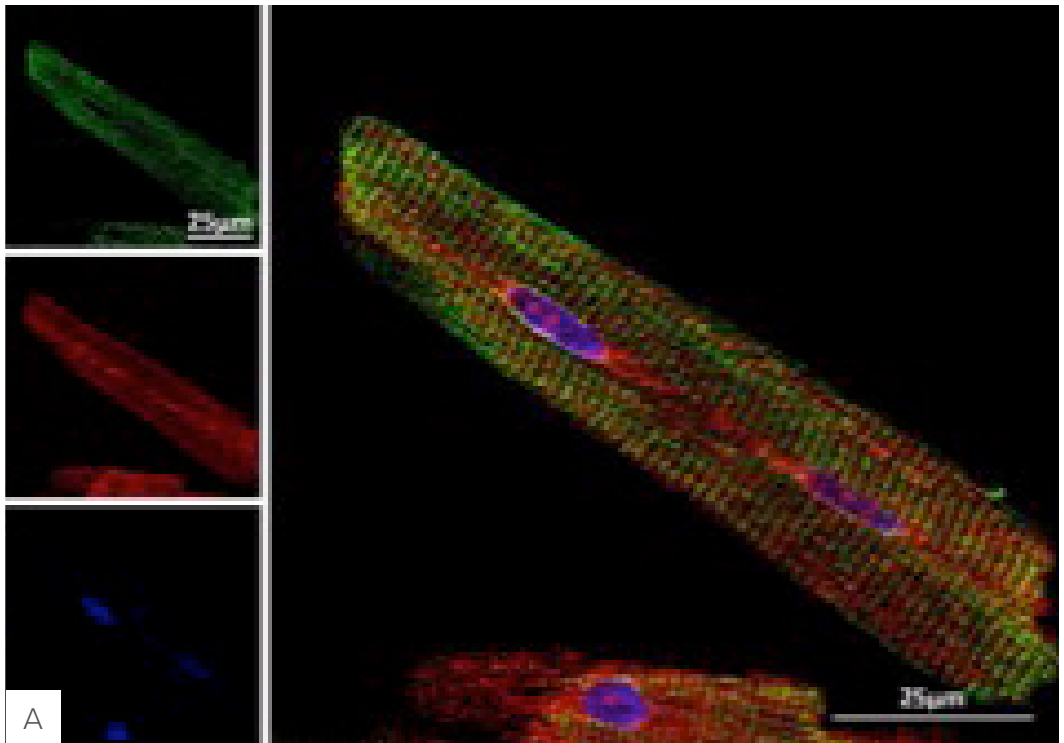
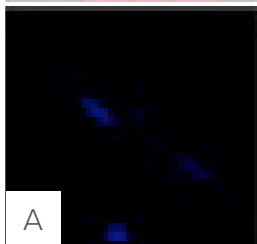
SERCA



KDEL



TOPRO



## KARDIOVASKULÄRE IMMUNOLOGIE



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Kardiologisch-immunologisches-Labor.4124.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Kardiologisch-immunologisches-Labor.4124.o.html)

Prof. Dr. med. Christian Erbel

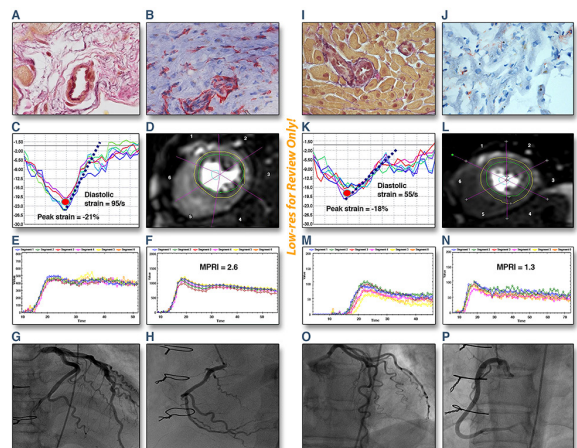
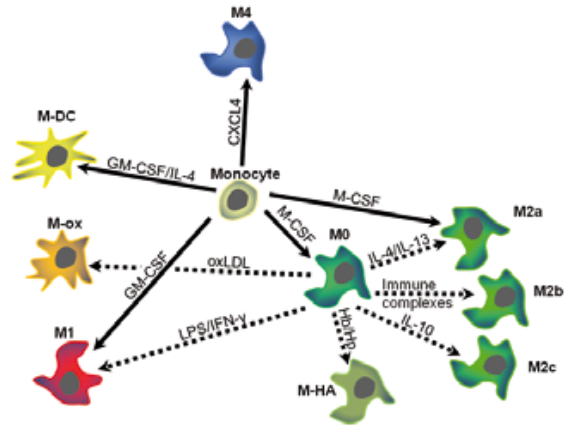
### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Gabriele Domschke  
Dr. med. Fabian Linden  
Dr. med. Ingo Staudacher  
Nadine Wambsgans (BTA)

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Unser Labor befasst sich mit der Rolle des Immunsystems im Rahmen kardiovaskulärer Erkrankungen. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf der Atherosklerose, wo wir zum einen die Differenzierung und Heterogenität von Makrophagen innerhalb atherosklerotischer Läsionen untersuchen. Zum anderen konzentrieren wir uns auf die Veränderungen in der Lamina media und Adventitia. Hierbei fokussieren wir uns insbesondere auf T-Lymphozyten und glatte Muskelzellen sowie deren Zytokine (u.a. IL-17, LIGHT) und Chemokine (u.a. CCL19, CCL21).

Ziel unserer Arbeiten ist die Identifikation neuer Mechanismen der Atherogenese, die innovative diagnostische oder therapeutische Ansätze bieten. Unsere Projekte werden u.a. gefördert von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, der Deutschen Stiftung für Herzforschung, dem „Innovationsfonds Frontier“ der Universität Heidelberg und der Else-Kröner-Fresenius Stiftung.

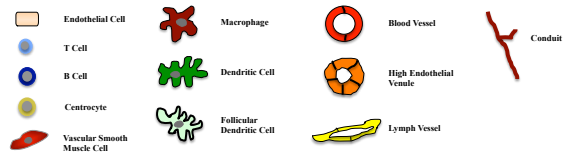
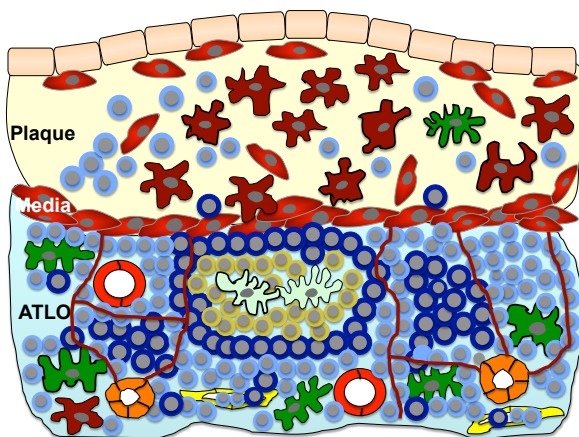


### Wissenschaftliche Methoden

- mRNA/miRNA Arrays, siRNA-Arrays, FACS, Western Blotting, Immunhistochemie u.v.m.
- Herstellung und Überexpression rekombinanter Proteine, Spectratyping
- In vivo Studien (Apoe<sup>-/-</sup> und Ldlr<sup>-/-</sup>-Mäuse, Knochenmarkstransplantation)
- Ex vivo Studien (humane Carotisplaquenkultivierung, Zellisolation aus Carotisplaques)
- In vitro Studien (primäre humane Monozyten, Makrophagen, Lymphozyten, Thrombozyten sowie verschiedene humane und murine Zelllinien)

REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Gleissner CA, Erbel C, Linden F, Domschke G, Akhavanpoor M, Helmes CM, Doesch AO, Kleber ME, Katus HA, Maerz W. Galectin-3 binding protein, coronary artery disease and cardiovascular mortality: Insights from the LURIC study. *Atherosclerosis*. 2017 May;260:121-129.
2. Bickelhaupt S, Erbel C, Timke C, Wirkner U, Dadrich M, Flechsig P, Tietz A, Pföhler J, Gross W, Peschke P, Hoeltgen L, Katus HA, Gröne HJ, Nicolay NH, Saffrich R, Debus J, Sternlicht MD, Seeley TW, Lipson KE, Huber PE. Effects of CTGF Blockade on Attenuation and Reversal of Radiation-Induced Pulmonary Fibrosis. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Aug 1;109(8).
3. Erbel C, Mukhammadaminova N, Gleissner CA, Osman, NF, Hofmann NP, Steuer C, Akhavanpoor M, Wangler S, Celik S, Doesch AO, Voss A, Buss SJ, Schnabel PA, Katus HA, Korosoglou G. 2016. Myocardial perfusion reserve and strain-encoded CMR for evaluation of cardiac allograft microvasculopathy. 2016. *J Am Coll Cardiol Img* 9(3):255-66.
4. Erbel C, Wolf A, Lasitschka F, Linden F, Domschke G, Akhavanpoor M, Doesch AO, Katus HA, Gleissner CA. Prevalence of M4 macrophages within human coronary atherosclerotic plaques is associated with features of plaque instability. *Int J Cardiol*. 2015;186:219-25.
5. Erbel C, Akhavanpoor M, Okuyucu D, Wangler S, Dietz A, Zhao L, Stellos K, Little KM, Lasitschka F, Doesch A, Hakimi M, Dengler TJ, Giese T, Blessing E, Katus HA, Gleissner CA. IL-17A influences essential functions of the monocyte/macrophage lineage and is involved in advanced murine and human atherosclerosis. *J Immunol*. 2014 Nov 1;193(9):4344-55



**Adventitial tertiary lymphoid organs (ATLOs) in atherosclerosis.**

The cellularity and structure of ATLOs in the diseased vessel wall is presented. ATLOs represent organized accumulation of different lymphoid cells, developed in response to the chronic inflammatory process of atherosclerosis. Stage III ATLOs show T and B cell areas. Germinal centers with follicular dendritic cells surrounded by centrocytes and B cells are present. Lymph vessels and high endothelial venules (HEV) facilitate the recruitment of lymphocytes out of the blood into ATLOs. Similar to lymph nodes, ATLOs contain a mesenchymal network of conduits, connecting the lamina media with HEVs in T cell areas. Small MW molecules (like chemokines and cytokines) can be transported by these conduits. A cross-talk between the plaque and the ATLO via the medial VSMCs is postulated.



## CHRONISCHE HERZINSUFFIZIENZ

Gesundheitsökonomie & Versorgungsforschung

Chronic Heart Failure (Exercise physiology, non-invasive hemodynamics and novel therapeutic strategies in chronic advanced heart failure) Health Economics & Health Services Research



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Fortgeschrittene-Schwere-Herzinsuffizienz.131213.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Fortgeschrittene-Schwere-Herzinsuffizienz.131213.o.html)

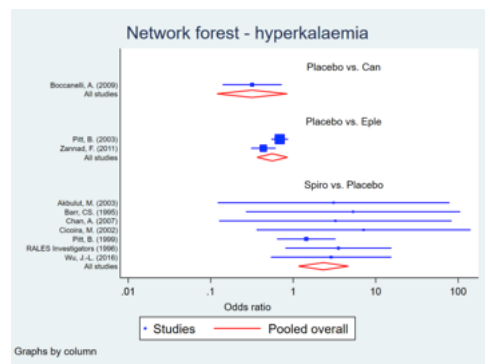
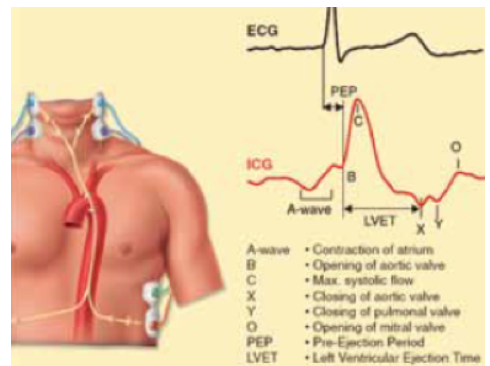
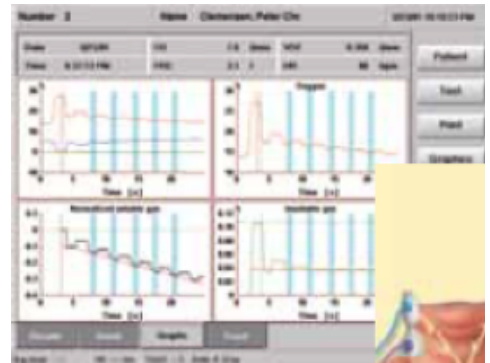
Prof. Dr. med. Lutz Frankenstein

### Mitarbeiter/-innen

- Dr. med. Rita Cebola
- Dr. med. Hanna Fröhlich
- Dr. med. Tobias Täger
- Dr. med. Mirjam Seiz

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

- Leistungsphysiologie und nicht-invasive Hämodynamik bei Herzinsuffizienz
- Einführung, phänotypische und biostatistische Charakterisierung (inkl. Biova riabilitätsmessung) neuer Biomarker der chronischen Herzinsuffizienz
- Entwicklung und Beurteilung von Risikoprädiktionsmodellen bezüglich individualisierter und differenzierter Therapie-Optionen der chronischen Herzinsuffizienz
- Untersuchung und Implementierung neuer, z. T. experimenteller Behandlungsmethoden der chronischen Herzinsuffizienz inklusive Translation „bench to bedside“
- nationale & internationale Register- & Versorgungsforschung (eigene und vernetzte Register)
- Medizinökonomie und DRG-zentrierte Forschung (z. B. Datensatz gem. §17b Abs. 8 KHG)





### Wissenschaftliche Methoden

- Innertgas-Rebreathing (INNOCOR®) zur nicht-invasiven Messung von pulmonalem Blutfluss, Cardiac Output, des Lung-Clearance-Index und gemischtvenöser Sättigung
- Impedanzkardiographie (Medis GmbH) zur nicht-invasiven Messung von z. B. Thoracic Fluid Content, Oxygen Delivery Index oder Peripheral Arterial Compliance
- Biomarker-Messung über externe Kooperationspartner
- klinische und apparative Evaluation ambulanter Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Parametrisierung über klinische Register (>5.000 Patienten)
- Internationale gemeinsame klinische Forschungsprojekte (Hull, Großbritannien; Paris, Frankreich; Carnaxide, Portugal; Brescia, Italien; Porto Alegre, Brasilien; Oslo, Norwegen)

### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Zelniker TA et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107:460-470.
2. Frohlich H et al. Comparative effectiveness of enalapril, lisinopril, and ramipril in the treatment of patients with chronic heart failure: a propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2018;4:82-92.
3. Tager T et al. Hemodynamic Determinants of the Biological Variation of NT-proBNP in Patients with Stable Systolic Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2017.
4. Frohlich H et al. Statins attenuate but do not eliminate the reverse epidemiology of total serum cholesterol in patients with non-ischemic chronic heart failure. *International journal of cardiology*. 2017;238:97-104.
5. Tager T et al. Biological variation, reference change value (RCV) and minimal important difference (MID) of inspiratory muscle strength (P<sub>I</sub>max) in patients with stable chronic heart failure. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2015;104(10):822-30.

## INTEGRATED BIOIMAGING



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/  
Kardiale-Biomarker.131404.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Kardiale-Biomarker.131404.o.html)

Prof. Dr. med. Evangelos Giannitsis

### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Matthias Müller-Hennessen  
 Dr. med. Moritz Biener  
 Dr. med. Dr. med. univ. Mershad Vafaie  
 Dr. med. Kiril Stoyanov  
 Dr. med. Kerstin Schwöbel  
 Dr. med. Vitali Koch  
 Dr. med. Maximilian Beythien  
 Safaa Abudawoud

### Studienteam

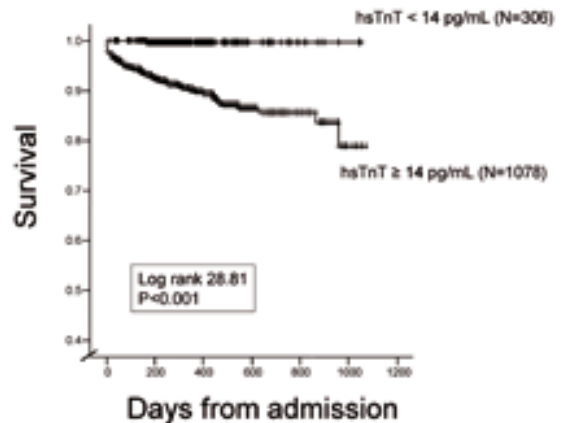
Heidi Deigentasch, Sybille Stegmeier, Melanie Hütter,  
 Elisabeth Mertz

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

- Diagnose und Risikostratifizierung akuter kardiovaskulärer Erkrankungen (akutes Koronarsyndrom, Lungenembolie, akute Herzinsuffizienz etc.)
- kardiale Biomarker in der Akutdiagnostik (kardiales Troponin T, hochsensitives Troponin T, natriuretische Peptide, MR-proADM, Copeptin, Procalcitonin, sCD14-ST (Presepsin), etc.)
- neue Bildgebende Diagnostik (MRT, CT)
- Chest Pain Unit – Versorgungsforschung
- Planung und Durchführung klinischer Register
- Planung und Durchführung klinischer Studien
- Investigator initiated trials (IIT bzw. ISS)
- Teilnahme an randomisierten Multizenterstudien
- Analytische und klinische Valisierung neuer, präkommerzieller Biomarkerassays

### Wissenschaftliche Methoden

- Klassische Biomarker (Serum, Plasma)
- Neue Biomarker (Metabolomics, miRNA)
- Impedanzaggregometrie
- ResearchWareHouse (Integrative Biodatenbank + Imaging)
- Epidemiologie, klassische Statistik (Cox-Regressionsanalysen, c-statistics, Methodenvergleich)
- Moderne Bildgebung: 1. kardiales MRT 1,5 T, 32-Kanal cardiac, SENC/Tagging, MR-Angiographie inkl. Whole-body MR-Angiographie; 2. 256-Zeilen Herz-CT
- Klinische Register (Deutsches CPU Register, ACS-Register, Troponin-Register)



## Wichtige Kooperationspartner

### Akademisch

- Prof. Möckel – Charité Berlin: BIC-8 Studie/ Substudienprogramm; IMPACT-EU – Multi-zenterstudie
- Prof. Müller/Prof. B. Lindahl: TRAPID-AMI/ TRAPID-AMI Substudie
- Prof. Keith AA Fox: ACS Risk Working Group (Prof. K. Fox) – GRACE 2.0 Score
- Prof. Senges Institut für Herzinfarktfor- schung: Deutsches CPU Register I + II
- Prof. Lars Wallentin/Prof. S. James – UCR Uppsala: PLATO Substudienprogramm
- Prof. Wollert/Prof. Thum (Hannover) – Biomakerstudien (omics)

### Industrie

- AstraZeneca – 2 ISS
- Bayer Health – 1 ISS
- Roche Diagnostics – 1 ISS
- BRAHMS GmbH (Register)
- Daiichi

## REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

(Summe 242 Publikationen, h-index des AG Leiters 30)

1. Wallentin L, Lindholm D, Siegbahn A, Wernroth L, Becker RC, Cannon CP, Cornel JH, Himmelmann A, Giannitsis E, Harrington RA, Held C, Husted S, Katus HA, Mahaffey KW, Steg PG, Storey RF, James SK; PLATO study group. Biomarkers in Relation to the Effects of Ticagrelor in Comparison With Clopidogrel in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome Patients Managed With or Without In-Hospital Revascularization: A Substudy From the Prospective Randomized Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Circulation*. 2014 Jan 21;129(3):293-303.
2. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Nov;10(11):623-34.
3. Maier LS, Darius H, Giannitsis E, Erbel R, Haude M, Hamm C, Hasenfuss G, Heusch G, Mudra H, Münzel T, Schmitt C, Schumacher B, Senges J, Voigtländer T, Schüttert JB. The German CPU Registry: comparison of troponin positive to troponin negative patients. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):1651-3.
4. Giannitsis E, Katus HA. Pros and cons of high-sensitivity assays for cardiac troponin. *Nat Rev Cardiol*. 2012 Nov;9(11):616-8. doi: 10.1038/nrcardio.2012.142. Epub 2012 Oct 2.
5. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS; the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J*. 2010 Aug 3. [Epub ahead of print

## INFLAMMATION UND HERZINSUFFIZIENZ



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Arbeitsgruppe-Inflammation-und-Herzinsuffizienz.4118.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Arbeitsgruppe-Inflammation-und-Herzinsuffizienz.4118.o.html)

Prof. Dr. med. Ziya Kaya

### Mitarbeiter/-innen

Dr. rer. nat. Biotechnologie Mariella Bockstahler (PD)

Dr. Sükriye Yildirim Dilger (PD)

Dipl.-Humanbiol. Andrea Fischer

Dr. rer. nat. Anna-Maria Müller

Renate Öttl (BTA)

Anne Maria Suhr (BTA)

Christian Salbach (med. Doktorand)

Vera Stroikova (med. Doktorandin)

Christin Meckes (med. Doktorandin)

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Unser Labor befasst sich mit der Rolle der Inflammation und (Auto-)immunität bei der Entstehung und Progression verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen.

In dem von uns etablierten Mausmodells der Tnl-induzierten experimentellen Autoimmunmyokarditis und inflammatorische Kardiomyopathie untersuchen wir verschiedene Faktoren, die einen Einfluss in der Pathogenese dieser Erkrankungen haben können, mit dem Ziel neue Therapieansätze und Biomarker für diese Erkrankungen zu identifizieren und zu etablieren.

### Wissenschaftliche Methoden

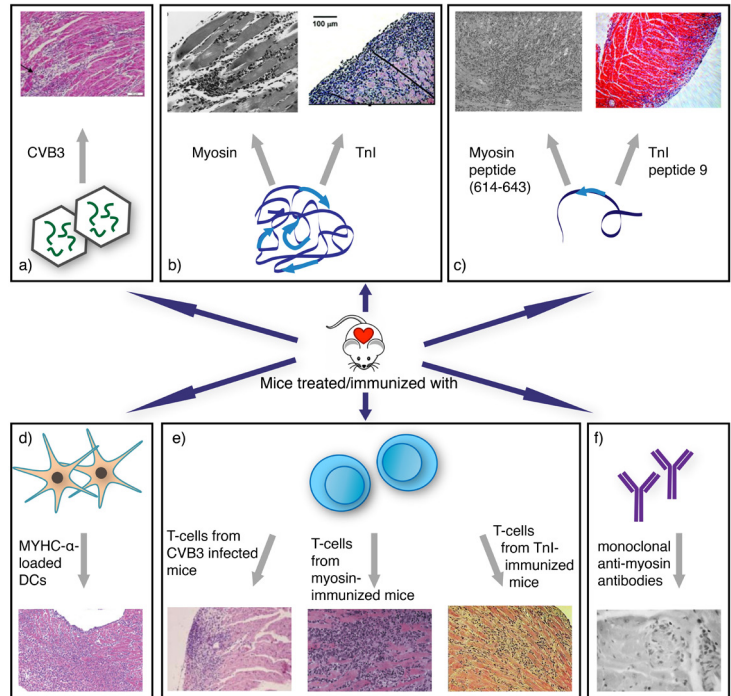
Molekularbiologische und proteinbiochemische Methoden (z. B. Western-/Southern-Blot, PCR, RT-PCR, Klonierung, ELISA, FACS-Analysen, Zellkultur), tierexperimentelle Versuche (z. B. Induktion einer experimentellen Autoimmunmyokarditis, knockout Tierlinien, Echokardiographie bei Mäusen, mRNA-Transfektion, Gentransfer), histologische Untersuchungen (z. B. histologische und immunhistologische Färbungen), u. a..

### Wissenschaftliche Projekte mit Drittmittelförderung

(Auswahl)

- Anti-Troponin Antibodies and Cardiovascular Risk
- Identifizierung neuer kardiovaskulären Target Proteinen für Autoantikörper bei Patienten mit dilatativer und ischämischer Kardiomyopathie und ihre prognostische Bedeutung
- Die Bedeutung von HMGB1 in der Pathogenese der Herzmuskelentzündung und der dilatativen Kardiomyopathie
- Interleukin-10 mRNA-Transfektion von Monozyten/Makrophagen zur antiinflammatorischen Therapie
- Die Rolle des Ubiquitin-Proteosomen-Systems in der inflammatorischen Kardiomyopathie
- Identifizierung von spezifischen microRNAs, die in der Induktion, Pathogenese und Ausheilung der autoimmunen Herzmuskelentzündung eine wichtige Rolle spielen
- Bedeutung differentiell exprimierter microRNAs und ihrer Zielproteine in der Entstehung der Autoimmunmyokarditis im Mausmodell und in Patienten
- Die Rolle regulatorischer B-Zellen in der Pathogenese und Progression der Autoimmun-Myokarditis

Müller AM, Fischer A, Katus HA and Kaya Z. Mouse Models of Autoimmune Diseases - Autoimmune Myocarditis. *Curr Pharm Des.* (2015);21(18):2498-512



## REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Bangert A, Andrassy M, Müller AM, Bockstahler M, Fischer A, Volz CH, Leib C, Göser S, Korkmaz-Icöz S, Zittrich S, Jungmann A, Lasitschka F, Pfitzer G, Müller OJ, Katus HA, Kaya Z. Critical role of RAGE and HMGB1 in inflammatory heart disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(2):E155-64.
2. Korkmaz S, Zitron E, Bangert A, Seyler C, Li S, Hegedüs P, Scherer D, Li J, Fink T, Schweizer PA, Giannitsis E, Karck M, Szabó G, Katus HA, Kaya Z. Provocation of an autoimmune response to cardiac voltage-gated sodium channel NaV1.5 induces cardiac conduction defects in rats. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(4): 340-9.
3. Zimmermann O, Homann JM, Bangert A, Müller AM, Hristov G, Goeser S, Wiehe JM, Zittrich S, Rottbauer W, Torzewski J, Pfitzer G, Katus HA, Kaya Z. Successful use of mRNA-nucleofection for overexpression of interleukin-10 in murine monocytes/macrophages for anti-inflammatory therapy in a murine model of autoimmune myocarditis. *J Am Heart Assoc* 2012;1(6): e003293.
4. Leib C, Göser S, Lüthje D, Öttl R, Tretter T, Lasitschka F, Zittrich S, Pfitzer G, Katus HA, Kaya Z. The Role of the Cholinergic Anti-inflammatory Pathway in Murine Autoimmune Myocarditis. *Circulation Research* 2011;109(2): 130-30.
5. Kaya Z, Goeser S, Buss SJ, Leuschner F, Öttl R, Li J, Völkers M, Zittrich S, Pfitzer G, Rose NR, Katus HA. Identification of Cardiac Troponin I Sequence Motifs Leading to Heart Failure by Inducing Myocardial Inflammation and Fibrosis. *Circulation* 2008;118(20): 2063-72.

## EXTRAZELLULÄRE MATRIX UND INTEGRINE IN KARDIOVASKULÄREN ERKRANKUNGEN



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Extrazellulaere-Matrix-und-Integrine-inkardiovaskulaeren-Erkrankungen.136592.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Extrazellulaere-Matrix-und-Integrine-inkardiovaskulaeren-Erkrankungen.136592.o.html)

PD Dr. med. Mathias Konstandin

### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Nicolai Bogert

Jennifer Furkel

Dr. rer. nat. Joanna Szumska

Nadine Wambsgans (MTA)

Integrine sind heterodimere Oberflächenrezeptoren, die sich aus einer von 18 möglichen  $\alpha$ -Ketten und einer von 8 bekannten  $\beta$ -Ketten zusammensetzen. Bisher sind 24 Kombinationen von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Kettenpaaren beschrieben, die die jeweilige Liganden-Spezifität definieren. Nach Bindung der Integrine an die entsprechenden extrazellulären Strukturen kommt es zur Aktivierung von Signalkaskaden in der Zelle (outside-in signaling), welche entscheidend für zentrale biologische Prozesse wie Wachstum, Proliferation, Differenzierung oder Apoptose sind. So konnten wir in unseren bisherigen Arbeiten zeigen, dass Fibronectin, ein extrazelluläres Matrix Protein, über  $\beta_1$ -Integrine kritische Wege für die Reparatur nach Myokardinfarkt aktiviert (1). In einem weiteren Projekt haben wir die Bedeutung von Fibronectin für die pathologische Hypertrophie des Kardiomyozyten durch Druckbelastung des Ventrikels herausarbeiten können und die zugrundeliegenden Signalwege erarbeitet (3). Im Rahmen dieses Themenbereichs befassen wir uns aktuell mit der systematischen Analyse von Integrin-abhängigen Signalen für die Entwicklung der Hypertrophie des Kardiomyozyten.

Obwohl Integrine auf der Zelloberfläche hoch exprimiert sind, vermitteln sie die Bindung an den entsprechenden Liganden erst nach Aktivierung. Dieser aus der Zelle heraus

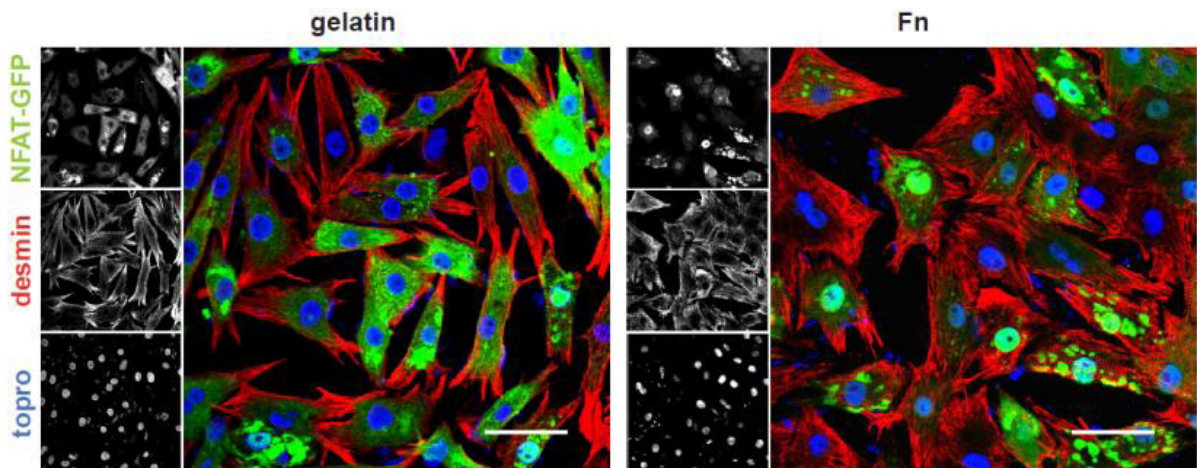
regulierte Prozess (inside-out signaling) spielt insbesondere im Rahmen der Rekrutierung und Migration von Entzündungszellen in das Zielorgan eine wichtige Rolle. So stellt die Aktivierung von  $\beta_2$ -Integrinen auf T-Lymphozyten einen kritischen Schritt in der Anreicherung dieser Zellen im atherosklerotischen Plaque dar. Mit Hilfe einer von uns neuentwickelten durchflusszytometrischen Methode ist es nun möglich, aus geringsten Mengen Vollblut sämtliche darin enthaltenden T-Zellsubpopulationen auf ihre funktionelle  $\beta_2$ -Integrin Aktivierung hin zu untersuchen. So konnten wir zeigen, dass die  $\beta_2$ -Integrin Aktivierung von T-Zelluntergruppen in Patienten mit Akutem Koronar Syndrom (ACS) unabhängig von etablierten Biomarkern (TnT, hsCRP) kardiovaskulären Ereignissen vorausgeht. Ziel dieses Projektes ist es nun, differentiell regulierte Signalkaskaden in verschiedenen T-Zellsubpopulationen weiter zu charakterisieren und deren in vivo Bedeutung für die Entwicklung der Atherosklerose im Mausmodell zu überprüfen.

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Es kommt ein breites Spektrum an Methoden zum Einsatz: z. B. Durchflusszytometrie zur Phänotypisierung von Zellpopulationen, aber auch funktionellen Analysen wie Integrinaktivierung, Apoptose, Zellzyklus oder Proliferation. Weitere Methoden sind Messung der Genexpression mittels RealTime-PCR, Proteinanalysen durch Immunoblot, Immunhistochemie und ELISA. In Zellkulturexperimenten werden wir siRNA sowie Applikation von Adeno- und Lentiviren verwenden. Die Relevanz unserer in vitro Befunde werden in Mausmodellen (transaortales Banding, Ausdauertraining, Atherosklerose-Modell), einschließlich Entwicklung von Knockout-Tieren überprüft. Die Bestimmung der kardialen Funktion erfolgt mittels Echokardiographie in der Maus.

REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Konstandin MH, Toko H, Gastelum GM, Quijada PJ, De La Torre A, Quintana M, Collins B, Din S, Avitabile D, Volkers MJ, Gude NA, Fassler R, Sussman MA. Fibronectin is Essential for Reparative Cardiac Progenitor Cell Response Following Myocardial Infarction. *Circ Res* 2013;113:115-125.
2. Volkers M, Konstandin MH, Doroudgar S, Toko H, Quijada P, Din S, Joyo A, Ornelas L, Samse K, Thuerauf DJ, Gude N, Glembofski CC, Sussman MA. mTORC2 Protects the Heart from Ischemic Damage. *Circulation* 2013;128:2132-2144.
3. Konstandin MH, Volkers M, Collins B, Quijada P, Quintana M, De La Torre A, Ormachea L, Din S, Gude N, Toko H, Sussman MA. Fibronectin contributes to pathological cardiac hypertrophy but not physiological growth. *Basic Res Cardiol* 2013;108:375.
4. Toko H, Konstandin MH, Doroudgar S, Ormachea L, Joyo E, Joyo AY, Din S, Gude NA, Collins B, Volkers M, Thuerauf DJ, Glembofski CC, Chen CH, Lu KP, Muller OJ, Uchida T, Sussman MA. Regulation of cardiac hypertrophic signaling by prolyl isomerase pin1. *Circ Res* 2013;112:1244-1252.
5. Din S, Mason M, Volkers M, Johnson B, Cottage CT, Wang Z, Joyo AY, Quijada P, Erhardt P, Magnuson NS, Konstandin MH, Sussman MA. Pim-1 preserves mitochondrial morphology by inhibiting dynamin-related protein 1 translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:5969-5974.





## KARDIO-ONKOLOGIE



<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Kardio-Onkologie.9120.o.html?&MP=9120-140428>

Dr. med. Lorenz Lehmann

### Mitarbeiter/-innen

Daniel Finke  
Dr. med. Markus Heckmann  
Ajith Kantharajah  
Ines Ludwig  
Monika Arnold

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe sind Untersuchungen zu gemeinsamen Risikofaktoren onkologischer und kardiologischer Erkrankungen sowie Konsequenzen einer onkologischen Diagnose/Therapie für den Herzmuskel. Hieraus ergeben sich Fragestellungen die im Rahmen unserer Spezialambulanz für Kardio-Onkologie bearbeitet werden. Aus unseren klinischen Untersuchungen und den bisherigen Arbeiten zu Histon-Modifikationen und Histon modifizierenden Enzymen (Histon Deazetylasen, HDACs) ergeben sich mechanistische Fragestellungen, mit einem Schwerpunkt auf dem kardialen Epigenom. Insbesondere untersuchen wir die Rolle von kardialen Enhancern im Kontext metabolischer Veränderungen (als gemeinsamer Risikofaktor) und genomische Konsequenzen von Tumortherapien (z. B. Anthracyclinen oder HDAC-inhibitoren).

### Wissenschaftliche Methoden

Wir führen ChIP-seq Analysen aus Primärzellen durch und verwenden für mechanistische und funktionelle Charakterisierung ein breites Spektrum molekularbiologischer Methoden zur Beantwortung unserer Fragestellungen.

Unter anderem: Klonierung und Mutagenese, Real-time-PCR, Western Blot, Generierung von Adenoviren, Isolation von Herzmuskelzellen und Calcium-Messungen. In vivo charakterisieren wir genetisch veränderte Tiere mittels Echokardiographie unter Einbeziehung verschiedener kardialer Stressmodelle (Laufen, Schwimmen, Transaortale Konstriktion (TAC)).

### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Schmitt T, Mayer-Steinacker R, Mayer F, Grunwald V, Schutte J, Hartmann JT, Kasper B, Husing J, Hajda J, Ottawa G, Mechttersheimer G, Mikus G, Burhenne J, Lehmann L, Heilig CE, Ho AD and Egerer G. Vorinostat in refractory soft tissue sarcomas - Results of a multi-centre phase II trial of the German Soft Tissue Sarcoma and Bone Tumour Working Group (AIO). *Eur J Cancer*. 2016;64:74-82.
2. Lehmann LH, Worst BC, Stanmore DA and Backs J. Histone deacetylase signaling in cardioprotection. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71:1673-90.
3. Lehmann LH, Rostosky JS, Buss SJ, Kreusser MM, Krebs J, Mier W, Enseleit F, Spiger K, Hardt SE, Wieland T, Haass M, Luscher TF, Schneider MD, Parlato R, Grone HJ, Haberkorn U, Yanagisawa M, Katus HA and Backs J. Essential role of sympathetic endothelin A receptors for adverse cardiac remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:13499-504.
4. Hohl M, Wagner M, Reil JC, Muller SA, Tauchnitz M, Zimmer AM, Lehmann LH, Thiel G, Bohm M, Backs J and Maack C. HDAC4 controls histone methylation in response to elevated cardiac load. *J Clin Invest*. 2013;123:1359-70.
5. Backs J, Worst BC, Lehmann LH, Patrick DM, Jebessa Z, Kreusser MM, Sun Q, Chen L, Heft C, Katus HA and Olson EN. Selective repression of MEF2 activity by PKA-dependent proteolysis of HDAC4. *J Cell Biol*. 2011;195:403-15.



**KREBSERKRANKUNG**

**KREBSTHERAPIE**

Thrombembolien

Arrhythmien

Pulmonalarterielle  
Hypertonie

Kardiomyopathie

**KARDIALER  
PHÄNOTYP**

Arterielle Hyertonie

Perikarditis/Erguss

Vaskulopathie

Endokardiale Erkrankung

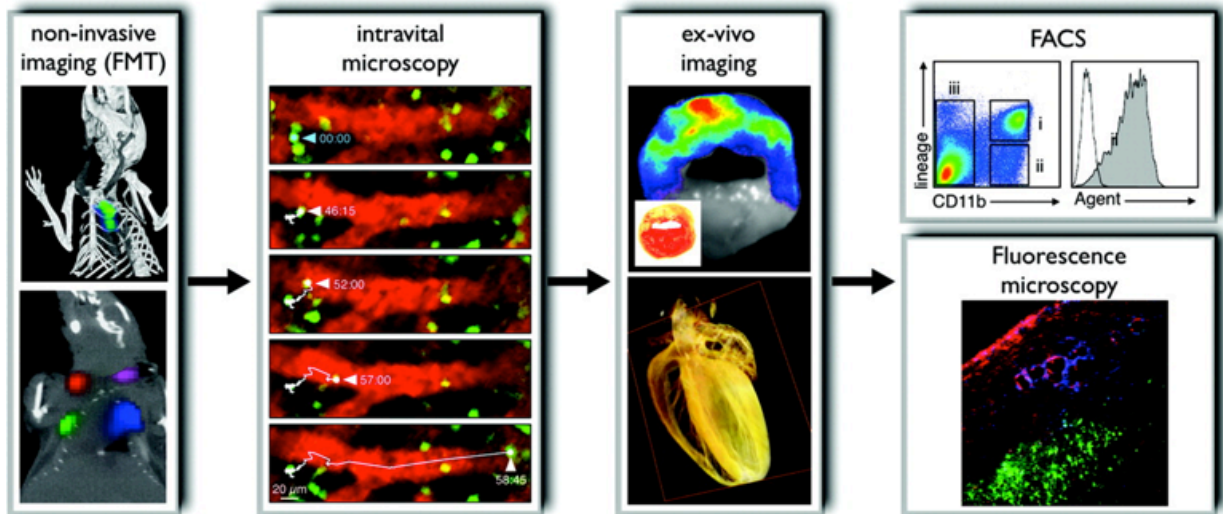
**GENETIK**

**EPIGENETIK**

**RISIKOFAKTOREN**

## HEISENBERG-PROFESSUR FÜR IMMUNKARDIOLOGIE

Heisenberg Professorship for Immunocardiology



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Innate-immunity-in-cardiovascular-disease.137743.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Innate-immunity-in-cardiovascular-disease.137743.o.html)

Prof. Dr. med. Florian Leuschner

### Mitarbeiter/-innen

Susann Werkmeister

Sören Meyer

Xue Li

Florian Sicklinger

Tim Kuhn

Dr. med. Matthias Dufner

Dr. med. Firas Youssef

Dr. med. Inga Hemmerling

Dr. med. Zoltan Gal

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Entzündungsvorgänge spielen eine zentrale Rolle bei der Progression von kardiovaskulären Erkrankungen. Monozyten (Ly6C<sup>+/+</sup> in der Maus und CD14<sup>+</sup> CD16<sup>±</sup> beim Menschen) und Makrophagen sind als zelluläre Komponenten des angeborenen Immunsystems essentiell an Entzündungsprozessen beteiligt. In einer Patientenstudie nach akutem Myokardinfarkt zeigte sich eine direkte Korrelation zwischen erhöhter Monozytenzahl und linksventrikulärer (LV) Dysfunktion im Verlauf. Mäuse mit Monozytose weisen ebenfalls eine verschlechterte Infarktheilung auf und bei muriner Atherosklerose führt die vermehrte Invasion von inflammatorischen Monozyten zu einer Plaque-Vergrößerung. In unserer Arbeitsgruppe untersuchen wir die Aktivierung, Quelle, Kinetik und Funktion dieser Zellen. Ziel ist es, neue Therapieansätze zu entwickeln, die spezifische Aspekte der

inflammatorischen Reaktion selektiv beeinflusst und so die Heilung bei kardiovaskulären Erkrankungen verbessert.

### Wissenschaftliche Methoden

Unsere Fragestellungen untersuchen wir entfernen an etablierten Modellen in der Maus (wie z. B. permanenter Koronarligatur oder Experimenteller Autoimmunmyokarditis), im Zebrafisch (experimenteller Myokardinfarkt) und in humanen Proben. Methodisch wenden wir eine große Bandbreite an molekularbiologischen und immunologischen Techniken an, mit einem besonderen Augenmerk auf durchfluss zytometrischen Analysen (FACS).

### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Meyer IS, Jungmann A, Dieterich C, Zhang M, Lasitschka F, Werkmeister S, Haas J, Müller OJ, Boutros M, Nahrendorf M, Katus HA, Hardt SE, Leuschner F. The cardiac microenvironment uses non-canonical WNT signaling to activate monocytes after myocardial infarction. *EMBO Molecular Medicine* 2017. doi: 10.15252/emmm.201707565.
2. Leuschner F, Courties G, Dutta P, Mortensen LJ, Gorbатов R, Sena B, Novobrantseva TI, Borodovsky A, Fitzgerald K, Koteliansky V, Iwamoto Y, Bohlander M, Meyer S, Lasitschka F, Meder B, Katus HA, Lin C, Libby P, Swirski FK, Anderson DG, Weissleder R, Nahrendorf M. Silencing of CCR2 in myocarditis. *European Heart Journal* 2015; 36(23):1478-88.
3. Dutta P, Courties G, Wei Y, Leuschner F, Gorbатов R, Robbins CS, Iwamoto Y, Thompson B, Carlson AL, Heidt T, Majmudar MD, Lasitschka F, Etzrodt M, Waterman P, Waring MT, Chicoine AT, van der Laan AM, Niessen HW, Piek JJ, Rubin BB, Butany J, Stone JR, Katus HA, Murphy SA, Morrow DA, Sabatine MS, Vinegoni C, Moskowitz MA, Pittet MJ, Libby P, Lin CP, Swirski FK, Weissleder R, Nahrendorf M. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature* 2012;487:325-9.
4. Leuschner F, Rauch PJ, Ueno T, Gorbатов R, Marinelli B, Lee WW, Dutta P, Wei Y, Robbins C, Iwamoto Y, Sena B, Chudnovskiy A, Panizzi P, Keliher E, Higgins JM, Libby P, Moskowitz MA, Pittet MJ, Swirski FK, Weissleder R, Nahrendorf M. Rapid monocyte kinetics in acute myocardial infarction are sustained by extramedullary monocytopoiesis. *The Journal of Experimental Medicine* 2012;209:123-37.
5. Leuschner F, Dutta P, Gorbатов R, Novobrantseva TI, Donahoe JS, Courties G, Lee KM, Kim JI, Markmann JF, Marinelli B, Panizzi P, Lee WW, Iwamoto Y, Milstein S, Epstein-Barash H, Cantley W, Wong J, Cortez-Retamozo V, Newton A, Love K, Libby P, Pittet MJ, Swirski FK, Koteliansky V, Langer R, Weissleder R, Anderson DG, Nahrendorf M. Therapeutic siRNA silencing in inflammatory monocytes in mice. *Nature biotechnology* 2011;29:1005-10.

## LABOR FÜR FUNKTIONELLE MOLEKULARGENETIK UND TRANSLATIONALE BIOTECHNOLOGIE



[www.mederlab.com](http://www.mederlab.com)

Prof. Dr. med. Benjamin Meder

### Mitarbeiter/-innen

Dr. rer. nat. Jan Haas

Dr. rer. nat. Karen Frese

Dr. med. Farbod Sedaghat-Hamedani

Dr. med. Elham Kayvanpour

Dr. med. Ali Amr

Dr. med. Ioana Sorici-Barb

Wenig-Tein Gi

Kateryna Filonenko

M.S. Marion Müller

M.S. Sarah Benkstein

M.S. Diana Bordalo

Omid Shirvani-Samani

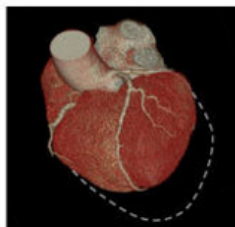
Oguz Firat Tugrul

Maximilian Lackner

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind in den westlichen Industrieländern die häufigste Ursache für Krankheit und Tod. Genetische Faktoren spielen bei der Entstehung dieser Erkrankungen (z. B. im Falle von Kardiomyopathien) eine wesentliche Rolle. Ziel unserer Arbeit ist es, die Abläufe, die zu diesen Krankheiten führen, besser zu verstehen und neue diagnostische Verfahren zu entwickeln. Hierbei wenden wir ein breites Methodenspektrum an, was die Analyse der basalen Mechanismen kardialer Kontraktilität im Zebrafischherz bis zur Entschlüsselung ganzer Genome und Epigenome mit neuesten Sequenziertechnologien einschließt. Unsere Projekte sind hier-

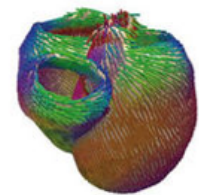
bei Teil des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Deutschen Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK) und des EU Forschungsnetzwerks BestAgeing und DETECTIN-HF.



Gesundes Herz



Dilatative Kardiomyopathie



Computer Simulation

### Funktionell-Genomische Analysen im Zebrafisch

Wir verwenden den Zebrafisch als Modellsystem, um genetische und molekulare Mechanismen der Herz- und Skelettmuskelfunktion zu analysieren. Durch seine Transparenz kann der Herzschlag direkt durch das Lichtmikroskop beobachtet und der Einfluss genetischer Varianten beurteilt werden. Durch Technologien wie CRISPR/Cas9 können im Labor Gene gezielt verändert werden und so Rückschlüsse auf deren Bedeutung im Menschen gewonnen werden.

### Next-Generation Genetic Testing

In Rahmen nationaler und internationaler Forschungsprojekte entwickeln wir Methoden zur selektiven Anreicherung und Diagnostik von Krankheitsgenen. Diese Technologie, die auf „Next-Generation Sequencing“ basiert, erlaubt es, die DNA von Patienten schnell und detailliert zu lesen und Fehler, sogenannte Mutationen, zu erkennen. Im Rahmen unserer Forschung betreiben wir die Heidelberger Cardiac Sequencing Unit.

### Nucleinsäure-basierte Biomarker Entwicklung

Epigenetische Faktoren wie DNA Methylierung und MicroRNAs sind wesentlich an der Regulation in eukaryotischen Zellen beteiligt. Mit modernen Hochdurchsatztechnologien ist es dem Laborteam wiederholt gelungen, erstmalig die Bedeutung solcher Faktoren in humanen Herzerkrankungen zu belegen, wodurch eine vollkommen neue Art der Biomarkerentwicklung entstanden ist. Unser Ziel ist, die Entwicklung neuer Krankheitsmarker voranzutreiben und die Diagnostik in der Kardiologie zu verbessern.

### Entwicklung von personalisierten diagnostischen und therapeutischen Verfahren

Durch enge Zusammenarbeit mit namenhaften Industriepartnern arbeiten wir an Entwicklung von patienten-spezifischen Diagnosesystemen. Der prognostische Wert z. B. von simulierten Herzmodellen wird gezielt gegen bestehende Standards (z. B. NT-proBNP) verglichen. Durch die Transition solcher Modelle in die Klinik kann in Zukunft eine effizientere Risikostratifizierung und eventuell individualisierte Therapie der Patienten erfolgen



### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Haas J, Mester S, Lai A, Frese KS, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Rausch T, Nietsch R, Boeckel JN, Carstensen A, Völkers M, Dietrich C, Pils D, Amr A, Holzer DB, Martins Bordalo D, Oehler D, Weis T, Mereles D, Buss S, Riechert E, Wirsz E, Wuerstle M, Korbelt JO, Keller A, Katus HA, Posch AE, Meder B. Genomic structural variations lead to dysregulation of important coding and non-coding RNA species in dilated cardiomyopathy. *EMBO Mol Med.* 2017 Nov 14. pii: e201707838.
2. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, Geier C, Kayvanpour E, Liss M, Lai A, Frese K, Pribe-Wolferts R, Amr A, Li DT, Samani OS, Carstensen A, Bordalo DM, Müller M, Fischer C, Shao J, Wang J, Nie M, Yuan L, Haßfeld S, Schwartz C, Zhou M, Zhou Z, Shu Y, Wang M, Huang K, Zeng Q, Cheng L, Fehlmann T, Ehlermann P, Keller A, Dieterich C, Streckfuß-Bömeke K, Liao Y, Gotthardt M, Katus HA, Meder B. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2017 Oct 6. doi: 10.1093/eurheartj/ehx545.
3. Meder B, Haas J, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Frese K, Lai A, Nietsch R, Scheiner C, Mester S, Martins Bordalo D, Amr A, Dietrich C, Pils D, Siede D, Hund H, Bauer AS, Holzer DB, Ruhparwar A, Mueller-Hennessen M, Weichenhan D, Plass C, Weis TM, Backs J, Wuerstle ML, Keller A, Katus HA, Posch AE. Epigenome-Wide Association Study Identifies Cardiac Gene Patterning and A Novel Class of Biomarkers for Heart Failure. *Circulation.* 2017 Aug 24. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027355.
4. Amr A, Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Passerini T, Mihalef V, Lai A, Neumann D, Georgescu B, Buss S, Mereles D, Zitron E, Posch AE, Würstle M, Mansi T, Katus HA, Meder B. Personalized Computer Simulation of Diastolic Function in Heart Failure. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016 Aug;14(4):244-52. doi: 10.1016/j.gpb.2016.04.006.
5. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Müller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Köhler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjær H, Jørgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, Deprez RH, Christiaans I, van Rijsingen IA, Wilde AA, Waldenstrom A, Bolognesi M, Bellazzi R, Mörner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2014 Aug 27. pii: ehu301. [Epub ahead of print]

## ECHOKARDIOGRAPHIE



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/  
Echokardiographie](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Echokardiographie)

Dr. med. Derliz Mereles

### Mitarbeiter/-innen

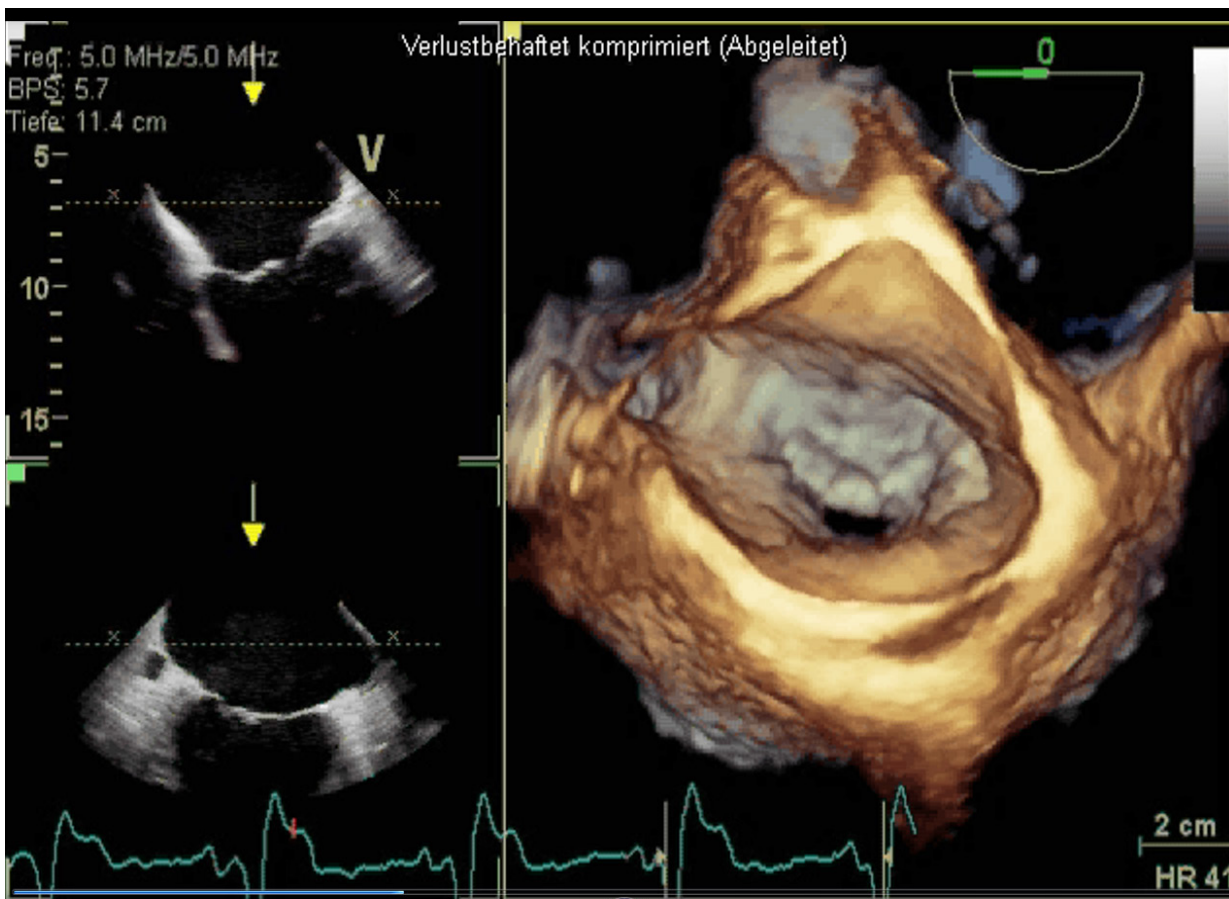
Dr. med. Matthias Aurich  
Dr. med. Sebastian Greiner  
Dr. med. Susanne Korff  
Dr. med. Gabriele Domschke

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

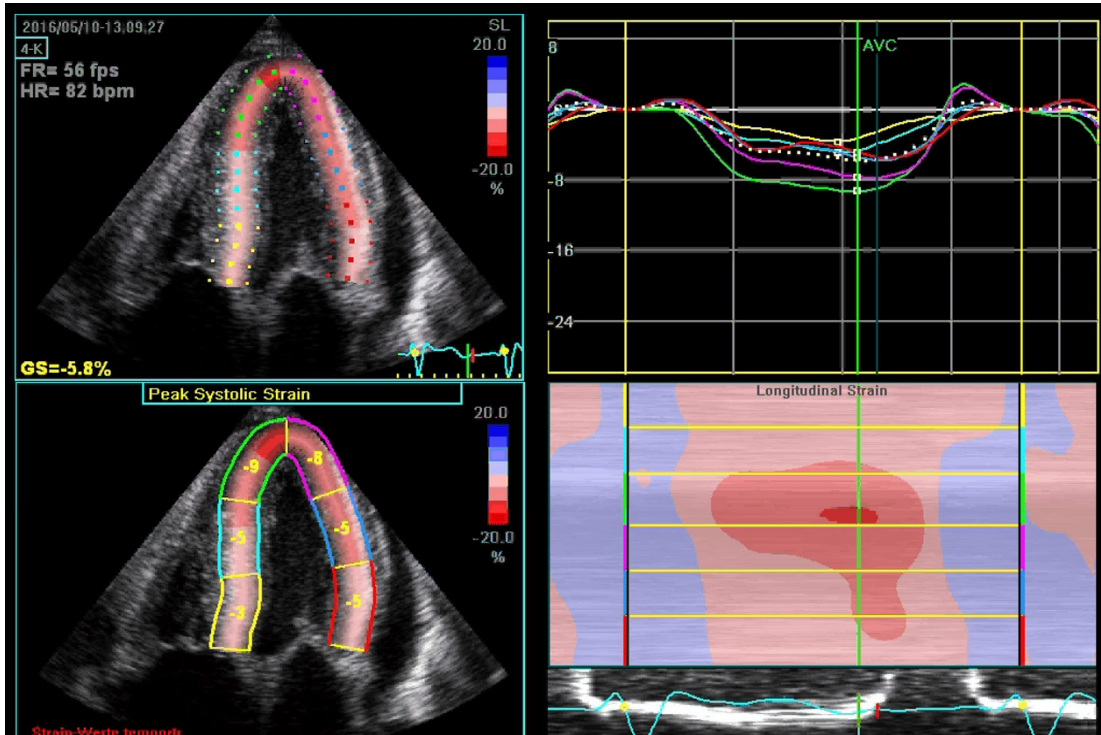
Schwerpunkte der Forschung der Arbeitsgruppe Echokardiographie sind u.a. die Beurteilung der diastolischen und der longitudinalen linksventrikulären Funktion sowie der rechtsventrikulären Funktion und des systolischen PA-Drucks.

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Neue echokardiographische Methoden, vor allem die Strain-Messung (2D und 3D Strain) mittels Speckle-Tracking sowie die 3D- und 4D-Echokardiographie werden bei den Projekten angewendet.







### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Korff S, Enders-Gier P, Uhlmann L, Aurich M, Greiner S, Hirschberg K, Katus HA, Mereles D. Systolic pulmonary artery pressure assessed during routine exercise Doppler echocardiography: insights of a real-world setting in patients with elevated pulmonary pressures. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Aug;34(8):1215-1225.
2. Aurich M, Fuchs P, Müller-Hennessen M, Uhlmann L, Niemers M, Greiner S, Täger T, Hirschberg K, Ehlermann P, Meder B, Frankenstein L, Giannitsis E, Katus HA, Mereles D. Unidimensional Longitudinal Strain: A Simple Approach for the Assessment of Longitudinal Myocardial Deformation by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018 Jun;31(6):733-742.
3. Greiner S, Jud A, Aurich M, Geisenberger C, Uhlmann L, Hilbel T, Kieser M, Katus HA, Mereles D. Prognostic relevance of elevated pulmonary arterial pressure assessed non-invasively: Analysis in a large patient cohort with invasive measurements in near temporal proximity. *PLoS One*. 2018 Jan 19;13(1):e0191206.
4. Aurich M, Keller M, Greiner S, Steen H, Aus dem Siepen F, Riffel J, Katus HA, Buss SJ, Mereles D. Left ventricular mechanics assessed by two-dimensional echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging: comparison of high-resolution speckle tracking and feature tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1370-1378.
5. Greiner S, Jud A, Aurich M, Hess A, Hilbel T, Hardt S, Katus HA, Mereles D. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014 Aug 21;3(4). pii: e001103.

## SEKTION FÜR MOLEKULARE UND TRANSLATIONALE KARDIOLOGIE



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Section-of-Molecular-and-Translational-Cardiology.8031.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Section-of-Molecular-and-Translational-Cardiology.8031.o.html)

**Prof. Dr. med. Patrick Most** (Sektionsleiter)  
**PD Dr. med. Sven T. Pleger**

### Mitarbeiter/-innen

PD. Dr. med Cornelius Busch (Oberarzt)  
 Dr. med. David Rohde (Assistenzarzt)  
 Dr. rer. nat. Martin Busch (wiss. Mit./ wiss. Laborleiter)  
 Christophe Weber (Assistenzarzt)  
 Julian Heißenberg (Assistenzarzt)  
 Dr. rer. nat. Zegeye Hailu Jebessa (wiss. Mit.)  
 Dr. rer. nat. Mandy Kossack (wiss. Mit.)  
 Dr. rer. nat. Karl Varadi (wiss. Mit.)  
 Dr. phil. Nat. Andreas Jungmann (wiss. Mit.)

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Das Ziel unserer wissenschaftlichen Arbeit ist die Entwicklung und klinische Translation molekularer Therapien gegen kardiale und vaskuläre Erkrankungen. Hierfür steht beispielhaft eine von uns erfolgreich entwickelte DNA-basierte Therapie gegen chronische Herzmuskelschwäche. Diese nutzt ein neuartiges und von uns beschriebenes, weitreichendes biologisches Regulationsprinzip der Herzkraft durch das Protein S100A1. Gegenwärtig steht sie als AAV-basierte Strategie mit biotechnologischen Partnern als „Advanced Therapy Medicinal Product“ im klinischen Entwicklungsprozess. Möglich wurde dies durch die Ausgründung des Biotech Start-up's InoCard GmbH aus unserer Sektion. Unsere patentierte Technologie stellt die Basis für eine erfolgreich Entwicklungspartnerschaft mit der niederländischen uniQure NV - einem Marktführer für humane Gentherapien - und dem US-amerikanischen Biopharmaziekonzern Bristol-Myers Squibb (BMS) dar.

Die InoCard GmbH arbeitet nach ihrer Umwandlung in die deutsche Niederlassung der uniQure NV am Univer-

sitätsklinikum als uniQure GmbH nun Hand in Hand mit ihren biotechnologischen Partnern. Als Kernelement unserer akademischen Forschung ermöglicht eine validierte translationale Forschungs- und Entwicklungsplattform, die zielgerichtete Nutzung molekularen Krankheitswissens aus unserer ärztlichen Arbeit am Patienten. Hierbei ermöglicht uns die gezielte Kombination systembiologischer Technologien mit molekularbiologischer Methodik sowie in vitro und in vivo Krankheitsmodellen die Erforschung neuer Krankheitsmechanismen als Voraussetzung für „bottum-up“ und/oder „top-down“ translationale Prozesse.

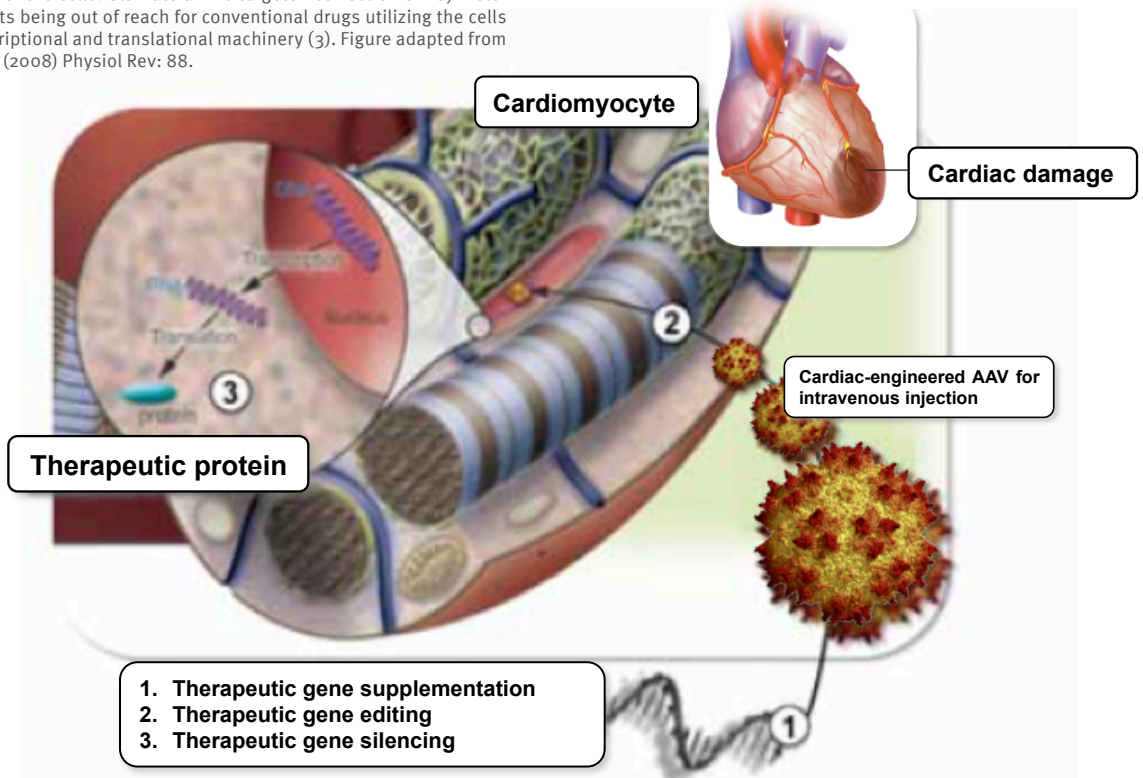
Zu weiteren wichtigen Krankheitsfeldern, die im Fokus unserer Arbeit stehen, zählen das Versagen des rechten Herzens bei Lungenhochdruck sowie vaskuläre Pathologien auf dem Boden endothelialer Dysfunktion wie z. B. die arterielle Hypertonie, Atherosklerose und defiziente Angiogenesevorgänge. Hierfür werden derzeit eigens entwickelte stabilisierte mRNA, antago-miR und patentierte Peptid-basierte Formulierungen in verschiedenen Krankheitsmodellen getestet. Für unser Team suchen wir begeisterungsfähige und leistungsorientierte junge Ärztinnen und Ärzte, die eine akademische Laufbahn als Physician-Scientist anstreben.

Unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter sind mehrfach durch nationale und internationale Preise, Stipendien und hochrangige Publikationen ausgezeichnet und leiten u.a. mittlerweile erfolgreich eigene Arbeitsgruppen (z. B. DFG Emmy Noether Programm) in unserer Abteilung.



**Heart failure (HF) gene therapy concept:**

HF gene therapy utilizes viral vectors such as adeno-associated vectors (AAV) (1) to deliver therapeutic DNA and RNA to nuclei of dysfunctional cardiomyocytes (2) to directly intervene within the genetic and molecular foundation of the cells. Ultimate aim is targeted correction of key molecular defects being out of reach for conventional drugs utilizing the cells own transcriptional and translational machinery (3). Figure adapted from Davis et al. (2008) Physiol Rev: 88.



**REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:**

1. Korff S, Enders-Gier P, Uhlmann L, Aurich M, 1. Lehmann LH. et al. A proteolytic fragment of histone deacetylase 4 protects the heart from failure by regulating the hexosamine biosynthetic pathway. *Nat Med.* 2018
2. Eden M. et al. Myoscape controls cardiac calcium cycling and contractility via regulation of L-type calcium channel surface expression. *Nat Communications* 2016
3. Ritterhoff J. et al. S100A1 DNA-based inotropic therapy protects against proarrhythmogenic ryanodine receptor 2 dysfunction. *Molecular Therapy* 2015
4. Rohde D. et al. S100A1 is released from ischemic cardiomyocytes and signals myocardial damage via toll-like receptor 4. *EMBO Molecular Medicine* 2014
5. \*Lerchenmüller C. et al. S100A1 deficiency impairs postischemic angiogenesis via compromised endothelial cell function and nitric oxide synthase regulation. *Circulation Research* 2013.

## ATHEROSKLEROSE & RESTENOSE



<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Atherosklerose-Restenose.107775.o.html?&L=o>

PD Dr. med. Michael R. Preusch

### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Jonas Rusnak  
Annette Buttler (BTA)  
Victoria Delcheva (Doktorandin)

### Externe Kooperationspartner

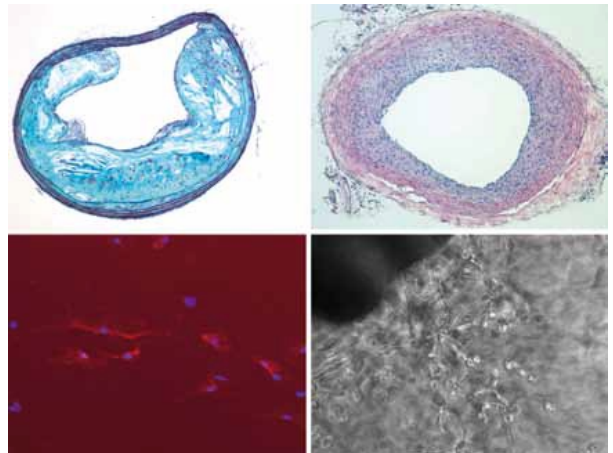
Prof. Dr. Michael E. Rosenfeld  
University of Washington, Seattle, USA  
PD Dr. med. Hans-Jörg Hippe  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

1. Mechanismen der Atherosklerose unter besonderer Berücksichtigung von Monozyten/Macrophagen: Ein Schwerpunkt liegt hier auf komplexen, bereits deutlich fortgeschrittenen Läsionen und deren Stabilität, bzw. medikamentösen Interventionen.
2. Restenose und Neointima: Unter diesem Schwerpunkt werden Mechanismen der Entwicklung der Neointima, bzw. deren Inhibierung untersucht.
3. Oncostatin M (OSM): In diesem Projekt untersuchen wir den Effekt des Zytokins Oncostatin M in Atherosklerose und Restenose, insbesondere Zellproliferation.

### Wissenschaftliche Methoden

Molekularbiologische Techniken/Zellkultur (RT-PCR, Western Blotting, Proliferations-Assays, FACS; Macrophagen-Kultur, Kultur glatter Muskelzellen) Tierexperimentelle Techniken (transgene Tierlinien, unter anderem apoE<sup>-/-</sup>, ldlr<sup>-/-</sup>; ballooninjury/endotheldenuation in der Ratte) Histologische Untersuchungen (Immunhistochemie/Immunfluoreszenz an Geweben und Zellen).



### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Preusch MR, Bea F, Yang SH, Kreuzer J, Isermann B, Pedal I, Rosenfeld ME, Katus HA, Blessing E. Long-term administration of 3-deazaadenosine does not alter progression of advanced atherosclerotic lesions in apolipoprotein E-deficient mice. *J CardiovascPharmacol* 2007;50:206-12.
2. Blessing E, Preusch M et al. Anti-atherosclerotic properties of telmisartan in advanced atherosclerotic lesions in apolipoprotein E deficient mice. *Atherosclerosis* 2008;199:295-303.
3. Preusch MR, Ieronimakis N, Wijelath ES, Cabbage S, Ricks J, Bea F, Reyes M, van Ryn J, Rosenfeld ME. Dabigatran etexilate retards the initiation and progression of atherosclerotic lesions and inhibits the expression of oncostatin M in apolipoprotein E-Deficient mice. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5203-11
4. Sievers P, Uhlmann L, Korkmaz-Icöz S, Fastner C, Bea F, Blessing E, Katus HA, Preusch MR. Combined treatment with olmesartan medoxomil and amlodipine besylate attenuates atherosclerotic lesion progression in a model of advanced atherosclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:3935-42
5. Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K, Mogler C, Uhlmann L, Sievers P, Bea F, Katus HA, Blessing E, Staudacher I. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2016;10:2691-9

## NOTFALL-/INTENSIVMEDIZIN



<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Notfall-Intensivmedizin.141782.o.html>

PD Dr. med. Michael R. Preusch

### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Dr. univ. Thomas Zelniker (z Zt. USA)

Jan Stiepak

Annette Buttler (BTA)

Philipp Endres (Doktorand)

Stephan Brockenauer (Doktorand)

Florian Steger (Doktorand)

Hanna Kern (Doktorandin)

Eva Gamerding (Doktorandin)

Fabian Muhler (Doktorand)

Benjamin Weiland (Doktorand)

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

1. Biomarker nach kardio-pulmonaler Reanimation: Ein Schwerpunkt liegt hier in der Definition neuer Biomarker zur Prognoseabschätzung sowie Früherkennung der Sepsis nach CPR.
2. Hypothermie: Unter diesem Schwerpunkt befassen wir uns mit der Hypothermie nach CPR, insbesondere neuer Kühlsysteme und deren Anwendung
3. Dispatcher Assisted CPR: In diesem Projekt beschäftigen wir uns mit der telefonischen Anleitung zur CPR durch Disponenten der Rettungsleitstellen.

### Wissenschaftliche Methoden

- Datenerfassung in einer Filemaker-basierten Datenbank
- Labormethoden: ELISA, Proteinaufarbeitung, PCR

### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Preusch MR, Bea F, Roggenbach J, Katus HA, Jünger J, Nikendei C. Resuscitation Guidelines 2005: does experienced nursing staff need training and how effective is it? Am J Emerg Med 2010;28:477-84
2. Spaich S, Zelniker T, Endres P, Stiepak J, Uhlmann L, Bekeredjian R, Chorianopoulos E, Giannitsis E, Backs J, Katus HA, Preusch MR. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) is an early predictor of mortality in patients with cardiac arrest. Resuscitation. 2016;98:91-6
3. Tilemann LM, Stiepak J, Zelniker T, Chorianopoulos E, Giannitsis E, Katus HA, Müller OJ, Preusch M. Efficacy of enteral ticagrelor in hypothermic patients after out-of-hospital cardiac arrest. Clin Res Cardiol. 2015



## NEUE THERAPIEKONZEPTE BEI FORTGESCHRITTENER HERZINSUFFIZIENZ



<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Neue-Therapiekonzepte-bei-fortgeschrittener-Herzinsuffizienz.141311.o.html>

PD Dr. med. Philip Raake  
PD Dr. med. Michael Kreußer

### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Leonie Großketteler (Fachärztin)  
Dr. med. univ. Jan Beckendorf (Assistenzarzt)  
Dr. med. Sonja Hamed (Assistenzärztin)  
Dr. med. Martin Volz (Assistenzarzt)

Tobias Baxmann (Medizinischer Doktorand)  
Patrick Blum (Medizinischer Doktorand)  
Benny Knop (Medizinischer Doktorand)  
Nicolas Berlin (Medizinischer Doktorand)  
Davina Hittmann (Medizinische Doktorandin)  
Andreas Weber (Medizinischer Doktorand)

Jennifer Wieland (Koordination, Study Nurse)  
Myriam Wittek (Koordination, Study Nurse)

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Das Ziel unserer Arbeitsgruppe ist die wissenschaftliche Begleitung innovativer struktureller und interventioneller Konzepte bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz. Dies erstreckt sich über die 2012 in Heidelberg aufgebaute deutschlandweite erste universitäre Advanced Heart Failure Unit, das Heidelberger VAD (Ventricular Assist Device)- und Transplantationsprogramm, bis zur Anwendung und Implementierung neuer interventioneller Konzepte bei terminaler Herzinsuffizienz wie z. B. MitraClip-Implantation bei Trikuspidalklappeninsuffizienz.

### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Kreusser MM, Geis NA, Berlin N, Greiner S, Pleger ST, Bekeredjian R, Katus HA, Raake PW. Invasive hemodynamics and cardiac biomarkers to predict outcomes after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in patients with severe heart failure. *Clinical Research in Cardiology* 2018 (doi: 10.1007/s00392-018-1365-5).
2. Kreusser MM, Tschierschke R, Beckendorf J, Baxmann T, Frankenstein L, Dösch AO, Schultz JH, Giannitsis E, Pleger ST, Ruhparwar A, Karck M, Katus HA, Raake PW. The need for dedicated advanced heart failure units to optimize heart failure care: impact of optimized advanced heart failure unit care on heart transplant outcome in high-risk patients. *ESC Heart Failure* 2018 (doi: 10.1002/ehf2.12314).
3. Kristen AV\*, Kreusser MM\*, Blum P, Schönland SO, Frankenstein L, Dösch AO, Knop B, Helmschrott M, Schmack B, Ruhparwar A, Hegenbart U, Katus HA, Raake PW. Improved outcomes after heart transplantation for cardiac amyloidosis in the modern era. *Journal of Heart and Lung Transplantation* 2018 37: 611-618.
4. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, Silvestry FE, Muller D, McKenzie S, Walters D, Malek F, Neuzil P, Van der Heyden J, Post MC, Walton AS, Lang I, Doughty R, Ruygrok P, Trochu JN, Guerin P, Gustafsson F, Søndergaard L, Kolodziej A, Westfeld R, Penicka M, Bartunek J, Rosenberg M, Hausleiter J, Raake PW, Bekeredjian R, Petrie MC, Walker N, Jondeau G, Ducrocq G, Bergmann M, Cleland JG, Leon M, Kaye DM. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 2016 387: 1298-304.





## MOLEKULARE ZIELSTRUKTUREN BEI HERZERKRANKUNGEN



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Molekulare-Zielstrukturen-bei-Herzerkrankungen.119894.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Molekulare-Zielstrukturen-bei-Herzerkrankungen.119894.o.html)

PD Dr. med. Philip Raake

### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Philipp Schlegel  
Eric Meinhardt, MSc  
Nuttarak Sasipong, MSc  
Charlotte Griffith  
Julia Wingert  
Christoph Lederer

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entschlüsselung und therapeutischen Nutzung endogener Signaltransduktionsprozesse bei Herzinsuffizienz und kardialer Hypertrophie. Basierend auf den molekularen Kenntnissen um maladaptive Prozesse sollen neue translationale Therapien unter Ausnutzung moderner gentherapeutischer Methoden etabliert werden. Dabei sind in unserer Arbeitsgruppe sowohl Überexpressions- als auch RNAi basierte inhibitorische Ansätze etabliert. Ein Enzym welches für uns von besonderem Interesse ist, ist die G-Protein gekoppelte Rezeptorkinase 2 (GRK2); GRK2 ist im Rahmen der Herzinsuffizienz sowohl in seiner Expression als auch Aktivität hochreguliert und trägt zur Entwicklung und Progression der kardialen Dysfunktion bei. Molekulare Funktionen von GRK2 werden untersucht (hinsichtlich Ca-Stoffwechsel, ER-Stress, Apoptose), ebenso entwickeln wir gentherapeutische Strategien mit dem Ziel, GRK2-Aktivität im insuffizienten Herzen zu hemmen und damit eine langfristige Besserung der kardialen Funktion zu erzielen (DFG-gefördert, gefördert durch 3.-Mittel der Industrie). Neue Signalwege, die eine Bedeutung von GRK2 für die pathologische kardiale Hypertrophie nahelegen wie z. B. der Angiotensin-II-NFAT-Signalweg, werden ebenso beforscht (DFG-gefördert).

### Wissenschaftliche Methoden

#### Großtierplattform:

Schweineherzinsuffizienzmodell, Implantation von ICDs und CRT-Schrittmachern, Gentherapiemethoden (retrograde Injektion der Koronarvene, intramyokardiale Inj.), Echokardiographie, Hämodynamik, elektrophysiologische Studien, PET-CT

#### Mausplattform:

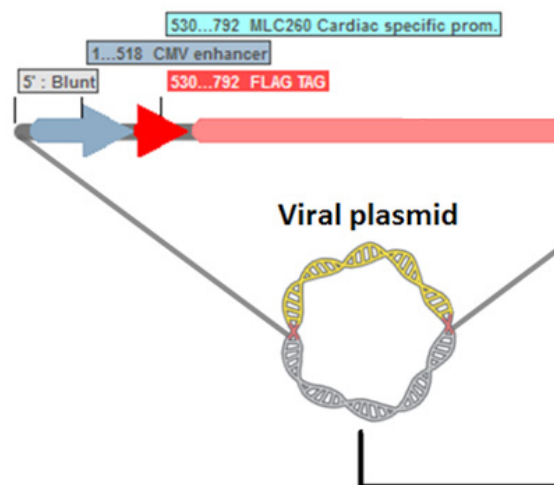
Infarktmodell, TAC-Modell, Takotsubo-Modell, Generierung von transgenen Linien, Gentherapie (iv-Injektion), Echokardiographie, Hämodynamik (Pressure-Volume-Loop Analysen)

#### Zellkultur:

Neonatale und adulte Kardiomyozyten, Hochdurchsatz Fluoreszenz-Zellanalyse

#### Allgemeine Methodik:

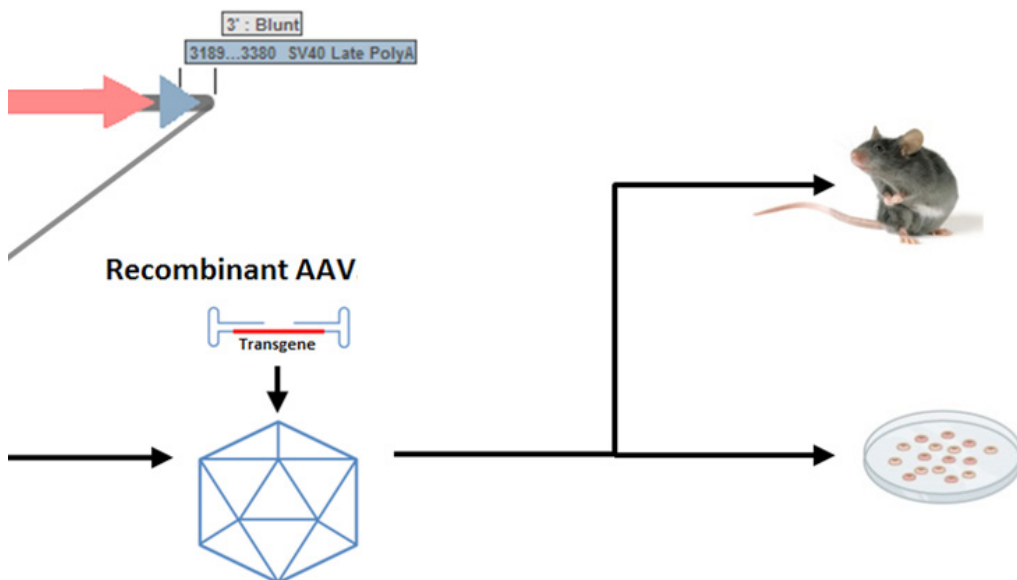
Immunfluoreszenz, Western Blotting, ELISAs, Real-Time PCR, Gene Arrays in Kooperation mit dem DKFZ, Klonierungen, Adenovirusproduktion, Produktion von Adeno-Assoziierten viralen Vektoren





REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Raake PW et al. G protein-coupled receptor kinase 2 ablation in cardiac myocytes before or after myocardial infarction prevents heart failure. *Circ Res* 2008;103:413-22.
2. Raake PW et al. Cardio-specific long-term gene expression in a porcine model after selective pressure-regulated retroinfusion of AAV vectors. *Gene Ther* 2008;15:12-17.
3. Raake PW et al. Cardiac GRK2 Ablation Induces a Novel Ca<sup>2+</sup> Handling Phenotype Resistant to Adverse Alterations and Remodeling After Myocardial Infarction. *Circulation* 2012;125:2108-18.
4. Raake PW et al. AAV6.bARKct cardiac gene therapy ameliorates cardiac function and normalizes the catecholaminergic axis in a clinically relevant large animal heart failure model. *European Heart Journal* 2013;34:1437-47.
5. G protein-coupled receptor kinase 2 promotes cardiac hypertrophy. Schlegel P, Reinkober J, Meinhardt E, Tscheschner H, Gao E, Schumacher SM, Yuan A, Backs J, Most P, Wieland T, Koch WJ, Katus HA, Raake PW. *PLoS One.* 2017 Jul 31;12(7).



## KARDIALE SCHNITTBILDGEBUNG (KARDIO-CT & KARDIO-MRT)



<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Kardiale-Bildgebung.131246.o.html>

Dr. med. Johannes Riffel

### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Florian André

Dr. med. Marco Ochs

Dr. med. Kristóf Hirschberg

Dr. med. Janek Salatzki

Dr. med. Philip Fortner

Ebe Schaub

Dr. med. Andreas Ochs

Dr. med. Eva Hofmann

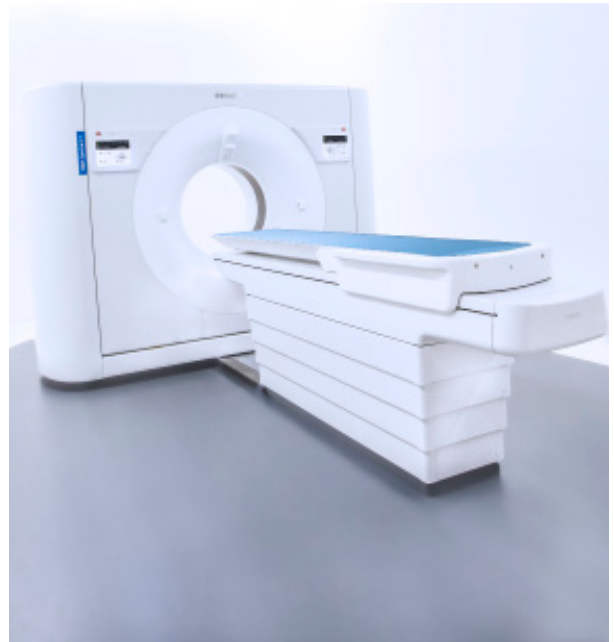
Dr. med. Lukas D. Weberling

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Die Computertomographie und Magnetresonanztomographie des Herzens sind wichtige Bestandteile eines modernen diagnostischen Konzeptes innerhalb der Kardiologie.

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung und Applikation von MR-tomographischen Methoden zum besseren Verständnis der Pathophysiologie, zur genaueren klinischen Phänotypisierung sowie zur exakteren Risikostratifizierung von Kardiomyopathien. Insbesondere liegt der Fokus auf der frühzeitigen Erkennung struktureller Veränderungen des Myokards (Ödem, Fibrose), der Analyse von globalen und regionalen Gewebeeränderungen und der quantitativen Erfassung der globalen und regionalen Myokardfunktion (Volumetrie, Strain Analyse) sowie von mikrovaskulären Funktionsstörungen.

Ein weiterer Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe stellt das sogenannte „Bio-Imaging“ dar, bei welchem sowohl etablierte (hs-Troponin, NTproBNP, CRP, D-Dimer) als auch neue (Co-Peptid) kardiale Biomarker mit MR-tomographischen Funktions- und Gewebeanalysen verknüpft werden



um die diagnostische Genauigkeit und die Risikoschätzung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und Herzmuskelerkrankung zu optimieren.

Weitere wissenschaftliche Themengebiete sind die mikrovaskuläre Dysfunktion und damit assoziierte Störungen der Kontraktion und Relaxation bei der koronaren Herzerkrankung, die Früherkennung einer kardialen Schädigung unter Chemotherapie, die Evaluation von neuen diagnostischen Algorithmen bei entzündlichen Herzmuskelerkrankungen und die Analyse schneller MR-Protokolle in der Diagnostik von verschiedenen kardialen Erkrankungen („needle and contrast free approach“) sowie in der Akutdiagnostik.

Darüber hinaus haben wir die Möglichkeit an einem modernen Spektral CT (IQon Spectral) Koronar CT's und TAVI-CT's durchzuführen. Dank spektraler Detektortechnologie werden sowohl hoch- als auch niederenergetische Photonen registriert, wodurch sowohl die Anatomie als auch die Gewebezusammensetzung dargestellt werden

kann. Wissenschaftlich befassen wir uns auf diesem Sektor mit Themen wie der Analyse der Plaquezusammensetzung, der Darstellung von myokardialen Narben und Fibrose im CT sowie der Reduktion von Kontrastmittel dank Spektraldatensätzen.

### Wissenschaftliche Methoden

#### MRT:

Zwei moderne MR-Scanner (1,5T und 3 T), State-of-the-art MR-Techniken wie myocardial mapping (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>2</sub>\*), Strain-Analyse (SENC), 4D Flow, Perfusion-Imaging

#### CT:

IQon Spectral CT



### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Ochs MM, Fritz T, André F, Riffel J, Mereles D, Müller-Hennesen M, Giannitsis E, Katus HA, Friedrich MG, Buss SJ. A comprehensive analysis of cardiac valve plane displacement in healthy adults: age-stratified normal values by cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017.
2. Arenja N, Riffel JH, Fritz T, André F, Aus dem Siepen F, Mueller-Hennesen M, Giannitsis E, Katus HA, Friedrich MG, Buss SJ. Diagnostic and Prognostic Value of Long-Axis Strain and Myocardial Contraction Fraction Using Standard Cardiovascular MR Imaging in Patients with Non-ischemic Dilated Cardiomyopathies. *Radiology*. 2017;161184.
3. Riffel JH, Keller MG, Rost F, Arenja N, Andre F, Aus dem Siepen F, Fritz T, Ehlermann P, Taeger T, Frankenstein L, Meder B, Katus HA, Buss SJ. Left ventricular long axis strain: a new prognosticator in non-ischemic dilated cardiomyopathy? *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18:36.
4. Riffel JH, Andre F, Maertens M, Rost F, Keller MG, Giusca S, Seitz S, Kristen AV, Müller M, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ. Fast assessment of long axis strain with standard cardiovascular magnetic resonance: a validation study of a novel parameter with reference values. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:69.
5. Andre F, Steen H, Matheis P, Westkott M, Breuninger K, Sander Y, Kammerer R, Galuschky C, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA, Buss SJ. Age- and gender-related normal left ventricular deformation assessed by cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:25.



### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Der wissenschaftliche Interessenfokus liegt auf der Charakterisierung der atrialen Arrhythmopathie und den damit verbundenen elektrischen Remodeling-Prozessen der Arrhythmieentstehung. Ein integrativer Ansatz aus zellulärer und molekularer Elektrophysiologie an humanen Kardiomyozyten in Kombination mit Vorhofflimmer-Tiermodellen und Computersimulationen soll wesentliche Mechanismen der atrialen Arrhythmopathie charakterisieren. Im Fokus steht zudem die elektrophysiologische und pharmakologische Charakterisierung von Zwei-Porendomänen (K2P) Kaliumkanälen und ihrer Rolle in der kardialen Arrhythmogenese. Auf dieser experimentellen Basis werden antiarrhythmische Therapiekonzepte, wie neue pharmakologische Modulatoren und AAV-basierte Gentherapien gegen Vorhofflimmern entwickelt und im Großtiermodell erprobt.

### Wissenschaftliche Methoden

Integrativen methodischen Schwerpunkt bilden Techniken der zellulären Elektrophysiologie (Patch-Clamp-Technik, Voltage-Clamp-Technik, zelluläres Pacing, elektroanatomisches 3D-Mapping von Arrhythmien) an isolierten humanen Kardiomyozyten und humanen Fibroblasten. Für systemische elektrophysiologische Arrhythmieuntersuchungen und -charakterisierungen wurde ein Großtiermodell des Hausschweines mit herzinsuffizienzfreiem Vorhofflimmern etabliert. Neben molekularbiologischen Methoden werden etablierte Techniken wie Next Generation Sequencing, iPSc Charakterisierung, Live Cell Imaging mittels Konfokalmikroskopie und AAV-basierter Gentransfer angewandt. Ergänzend wird zur Identifikation von Ionenkanalbindungsstrukturen und pharmakologischen Screeninguntersuchungen mit in silico Modellierung von Ionenkanälen gearbeitet.

### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

- Schmidt C, Wiedmann C, Zhou X, Heijman J, Voigt N, Ratte A, Lang S, Kallenberger S, Campana C, Weymann A, De Simone R, Szabo G, Ruhparwar A, Kallenbach K, Karck M, Ehrlich JR, Baczkó I, Borggreffe M, Ravens U, Dobrev D, Katus HA, Thomas D (2017). Inverse remodeling of K2P3.1 K<sup>+</sup> channel expression and action potential duration in left ventricular dysfunction and atrial fibrillation – Implications for patient-specific antiarrhythmic drug therapy. *Eur Heart J*. pii:ehw559. doi: 10.1093/ failure. Prog Biophys Mol Biol. pii: S0079-6107(17)30028-7. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2017.05.004.
- Schmidt C, Wiedmann F, Langer C, Tristram F, Anand P, Wenzel W, Lugenbiel P, Schweizer PA, Katus HA, Thomas D (2014). Cloning, functional characterization, and remodeling of K2P3.1 (TASK-1) potassium channels in a porcine model of atrial fibrillation and heart failure. *Heart Rhythm*. 11:1798-805. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.06.020.
- Schmidt C, Wiedmann F, Tristram F, Anand P, Wenzel W, Lugenbiel P, Schweizer PA, Katus HA, Thomas D (2014). Cardiac expression and atrial fibrillation-associated remodeling of K2P2.1 (TREK-1) K<sup>+</sup> channels in a porcine model. *Life Sci*. 3;97(2):107-15. doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.006.
- Schmidt C, Wiedmann C, Zhou X, Heijman J, Voigt N, Ratte A, Lang S, Albert V, Kallenberger S, Ruhparwar A, Szabó G, Kallenbach K, Karck M, Borggreffe M, Biliczki P, Ehrlich JR, Baczkó I, Lugenbiel P, Schweizer PA, Donner BC, Katus HA, Dobrev D\*, Thomas D\* (2015). Upregulation of K2P3.1 K<sup>+</sup> Current Causes Action Potential Shortening in Patients with Chronic Atrial Fibrillation. *Circulation*. 132(2):82-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012657.
- Schmidt C, Wiedmann F, Kallenberger SM, Ratte A, Schulte JS, Scholz B, Müller FU, Voigt N, Zafeiriou MP, Ehrlich JR, Tochtermann U, Veres G, Ruhparwar A, Karck M, Katus HA, Thomas D (2017). Stretch-activated two-pore-domain (K2P) potassium channels in the heart: Focus on atrial fibrillation and heart

## EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE ELEKTROPHYSIOLOGIE



<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Inonen-kanalkardiomyopathien.119098.o.html>

Prof. Dr. med. Eberhard P. Scholz

### Mitarbeiter/-innen

Stephan Vossel

Patrick Fischer

Felix Langkamp

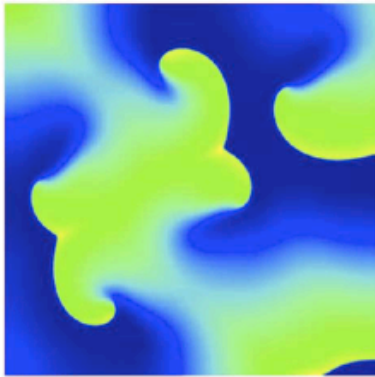
### Wissenschaftlicher Schwerpunkt & Techniken

Wissenschaftliches Ziel der Arbeitsgruppe „experimentelle und klinische Elektrophysiologie“ ist ein besseres Verständnis und eine Steigerung des Therapieerfolgs von kardialen Arrhythmien. Neben der Analyse klinischer und elektrophysiologischer Messdaten kommen hierzu in enger Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Mathematische Optimierung der Universität Magdeburg (Prof. Sebastian Sager) auch häufig moderne Techniken der Informatik, Signalverarbeitung und mathematischen Optimierung zum Einsatz. Im Rahmen eines durch die europäische Union geförderten Projekts werden Softwarealgorithmen entwickelt die klinische Entscheidungen von Ärzten bzw. Elektrophysiologen unterstützen sollen („Decision-Support-Systeme“).

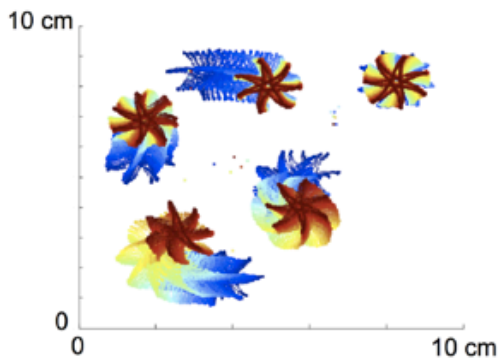
### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Weber T, Katus HA, Sager S, Scholz EP: Novel algorithm for accelerated electroanatomic mapping and prediction of earliest activation of focal cardiac arrhythmias using mathematical optimization. *Heart Rhythm* 2017; 14(6):875-882.
2. Scholz E, Lugenbiel P, Schweizer PA, Xynogalos P, Seyler C, Zitron E, Becker R, Katus HA, Thomas D: Efficacy, High Procedural Safety And Rapid Optimization Of Cryoballoon Atrial Fibrillation Ablation In The Hands Of A New Operator. *J Atr Fibrillation* 2016; 8:1341.
3. Loewe A, Lutz Y, Wilhelms M, Sinnecker D, Barthel P, Scholz EP, Dössel O, Schmidt G, Seemann G: In-silico assessment of the dynamic effects of amiodarone and dronedarone on human atrial patho-electrophysiology. *Europace* 2014; 16 Suppl 4:iv30–iv38.
4. Scholz EP, Kehrle F, Vossel S, Hess A, Zitron E, Katus HA, Sager S: Discriminating atrial flutter from atrial fibrillation using a multilevel model of atrioventricular conduction. *Heart Rhythm* 2014; 11:877–884.
5. Scholz EP, Carrillo-Bustamante P, Fischer F, Wilhelms M, Zitron E, Dössel O, Katus HA, Seemann G: Rotor termination is critically dependent on kinetic properties of I<sub>Kr</sub> inhibitors in an in silico model of chronic atrial fibrillation. *PLoS ONE* 2013; 8:e83179

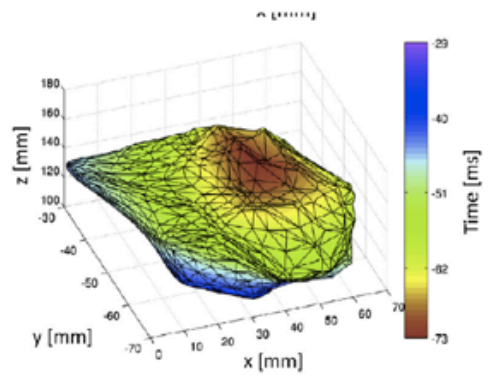
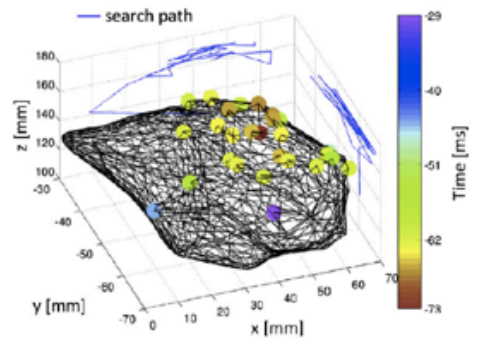




10100 ms



Scholz et al. 2013 PLOS One



Weber...Scholz 2017 Heart Rhythm

## MOLEKULARE UND TRANSLATIONALE KARDIALE ELEKTROPHYSIOLOGIE



www.thomaslab.de

Prof. Dr. med. Dierk Thomas (AG-Leiter)

PD Dr. med. Patrick A. Schweizer (Stv. AG-Leiter)

Dr. med. Patrick Lugenbiel (Stv. AG-Leiter)

### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Maura Zylla

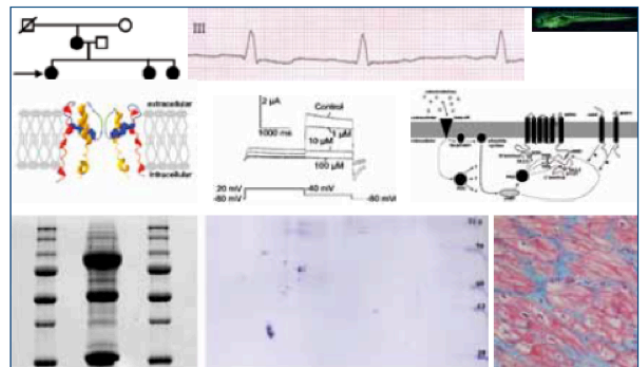
Dr. med. Ann-Kathrin Rahm

Dr. med. Rasmus Rivinius

(gemeinsam mit AG Transplantation)

Dr. med. Fabrice Darche

Christina Naber



### Wissenschaftlicher Schwerpunkt & Techniken

Unser Ziel ist die Aufklärung molekularer Mechanismen, die zu funktioneller Dysregulation und elektrischem Remodeling von Ionenkanälen führen und damit zur Entstehung von Herzrhythmusstörungen beitragen. Auf dieser experimentellen Basis entwickeln wir antiarrhythmische Therapiekonzepte, die Medikamente, Gentherapie und Stammzellapplikation einzeln oder in Kombination einsetzen. Im Fokus unserer Untersuchungen stehen das Vorhofflimmern, das Sick-Sinus-Syndrom und ventrikuläre Arrhythmien. Die Projekte werden z.T. interdisziplinär und im Rahmen nationaler und internationaler Kooperationen durchgeführt.

### Wissenschaftliche Methoden

- Humangenetik
- Sequenzierung
- Pharmakologie
- zelluläre Elektrophysiologie
- Zellbiologie
- Biochemie
- Proteomik
- Molekularbiologie
- Histologie
- genetische Modifikation mesenchymaler Stammzellen
- in-vivo-Gentransfer und Stammzelltransplantation im Schweinemodell (Vorhofflimmer-Modell)
- elektroanatomisches 3D-Mapping von Arrhythmien
- Schrittmacher- und ICD-Implantationen (Schwein)
- EKG an Schwein und Maus
- Phänotypisierung von Mausmodellen

## REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Lugenbiel P, Wenz F, Syren P, Geschwill P, Govorov K, Seyler C, Frank D, Schweizer PA, Franke J, Weis T, Bruehl C, Schmack B, Ruhparwar A, Karck M, Frey N, Katus HA, Thomas D (2017) TREK-1 (K2P2.1) K<sup>+</sup> channels are suppressed in patients with atrial fibrillation and heart failure and provide therapeutic targets for rhythm control. *Basic Res Cardiol* 112: 8.
2. Schmidt C, Wiedmann F, Zhou XB, Heijman J, Voigt N, Ratte A, Lang S, Kallenberger SM, Campana C, Weymann A, De Simone R, Szabo G, Ruhparwar A, Kallenbach K, Karck M, Ehrlich JR, Baczkó I, Borggreffe M, Ravens U, Dobrev D, Katus HA, Thomas D. Inverse remodelling of K2P3.1 K<sup>+</sup> channel expression and action potential duration in left ventricular dysfunction and atrial fibrillation: implications for patient-specific antiarrhythmic drug therapy. *Eur Heart J* 2017;38:1764-74.
3. Schmidt C, Wiedmann F, Voigt N, Zhou XB, Heijman J, Lang S, Albert V, Kallenberger S, Ruhparwar A, Szabo G, Kallenbach K, Karck M, Borggreffe M, Biliczki P, Ehrlich JR, Baczko I, Lugenbiel P, Schweizer PA, Donner B, Katus HA, Dobrev D, Thomas D. Upregulation of K2P3.1 K<sup>+</sup> current causes action potential shortening in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation* 2015;132: 82-9.
4. Schweizer PA, Schröter J, Greiner S, Haas J, Yampolsky P, Meeres D, Buss SJ, Seyler C, Bruehl C, Draguhn A, Koenen M, Meder B, Katus HA, Thomas D. The symptom complex of familial sinus node dysfunction and myocardial non-compaction is associated with mutations in the HCN4 channel. *J Am Coll Cardiol* 2014;64: 757-67.
5. Trappe K\*, Thomas D\*, Bikou O, Kelemen K, Lugenbiel P, Voss F, Becker R, Katus HA, Bauer A. Suppression of persistent atrial fibrillation by genetic knockdown of caspase 3 – a preclinical pilot study. *Eur Heart J* 2013;34: 147-57. 15

## MOLECULAR BIOLOGY OF CELL GROWTH



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Molecular-Biology-of-Cell-Growth.137558.o.htm](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Molecular-Biology-of-Cell-Growth.137558.o.htm)

Dr. med. Mirko Völkers

### Mitarbeiter/-innen

Dr. Aga Gorska  
 Claudia Stroh  
 Lonny Jürgensen  
 Verena Kamuf Schenk  
 Kira Gür  
 Eva Riechert  
 Vivien Serbent  
 Eshita Varma  
 Ellen Malovrh  
 Christoph Hofmann  
 Moritz Kern  
 Clara Sandmann  
 Ole Schwerdt  
 Magdalena Antes

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

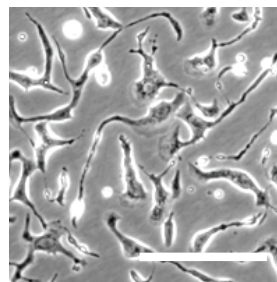
Ziel der Arbeitsgruppe ist es, molekulare Mechanismen von Wachstum und zellulärem Überleben in kardialen Erkrankungen zu verstehen. Der Fokus liegt dabei auf zwei verschiedenen intrazellulären Signalkaskaden. Der „mechanistic Target of Rapamycin complex 1“ (mTORC1) ist ein entscheidender Regulator der Proteinbiosynthese und des zellulären Wachstums. Es ist bekannt, dass mTORC1 Genexpression auf direkt translationaler Ebene reguliert, aber es ist unklar, ob spezifische Netzwerke von translation kontrollierten mRNAs kardiales Remodeling hervorrufen, was zuvor meist auf Änderungen der transkriptionellen Kontrolle zurückgeführt wurde. Mit Hilfe von neuartigen „High-throughput“ Techniken und genetischen Ansätzen sollen diese Fragen beantwortet werden. Darüber hinaus untersuchen wir die Rolle von mRNA Modifikationen im Myokard.

Ein zweiter Fokus ist der „Store-operated-Calcium-Entry-SOCE“. Kalzium spielt eine fundamentale Rolle für zelluläres Wachstum. Mit Hilfe von genetischen Strategien soll die Rolle von „SOCE“ regulierenden Proteinen untersucht werden.

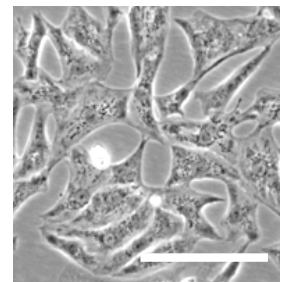
### Wissenschaftliche Methoden

Es werden sowohl in-vitro-Modelle an isolierten Herzmuskelzellen oder Standardzelllinien wie auch in-vivo-Modelle der Maus für unsere genetischen und molekularen Analysen benutzt. Es ist ein breites Spektrum an molekularbiologischen Methoden etabliert. Dies umfasst Ribosomal Profiling, metabolic mRNA labeling, Immunoblots, Immunhistologie, intrazelluläres Kalziumimaging und die Charakterisierung von transgenen Mäusen.

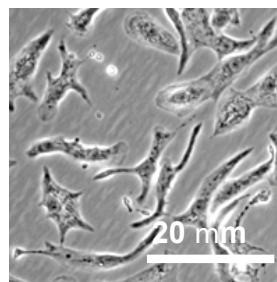
Untreated



PE

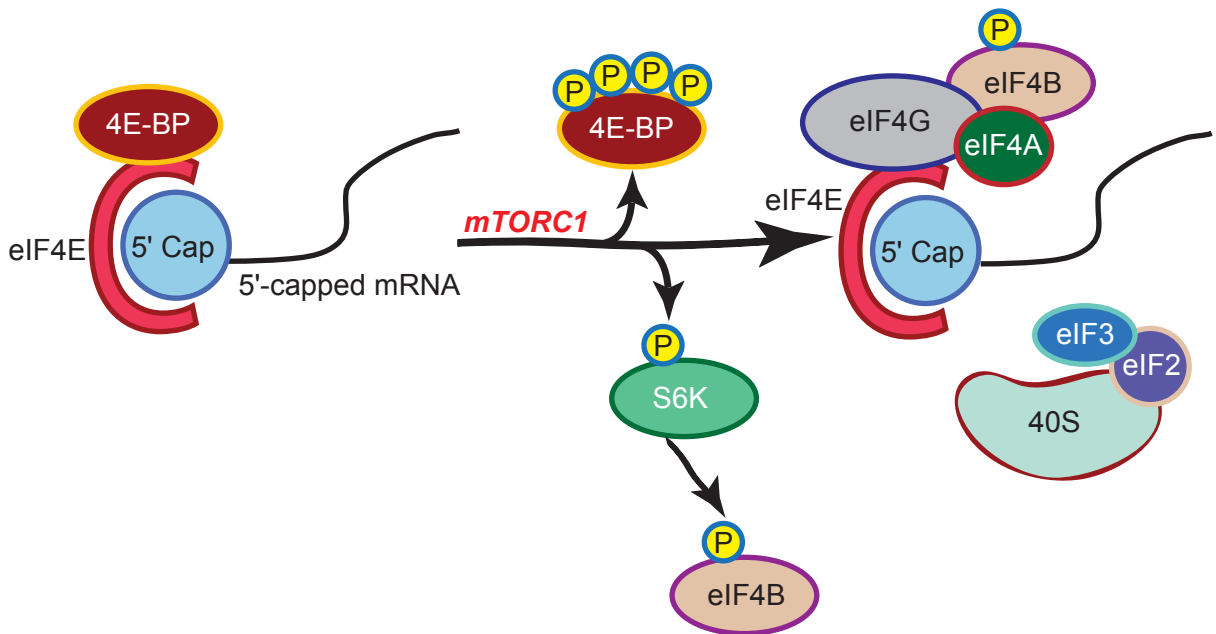


PE+Torin1



REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Doroudgar S, Quijada P, Konstandin M, Ilves K, Broughton K, Khalafalla FG, Casillas A, Nguyen K, Gude N, Toko H, Ornelas L, Thuerlauf DJ, Glembocki CC, Sussman MA, Völkers M. S100A4 protects the myocardium against ischemic stress. *J Mol Cell Cardiol.* 2016 Nov;100:54-63
2. Völkers M, Toko H, Doroudgar S, Din S, Quijada P, Joyo AY, Ornelas L, Joyo E, Thuerlauf DJ, Konstandin MH, Gude N, Glembocki CC, Sussman MA. Pathological hypertrophy amelioration by PRAS40-mediated inhibition of mTORC1. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2013;110:12661-6.
3. Völkers M, Sussman M. mTOR/PRAS40 interaction: Hypertrophy or proliferation. *Cell Cycle* 2013;12.
4. Völkers M, Konstandin MH, Doroudgar S, Toko H, Quijada P, Din S, Joyo A, Ornelas L, Samse K, Thuerlauf DJ, Gude N, Glembocki CC, Sussman MA. mTORC2 Protects the Heart from Ischemic Damage. *Circulation* 2013.
5. Völkers M, Doroudgar S, Nguyen N, Konstandin MH, Quijada P, Din S, Ornelas L, Thuerlauf DJ, Gude N, Friedrich K, Herzig S, Glembocki CC, Sussman MA. PRAS40 prevents development of diabetic cardiomyopathy and improves hepatic insulin sensitivity in obesity. *EMBO Mol Med* 2014;6:57-65.
6. Sussman MA, Völkers M, Fischer K, Bailey B, Cottage CT, Din S, Gude N, Avitabile D, Alvarez R, Sundararaman B, Quijada P, Mason M, Konstandin MH, Malhowski A, Cheng Z, Khan M, McGregor M. Myocardial AKT: the omnipresent nexus. *Physiol Rev* 2011;91: 1023-70.





## BIOBANKING UND QUALITÄTSMANAGEMENT

Dr. rer. nat. Tanja Weis

### Mitarbeiter/-innen

Dr. Tanja Heimberger

Dr. Steffi Sandke

Katharina Mattes (TA)

Annette Buttler (TA)

Joachim Schmidt (TA)

Martina Busacker-Scharpff (Study Nurse)

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Moderne krankheitsorientierte Forschung ist undenkbar ohne exzellent klinisch charakterisierte Patientenkohorten und die Analyse von patienteneigenen Biomaterialien. Mit Hilfe modernster Technologien wie Mutationsanalyse, Sequenzierung von Krankheitsgenen, Analyse von Biomarkern und metabolischen Profilen können, unter anderem im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen, neue und wertvolle Erkenntnisse über die genetischen Ursachen und molekularen Mechanismen der Krankheitsentstehung und -progression generiert werden.

Darüber hinaus ist es möglich, aus diesen Daten neue molekulare „targets“ für innovative Therapieansätze zu identifizieren. Biomaterial in Form von Blut (Plasma/Serum), Urin, DNA oder Gewebeproben (z. B. Herzmuskel- oder Skelettmuskelbiopsien oder auch Fettgewebe) wird oftmals als die „Kronjuwelen“ einer wissenschaftlich forschenden Klinik bezeichnet. Dementsprechend sorgfältig werden diese Materialien gewonnen, aufbereitet und aserviert. Da Biomaterial aus praktischen und ethischen Gründen nur in minimalen Mengen verfügbar ist, darf es



nur bei exzellenten wissenschaftlichen Projekten und Vorliegen eines positiven Votums der Ethikkommission und dem erklärten Einverständnis des jeweiligen Patienten unter Anwendung höchster datenschutzrechtlicher Rahmenbedingungen verwendet werden. In der Biobank der Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pulmologie (Innere Medizin III) werden inzwischen mehr als 200.000 Bioproben (vorwiegend Blut bzw. Blutprodukte, DNA, Herzmuskelbiopsien und Urin) von Patienten mit Herzerkrankungen gelagert und stehen für Forschungsprojekte zur Verfügung. Zusätzlich stehen Biomaterialien (Herzgewebe, Blut und Zellen) von Tiermodellen (Maus, Zebrafisch, Schwein) zur Verfügung.

### Wissenschaftliche Methoden

Für die Gewinnung, Aufbereitung und Lagerung von Biomaterial werden „Standard Operational Procedures“ (SOPs) eingesetzt, die exakte und spezifische Abläufe für alle Prozesse von der klinischen Phänotypisierung, der Probenentnahme, Probenvorbereitung, Lagerung, Versand und Analyse beinhalten. In der Abteilung Innere Medizin III wurden inzwischen mehr als 100 derartige SOPs entwickelt und implementiert. Besonders wichtig sind auch moderne Alarm- und redundante Sicherheitssysteme für den Fall einer technischen Störung. Ebenso sind Prozeduren zur Pseudonymisierung von Patienten und Probanden sowie modernste Datenschutzkonzepte zur sicheren Aufbewahrung von Biomaterial und Daten von essentieller Bedeutung.

### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Mueller-Hennesen M, Düngen HD, Lutz M, Trippel TD, Kreuter M, Sigl J, Müller OJ, Tahirovic E, Witt H, Ternes P, Carvalho S, Peter E, Rein D, Schatz P, Herth F, Giannitsis E, Weis T, Frey N, Katus HA. A Novel Lipid Biomarker Panel for the Detection of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Clin Chem*. 2017, Jan;63(1):267-277. doi: 10.1373/clinchem.2016.257279.
2. Lugenbiel P, Wenz F, Syren P, Geschwill P, Govorov K, Seyler C, Frank D, Schweizer PA, Franke J, Weis T, Bruehl C, Schmack B, Ruhparwar A, Karck M, Frey N, Katus HA, Thomas D. TREK-1 (K(2P)2.1) K(+) channels are suppressed in patients with atrial fibrillation and heart failure and provide therapeutic targets for rhythm control. *Basic Res Cardiol*. 2017 Jan;112(1):8. doi: 10.1007/s00395-016-0597-7.
3. Basso D, Padoan A, Laufer T, Aneloni V, Moz S, Schroers H, Pelloso M, Saiz A, Krapp M, Fogar P, Cornoldi P, Zambon CF, Rossi E, La Malfa M, Marotti A, Brefort T, Weis TM, Katus HA, Plebani M. Relevance of pre-analytical blood management on the emerging cardiovascular protein biomarkers TWEAK and HMGB1 and on miRNA serum and plasma profiling. *Clin Biochem*. 2016 Nov 12. pii: S0009-9120(16)30237-5. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.11.005. [Epub ahead of print]
4. Haas J, Frese KS, Peil B, Kloos W, Keller A, Nietsch R, Feng Z, Müller S, Kayvanpour E, Vogel B, Sedaghat-Hamedani F, Lim WK, Zhao X, Fradkin D, Köhler D, Fischer S, Franke J, Marquart S, Barb I, Li DT, Amr A, Ehlermann P, Mereles D, Weis T, Hassel S, Kremer A, King V, Wirsz E, Isnard R, Komajda M, Serio A, Grasso
5. M, Syrris P, Wicks E, Plagnol V, Lopes L, Gadgaard T, Eiskjær H, Jørgensen M, Garcia-Giustiniani D, Ortiz-Genga M, Crespo-Leiro MG, DePrez RH, Christiaans I, van Rijsingen IA, Wilde AA, Waldenstrom A, Bolognesi M, Bellazzi R, Mörner S, Bermejo JL, Monserrat L, Villard E, Mogensen J, Pinto YM, Charron P, Elliott P, Arbustini E, Katus HA, Meder B. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015 May 7;36(18):1123-35a. doi: 10.1093/eurheartj/ehu301.

## IONENKANAL-SIGNALKOMPLEXE

Bedeutung für Arrhythmogenese und neue translationale therapeutische Ansätze



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/IonenkanalSignalkomplexe.118631.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/IonenkanalSignalkomplexe.118631.o.html)

PD Dr. med. Edgar Zitron

### Mitarbeiter/-innen

Dr. med. Panagiotis Xynogalos (Assistenzarzt)

Christine Jeckel (Biologielaborantin)

Nicolai Ritschel (Medizindoktorand)

Safak Chasan (Naturwissenschaftliche Doktorandin)

Johannes Moeckel (Medizindoktorand)

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

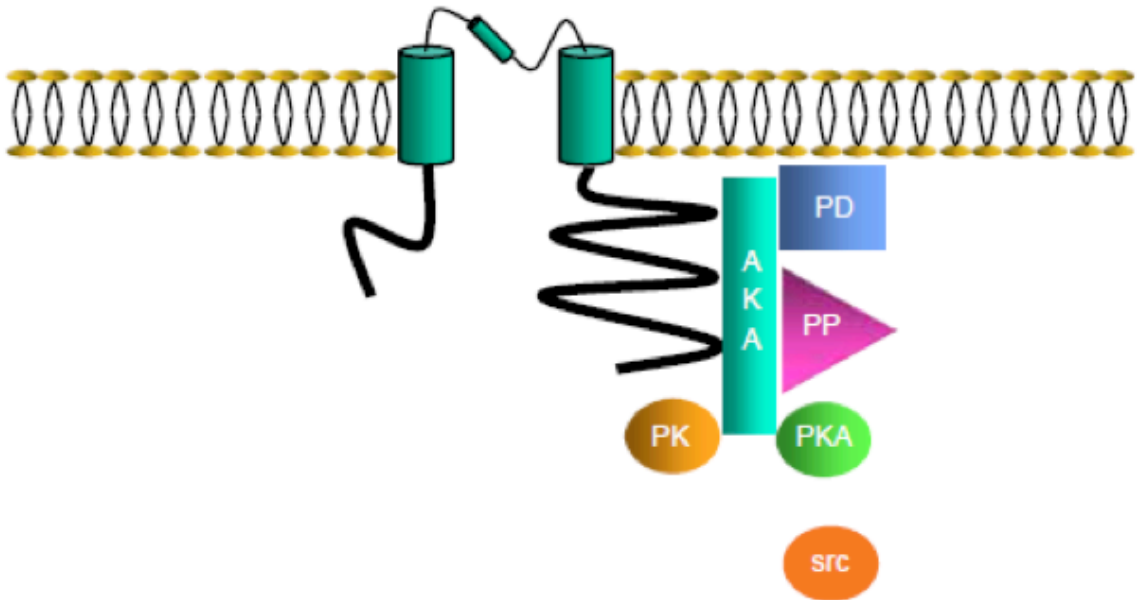
Die Ionenkanäle der Herzmuskelzelle liegen nicht als einzelne Proteine vor, sondern bilden Signalkomplexe zusammen mit spezifischen Signalmolekülen. Bei Kardiomyopathien kommt es im Rahmen des Remodelings zu gravierenden strukturellen und funktionellen Veränderungen dieser Signalkomplexe, welche die Entstehung von Arrhythmien entscheidend begünstigen. Ziel unserer Forschung ist es, neue molekulare Zielstrukturen innerhalb bestimmter Signalkomplexe zu identifizieren und für die antiarrhythmische Therapie zu validieren. Die gegenwärtigen Projekte fokussieren sich dabei molekular auf Signalkomplexe der Kir2-Kanäle im Purkinje-System (gefördert durch die DGK, DFG-Förderung beantragt). In einer innovativen Kooperation mit der Arbeitsgruppe Inflammation und Herzinsuffizienz (Prof. Dr. med. Z. Kaya) untersuchen wir die Bedeutung von Autoantikörpern gegen Signalproteine für die Entstehung „idiopathischer“ Rhythmusstörungen (DFG-Förderung beantragt).

### Wissenschaftliche Methoden

Zelluläre und molekulare Elektrophysiologie, Biochemie, transgene Tiermodelle, translationale Untersuchungen an Biomaterial aus Patienten (Serum, Kardiomyozyten, iPSC-CM-Linien).

### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Korkmaz S, Zitron E, et al: Provocation of an autoimmune response to cardiac voltage-gated sodium channel Nav1.5 induces cardiac conduction defects in rats. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 340-9.
2. Zitron E, et al: Kir2.x inward rectifier potassium channels are differentially regulated by adrenergic  $\beta$ 1A receptors. *J Mol Cell Cardiol* 2008;44: 84-94.
3. Zitron E, et al: QTc prolongation by grapefruit juice and its potential pharmacological basis: HERG channel blockade by flavonoids. *Circulation* 2005;111: 835-8.



## INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE KARDIOLOGIE (INNERE MEDIZIN VIII) IM ZENTRUM INNERE MEDIZIN



[www.klinikum.uni-heidelberg.de/Backs-Lab.128424.o.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Backs-Lab.128424.o.html)

Prof. Dr. med. Johannes Backs (Direktor)

### Sekretariat der Abteilung

Frau Silvia Harrack

Tel.: 06221 56-7991

E-Mail: [Sekretariat.Back@med.uni-heidelberg.de](mailto:Sekretariat.Back@med.uni-heidelberg.de)

### Wissenschaftliche Mitarbeiter/-innen aus der Innere Medizin VIII

Matthias Dewenter (MD; Leiter des Tierbereichs)

Xuemin Gong (PhD)

Marco Hagenmüller (PhD; Leitender Koordinator)

Maarten M.G. van den Hoogenhof (PhD)

Shanmukha Kumar Doddi (PhD)

Ali Reza Saadatmand (PhD)

Qiang Sun (PhD)

Jens Tyedmers (PhD; Leiter des Labors)

### Kooperierende Mitarbeiter/-innen aus der Inneren Medizin II und III

Erfan Ahadzadeh Ghanad (MD)

Jan Beckendorf (MD)

Bastian Bruns (MD)

Mariya Kronlage (MD)

Richard Schell (MD)

Timon Seeger (MD, Leiter des „joint iPS Labs“)

### Wissenschaftlicher Schwerpunkt

Wir verfolgen das Ziel, die molekularen Ursachen der Herzmuskelschwäche mittels moderner experimenteller Verfahren zu verstehen und aus diesen Erkenntnissen neue therapeutische Prinzipien abzuleiten. Unser Team aus Mediziner\*innen, Biologen, technischen Assistenten und Doktoranden kombiniert molekularbiologische, biochemische und zellbiologische Methoden mit Modellsystemen in der Maus (neuro-hormonaler Stress, Postinfarkt-Remodeling, Aortenligatur, Septische Kardiomyopathie, Takotsubo Kardiomyopathie, Dilatative und Hypertrophe Kardiomyopathie, Tumorerkrankungen, Diabetes, Depression).

In unserem Fokus steht die Interaktion von metabolischen Faktoren mit dem Chromatin. Chemische Veränderungen an der DNA oder an Histonen können Gene an- oder abschalten. Hierfür sind Chromatin-Modifizierende Enzyme wie zum Beispiel Histon-Deacetylasen oder -Methyltransferasen verantwortlich. Die genauen regulatorischen Vorgänge, die an diesen Enzymen stattfinden, sehen wir als das molekulare Korrelat für Genom-Umwelt-Interaktionen. Wir haben bereits gezeigt, dass ein tieferes molekulares Verständnis dieser epigenetischen Prozesse zu neuen therapeutischen Ansätzen führen kann.

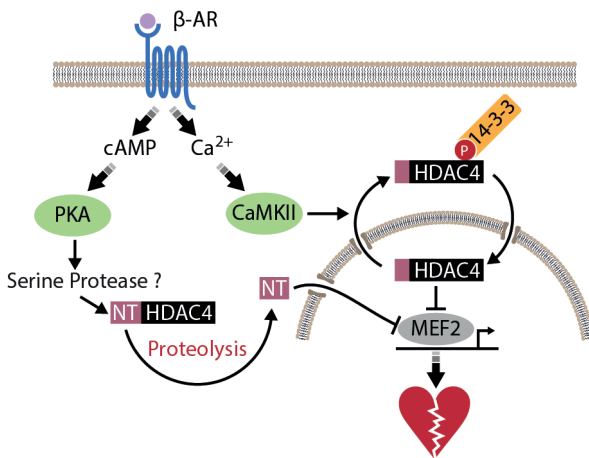
Unsere Arbeit wird durch das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislaufkrankungen (DZHK), die Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) unterstützt. Assistenzärzt\*innen in der klinischen Weiterbildung können bei uns Forschungsprojekte durchführen. Voraussetzung für den Einstieg ist, dass die eigene Stelle für 2 Jahre über Drittmittel (z.B. Med. Fakultät, DFG, DZHK oder DGK) eingeworben wird, um geschützte Zeit für die Forschung zu gewinnen und sich ein neues Forschungsfeld zu



erschließen. Im Anschluss daran ist bei Rückkehr in die klinische Weiterbildung parallel eine weitere Anbindung mit der Betreuung von medizinischen Doktoranden zur Fortführung der Projektarbeit bei uns möglich, sodass langfristig Habilitationsprojekte realisiert werden können.

### Wissenschaftliche Methoden

Mittels molekularbiologischer, zellbiologischer, biochemischer und tierexperimenteller Methoden untersuchen wir Chromatinregulation, Signaltransduktionskaskaden und den Link zwischen metabolischen und epigenetischen Mechanismen. Wir wenden state-of-the-art Methoden wie ChIP-Seq, RNA-Seq und Protein-Protein Interaktionsassays an und stellen genetische Mausmodelle her, um proof-of-concept Experimente durchzuführen. Wertvolle Kooperationen mit dem DKFZ und EMBL sind etabliert, um auch fächerübergreifend neue grundlagenwissenschaftliche Konzepte in unsere Arbeiten miteinzubeziehen.

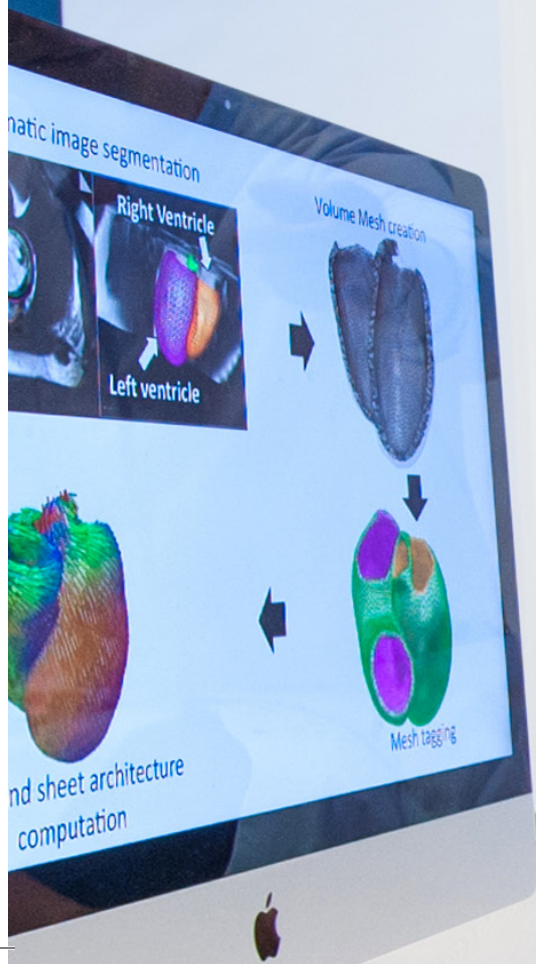


### REPRÄSENTATIVE PUBLIKATIONEN:

1. Lehmann L.H., Jebessa Z.H., Kreusser M.M., Horsch A., He T., Kronlage M., Dewenter M., Sramek V., Oehl U., Krebs-Haupenthal J., von der Lieth A.H., Schmidt A., Sun Q., Ritterhoff J., Finke D., Völkers M., Jungmann A., Sauer S.W., Thiel C., Nickel A., Kohlhaas M., Schäfer M., Sticht C., Maack C., Gretz N., Wagner M., El-Armouche A., Maier L.S., Camacho Londoño J.E., Meder B., Freichel M., Gröne H.J., Most P., Müller O.J., Herzig S., Furlong E.E.M., Katus H.A., Backs J. (2018) A proteolytic fragment of histone deacetylase 4 protects the heart from failure by regulating the hexosamine biosynthetic pathway. *Nat Med* 24:62-72.
2. Tóth A.D., Schell R., Lévy M., Vettel C., Theis P., Haslinger C., Alban F., Werhahn S., Frischbier L., Krebs-Haupenthal J., Thomas D., Gröne H.J., Avkiran M., Katus H.A., Wieland T., Backs J. (2018) Inflammation leads through PGE/EP3 signaling to HDAC5/MEF2-dependent transcription in cardiac myocytes. *EMBO Mol Med* 10:e8536.
3. Dewenter M., von der Lieth A., Katus H.A., Backs J. (2017) Calcium signaling and transcriptional regulation in cardiomyocytes. *Circ Res* 121:1000-1020.
4. Kreusser M.M., Lehmann L.H., Keranov S., Hoting M.O., Oehl U., Kohlhaas M., Reil J.C., Neumann K., Schneider M.D., Hill J.A., Dobrev D., Maack C., Maier L.S., Grone H.J., Katus H.A., Olson E.N., Backs J. (2014) Cardiac CaM Kinase II genes delta and gamma contribute to adverse remodeling but redundantly inhibit calcineurin-induced myocardial hypertrophy. *Circulation* 130:1262-1273.
5. Lehmann L.H., Rostovsky J.S., Buss S.J., Kreusser M.M., Krebs J., Mier W., Enseleit F., Spiger K., Hardt S.E., Wieland T., Haas M., Luscher T.F., Schneider M.D., Parlato R., Grone H.J., Haberkorn U., Yanagisawa M., Katus H.A., Backs J. (2014) Essential role of sympathetic endothelin A receptors for adverse cardiac remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:13499-13504.

# LEHRE

**A**ls Fachabteilung in einer Universitätsklinik fühlen wir uns in der Lehre und Ausbildung Studierender und Doktoranden besonders verpflichtet. Hohe Qualitätsstandards sind in der studentischen Lehre von besonderer Bedeutung. Dieses Konzept wird auch durch das spezielle Heidelberger Curriculum Medicinale (HEICUMED) unterstützt, welches die gesamte studentische Ausbildung praxisnah organisiert. Grundsätzlich sind alle ärztlichen Mitarbeiter in Lehrfunktionen eingebunden, wobei auch hier ein hohes Maß an Flexibilität besteht, in Abhängigkeit der persönlichen Interessen und auch persönlicher, akademischer Zielsetzungen. Für wissenschaftlich interessierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, die eine Habilitation anstreben, besteht die Möglichkeit, eine spezielle Dozentenausbildung in Hochschuldidaktik zu absolvieren und eine ausreichende Zahl an Unterrichtsstunden zu belegen. Schließlich werden auch für Doktorandinnen und Doktoranden unserer Abteilung Förderprogramme (Cardiology Career Program) und Fortbildungen angeboten, an denen sie sich bei Interesse beteiligen können.







# INSIDE – ARBEITEN IN DER HEIDELBERGER KARDIOLOGIE

## KLINIKMANAGEMENT

Nicht nur die Kommunikation ist in einer großen und wachsenden Klinik wie der Heidelberger Kardiologie eine stetige Herausforderung, auch die Organisation und kontinuierliche Verbesserung von Strukturen und Prozessen rücken immer stärker in den Vordergrund.

Um dieser Entwicklung vorausschauend zu begegnen, wurde 2012 der klinikinterne Bereich des **Strategie- und Organisationsmanagements (SOM)** gegründet. Ziel dieses Teams ist es, übergreifende Themen zusammenzuführen, strategische Projekte voranzutreiben, die Öffentlichkeitsarbeit der Klinik zu unterstützen und sowohl zentrale als auch dezentrale Prozesse zu begleiten und somit den Ärztlichen Direktor, die Oberärzte/-innen und Funktionsoberärzte/-innen in ihren Managementaufgaben zu entlasten.

Doch das SOM-Team steht nicht nur für Kommunikation, Projekte und Prozesse, sondern auch dafür, die **open-door-policy** der Abteilung weiter in den Vordergrund zu rücken. Dies beinhaltet einen offenen Umgang mit Problemstellungen, die Erarbeitung von gemeinsamen Lösungsansätzen sowie Hilfestellung bei – auch vertraulichen – individuellen Lösungsansätzen.

Um jedem Mitarbeiter zusätzlichen Raum für die Weitergabe von Ideen, innovativen Ansätzen und Verbesserungsvorschlägen zu geben, wurde im Intranet des Klinikums unsere abteilungsinterne **KreativBox** installiert. Hier können Gedanken und Einfälle, auf Wunsch auch anonym, eingestellt werden – das SOM-Team kümmert sich dann um alles Weitere. Die besten Ideen des Jahres werden auf der Weihnachtsfeier durch Prof. Dr. med. Katus vorgestellt.

Im Bereich der Wissenschaft steht den forschenden Ärzten/-innen und ihren Arbeitsgruppen das Team des **Wissenschaftsmanagements** zur Seite. Es unterstützt und koordiniert übergreifende Forschungsanträge, die Einbettung des Deutschen Zentrums für Herz-Kreislauf-Forschung und die Umsetzung von Forschungsstrukturprojekten, wie z. B. die Einrichtung einer hochmodernen kardiologischen Biobankrobotik.



## ALLGEMEINE WEITERBILDUNGSMÖGLICHKEITEN

Neben der klinikinternen fachlichen Ausbildung bieten das Universitätsklinikum, die Universität Heidelberg und die Heidelberger Kardiologie zusätzliche Weiterbildungsmöglichkeiten für Ärzte/-innen und Wissenschaftler/-innen an.

Das **Koordinierungszentrum für Klinische Studien (KKS)** Heidelberg ist eine Einrichtung der Medizinischen Fakultät Heidelberg am Universitätsklinikum Heidelberg. Das KKS hat das Ziel, Prozesse und Qualität klinischer Studien effektiv zu unterstützen und so ein hohes, international vergleichbares Qualitätsniveau zu gewährleisten. Vor diesem Hintergrund bietet das KKS z. B. Kurse zu gesetzlichen Grundlagen, ethischen Rahmenbedingungen, Planung, Organisation und Durchführung von klinischen Studien und klinischem Monitoring an.

Das **Hochschuldidaktikzentrum Baden-Württemberg (HDZ)** strebt an, die Qualität der Lehre zu verbessern und dadurch die Qualität des Studiums für die Studierenden zu erhöhen. Die Mitarbeiter/-innen des HDZ unterstützen universitäre Lehrbeauftragte dabei, ihre persönlichen Kompetenzen in der Lehre weiter zu entwickeln und zu reflektieren. Bei erfolgreichem Abschluss des ministeriell zertifizierten Qualifizierungskonzepts besteht darüber hinaus die Möglichkeit, das Baden-Württemberg-Zertifikat für Hochschuldidaktik zu erwerben.

In der **Dozentenschulung (DOS)** der **Medizinischen Fakultät Heidelberg** werden Themen wie die Gestaltung von Lehrmaterialien, innovative Lehrformen und die Erstellung und Bewertung von Prüfungen behandelt. Lehrverantwortliche und Lehrnovizen, aber auch erfahrene Hochschullehrende können in der Integrativen Lehrberatung ihre Lehrkompetenz erweitern sowie fachliche und personelle Unterstützung erhalten.

Die **Akademie für Gesundheitsberufe** organisiert Fortbildungsprogramme mit berufsspezifischen und berufsübergreifenden Angeboten, wie bspw. zu den Themen Führen und Leiten, Kommunikation und Sprache, Recht oder Lehren und Anleiten.

Im Rahmen der monatlichen Fortbildungsveranstaltungsreihe „**Junge Kliniker**“ der internistischen Abteilungen werden für das internistische Facharzt-Curriculum relevante Krankheitsbilder praxisorientiert vorgestellt und besprochen.

Die **Assistentenfortbildung** der Heidelberger Kardiologie findet alle 14 Tage statt und beinhaltet sowohl kardiologische Themen, abteilungsinterne Standards als auch internistische Fragestellungen. Besonders wichtig ist uns, diesen Veranstaltungen genügend Raum für Rückfragen und Diskussion zu geben. Zudem bietet im Rahmen dieser Fortbildungsreihe unser notärztliches und intensivmedizinisches Ärzteteam zweimal jährlich praktische Reanimationstrainings (Advanced Life Support) an.

In der abteilungsinternen Frühfortbildung werden zweimal wöchentlich aktuelle Forschungsthemen, -projekte und Veröffentlichungen vorgestellt und von Assistenzärzten, Oberärzten und Prof. Dr. med. H. Katus gemeinsam kritisch diskutiert.

Für Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter mit Führungsverantwortung, d. h. für Ärzte zumeist ab der Ernennung zum Oberarzt, bietet das Universitätsklinikum Heidelberg eine interne Interprofessionelle Führungskräftequalifizierung an. Diese modulare Veranstaltungsreihe erstreckt sich über zwei Jahre, bietet Methoden und Instrumente an, um den Führungsaltag in einer dezentral geführten Organisationskultur zielgerichtet zu gestalten, und fördert aktiv den Austausch zwischen den Abteilungen und Berufsgruppen. Hierauf aufbauend besteht die Möglichkeit, an der ebenfalls klinikumsinternen Vertiefungsreihe Management Excellence teilzunehmen, welche sich gezielt an berufserfahrene Führungskräfte richtet.

## DAS UNIVERSITÄTSKLINIKUM HEIDELBERG BIETET IHNEN ...

Jedem/r Mitarbeiter/-in des Universitätsklinikums Heidelberg steht ein vielfältiges Angebot von zusätzlichen Leistungen zur Verfügung.

- Jobticket
- günstige Mitarbeiterparkplätze und aktive Mitfahrzentrale
- Kinderkrippen- und Kindergartenplätze sowie Ferienbetreuung für
- Schulkinder, kurzfristige Back-Up-Kinderbetreuung
- aktive Gesundheitsförderung „Fit im Klinikum“
- Unterstützung bei der Wohnungssuche
- betriebliche Altersvorsorge
- Zugriff auf universitäre Einrichtungen, z. B. Universitätssport und Universitätsbibliothek
- Mitarbeiterkantine mit täglich ausgewogener und gesunder Mittagsverpflegung zu attraktiven Mitarbeiterpreisen
- klinikumseigenes Intranet mit aktuellen News, Ansprechpartnern und interessanten Themen sowie eine regelmäßig erscheinende Mitarbeiterzeitung „KlinikTicker“
- tarifgemäße Vergütung nach TV-UK bzw. TV-UK Ä

## DIE MEDIZINISCHE FAKULTÄT HEIDELBERG BIETET IHNEN ...

Forschenden Ärzten/-innen und Wissenschaftlern/-innen steht – neben dem abteilungsinternen Team des Wissenschaftsmanagements der Inneren Medizin III III – das Forschungsdekanat der Medizinischen Fakultät beratend zur Seite.

- Informationen über nationale und internationale Programme zur Forschungsförderung und zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses
- Beratung, Unterstützung und administrative Hilfestellung bei Fragen rund um die Einwerbung von Drittmitteln

- individuelle Recherchen nach Finanzierungsmöglichkeiten für Forschungsprojekte, Stipendien, Auslandsaufenthalte usw.
- Betreuung der fakultätsinternen Programme zur Forschungs- und Nachwuchsförderung

Für weitere Fragestellungen eine akademische Laufbahn betreffend, wie bspw. zur Habilitation oder Erlangung einer a.p.l. Professur, ist das Dekanat der Medizinischen Fakultät Heidelberg gerne Ihr Ansprechpartner.

## BERUF UND FAMILIE

Die Vereinbarkeit von Beruf und Familie ist für viele Ärztinnen und Ärzte eine zusätzliche Herausforderung. Das Führungsteam der Heidelberger Kardiologie ist sich der Verantwortung bewusst, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ein Arbeitsumfeld zu schaffen, welches sie fördert und fordert, jedoch gleichzeitig Raum für Familie, Kinder und Freizeitausgleich lässt.

Individuelle Arbeitszeitmodelle spielen hier ebenso eine Rolle wie verschiedene Möglichkeiten der sowohl lang- als auch kurzfristigen Kinderbetreuung.

Im Bewerberportal der Heidelberger Kardiologie finden Sie unter [www.klinikum.uni-heidelberg.de/kardiologie](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/kardiologie) eine Zusammenstellung von Kinderbetreuungsangeboten sowie internen und regionalen Familienförderprogrammen. Im Einzelfall steht Ihnen gerne auch die zentrale Personalabteilung des Universitätsklinikums Heidelberg beratend zur Seite.



## SOZIALES UND KOMMUNIKATIVES

**Die Heidelberger Kardiologie – mehr als nur ein Arbeitsplatz.** Die Arbeit im klinischen Umfeld basiert auf einem kommunikativen Miteinander. Viele Bausteine greifen hier ineinander und machen Kommunikation, Teamgedanke und gegenseitiges Kennen für einen erfolgreichen, gemeinsamen Weg unumgänglich.

Mit unseren etwa 500 Mitarbeitern (inkl. Pflegepersonal), und somit größten und kontinuierlich wachsenden Fachabteilung des Universitätsklinikums Heidelberg, stellen wir uns jeden Tag wieder neu der Aufgabe, das fachliche und soziale Netzwerk der Klinik kontinuierlich weiter zu entwickeln und zu stärken, sowie der Heterogenität der unterschiedlichen Bereiche die zentralen Berührungspunkte und unsere gemeinsame Zielrichtung gegenüber zu stellen. Auch ist ein zentraler Gedanke, unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihre Arbeit und Engagement immer wieder Danke zu sagen und die Leistung sowohl einzelner als auch vieler transparent und sichtbar werden zu lassen.

Verschiedene Events im Jahr geben unseren Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern die Möglichkeit, sich jenseits des Arbeitsalltags auszutauschen, kennen zu lernen und Netzwerke zu pflegen.

Bereits zu Zeiten des vorhergehenden Ärztlichen Direktors der Kardiologie, Prof. Dr. med. W. Kübler, war es Tradition, ein verlängertes Wochenende im Jahr gemeinsam in die Schweizer Berge zum Wandern zu fahren – gesponsert durch einen zusätzlichen Urlaubstag. Und auch weiterhin treffen sich in jedem Frühsommer sowohl ehemalige als auch aktive Kollegen im hochgelegenen Bivio, nahe Sankt Moritz, um die 2000er zu erklimmen, durch Schneeberge und Blumenwiesen zu wandern und gemeinsam abends am Kaminfeuer das Tagewerk ausklingen zu lassen. Viele Projektideen und auch private Kontakte sind hier bereits entstanden, und viele werden sicherlich noch folgen.

Um aber auch denjenigen die Möglichkeit einer gemeinschaftlichen Auszeit zu geben, die aus persönlichen Gründen nicht an der mehrtägigen Abteilungswanderung teil-

nehmen können, wird ein jährliches abteilungsinternes Sommerevent organisiert – sei es ein Grillfest, eine Weinlagenwanderung oder gemeinsames Mini-Golfen. Auch bedankt sich der Vorstand des Universitätsklinikums und der Medizinischen Fakultät Heidelberg allsommerlich bei seinen gesamten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern mit einem großen Sommerfest, welches in den letzten Jahren im Beachclub des Tiergartenschwimmbads stattfand und meist bis in die frühen Morgenstunden Raum und Zeit für Austausch und Kommunikation bietet.

Das wichtigste abteilungsinterne Event des Jahres ist und bleibt jedoch unsere Weihnachtsfeier. Diese nimmt Prof. Dr. med. H. Katus alljährlich zum Anlass, sich bei seinen Mitarbeitern mit einem umfangreichen Catering für die gute Arbeit und das unermüdliche Engagement zu bedanken. Das abendliche Programm wird von den einzelnen Bereichen jedes Jahr mit viel Humor und abwechslungsreichen Ideen begleitet und birgt immer wieder einen Fundus von gemeinsamen Erinnerungen und Schmunzeln ...

Um trotz der Heterogenität der einzelnen Bereiche der Klinik, der wachsenden Mitarbeiterzahl sowie der steigenden Komplexität der internen Strukturen ein Medium der Sichtbarkeit von Veränderungen, Leistungen, Erfolgen, Konzepten und Projekten zu schaffen, wurde im Jahr 2013 unser abteilungsinterner Newsletter ins Leben gerufen. Dieser berichtet vierteljährlich über personelle und strukturelle Veränderungen, aktuelle Projekte und interne soziale Events und stellt in jeder Ausgabe einen Bereich der Klinik ausführlich vor.

Regelmäßige bereichsinterne Arbeitstreffen, Jour Fixe, Teammeetings und Informationsrunden vervollständigen das Bild des sozialen und kommunikativen Miteinanders, das unsere Klinik dazu macht was sie ist – mehr als nur ein Arbeitsplatz!



# IHRE BEWERBUNG

## Ihre Bewerbungsunterlagen sollten nach Möglichkeit enthalten:

- persönliches Anschreiben
- vollständiger Lebenslauf, vorzugsweise mit Lichtbild
- alle Zeugnisse einschließlich Ihres Schulabschlusszeugnisses
- alle Fort- und Weiterbildungsbescheinigungen
- ggf. Empfehlungsschreiben

Insbesondere im ärztlichen Bereich, gleich ob Sie Berufseinsteiger sind oder bereits Erfahrungen mitbringen, Initiativbewerbungen sind uns jederzeit herzlich willkommen. Gerne nehmen wir Ihre Unterlagen auf elektronischem Wege unter [bewerbungen.kardiologie@med.uni-heidelberg.de](mailto:bewerbungen.kardiologie@med.uni-heidelberg.de) entgegen oder Sie senden diese schriftlich an:

Oberarztsekretariat  
Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie  
Innere Medizin III  
Medizinische Klinik  
Im Neuenheimer Feld 410  
69120 Heidelberg

Wir leiten Ihre Bewerbung an die entsprechenden Ansprechpartner weiter und kommen zeitnah auf Sie zu.

Für Rückfragen zum Bewerbungsprozess stehen Ihnen die Kolleginnen im Oberarztsekretariat unter Tel. **+49 (0)6221 56-8676** oder per E-Mail [bewerbungen.kardiologie@med.uni-heidelberg.de](mailto:bewerbungen.kardiologie@med.uni-heidelberg.de) gerne zur Verfügung. Im Falle von Rückfragen fachlicher Art wird Ihre Anfrage entsprechend weitergeleitet; es setzt sich dann ein Ansprechpartner des jeweiligen Bereichs mit Ihnen in Verbindung.

Wir freuen uns auf Sie!



# IMPRESSUM

## Herausgeber

Klinik für Kardiologie, Angiologie und Pneumologie  
(Innere Medizin III)  
Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Heidelberg

## Gestaltung und Layout

Unternehmenskommunikation des Universitätsklinikums und  
der Medizinischen Fakultät Heidelberg  
Leitung: Doris Rübsam-Brodkorb  
Mediengestalter: Andreas Hafner

## Fotos und Grafiken

Unternehmenskommunikation des Universitätsklinikums Heidelberg  
Adobe Stock (Titel)  
Pixabay (Seite 41)

## Druck

printed in Germany

Stand Februar 2019

