

Prof. Dr. rer. nat. Oliver Stachs

Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock

AG Experimentelle Ophthalmologie

Ausrichtung Allgemein

Wissenschaftliche Schwerpunkte der Arbeitsgruppe Experimentelle Ophthalmologie (Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Universitätsmedizin Rostock) sind die Optimierung und der Einsatz von nichtinvasiven Bildgebungsverfahren für Auge und Orbita sowie der Einsatz von Biomaterialien als Träger pharmakologischer Wirkstoffe und/oder für den Ersatz ophthalmologischer Strukturen. Hierbei handelt es sich sowohl um die Entwicklung von Glaukom- und akkommodativen Implantaten als auch um die Evaluierung von experimentellen oder bereits kommerziell verfügbaren Implantaten. Letzteres erfolgt vor allem in enger Kooperation mit den Instituten für Experimentelle Chirurgie (Direktor Prof. Dr. B. Vollmar) und Biomedizinische Technik (Direktor: Prof. Dr. N. Grabow) der Universitätsmedizin Rostock. Wesentliche Instrumente für die bildgebenden Untersuchungen am Auge sind lineare und nichtlineare Laser-Scanning-Mikroskopie, hochauflösender Ultraschall, die Optische Kohärenztomographie sowie die Magnetresonanztomographie im Ultrahochfeld.

Etwas Spezieller und detaillierter

Die in vivo konfokale Laser-Scanning-Mikroskopie (CLSM), welche an der Universitätsaugenklinik entscheidend weiterentwickelt (Guthoff et al. Clin Experiment Ophthalmol. 2009, Stachs et al. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology - New Frontiers in Biomedical Optics, Springer 2019) und für Anwendungen an der Hornhaut und oberflächennahen Geweben modifiziert wurde, ist in den letzten Jahren eines der interdisziplinären Hauptforschungsgebiete der Universitätsaugenklinik Rostock geworden. Bei einer Wellenlänge von 670nm erlauben die charakteristischen Streu- bzw. Reflektivitätseigenschaften der Hornhaut eine zweidimensionale Darstellung der Gewebeschnitte in nahezu Echtzeit (Stachs et al. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology - New Frontiers in Biomedical Optics, Springer 2019). Spezielle scan-Strategien ermöglichen die Aufnahme eines Teilvolumens in-vivo (z.B. Bohn et al. Biomed Opt Express. 2018) bzw. großflächige 2D Rekonstruktionen (z.B. Allgeier et al. Curr Eye Res. 2017, Allgeier et al. Sci Rep. 2018). Anwendung finden diese gerätetechnischen Entwicklungen in der grundlagennahen medizinischen Forschung (z.B. Kowtharapu et al. J Microsc. 2017, Winter et al. Curr Eye Res. 2016) ebenso wie in der klinischen Praxis (z.B. Prakasam et al. Eye 2016, Götze et al. Sci Rep. 2018). Diese Arbeiten sind in die mit dem Karlsruher Institut für Technologie gemeinsam bearbeiteten DFG Projekte „Automatisiertes Verfahren zur großflächigen Abbildung des subbasalen Nervenplexus der Cornea als Grundlage für einen zuverlässigen Biomarker zur Beurteilung der diabetischen Neuropathie“ (Laufzeit 2016-2018), gefolgt vom gegenwärtig laufenden Projekt „3D-CCM – Dreidimensionale In-vivo-Mikroskopie der Kornea zur Diagnostik von Oberflächenerkrankungen des Auges“ (Laufzeit 2019 - 2021), eingebettet.

Im Vorfeld zu diesen Arbeiten war die Arbeitsgruppe des Antragstellers in den SFB Transregio 37 „Mikro- und Nanosysteme in der Medizin – Rekonstruktion biologischer Funktionen“ und hier in das Teilprojekt „Zelluläre

Lasermikroskopie“ integriert. Dieses Teilprojekt wurde in enger Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. A. Heisterkamp (Institut für Quantenoptik, Gottfried Wilhelm-Leibniz-Universität Hannover) bearbeitet. Im Rahmen des Projektes wurden grundlagenorientierte Untersuchungen zur Laser-Gewebe-Wechselwirkung im Rahmen der ex vivo- und in vivo-Mikroskopie durchgeführt. Die dabei gewonnenen Ergebnisse bildeten neben dem besseren Verständnis der zur Bildentstehung beitragenden Streulichtquellen und Fluorophore auch die Basis für die Entwicklung und den Ausbau von Analyse- und Charakterisierungswerkzeugen der einzelnen Teilprojekte des Sonderforschungsbereiches. Da bei Einsatz von Multiphotonen-Mikroskopie und konfokaler Laser-Mikroskopie Zellen und Gewebe auch im ungefärbten Zustand in ihrer natürlichen Umgebung untersucht werden können, eignen sich diese Verfahren hervorragend für die Charakterisierung und Beobachtung der intra- und extrazellulären Prozesse in der Hornhaut (Hovakimyan et al. Cornea 2011, Hovakimyan et al. Clin Experiment Ophthalmol 2011). Insbesondere das Potenzial dieses kombinierten Verfahrens zur nicht-invasiven Bildgebung ohne Zugabe extrinsischer Farbstoffe lässt erstmals eine genaue Analyse biologischer Prozesse ohne störenden invasiven Eingriff in deren Abläufe zu (Steven et al. J Cataract Refract Surg 2010).

In der Folge war die Arbeitsgruppe Experimentelle Ophthalmologie mit dem Projekt „In vivo Imaging ophthalmologischer Implantat- und Drainagesysteme“ im Rahmen der BMBF Förderung „Spitzenforschung und Innovation in den Neuen Ländern, REMEDIS - Höhere Lebensqualität durch neuartige Mikroimplantate“ integriert. Das Ziel dieses Projektes war eine bildgebende und zellbiologische Analyse minimalinvasiv applizierbarer ophthalmologischer Implantat- und Drainagesysteme zur ex vivo und in vivo Funktionsprüfung. Auch hier kamen neben der in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. S. Langner (Institut für Diagnostische & Interventionelle Radiologie, Kinder- & Neuroradiologie der UMR) etablierten Magnetresonanztomographie im Ultrahochfeld am Auge (Langner et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010, Allemann et al. Curr Eye Res. 2011, Stachs et al. J Cataract Refract Surg. 2011), Methoden der linearen und nichtlinearen Lasermikroskopie zum Einsatz (Löbler et al. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011).

Gegenwärtig ist die Augenklinik im Rahmen des BMBF-Programms „Zwanzig20 Partnerschaft für Innovation“ in die RESPONSE Initiative integriert (Laufzeit 2015 – 2021). Ziel dieser Initiative sind grundlegende Untersuchungen zu Innovationen bei Implantaten, Diagnostik- und Applikationssystemen für das Herz-Kreislauf-System, Auge und Ohr. Die Augenklinik ist unter anderem an den Forschungsvorhaben „Drug-Delivery-Systeme der nächsten Generation: Patientensicherheit und neue Anwendungsfelder für die gesteuerte Wirkstofffreisetzung, Wechselwirkungen mit Materialien und Geweben“, „Integration mikrotechnologischer und adaptiver Konzepte zur Glaukomtherapie: Dauerhafte therapeutische Effektivität und Patientensicherheit, Abbau von Innovationshürden“ und „Konzepte zur Wiederherstellung der Akkommodationsfähigkeit bei Presbyopen und Patienten mit operationsbedürftiger Katarakt: Möglichkeiten zur Steuerung und technologischen Umsetzung“ maßgeblich beteiligt.

Um die Interpretation von Netzhautdaten, welche auf der optische Kohärenztomographie (OCT) basieren, zu vereinfachen, wurde durch den Antragsteller in den Jahren 2016 – 2019 ein Projekt zur visuell-interaktiven Exploration und individualisierten Selektion relevanter Datenbereiche initiiert und in Kooperation mit dem Institut für Visual and Analytic Computing der Universität Rostock (Prof. H. Schumann) durchgeführt. In diesem von der DFG geförderten und aus dem DFG-SPP 1335 (Scalable Visual Analytics) hervorgegangenen Erkenntnistransferprojekt wurden Methoden zur Unterstützung von patientenspezifischen OCT basierten Diagnosen durch visu-

ell-interaktive Methoden der Visual Analytics (Prakasam et al. Current Eye Research 2019, Röhlig et al. The Visual Computer 2019) entwickelt.

Die AG Experimentelle Ophthalmologie steht in enger Kooperation mit dem Institut für Physik der Universität Rostock (AG Hage und AG Gerber) und ist fest im Department „Life, Light and Matter“ der interdisziplinären Fakultät der Universität Rostock integriert. In den Bereichen "Photonik" und "Biophotonik" werden die Synergien der Arbeitsgruppen aus Medizin und Physik genutzt, um neue mikroskopische sowie spektroskopische Methoden an Zell- und Tiermodellen zu entwickeln und in die klinisch-experimentelle Anwendung zu überführen (z.B. Reiss et al. IEEE Transaction on biomedical Engineering 2013, Reiss et al. Biomed Opt Express 2012, Ehmke et al. AIP Advances 2015, Bohn et al. Biomed Opt Express. 2018).

Antifibrotix - Präklinische Entwicklung eines Antifibrotikums zur Anwendung nach Glaukomoperation, inkl. Analyse des Wirkmechanismus mit Zellmodell, Next-Generation-Sequencing und Bioinformatik

Mediziner und Forscher der Institute für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung und für Biomedizinische Technik sowie der Augenklinik der Universitätsmedizin Rostock erhalten eine Förderung in Höhe von 1,76 Millionen Euro. Damit unterstützt das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die vorklinische Entwicklung eines Medikamentes gegen Fibrose. Sogenannte Fibrosen sind Verhärtungen von Gewebe, beispielsweise in Lunge, Herz, Niere, Pankreas und Leber als Teil vieler Krankheitsprozesse vor allem aber auch nach Operationen des grünen Stars.

An der Universitätsmedizin Rostock fördert das BMBF das Projekt „Antifibrotix“, in dem Wissenschaftler einen Wirkstoff gegen Fibrose als Folge einer Operation gegen den grünen Star präklinisch testen. Mit dabei ist neben der Universitätsaugenklinik auch das Institut für Biomedizinische Technik, denn der Wirkstoff muss gut „verpackt“ werden, um verlässlich und zielgerichtet seinen Wirkort im Auge zu finden. Koordiniert wird das Projekt im Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Altersforschung (IBIMA). Die Fibroseforschung gehört zur Altersforschung, da Fibrosen mit dem Alter häufiger werden. Die Bio-Informatik hat das Projekt erst möglich gemacht: der Wirkstoff wurde mittels des so genannten maschinellen Lernens in molekularen Daten entdeckt.

Sollten die vorklinischen Studien erfolgreich sein, wird der Wirkstoff an Patienten mit passenden Biomarkern, also bestimmten biologischen Voraussetzungen, getestet. Das heißt, bei ihnen wäre es wahrscheinlich, dass das neue Medikament helfen würde. In einer Patientenstudie würde die Patientengruppe ohne diese Eigenschaften gar nicht erst eingeschlossen. Mit Hilfe der Bioinformatik möchte man also schon vor einer Humanstudie vorher-sagen, ob und für welche Patientengruppen ein Medikament erfolgreich sein könnte. Projektkoordinator Prof. Dr. Georg Fuellen sagt: „Das wäre ein großartiges Beispiel für personalisierte individualisierte Medizin. Fast alle Projekte für eine Medikamentenentwicklung scheitern auf dem langen Weg in die Klinik, also auf dem Weg zur Anwendung am Patienten, mit einer Ausfallquote von schätzungsweise 95%. Wir wollen unsere Chancen mit

Ideen aus der Präzisionsmedizin verbessern.“ Er setzt für den Erfolg neben der Bioinformatik auch auf gut funktionierende Netzwerke, Unterstützer und Experten: „Vor allem der Forschungsverbund Mecklenburg-Vorpommern hat uns bisher schon großartig geholfen, zum Beispiel bei den administrativ-bürokratischen Herausforderungen, was die Schutzrechte angeht.“

Eine Operation des grünen Stars schafft einen verbesserten Abfluss für das Kammerwasser des Auges, das bei der Erkrankung für einen zu hohen Augeninnendruck sorgt und im Verlauf zum Verlust der Sehkraft führen kann. Der operativ geschaffene Abflussweg kann sich durch Gewebeverhärtungen mit der Zeit aber wieder verschließen. „Ein bisher nach Operationen des grünen Stars verwendeter Wirkstoff kann starke Nebenwirkungen haben. Ein alternatives Medikament wäre nicht nur in der Augenheilkunde, sondern in vielen anderen Bereichen gefragt.“ sagt Prof. Dr. Oliver Stachs, Projektleiter an der Augenklinik.