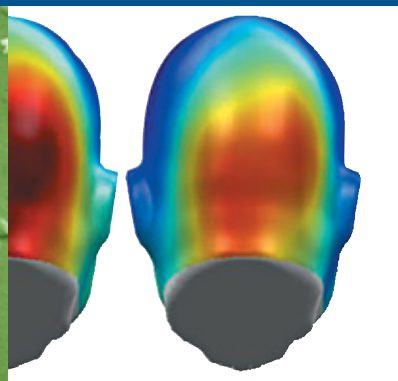
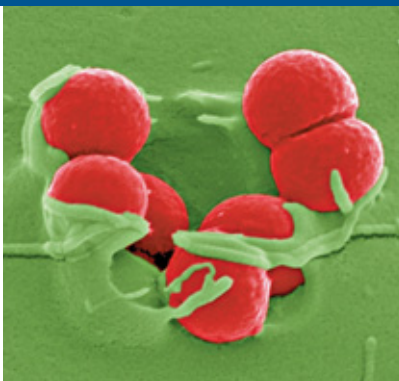
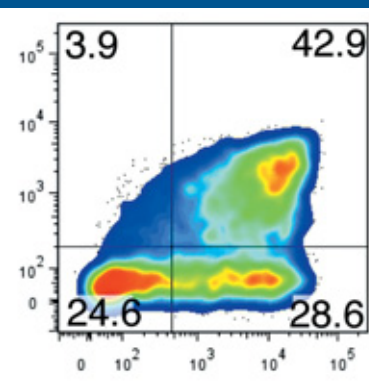


Universität Würzburg Medizinische Fakultät



Forschungsbericht 2014



Universität Würzburg Medizinische Fakultät



Forschungsbericht 2014

1 Allgemeiner Teil

1.1	Vorwort	5
1.2	Lehre	8
1.3	Die Fachschaftsvertretung	11
1.4	Die Geschichte der Würzburger Medizinischen Fakultät	12

2. Institute

2.1	Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie I	14
2.2	Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie II	16
2.3	Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Vegetative Physiologie	18
2.4	Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiologie	20
2.5	Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Physiologische Chemie	22
2.6	Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie	24
2.7	Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Entwicklungsbiochemie	26
2.8	Institut für Geschichte der Medizin	28
2.9	Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B)	30
2.9.1	Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften	32
2.10	Institut für Hygiene und Mikrobiologie	34
2.11	Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Virologie	36
2.12	Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Immunbiologie	38
2.13	Institut für Molekulare Infektionsbiologie	40
2.14	Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie	42
2.15	Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Pharmakologie	44
2.16	Institut für Rechtsmedizin	46
2.17	Pathologisches Institut	48
2.18	Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ)	50
2.19	Institut für Humangenetik	52

3 Klinikum

3.1	Einführung	54
3.2	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie	56
3.3	Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I)	58
3.4	Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie	60
3.5	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie	62
3.6	Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie	64
3.7	Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie	66
3.8	Lehrstuhl für Orthopädie	68
3.9	Frauenklinik und Poliklinik	70
3.10	Kinderklinik und Kinderpoliklinik	72
3.11	Medizinische Klinik und Poliklinik I	74
3.12	Medizinische Klinik und Poliklinik II	76
3.12.1	Abteilung Molekulare Innere Medizin	78
3.13	Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie	80
3.14	Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie	82
3.15	Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie	84
3.15.1	Abteilung für Neuroradiologie	86
3.16	Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin	88
3.17	Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie	90
3.18	Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen	92
3.19	Augenklinik und Poliklinik	94
3.20	Neurochirurgische Klinik und Poliklinik	96
3.21	Neurologische Klinik und Poliklinik	98
3.22	Institut für Klinische Neurobiologie	100
3.23	Zentrum für Psychische Gesundheit, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie mit Abteilung für Forensische Psychiatrie	102
3.24	Zentrum für Psychische Gesundheit, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (KJPPP)	104
3.25	Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin – Schwerpunkt Vaskuläre Medizin	106
3.26	Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin (TERM)	108

4	Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit	
4.1	Einführung	111
4.2	Poliklinik für Kieferorthopädie	112
4.3	Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde	114
4.4	Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie	116
4.5	Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik	118
4.6	Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie	120
4.6.1	Abteilung für Parodontologie	122
5	Wissenschaftliche Einrichtungen	
5.1	Forschungszentren und Zentren für Forschung und Behandlung	
5.1.1	Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin	125
5.1.2	Zentrum für Infektionsforschung	129
5.1.3	Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)	131
5.1.4	Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw)	135
5.1.5	Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM)	137
5.1.6	Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg	139
5.1.7	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI)	142
5.1.8	Comprehensive Cancer Center Mainfranken	145
5.1.9	Comprehensive Hearing Center Würzburg	148
5.1.10	Muskuloskelettales Centrum Würzburg (MCW)	150
5.1.11	Transplantationszentrum (TPZ)	152
5.1.12	Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg (ZKSW)	153
5.2	Sonderforschungsbereiche und klinische Forschergruppen	
5.2.1	Sonderforschungsbereich 581, Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems	155
5.2.2	Sonderforschungsbereich 630, Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten	157
5.2.3	Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System .	160
5.2.4	Transregio-Sonderforschungsbereich 17, Ras-abhängige Signalwege beim humanen Krebs	163
5.2.5	Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära	165
5.2.6	Transregio-Sonderforschungsbereich 52, Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zell-Populationen	167
5.2.7	Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen	169
5.2.8	Transregio-Sonderforschungsbereich 124, Netzwerke der Interaktion zwischen pathogenen Pilzen und ihren menschlichen Wirten	171
5.2.9	Klinische Forschergruppe 216, Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze	173
5.3	Graduiertenkollegs	
5.3.1	Graduiertenkolleg 1048, Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten	175
5.3.2	Graduiertenkolleg 1253, Emotions	177
5.3.3	Internationales Graduiertenkolleg 1522, HIV/AIDS und damit assoziierte Infektionskrankheiten im südlichen Afrika	179
5.4	Forschungsverbünde	
5.4.1	BayImmuNet: Generierung antigen-spezifischer T-Zellen mit geringer Ausdifferenzierung für den adoptiven T-Zell-Transfer als Immuntherapie im klinischen Maßstab	180
5.4.2	DFG-Schwerpunktprogramm 1356, Pluripotenz und Zelluläre Reprogrammierung	181
5.4.3	DFG Forschergruppe 2123, Sphingolipid-Dynamik in der Infektionskontrolle	182
5.4.4	BMBF-Netzwerk, CB-HERMES: Expansion von Nabelschnurblut-Stammzellen	184
5.4.5	BMBF-Netzwerk, Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Erwachsenenalter	186
5.4.6	BMBF-Netzwerk, SARA: Systembiologie der PGI2 und ADP P2Y12 Rezeptor Signalwege	188
5.4.7	BMBF-Netzwerk, Medizinische Infektionsgenomik – Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen	190
5.4.8	ERA-NET, aspBIOmics: Invasive Aspergillosis – Biomarkers for Prevention, Diagnosis and Treatment Response	191
5.4.9	EU-Projekt, HydroZONES: bioaktivierte hierarchische Hydrogele als strukturierte Implantate für Gelenkknorpelregeneration	193
5.4.10	EU-Projekt, OPTATIO: OPTimising TARgetS and Therapeutics In high risk and refractOry Multiple Myeloma	195
5.4.11	EU-Projekt, T-Control: Donor T Cells for Immune Control	196
5.5	Graduate School of Life Sciences (GSLS)	198
6.	Kerndaten der Fakultät	202

Verehrte Leserinnen und Leser,

mit dem vorliegenden Forschungsbericht, der auf die Jahre 2012 und 2013 zurückblickt, lade ich Sie ein, sich über die wissenschaftlichen Fortschritte der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg zu informieren und an den Erfolgen ihrer Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler teilzuhaben.

Die Julius Maximilians-Universität Würzburg gehört zu den forschungsstärksten Universitäten in Deutschland. Diese Position verdankt sie nicht zuletzt den auch im internationalen Maßstab herausragenden Leistungen in den Lebenswissenschaften und der Medizin. Der jüngste Förderatlas der Deutschen Forschungsgemeinschaft aus dem Jahr 2012 sieht die Lebenswissenschaften in Würzburg – gemessen an den bewilligten Fördergeldern pro Professur – nach Freiburg auf dem zweiten Platz, die Medizin belegt nach Heidelberg und Hannover einen hervorragenden dritten Platz. Auch in anderen internationalen Vergleichen finden sich Medizin und Lebenswissenschaften in führenden Positionen. Das Leiden-Ranking aus dem Jahr 2013, das die Leistungsfähigkeit von Universitäten nach Publikationsleistungen bewertet, führt die Medizin / Biomedizin weltweit auf Rang 132, in Europa auf Rang 57 und in Deutschland auf Rang 6. In diese Bewertung ging der Anteil der Publikationen ein, die zu den 10% der meistzitierten Publikationen pro Fach zählen. Diese Erfolge verdanken wir den Einzelleistungen vieler engagierter und kreativer Wissenschaft-

lerinnen und Wissenschaftler, aber auch strukturbildenden Maßnahmen, die als interdisziplinäre Forschungszentren seit den 1990er Jahren geschaffen und ausgebaut wurden. So fließt auch der überwiegende Teil der eingeworbenen Forschungsmittel an Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Forschungszentren.

Ein wichtiger Meilenstein in der Entwicklung der Forschungszentren war 2013 die Verstärkung der Ausstattung des Rudolf-Virchow-Zentrums für Experimentelle Biomedizin im Staatshaushalt. Auch Universität und Medizinische Fakultät haben mit der Zuweisung von Stellen einen substantiellen Beitrag zur dauerhaften Einrichtung des Rudolf-Virchow-Zentrums geleistet – in der Erwartung, dass von dort wichtige Impulse für die Würzburger Wissenschaftslandschaft ausgehen und drittmittelgeförderte Verbundvorhaben initiiert werden. In der Tat wurde der Sonderforschungsbereich 688 „Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System“, dem zahlreiche Mitglieder des Rudolf-Virchow-Zentrums angehören, mit einer hervorragenden Bewertung zur Weiterförderung empfohlen. Zusammen mit den Arbeiten im Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) ist dieser SFB der Kristallisationspunkt der kardiovaskulären Forschung in Würzburg.

Neu eingerichtet wurde der zusammen mit Jena konzipierte Transregio-SFB 124 „Netzwerke der Interaktion zwischen pathogenen Pilzen und ihren menschlichen Wirten“. Zusammen mit zwei weiteren Sonderforschungsbereichen aus der Infektionsforschung (SFB 630 „Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten“; Transregio-SFB 34 „Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära“) ist dieser neu eingerichtete SFB ebenso Ausdruck der Forschungsstärke der im Zentrum für Infektionsforschung zusammenarbeitenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf dem Gebiet der Infektionsforschung, wie die 2013 neu eingerichtete Forschergruppe „Sphingolipid Dynamics in Infection Control“. Sehr erfolgreich waren auch die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus den Berei-

chen der Onkologie, der Neurowissenschaften sowie der Regenerativen Medizin und Biomaterialforschung, deren Arbeiten im Rahmen von zahlreichen Forschungsverbünden gefördert werden, und die für ihre Arbeiten vielfach ausgezeichnet wurden. Hierzu verweise ich auf die Zusammenstellung der „Preise, Ehrungen und Auszeichnungen“ auf Seite 205.

Von herausragender Bedeutung für den Wissenschaftsstandort Würzburg ist der Beschluss der Max-Planck-Gesellschaft und der Bayerischen Staatsregierung, in Würzburg Max-Planck-Forschungsgruppen für Systemimmunologie einzurichten. Am 11. Juni 2013 unterzeichneten der Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, Professor Peter Gruss, und der Präsident der Universität Würzburg, Professor Alfred Forchel, im Beisein des Bayerischen Wissenschaftsministers Dr. Wolfgang Heubisch einen Kooperationsvertrag. Mit diesem ist die Finanzierung von drei Gruppen für zunächst 5 Jahre sichergestellt. Der thematische Schwerpunkt „Systemimmunologie“ ermöglicht eine Vielzahl an Interaktionen mit den Arbeitsgruppen und den wissenschaftlichen Schwerpunkten der Fakultät und wird die Würzburger biomedizinische Forschung langfristig stimulieren. Aktuell betreibt die Medizinische Fakultät federführend die Besetzung von drei W3 Professuren, die die Max-Planck-Forschungsgruppen leiten werden.

Der ehemalige Wissenschaftsminister Dr. Wolfgang Heubisch hat an der Einrichtung der Max-Planck-Forschungsgruppen maßgeblichen Anteil. Ihm sei an dieser Stelle hierfür und für die stete Unterstützung unserer Fakultät während seiner Amtszeit sehr herzlich gedankt. Dank gilt auch allen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der Medizinischen Fakultät. Mit ihren Anstrengungen und ihrer Kreativität haben sie an den Erfolgen der vergangenen Jahre den allergrößten Anteil. In meinen Dank schließe ich die öffentlichen und privaten Geldgeber ebenso mit ein, wie die zahlreichen Gutachterinnen und Gutachter und Mitglieder der wissenschaftlichen Beiräte, die sich mit unseren Forschungsvorhaben kritisch auseinander gesetzt haben. Ihnen und allen, die sich für unsere Fakultät, die Rahmenbedingungen für die hervorragende Forschung und Lehre und für die Förderung des wissenschaftlichen und ärztlichen Nachwuchses eingesetzt haben, sei an dieser Stelle für ihr Engagement sehr herzlich gedankt.

Würzburg, im März 2014
Prof. Dr. Matthias Frosch
Dekan



Abb.1: Unterzeichnung des Kooperationsvertrags für die Max-Planck-Forschungsgruppe für Systemimmunologie. Im Beisein von Wissenschaftsminister Dr. Wolfgang Heubisch (Mitte) unterzeichneten der Präsident der Max-Planck-Gesellschaft, Prof. Dr. Peter Gruss (l.), und der Präsident der Universität Würzburg, Prof. Dr. Alfred Forchel, den Kooperationsvertrag. (Foto: Peter Henza).

Einweihung der Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw) am 21. Juni 2013



Gruppenfoto vor dem neuen Gebäude der Biomaterial und Datenbank. Von links: der Direktor der Biomaterial und Datenbank Prof. Dr. R. Jahns, Frau A. Bauer-Chesauan (Architektin), Ärztlicher Direktor Prof. Dr. C. Reiners, dahinter Pflegedirektor G. Leimberger, MdL V. Halbleib, MdL O. Jörg, Festredner Prof. Dr. E. Böttinger (New York), Kaufmännische Direktorin Frau A. Simon, Dekan Prof. Dr. M. Frosch, P. Mack (Leiter Universitätsbau am Staatlichen Bauamt Würzburg), Parlamentarischer Staatssekretär im BMBF Dr. H. Braun und MdB P. Lehrieder.



Schlüsselübergabe für die Biomaterial- und Datenbank. Von links: der Ärztliche Direktor Prof. Dr. C. Reiners, der Dekan Prof. Dr. M. Frosch und der Direktor der Biomaterial- und Datenbank Prof. Dr. R. Jahns.

Ehrungen durch die Medizinische Fakultät



Für seine langjährigen Verdienste um die Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, wurde am 11. Mai 2012 in der Neubaukirche im Rahmen der Promotionsfeier der Medizinischen Fakultät die Rinecker-Medaille in Gold an Prof. Dr. med. Dr. h.c.mult. Kurt Kochsieck (*1930, +2013) verliehen. Die Medaille und die Urkunde wurden durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (l.) überreicht. In seiner Laudatio würdigte Prof. Dr. G. Ertl (r.) neben den wissenschaftlichen Leistungen des Internisten und Kardiologen insbesondere dessen Verdienste um die wissenschaftliche Ausrichtung der Medizinischen Fakultät.



Die „Elterninitiative leukämie- und tumorkrankender Kinder e.V.“ wurde am 25. November 2013 von der Medizinischen Fakultät und dem Universitätsklinikum Würzburg mit der Siebold-Medaille ausgezeichnet. Fakultät und Universitätsklinikum ehren mit der Siebold-Medaille Persönlichkeiten und Organisationen, die sich besonders um diese Einrichtungen verdient gemacht haben. Die Medizinische Fakultät der Uni Würzburg und das Klinikum nahmen das 30-jährige Jubiläum der Elterninitiative zum Anlass, dem Verein für seine herausragenden Verdienste bei der Versorgung krebserkrankter Kinder sowie die Unterstützung der Leukämie- und Krebsforschung zu danken. Als Ausdruck dieses Dankes verliehen der Ärztliche Direktor Prof. Dr. C. Reiners (l.) und der Dekan Prof. Dr. M. Frosch (r.) der Elterninitiative die Carl Caspar von Siebold-Medaille. Stellvertretend für den geehrten Verein nahmen dessen Vorsitzende Jana Lorenz-Eck (2.v.l.) und die Gründungsvorsitzende Heidrun Grauer (2.v.r.) die Siebold-Medaille nebst Urkunde entgegen.

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
(Studiendekan Humanmedizin)

Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer
(Studiendekan Humanmedizin ab 1. 1. 2014)

Prof. Dr. med. Dr. med. dent.
Alexander Kübler
(Studiendekan Zahnmedizin)

Prof. Dr. med. Manfred Gessler
(Studiendekan Biomedizin)

Kapazitätserweiterung, Evaluation und Examensergebnisse

Infolge der vorübergehenden Kapazitätserweiterung studieren aktuell in jedem Semester statt 140-150 insgesamt 155-165 Studierende. Dieser Kraftakt ist nur durch das hohe Engagement der Lehrenden möglich. Dieses hohe Engagement der Lehrenden und der Studierenden zeigt sich auch in der zwischenzeitlich in jedem Semester durchgeführten Evaluation und den Examensergebnissen der Studierenden. So wurde im Herbst 2013 ein beeindruckender 4. Platz im schriftlichen Teil des Zweiten Staatsexamens im bundesweiten Vergleich erreicht. Im CHE Hochschulranking 2013/14 erhielt die Würzburger Medizinische Fakultät Spitzennoten für ihr Lehrangebot.

Änderungsnovelle zur Ärztlichen Approbationsordnung (ÄAppO)

Im Juli 2012 trat die Änderungsnovelle zur ÄAppO in Kraft. Mit dieser Änderungsnovelle sind weitreichende Konsequenzen insbesondere in Bezug auf das Praktische Jahr, die Anzahl der Staatsexamensprüfungen sowie Famulaturen verbunden.

Die Studierenden haben jetzt die Möglichkeit, das Praktische Jahr an anderen Universitäten sowie an Lehrkrankenhäusern anderer Universitäten ohne einen Hochschulwechsel zu absolvieren. Die genannte Änderungsnovelle zur Ärztlichen Approbationsordnung erforderte eine Umstrukturierung des 10. Semesters und eine Erneuerung der Verträge mit unseren Akademischen Lehrkrankenhäusern.

Das Fach Allgemeinmedizin erfährt mit der genannten Änderungsnovelle eine Aufwertung dadurch, dass künftig von jedem Stu-

dierenden eine Famulatur in einer hausärztlichen Praxis abzuleisten ist und dass die Universitäten Ausbildungsplätze im Praktischen Jahr im Wahlfach Allgemeinmedizin für alle Studierenden, die diesen Wahlfachwunsch haben, anbieten. Dazu wird die Medizinische Fakultät Würzburg mit zahlreichen Lehrpraxen, mit denen bisher eine vertragliche Vereinbarung über die Ausbildung im Blockpraktikum besteht, einen Vertrag zur Ausbildung im Praktischen Jahr abschließen.

Die Ausbildung im Bereich „Ärztliche Gesprächsführung“ wurde durch zusätzliche Veranstaltungen in der Vorklinik und der Klinik, zum Teil mit Schauspielpatienten und zum Teil interdisziplinär zusammen mit Psychologiestudierenden gestärkt.

Für die neu hinzugekommenen Querschnittsbereiche Palliativmedizin und Schmerzmedizin sind an der Fakultät entsprechende Lehrveranstaltungen konzipiert und für den Bereich der Palliativmedizin bereits eingeführt worden.

PJ-Führerschein

Im Rahmen der KTQ-Zertifizierung des Universitätsklinikums wurde für Studierende im Praktischen Jahr ein PJ-Führerschein konzipiert, der in Ergänzung zum bereits seit vielen Jahren bestehenden PJ-Logbuch eingesetzt werden soll. Der PJ-Führerschein ist nach dem Ampelmodell aufgeteilt in einen roten Bereich, der Tätigkeiten enthält, die dem Arztvorbehalt unterfallen und daher in keinem Fall von einem Studierenden im Praktischen Jahr ausgeübt werden dürfen, einen grünen Bereich, der die Option zu weitgehend selbständiger Tätigkeit enthält und einen gelben, der klinikspezifische Tätigkeiten, die unter direkter ärztlicher Aufsicht ausgeübt werden dürfen, enthält.

Lehrklinik

Das Lehrangebot in der Lehrklinik wird ständig erweitert. In den Pflichtkurs „Praktische klinische Untersuchungsmethoden“ im 5. Semester wurden neue Module eingeführt. Im Bereich der freiwilligen Kurse konnte eine Reihe von Kursen z. B. die Kurse „Nahttechniken für Fortgeschrittene“ und „Echokardiographie“ neu in das Programm aufgenommen werden. Zwischenzeitlich nutzen 17 Kliniken bzw. Institute die Lehrklinik für ihr Lehrangebot. Eine weitere Erweiterung des Pflichtcurriculums und interdisziplinäre Veranstaltungen mit Pflegeschülern sind in Vorbereitung.

Zweiter Platz beim Goethe-Contest in Frankfurt

Beim jährlich stattfindenden Goethe-Contest in Frankfurt hat eine Gruppe von fünf Studentinnen der Humanmedizin im Jahr 2013 auf Anhieb einen beeindruckenden 2. Platz belegt. Seit mittlerweile 15 Jahren treten Medizinstudierende aus ganz Deutschland und den Nachbarländern bei diesem interuniversitären Wettkampf gegeneinander an. Über zwei Tage hinweg müssen sie in Teams mit jeweils fünf Mitgliedern klinische und praktische Aufgaben lösen – immer unter Zeitdruck, immer im Wettlauf gegen ihre Konkurrenten. Das Würzburger Team Lisa Bergauer, Larissa Joyce Mayer, Mira Möll, Charlotte Morgner und Julia Taschik wurde dabei von Herrn PD Dr. Stefan Knop aus der Medizinischen Klinik II als Teambetreuer und in der Vorbereitung unterstützt.

Internationalisierung

Die Anzahl der ERASMUS-Partner-Universitäten wurde auf 35 erhöht. Insgesamt kommen im Rahmen des Programmes jedes Jahr 30 Studierende für ein oder zwei Semester nach Würzburg und 40 Würzburger Studierende studieren ebenfalls für ein bis zwei Semester an Partneruniversitäten. Außereuropäische Partnerschaften mit Mwanza/Tanzania und Stellenbosch/Südafrika, Nagasaki/Japan und Wuhan/China wurden zum Teil mit DAAD-Förderung verlängert oder initiiert. Die Mentoring Programme für ausländische Studierende wurden mit DAAD- und BMBF-Förderung (KOMPASS) fortgeführt und erweitert. Die Website des Studiendekanates wurde als erste einer Würzburger Fakultät auch auf Englisch eingestellt.

Kompetenzzentrum Lehre in der Medizin Bayern

Für das Kompetenznetz Lehre in der Medizin Bayern wurde durch das Bayerische Staatsministerium für Bildung und Kultus, Wissenschaft und Kunst eine dritte dreijährige Förderperiode für den Zeitraum 2014 - 2016 bewilligt. Die Medizinische Fakultät Würzburg wird aus diesen Mitteln schwerpunktmäßig ihre E-learning- / Blended Learning – Projekte weiter ausbauen.

Lehrstuhl Allgemeinmedizin

Nicht zuletzt auf Grund der Stärkung der Allgemeinmedizin mit der Änderungsnovelle zur Ärztlichen Approbationsordnung vom Juli

2012 können die umfangreichen Aufgaben nicht mehr vom nebenamtlich tätigen Studiendekan abgedeckt werden. Daher ist an der Medizinischen Fakultät ein entsprechendes Verfahren zur Einrichtung eines Lehrstuhls für Allgemeinmedizin eingeleitet worden.

Lehrstuhl Medizindidaktik

Zur Professionalisierung des Studiendekans und zur Verbesserung der Lehre in der medizinischen und zahnmedizinischen Ausbildung wurde an der Medizinischen Fakultät ebenfalls ein Verfahren zur Einrichtung eines Lehrstuhls für Medizindidaktik eingeleitet. Der neue Lehrstuhlinhaber wird den nebenamtlichen Studiendekan nach der anstehenden Auswertung der deutschen Modellstudiengänge bei einer umfassenden Curriculumsreform für die Studiengänge Human- und Zahnmedizin unter Einbeziehung aller Kliniken und Institute unterstützen und die durch Weiterbildung in Hochschuldidaktik begonnene Personalentwicklung der Dozenten und Dozentinnen, sowie vor allem auch die Forschung im Bereich der Lehre an der Medizinischen Fakultät weiter voranbringen. Durch die Einrichtung dieses Lehrstuhls setzt die Medizinische Fakultät ein klares Zeichen, dass sie ihren Spitzenplatz in der Lehre weiter entwickeln und ausbauen möchte.

B.Sc./M.Sc. Studiengänge Biomedizin und Biochemie

Der Studiengang **Biomedizin** wird von der Medizinischen Fakultät gemeinsam mit

der Fakultät Biologie angeboten und bildet Studierende an der Schnittstelle zwischen klassischen Naturwissenschaften und klinischer Forschung aus. Nach zehnjährigem Bestehen wurde der B.Sc. Studiengang anhand der Bologna-Vorgaben reformiert, und der M.Sc. Studiengang von drei auf vier Semester erweitert. Kernelemente sind die forschungsnahe Ausbildung mit intensiven Laborpraktika in kleinen Gruppen und die frühe Einbindung in aktuelle Forschungsthemen. Als Vorbereitung für die englischsprachige Bachelor- und Master-Thesis sind zusätzliche Praktika in einzelnen Arbeitsgruppen vorgesehen um eine effiziente und produktive Durchführung der jeweiligen Abschlussarbeiten zu gewährleisten. Neben der Vermittlung wissenschaftlicher Inhalte können die Studierenden auch Zusatzqualifikationen erwerben, die von Fachkundenachweisen über Vortrags- und Präsentationstraining bis zu Wissenschaftsethik und Fachenglisch reichen.

Während im Bachelor-Studium noch ein strafferes Curriculum vorherrscht, können die Studierenden im Master-Studium Biomedizin nach dem verpflichtenden Modellorganismen-Praktikum und begleitenden Vorlesungen im ersten Semester relativ frei ihre eigenen Schwerpunkte setzen. Eine Besonderheit stellt die hohe Zahl an Auslandsaufenthalten dar, die den wissenschaftlichen und persönlichen Horizont der Studierenden erweitern.

Der Zuspruch ist ungebrochen hoch mit weit über 1.000 Bewerbungen für 24 Stu-

dienplätze des Bachelor-Studiengangs. Bislang haben sich 384 Studierende im B.Sc. Studiengang und weitere 148 im M.Sc. Studiengang eingeschrieben. Der Anteil weiblicher Studierender ist mit 80 %, bzw. 76 % sehr hoch. Die bisherigen Absolventen haben sich überwiegend für eine weitere wissenschaftliche Qualifikation im Rahmen einer Promotion entschieden, davon etwa 40 % in Würzburg, der Rest an anderen Standorten in Deutschland oder im Ausland.

Seit 2009 bietet die Medizinische Fakultät zusammen mit der Fakultät für Chemie und Pharmazie zudem einen B.Sc. **Studiengang Biochemie** an. Auch hier besteht eine sehr große Nachfrage nach den derzeit auf 60 begrenzten Studienplätzen. Der Fokus liegt dabei weniger auf klinischer Forschung, sondern auf der verstärkten molekularen Ausrichtung. Ein seit dem Wintersemester 2012/13 angebotener konsekutiver M.Sc. Studiengang findet ebenfalls großen Zuspruch.

Begleitstudiengänge für Studierende der Medizin

Für Studierende der Medizin wird ein **Begleitstudiengang Experimentelle Medizin** angeboten, in dem grundlegende Kenntnisse der Molekularbiologie mit klinischem Bezug vermittelt werden. Während zahlreicher Laborpraktika können erste Erfahrungen in Forschungsprojekten gewonnen werden. In begleitenden Seminaren wird ein fundiertes Wissen in verschiedenen biomedizinischen Fachgebieten vermittelt. Darüber hinaus wird die Präsentation wissenschaftlicher Ergebnisse trainiert. Durch eine zusätzliche Masterarbeit kann in diesem Studiengang ein M.Sc. Abschluss erworben werden.

Ein ähnliches Konzept verfolgt der **Begleitstudiengang Klinische Forschung und Epidemiologie**, der vor allem die Ausbildung in patientenorientierter klinischer Forschung zum Ziel hat und Kenntnisse der klinischen Forschung sowie epidemiologische und biometrische Methoden in Theorie und Praxis vermittelt. Mit diesen breit gefächerten Angeboten stellt die Fakultät sicher, dass unser hoch qualifizierter wissenschaftlicher Nachwuchs hervorragend für zukünftige Medizin-relevante Fragestellungen ausgebildet wird.

Ein englisch-sprachiger Masterstudiengang „Translational Neuroscience“ ist in Vorbereitung.



Abb. 1: Im Lehr-OP der Lehrklinik werden Studierende des klinischen Abschnitts in richtiges Verhalten im OP eingewiesen.

Zahnmedizin

An der Universität Würzburg sind zurzeit etwa 600 Studierende im Studiengang Zahnmedizin eingeschrieben. Davon nehmen ca. 300 Studierende an dem vorklinischen und 300 an dem klinischen Studienabschnitt teil.

Das Studienprogramm orientiert sich an der derzeit gültigen Approbationsordnung für Zahnmediziner. Danach sollen die Studierenden für ihren zukünftigen Beruf wissenschaftlich und praxisbezogen ausgebildet werden. Neben der Lehre in den naturwissenschaftlichen Fächern und der Medizin beinhaltet das Studium der Zahnmedizin theoretische und praxisbezogene Lehrinhalte der Zahntechnik. Die klinische Zahnmedizin ausbildung befasst sich mit der Diagnose und Therapie von Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, der Zahnerhaltung, der zahnärztliche Chirurgie, prothetischen Maßnahmen, dem Regulieren von Zahn- und Kieferanomalien, sowie der Aufklärung über die Ursachen von Zahn- und Zahnbetterkrankungen. Die praktische Ausbildung der Studierenden erfolgt an Simulationseinheiten mit Phantompuppen und ab dem 7. Semester an Patienten.

2013 wurde das 100jährige Jubiläum der Zahnklinik gefeiert, die seit Ihrer Gründung den Standort im Zentrum der Stadt hat. Dieser Standort sichert ein hohes Patientenaufkommen und eine bessere Anbindung der Zahnklinik an die Versorgung möglicher Patienten. Dies zeigt sich auch an dem hohen Aufkommen von über 28.000 ambulanten Behandlungen und mehr als 1.750 stationären Patienten im Jahr 2012.

Durch den großzügigen Umbau der Zahnklinik sind die einzelnen Abteilungen jetzt in der Lage nach dem neuesten technischen Stand die Patientenversorgung und Ausbildung durchzuführen. Es stehen alle Geräte und Einrichtungen, die für eine moderne Zahnmedizin ausbildung notwendig sind, zur Verfügung. Mit der neuen Approbationsordnung für Zahnärzte wird zukünftig das Lehrkonzept weitere Veränderungen erfahren. Um mit dieser Entwicklung Schritt zu halten, wurden im Wintersemester 2010/11 ein neu eingerichteter Phantomsaal für die studentische Ausbildung in der Zahnerhaltung und ein neuer Phantomsaal für die chirurgische Ausbildung in Betrieb genommen. Die Einrichtung des chirurgischen Phantomsaals wurde durch fi-

nanzielle Unterstützung aus Studiengebühren ermöglicht. In einzelnen Bereichen werden interaktive Lehrkonzepte und problemorientiertes Lernen angeboten und in die Kliniklehre eingebunden. Für das Eigenstudium der Studierenden steht eine umfangreiche Bibliothek mit zahlreichen Arbeitsplätzen mit PCs und Internetanschluss zur Verfügung. Die der Zahnklinik jährlich zugewiesenen staatlichen Studienzuschüsse werden seit dem Wintersemester 2013/14 vorwiegend für Tutorien, eine Lehrkoordinatorstelle sowie für die Finanzierung der teilweise recht teuren Instrumentarien und Verbrauchsmaterialien in den Studentenkursen eingesetzt. Hiermit wird versucht einen Teil der hohen finanziellen Belastung, welche ein Zahnmedizin studium heutzutage mit sich bringt, für die Studierenden zu reduzieren.

Seit dem Wintersemester 2007/08 wurde für den Bereich Zahnmedizin ein eigener Studiendekan sowie eine Studienkommission Zahnmedizin gewählt. Die seit langem angekündigte Einführung einer neuen Approbationsordnung für Zahnmediziner (ZÄPro) steht unmittelbar bevor und wird einen erheblichen Aufwand für die Neugestaltung der Ausbildung bedeuten.

1.3 Die Fachschaftsvertretung

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Tel.: 0931/201-53859
Fax: 0931/201-53858

E-mail: fachschaft.medizin@uni-wuerzburg.de
www.fi-med.de

Die Fachschaftsvertretung ist eine Gruppe von Studierenden, die sich ehrenamtlich für die Interessen der Medizinstudierenden einsetzt. Unser Ziel ist es, in Zusammenarbeit mit den Dozentinnen und Dozenten die Lern- und Lehrbedingungen unserer Fakultät zu verbessern und ein angenehmes Arbeitsklima zu schaffen.

Unsere Arbeit besteht hauptsächlich aus zwei Punkten: Zum einen repräsentieren wir die Medizinstudierenden in zahlreichen Kommissionen: im Fakultätsrat, in der Studienkommission, im Studentischen Konvent, im Fachschaftenrat und in den Berufungskommissionen der Fakultät. Seit Abschaffung der Studiengebühren setzen wir uns in der Studiengebührenersatzkommission für eine sinnvolle und effiziente Verwendung der Gelder ein.

Zum anderen beraten und begleiten wir die Studierenden. Dies umfasst die Organisation von Informationsveranstaltungen über unterschiedliche Bereiche des Studiums sowie Partys, Treffen, Kinoabenden und Liveübertragungen der Fußball- und Weltmeisterschaften, auf denen sich die Studierenden besser kennen lernen und neue, semesterübergreifende Kontakte knüpfen können.

Zu Beginn des Studiums begrüßen wir die Erstsemester im Rahmen der Erstsemestertage. Hier geben wir ihnen die Gelegenheit, ihre neuen KommilitonInnen, die Stadt Würzburg und die Universität erkunden zu können. Nach erfolgreich bestandenen ersten Staatsexamen führen wir das neue klinische Semester in einer Informationsveranstaltung durch die verschiedenen Kliniken und Institute. Für beide Veranstaltungen veröffentlichen wir ein Infoheft, das die Studierenden über die Fakultät, Vorlesungen, Kurse, Prüfungen, Bücher, Veranstaltungen und viele weitere Themen informiert. Diese und viele weitere Informationen sind ebenfalls auf unserer Homepage zu finden. Während der Vorlesungszeit dient unser Fachschaftsbüro als Anlaufstelle für Fragen und Probleme aller Art. Über unsere E-Mail-Adresse und unseren facebook-Account sind wir für die Studierenden ständig zu erreichen. Darüber hinaus bieten wir Lern- und Informationsmaterialien rund um das Medizinstudium sowie den Sprachkurs „Medical English“ an. Für die kommenden Semester ist ein gleichwertiger Kurs auf Französisch geplant. Eine Kooperation mit dem Institut Psychologie stellt das Projekt „Anamnesegruppe“ dar, mit dem die Studierenden der Medizin und der Psychologie zusammen ihre Wahrnehmungs- und Kommunikationspraxis verbessern können.

In unseren Räumlichkeiten finden die Seg-med, ein bundesweiter Zusammenschluss

von Medizinstudierenden, die günstig medizinische Ausrüstung (z.B. Stethoskope) anbieten, sowie die bvmd, die Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland e.V., welche sich unter anderem um internationale Austauschprogramme für Medizinstudierende kümmert, einen Raum für ihre Sprechstunden. Seit dem letzten Semester kooperieren wir intensiver mit der Fachschaft Zahnmedizin und freuen uns über eine produktive Zusammenarbeit.

Das Präventionsprojekt MSV („Mit Sicherheit Verliebt“), in dessen Rahmen Schüler von Medizinstudierenden über den sicheren Umgang mit Sexualität und Verhütung aufgeklärt werden, und das Projekt Teddyklinik, dessen Ziel es ist, Kinder spielend an die Situation beim Arzt, in der Klinik und im Rettungswagen heranzuführen, erweitern die Angebote rund um das studentische Engagement. Zudem arbeiten wir mit der AG Notfallmedizin, dem AK Homöopathie, dem AK TCM und der EMSA zusammen und unterstützen regelmäßig soziale Projekte. Für die Betreuung von Erasmusstudenten möchten wir ein neues Konzept etablieren.

Unsere Fachschaftssitzung findet einmal wöchentlich statt. Diese dient dem Informationsaustausch und bietet Raum für Diskussion über aktuelle Anliegen und zur Planung neuer Projekte. Studierende sowie Dozentinnen und Dozenten sind herzlich eingeladen, sich mit uns auszutauschen. Einmal im Semester veranstalten wir ein Fachschaftswochenende, um uns intensiver mit bestimmten Themen auseinanderzusetzen zu können, für die sich in der Sitzung nicht genügend Zeit findet.

Als Ergebnisse sind unter anderem die AG LehrkoordinatorInnen zu nennen, welche eine eigene Kooperation mit den LehrkoordinatorInnen darstellt, die auf diese Weise innovative Lehrstrategien auf den Weg bringen, sowie der PromoMed-Kongress, der den Studierenden beim Suchen und Finden einer medizinischen Promotionsarbeit unterstützt.

In den kommenden Semestern wollen wir uns weiterhin für die Verbesserung der Lehre engagieren. Die rege Nutzung der neu eingerichteten Lehrklinik mit Bibliothek, Praktisch-Klinischen Untersuchungskursen, Aufenthalts-, Lern- und Seminarräumen sowie dem Angebot von freiwilligen Kursen bestätigt den Erfolg unserer Bemühungen. Wir freuen uns auf eine weiterhin aktive und konstruktive Zusammenarbeit innerhalb der Fakultät.

Die Fachschaftsvertretung
der Medizinischen Fakultät

1.4 Die Geschichte der Würzburger Medizinischen Fakultät

Die Würzburger Medizinische Fakultät zählt zusammen mit Heidelberg, Köln und Erfurt zu den vier ältesten medizinischen Fakultäten Deutschlands. So kann sie heute auf eine über 600-jährige Geschichte zurückblicken. Schon bei der Erstgründung der Würzburger Universität im Jahr 1402 war der Medizin als einer der drei höheren Fakultäten neben Theologie und Jurisprudenz ein fester Platz zugewiesen. Inwieweit es damals zu einem regulären medizinischen Lehrbetrieb kam, ist allerdings ungeklärt. Wenn es ihn gab, dann kam er spätestens mit dem baldigen Niedergang der Universität wieder zum Erliegen. Schon lange vorher stand Würzburg freilich im Ruf eines Zentrums der gelehrten Medizin. Bereits im ausgehenden 13. Jahrhundert machte sich der Abt des mehr als 300 Kilometer entfernten Klosters Aldersbach in Niederbayern auf den Weg, um eigens bei den gelehrten Würzburger Ärzten Rat zu suchen. Etwa zur gleichen Zeit, um 1280, entstand eines der einflussreichsten volkssprachlichen medizinischen Handbücher des Mittelalters, das „Arzneibuch“ des Ortolf von Baierland, dessen Autor ausdrücklich als „arzt in Wirzeburc“ firmierte. Es war eine *Summa* der gelehrten mittelalterlichen Medizin, zusammengeschrieben, wie es in einem späteren Druck hieß, „aus allen artztpüchern, die ich in latein je vernam“. Aus der Mitte des 14. Jahrhunderts ist die himtopographische Karte des Würzburger Kanonikers Berthold von Blumentrost überliefert, welche die Lokalisation der Verstandesfunktionen – Einbildungskraft (*imaginatio*), Urteilsvermögen (*cogitatio, aestimatio*) und Gedächtnis (*memoria*) – in den Hirnkammern veranschaulichte. Blumentrost bewegte sich damit auf der Höhe der zeitgenössischen Wissenschaft, welche die Verstandesfunktionen eng mit dem Wirken beweglicher Seelengeister in den Hirnventrikeln verband. Im 16. Jahrhundert wirkten etliche berühmte gelehrte Ärzte in Würzburg, Burckhard von Horneck beispielsweise oder Johannes Posthius. Ein geregelter akademischer medizinischer Unterricht läßt sich aber erst wieder nach der Zweitgründung der Würzburger Universität im Jahr 1582 nachweisen. Die Medizin zählte wiederum von Anfang an zu den drei höheren Fakultäten. 1587 wurden die Fakultätsstatuten beschlossen, 1593 waren schließlich die Professorenstellen besetzt und der Lehrbetrieb begann. Würzburg bot nun vorzügliche Voraussetzungen für eine gründliche medizinische Ausbildung. Es war gelungen, Adriaan van Roomen auf die erste, besonders angesehene Professur für Theorie zu holen. Van Roomen, der auch als Mathematiker internationalen Ruhm genoß, initi-

ierte binnen weniger Jahre eine blühende Disputationskultur und führte eine ganze Reihe von Medizinstudenten zur Promotion. Auch für die praktische Ausbildung am Krankenbett bot Würzburg nunmehr dank des neu gegründeten Juliussspitals außergewöhnlich gute Voraussetzungen. Im Gegensatz zu anderen Spitälern der Zeit, die fast ausschließlich Alte und Pflegebedürftige versorgten, war das Juliusspital nämlich von Anfang an auch ein „hospitale in aegrorum curationem“, also zur Behandlung von Kranken bestimmt. Damit bot das Spital für angehende Mediziner eine willkommene Gelegenheit, vielfältige Krankheiten und Krankheitsformen zu sehen und die Wirkung unterschiedlicher Behandlungsvorgänge zu verfolgen. Solches „bedside teaching“ erfreute sich damals unter den Medizinstudenten großer Beliebtheit und war ein Hauptgrund, warum so mancher Medizinstudent für einige Zeit an eine norditalienische Universität ging, wo man die Professoren bei ihren Visiten in die großen städtischen Krankenhäuser und in ihrer Privatpraxis begleiten konnte. Im 17. Jahrhundert, nach dem Ausscheiden und Ableben van Roomens und unter dem Eindruck wiederkehrender Pestepidemien und des Dreißigjährigen Kriegs verlor die Medizinische Universität freilich drastisch an internationaler Ausstrahlung. Nur noch wenige Medizinstudenten fanden den Weg nach Würzburg, und es wurden kaum mehr Promotionen durchgeführt. Seit dem ausgehenden 17. Jahrhundert bemühte sich die fürstbischöfliche Regierung zwar energisch um Reformen. Die Zahl der medizinischen Professuren wurde 1709 auf fünf erhöht; ursprünglich waren es nur zwei bis drei gewesen. Nach dem Vorbild führender protestantischer Universitäten wie Leiden und Halle wurde ein botanischer Garten eingerichtet – botanische Gärten galten damals als wichtig für eine gute Ausbildung, weil sich die Studenten dort die nötigen Kenntnisse über die verschiedenen Heilpflanzen erwerben konnten. Im Gartenpavillon des Juliussspitals wurde ein anatomisches Theater eingerichtet, und man holte als anatomischen Lehrer den bekannten Pariser Chirurgen Louis Sievert nach Würzburg. Der Anatomieprofessor wurde zudem angewiesen, im Winter wenigstens alle 4 Wochen in Gegenwart aller Medizinprofessoren eine Leiche zu sezieren. Auch das Disputations- und Dissertationswesen wurde nun wieder vorangetrieben. Doch die Bemühungen blieben zunächst weitgehend fruchtlos. Nach dem baldigen Weggang Sieverts fehlte es an renommierten Professoren mit überregionaler Ausstrahlung und die Lehre blieb altbacken. Noch 1739 mußte

man den Professoren ausdrücklich untersagen, den Studenten ihre Vorlesungen Wort für Wort in die Feder zu diktieren. 1758 sah sich Karl Philipp von Greiffenklau gar veranlaßt, die Bitte um ein Gutachten mit der Frage einzuleiten: „Worin beruht der Ursprung des ungemeinen Verfalls der medizinischen Fakultät?“

Daß sich die Lage binnen Jahrzehnten grundlegend veränderte und die Würzburger Medizinische Fakultät im frühen 19. Jahrhundert schließlich zu einer der bedeutendsten in Deutschland wurde, verdankte sie vor allem dem Wirken von Carl Caspar Siebold und seinen Bemühungen um eine Verbesserung der praktischen Ausbildung. Seit 1766 wurde am Juliusspital wieder regelmäßiger klinischer Unterricht an Kranken aus je zwei „Kurstuben“ angeboten. Siebold trieb diese Anfänge energisch voran und sorgte insbesondere für eine moderne anatomische und chirurgische Ausbildung mit aktiver Einbeziehung der Studenten. Umfangreiche Um- und Neubauten im Juliusspital schufen Platz für rund 200 heilbare Kranke und verbesserten so die praktischen Ausbildungsmöglichkeiten nochmals ganz erheblich. Siebold war auch maßgeblich an der Umgestaltung des *Theatrum anatomicum* und, 1805, an der Einrichtung eines modernen Operationssaals im Juliusspital beteiligt. Siebolds Söhne folgten den väterlichen Fußstapfen und trugen ihrerseits zur Modernisierung von Klinik und medizinischer Ausbildung bei. Johann Barthel von Siebold wirkte als Anatom und Chirurg und las erstmals über pathologische Anatomie. Adam Elias von Siebold schloß an die väterlichen Anstrengungen für eine Verbesserung der geburtshilflichen Ausbildung für Medizinstudenten und Hebammen an und eröffnete 1805 im ehemaligen Epileptikerhaus die erste Würzburger Gebäranstalt. Der rasche Aufstieg der Medizinischen Fakultät unter der Sieboldschen Ägide war ein entscheidender Grund, warum nicht die Würzburger, sondern die Bamberger Universität geschlossen wurde, als beide Städte 1803 an Bayern kamen. So blieb die Universität Würzburg erhalten und wurde durch die Übernahme führender Bamberger Professoren noch zusätzlich verstärkt. Mit Ignaz Döllinger gewann sie einen der führenden deutschen Anatomen, Physiologen und Embryologen der Zeit. Auch Wilhelm von Hoven, ein früherer Mitschüler Friedrich Schillers, kam aus Bamberg nach Würzburg. Er war später für Jahrzehnte die prägende Gestalt des Nürnberger Gesundheitswesens und war wahrscheinlich auch der *spiritus rector* hinter dem ersten Doppelblindversuch der Medizingeschichte, der 1835 in Nürnberg durchgeführt wurde, um

die Wirksamkeit homöopathischer Mittel zu widerlegen. Die stärkste Ausstrahlung auf die deutsche Medizinstudentenschaft hatte freilich über einige Jahre der Philosoph Schelling mit seinem Versuch, die Medizin auf ganz neue, philosophische Grundlagen zu stellen. Auf dem Höhepunkt seines medizinischen Ruhms schrieben sich bis zu 270 Studenten jährlich in Würzburg ein. In kurzer Zeit machte sich allerdings Ermüchterung breit und die Hörerzahlen sanken rasch wieder ab.

In den folgenden Jahrzehnten wurde Würzburg statt dessen zunehmend zum Zentrum einer empirisch-beobachtenden und schließlich einer naturwissenschaftlich experimentellen Medizin. Die Ausbildung wurde durch Ausbau der poliklinischen Aktivitäten noch praxisnäher. Sie ermöglichten es den Medizinstudenten, zahlreiche Kranke auch in ihrem häuslichen Umfeld zu besuchen und unter Aufsicht weitgehend selbstständig zu behandeln. Mit Johann Lukas Schönlein wirkte der Begründer und führende Vertreter der sogenannten „naturhistorischen Schule“ in Würzburg. Sie wollte durch die möglichst genaue und unvoreingenommene Beschreibung von Krankheitszeichen und Symptomen zu einer neuen, empirischen Krankheitslehre gelangen und suchte zahlreiche Krankheitsentitäten voneinander abzugrenzen. Dank dieser Methode wurde Schönlein selbst zum Erstbeschreiber diverser Krankheiten. Die Schoenlein-Henochsche Purpura (*Vasculitis allergica*) etwa trägt heute noch seinen Namen. Nikolaus Anton Friedreich beschrieb die Paresse des *Nervus facialis*. Johann Georg Pickel und Johann Joseph von Scherer legten die Grundlagen für eine moderne Pharmazie und Klinische Chemie. Im zweiten Drittel des Jahrhunderts war dann Franz von Rinecker die prägende Gestalt. Fachlich machte er sich vor allem in Kinderheilkunde, Psychiatrie und Dermatologie einen Namen, und ihm verdankt Würzburg eine der ältesten Universitäts-Kinderkliniken der Welt. Unter seiner Ägide wurden zudem Rudolf Virchow und Albert Kölliker berufen. Sie stellten die Anatomie und Pathologie auf moderne, laborwissenschaftliche Grundlagen und gaben der Medizin im Falle Virchows mit der Zellulärpathologie insgesamt eine neue theoretische Basis. Hinzu kamen Arbeiten von Forschern an anderen Würzburger Fakultäten, die auch für die Entwicklung der Medizin und der Lebenswissenschaften von größter Bedeutung waren. Die Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen und die biologischen Forschungsarbeiten von Julius Sachs und Theodor Boveri sind hier vor allem zu nennen.

Das Juliusospital – trotz der Abteilungen für

heilbare Kranke noch um 1800 vorwiegend ein Zufluchtsort für arme, ledige Kranke und Pflegebedürftige – und die verschiedenen Universitätskliniken wurden gegen 1900 zu den wichtigsten Einrichtungen zur medizinischen Versorgung der Würzburger Bevölkerung insgesamt. In den 1920er Jahren lockerte sich mit dem Bau des neuen Luitpold-Krankenhauses am Grombühl allerdings die jahrhundertealte, fruchtbare, wenn auch nicht immer konfliktfreie Verbindung zwischen der Würzburger Medizinischen Fakultät und dem Juliusospital.

Die Zeit des Nationalsozialismus hat auch an der Würzburger Medizinischen Fakultät tiefe Spuren hinterlassen. Das Institut für Vererbungswissenschaft und Rasseforschung führte im Sinne der nationalsozialistischen Rasseideologie unter anderem in der Rhön groß angelegte erbbiologische Untersuchungen durch. Der Psychiater Werner Heyde war leitender ärztlicher Gutachter in der „Aktion T4“, dem organisierten Massensmord an Zehntausenden von Geisteskranken und Behinderten zwischen 1939 und 1941. An der Würzburger Frauenklinik wurden unter Carl Gauß Zwangssterilisationen und Zwangsabtreibungen nach dem „Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“ aus dem Jahr 1933 durchgeführt. Das Anatomische Institut profitierte von den zahlreichen politisch motivierten Hinrichtungen und erhielt über Heyde auch rund 80 Leichen von Männern und Frauen, die offensichtlich – möglicherweise in Gaskammern – mit Kohlenmonoxid ermordet worden waren. Auch die meisten anderen Kliniken und Institute waren mehr oder weniger stark in die nationalsozialistische Medizin verwickelt und nahezu alle Lehrstuhlinhaber verloren nach 1945 ihr Amt.

Bei dem großen Fliegerangriff im Frühjahr 1945 wurden große Teile der Universität und der Kliniken schwer beschädigt oder zerstört. Schon wenige Tage nach dem Angriff wurde jedoch bereits wieder operiert und nach wenigen Monaten waren zunächst die ambulante und bald auch die stationäre Krankenversorgung wieder gesichert. Mit dem Chirurgen Werner Wachsmuth, dem Internisten Ernst Wollheim und dem Hals-Nasen-Ohren-Arzt Horst Wullstein zählte die Fakultät gerade zehn Jahre nach Kriegsende wieder international führende Koryphäen zu ihren Mitgliedern. Wullstein machte sich nicht nur mit seinem Verfahren der Tympanoplastik und seinem auch kommerziell sehr erfolgreichen Operationsmikroskop einen Namen. Mit seiner Initiative zur Gründung einer Kopfklinik war er auch wegweisend für die weitere Entwicklung hin zu interdisziplinären Zentren, die heute zunehmend das Gesicht der Medizinischen Fa-

kultät prägen und zu entscheidenden Motoren der biomedizinischen Forschung geworden sind. 1992 wurde auf dem Hubland das neue Biozentrum eröffnet, an dem heute insgesamt 10 Institute aus den Fakultäten für Medizin, Chemie und Pharmazie sowie Biologie vertreten sind. 2002 kam das *Virchow Zentrum* als *DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin* mit einer Reihe von Forschungsprofessuren und Nachwuchsgruppen hinzu, das auch wesentlichen Anteil an der *Graduate School of Life Sciences* hat. Würzburg beherbergt auch das Zentrum für Infektionsforschung und das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung. Seit 1971 waren Vertreter der Medizinischen Fakultät zudem immer wieder federführend bei erfolgreichen Anträgen für die Einrichtung von Sonderforschungsbereichen. In jüngster Zeit hat sich die Entwicklung hin zu interdisziplinären Forschungszentren und disziplinenübergreifender klinischer Arbeit mit dem Zentrum Operative Medizin (ZOM), dem Zentrum Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) und dem Zentrum Innere Medizin (ZIM) nochmals verstärkt.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Michael Stolberg
Institut für Geschichte der Medizin



Prof. Dr. med. Süleyman Ergün
(Vorstand, geschäftsführend)

Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82707
Fax: 0931/31-82712
E-mail: sueleyman.erguen@uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/institute/institut_fuer_anatomie_und_zellbiologie/startseite/

Prof. Dr. med. Stefanie Kürten
Tel.: 0931/31-85998

Aufgaben und Struktur

Am Lehrstuhl I des Instituts für Anatomie und Zellbiologie werden nach Etablierung neuer Arbeitsgruppen in 2013 zwei Forschungsrichtungen verfolgt. Die Arbeitsgruppe Neuroimmunologie (Leiterin: Prof. Dr. Stefanie Kürten) befasst sich mit der B-Zell abhängigen Immunpathologie der Multiplen Sklerose (MS), der Rolle der Mikroglia in der Erkrankung sowie mit der Entwicklung neuroprotektiver Therapiestrategien.

Die Arbeitsgruppe Tumorangio-genese und Mechanismen der Verteilung von Tumorthera-peutika (Leitung: Dr. Erik Henke und Prof. Süleyman Ergün) beschäftigt sich mit der Rolle der Tumolvaskularisierung und Remodeling der Extrazellulär-matrix bei der Verteilung der Therapeutika innerhalb des Tumorgewebes und der Sauerstoffversorgung von Tumoren.

Die Forschungen am Lehrstuhl I werden durch 3 promovierte Wissenschaftler, 5 Doktoranden/innen und 2 technische Assistentinnen durchgeführt.

Forschungs-schwerpunkte

Die B-Zell abhängige Immunpathogene-se der Multiplen Sklerose

(S. Kürten, N. Wagner)

Die MS gilt als chronische Autoimmuner-krankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Wohingegen die T-Zell-Abhängigkeit der Erkrankung unbestritten ist, ist der Bei-trag von B-Zellen zur Erkrankung bis heute unklar. Neben der Produktion von Autoanti-körpern und der Präsentation von Autoanti-genen könnten B-Zellen durch die Bildung von ekto-pen lymphatischen Strukturen im ZNS in die Erkrankung involviert sein. Ziel der Arbeitsgruppe ist es, die Mechanis-men der B-Zell-Beteiligung durch die Ana-lyse von Tiermodellen näher zu beleuchten. Im Mittelpunkt steht hierbei die experimen-telle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE),

die durch aktive Immunisierung mit einem Fusionsprotein aus dem Myelin-Basischen-Protein (MBP) und dem Proteolipid-Prote-in (MP4) ausgelöst werden kann. Die Be-sonderheit des MP4-Modells im Vergleich zur traditionellen EAE liegt in der Beteiligung von B-Zellen an der Pathogenese. Ein be-sonderes Forschungsziel der Arbeitsgruppe ist es auch, die Rolle des Zelladhäsions-moleküls CEACAM1 bei der Bildung der lym-phatischen Strukturen im ZNS zu untersu-chen. Darüber hinaus verfolgt die Arbeits-gruppe in einem translationalen Ansatz die Entwicklung von Strategien zur Analyse der B-Zell-Abhängigkeit der MS in individuellen Patienten. Dazu wird die ZNS-spezifische B-Zell-Antwort im Blut der Patienten mit-tels *Enzyme-Linked-Immunospot-Analyse* (ELISPOT) gemessen. Der Nachweis einer B-Zell-Abhängigkeit soll zukünftig in direkte therapeutische Handlungsstrategien umge-setzt werden.

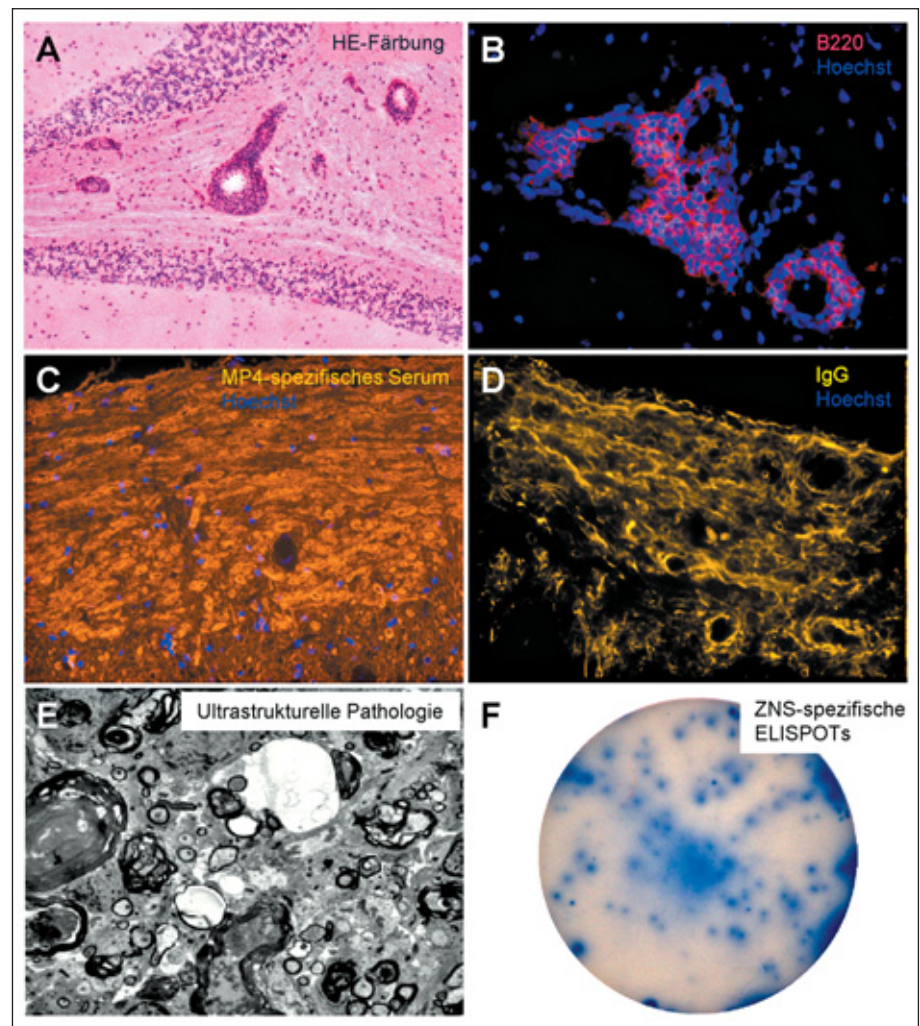


Abb. 1: Die Immunpathologie der Multiplen Sklerose. (A) Immunzellaggregate im ZNS. (B) Aggregation von B-Zellen (B220+) im ZNS. (C, D) Ablagerung von Myelin-reakti-ven Antikörpern auf Nervenfasern des Rückenmarks. (E) Demyelinisierung und axona-le Schädigung im Rückenmark. (F) Produktion von ZNS-spezifischen Antikörpern im Blut von MS-Patienten, nachgewiesen mittels ELISPOT.

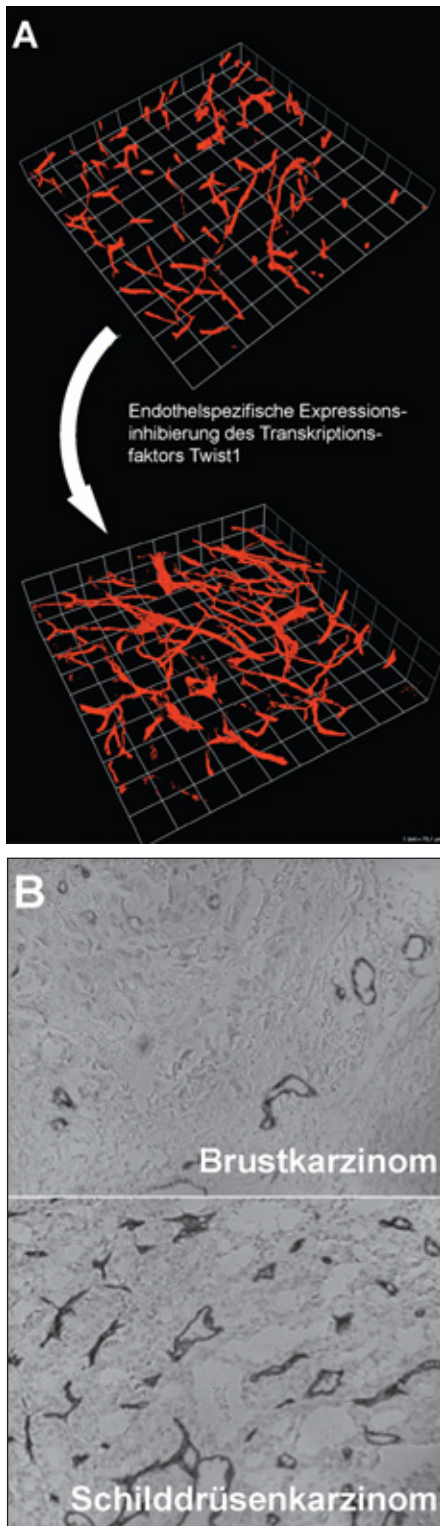


Abb. 2: A: Gewebespezifische Inhibierung von Transkriptionsfaktoren, die im Tumorendothel stark überexprimiert sind, führt zu einer verbesserten Vaskularisierung. B: Die Dichte, Größe und Gestalt von Blutgefäßen variiert stark in verschiedenen Tumoren. Immunohistologische Färbung für CD31, um die Blutgefäße in zwei verschiedenen Tumoren darzustellen.

Entwicklung neuroprotektiver Therapieoptionen für die Multiple Sklerose

(S. Kürten, N. Wagner, V. Gorboulev)

Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen der MS zielen vor allem auf die autoimmun-entzündliche Komponente der Erkrankung ab. Es ist jedoch bekannt, dass es bei Patienten bereits mit Beginn der Erkrankung zur Neurodegeneration kommt, die im Verlauf weiter fortschreitet und den zunehmenden und irreversiblen Untergang von Axonen umfasst. In ersten Analysen im Tiermodell der MS konnten wir zeigen, dass eine Behandlung mit dem Calciumantagonisten Nimodipin zur Abnahme der axonalen Schädigung und Demyelinisierung bei gleichzeitiger Zunahme der Remyelinisierung führt. In diesem Projekt sollen die Mechanismen der beobachteten Effekte näher studiert werden.

Entstehung von Mikroglia aus der Gefäßwand im ZNS

(S. Kürten, S. Ergün)

Neben der Beteiligung des adaptiven Immunsystems an der Pathogenese der MS ist eine kritische Rolle von blutstämmigen Makrophagen und Mikrogliazellen unbestritten. Mikrogliazellen und Makrophagen kommen in zwei Subtypen vor. Während der Subtyp M1 eine pro-inflammatorische Rolle übernimmt, wird dem M2-Subtyp eine die Entzündung eindämmende anti-inflammatorische Wirkung zugeschrieben. Mit diesem Projekt soll erstmalig untersucht werden, ob neben der residenten Population der Mikrogliazellen und der aus dem Blut einwandernden Makrophagen auch Mikrogliazellen direkt aus der Gefäßwand im Rahmen des Entzündungsprozesses entstehen können. Die Rolle dieser Mikrogliazellen soll in einem nächsten Schritt näher charakterisiert werden. Eine lokale Neubildung von Mikrogliazellen bei Patienten mit MS würde die Notwendigkeit für ZNS-gängige und dort wirksame Therapien, die nicht nur auf das erworbene Immunsystem abzielen, weiter unterstreichen.

Tumervaskulatur und Verbesserung der Medikamenteneinbringung

(E. Henke, S. Ergün)

Die Tumervaskulatur ist durch unausgereifte und pathologisch permeable Gefäße gekennzeichnet. Unter der Kombination der angiogenetischen und der konventionellen Chemotherapie kommt es zu Stabilisierung und Remodeling der Tumorgefäße. Durch eine gerichtete Inhibierung von Tran-

skriptionsfaktoren in Tumorendothelzellen ist es uns gelungen, diese überstimulierenden Signalwege zu dämpfen und dadurch eine Re-strukturierung der Tumervaskulatur zu erreichen. Die re-strukturierten Blutgefäße zeigen einen in der Literatur als „normalisiert“ bezeichneten Phänotyp mit einer teilweise stabilisierten Gefäßwandstruktur. Dies ging in experimentellen Tumormodellen mit einer verbesserten Einbringung von Therapeutika in die Tumore und einer gesteigerten therapeutischen Effizienz einher. Um die vielversprechendsten molekularen Ziele für eine Re-Strukturierung der Tumervaskulatur identifizieren zu können, haben wir Methoden etabliert, um die verschiedenen vaskulären Defekte auf der molekularen Ebene zu charakterisieren. Dies könnte helfen, neue gezielte therapeutische Wege und Medikamente in der Tumorbekämpfung zu entwickeln.

Lehre

Unterrichtung von Studenten der Medizin und Zahnmedizin in mikroskopischer und makroskopischer Anatomie, Neuroanatomie und Zellbiologie. Ausbildung von Doktoranden der Medizin und Biologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Recks MS, Stormanns ER, Bader J, Arnold S, Addicks K, Kuerten S. (2013) Early axonal damage and progressive myelin pathology define the kinetics of CNS histopathology in a mouse model of multiple sclerosis. *Clin. Immunol.* 149:32-45.

Kuerten S, Schickel A, Kerkloh C, Recks MS, Addicks K, Ruddle NH, and Lehmann PV. (2012) Tertiary lymphoid organ development coincides with determinant spreading of the myelin-specific T cell response. *Acta Neuropathol.* 124:861-873.

Kuerten S, Pauly R, Rottlaender A, Rodi M, Gruppe TL, Addicks K, Tary-Lehmann M, and Lehmann PV. (2011) Myelin-reactive antibodies mediate the pathology of MBP-PLP fusion protein MP4-induced EAE. *Clin. Immunol.* 140:54-62.

Escorcia FE, Henke E, McDevitt MR, Villa CH, Smith-Jones P, Blasberg RG, Benezra R, Scheinberg DA. (2010) Selective killing of tumor neovasculature paradoxically improves chemotherapy delivery to tumors. *Cancer Res.* 70:9277-9286.

Henke E, Perk J, Vider J, de Candia P, Chin Y, Solit DB, Ponomarev V, Cartegni L, Manova K, Rosen N, Benezra R. (2008) Peptide-conjugated antisense oligonucleotides for targeted inhibition of a transcriptional regulator in vivo. *Nat. Biotechnol.* 26:91-100.



Prof. Dr. med. Süleyman Ergün
(Vorstand)

Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82707
Fax: 0931/31-82712
E-mail: sueleyman.erguen@uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/institute/institut_fuer_anatomie_und_zellbiologie/startseite/

Prof. Dr. Frank Edenhofer
Tel.: 0931/31-88113

Prof. Dr. med. Peter Kugler
Tel.: 0931/31-82704

Aufgaben und Struktur

Am Lehrstuhl II finden Forschungsarbeiten auf den Gebieten a) der endothelialen Barriere bei vaskulärer Inflammation und der Atherosklerose, b) der Gefäßneubildung durch Angiogenese und postnatale Vaskulogenese bei Wachstum und Metastasierung von Tumoren, c) der Stammzellen, einschließlich embryonaler Stammzellen, iPS und adulter Gefäßwand-residenten Stammzellen sowie d) der strukturellen Grundlagen komplexer Funktionen des Nervensystems statt. Die *kardiovaskuläre Arbeitsgruppe* (AG) (Leitung: Prof. S. Ergün) beschäftigt sich mit der Regulation der endothelialen Barriere. Sie ist essentiell für die vaskuläre Homöostase, und ihre Störung geht mit endothelialer Dysfunktion, vaskulärer Inflammation sowie der Atherosklerose einher. Hierbei wird insbesondere die Rolle des Zelladhäsionsmoleküls CEACAM1, der Isoprostane und der CEACAM1-Isoprostan-Interaktion untersucht. Die *Tumorangiogenese-AG* (Leitung: Prof. S. Ergün) am Lehrstuhl II untersucht zum einen die Rolle von CEACAM1 bei der Tumervaskularisierung und Metastasierung. Zum anderen wird die Rolle Gefäßwand-residenten Stammzellen bei diesen

Prozessen anhand von *in vivo*-Tumormodellen analysiert. Die AG *Stammzellen und Regenerative Medizin* (Leitung: Prof. F. Edenhofer, Prof. S. Ergün) beschäftigt sich mit der künstlichen Herstellung von neuronalen Stammzellen (iNS-Zellen) aus Bindegewebezellen und endogenen Reprogrammierungs- bzw. Transdifferenzierungsmechanismen mit Stammzellen aus der „Vaskulogenen Zone“ in der Adventitia adulter Blutgefäße. Die AG *Neuromorphologie* (Leitung: Prof. E. Asan, Prof. P. Kugler) untersucht den Einfluss monoaminerger und peptiderger Systeme sowie ihrer Wechselbeziehungen auf Verarbeitungsprozesse in der Amygdala (Mandelkernkomplex), und die subzelluläre Lokalisation und Translokation von Transportmolekülen für Glutamat in glutamatergen Neuronen.

Die Forschungen am Lehrstuhl II werden durch 10 promovierte Wissenschaftler/innen, 6 Doktoranden/innen und 5 technische Assistentinnen durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte

Endotheliale Barriere, vaskuläre Inflammation und Atherosklerose
(S. Ergün, N. Wagner, H. Bömmel, A. Hübner, J. Bauer)

Kardiovaskuläre Erkrankungen, wie die Atherosklerose, stehen in der Statistik der zum Tode führenden Krankheiten an 1. Stelle. Der Spruch „der Mensch ist so alt oder jung wie seine Gefäße“ ist nach wie vor aktuell. Ziel unserer Untersuchungen ist es, anhand verschiedener *in vitro* (endotheliale Migration, Proliferation und Tubenbildung), *ex vivo*- (Gefäßring-Assays) und *in vivo*-Modelle (Atherosklerose-Modelle) herauszufinden, wie die endotheliale Barriere geschützt, die Neointimabildung blockiert und die strukturelle Erneuerung geschädigter Blutgefäße therapeutisch gesteuert werden kann. Hierbei wird der Beitrag Gefäßwand-residenter Vorläufer- oder Stammzellen zur Entstehung der Neointima und der Atherosklerose, die mechanistische Rolle von CEACAM1 und der CEACAM1-Isoprostaninteraktion bei diesen Prozessen und der Regulation der endothelialen Barriere *in vitro* und *in vivo* unter Verwendung der Mausmodelle wie *Ceacam1-KO*, *Ceacam1-Transgen* (Endothel) und *Thromboxan-Rezeptor-KO* studiert.

Tumorangiogenese, Lymphangiogenese und Tumormetastasierung
(S. Ergün, S. Hübner, J. Allmannritter, M. Veyhl-Wichmann, V. Pfeiffer)

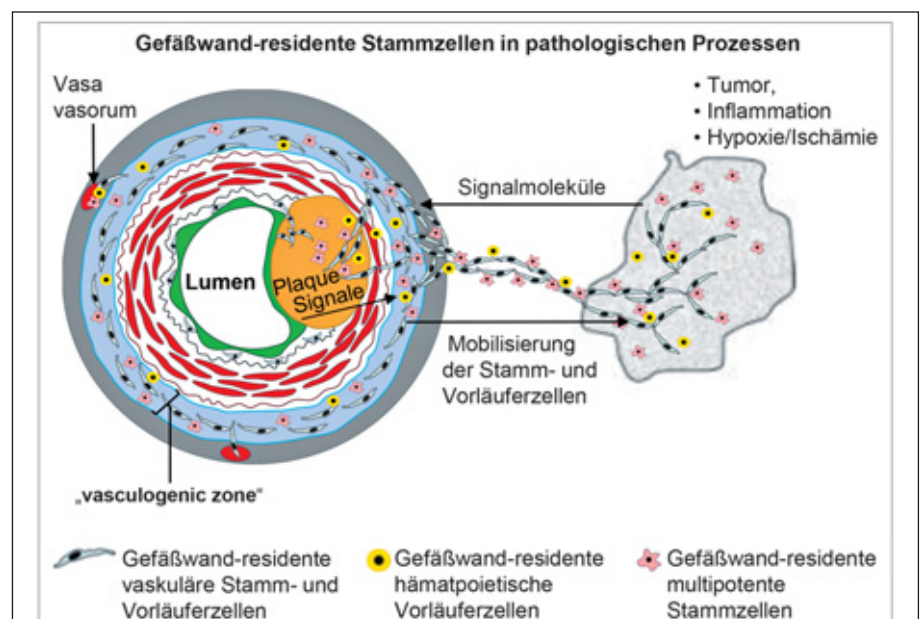


Abb. 1: Gefäßwand residente Stamm- und Vorläuferzellen (VW-SCs) VW-SCs können offensichtlich in beide Richtungen mobilisiert werden: a) in die Umgebung der Gefäßwand, z. B. durch Signale, die im Falle einer Ischämie, Entzündung und/oder eines Tumors freigesetzt werden, und b) in Richtung zum Gefäßlumen, z. B. durch Hypoxie der Gefäßwand, Endothelschaden und atherosklerotische Plaques. In solchen Prozessen können VW-SCs zur Formierung neuer Blutgefäße und auch zur Akkumulation von Entzündungszellen führen. Letztendlich können VW-SCs hypothetisch aus ihrer Nische mobilisiert werden, dann in die Vasa vasorum gelangen und damit zum Pool der zirkulierenden Stamm- und Vorläuferzellen beitragen.

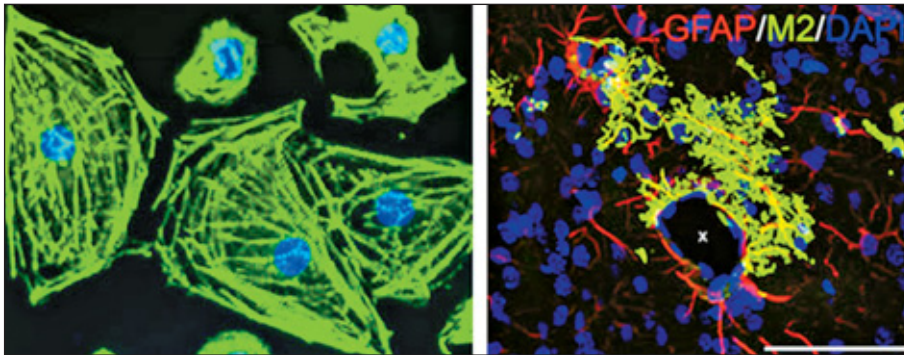


Abb. 2: Beispiele reprogrammierter Zellen. Links: Aus menschlichen Hautzellen abgeleitete Herzmuskelzellen (α -Actinin, grün; Zellkern: blau). Rechts: Aus Bindegewebezellen der Maus direkt konvertierte neurale Stammzellen (iNS-Zellen) bilden Astrozyten nach Transplantation in ein Tiermodell.

Tumore bilden die zweithäufigste Todesursache weltweit. „Tumor aushungern“, d. h. dem Tumor das eigene Gefäßbett zu entziehen, ist eines der wesentlichen Ziele in der weltweiten Tumorforschung. Wir versuchen die molekularen Mechanismen der Angiogenese (Gefäßneubildung aus bereits vorhandenen Gefäßen) und postnatalen Vasculogenese (Gefäßneubildung aus Vorläufer- oder Stammzellen) zu charakterisieren, neue Zellnischen und Faktoren zu identifizieren, die zur Gefäßneubildung bei Tumoren beitragen. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die Rolle des Zell-Zell-Adhäsionsmoleküls CEACAM1 bei der Tumorumvasikularisierung. Im Rahmen eines von der DFG geförderten Projektes untersuchen wir die Rolle dieses Moleküls bei der Lymphangiogenese des Prostatakarzinoms. Des Weiteren konnten wir kürzlich zeigen, dass Gefäßremodeling unter anti-angiogenetischer Therapie, einen wesentlichen Einfluss auf die Effizienz der Tumorthherapie hat. Insbesondere die Rolle der Gefäßwand-residenten Stammzellen bei diesen Prozessen wird studiert.

Stammzellen und Regenerative Medizin

(F. Edenhofer, P. Wörsdörfer, V. Stoll, S. Ergün)

Kürzlich entwickelte Verfahren zur gezielten Reprogrammierung von Zellen eröffnen vielversprechende, bislang unzugängliche Anwendungsgebiete der Biomedizin. Patienteneigene reprogrammierte Zellen, wie z. B. induzierte pluripotente Stamm- (iPS-) Zellen, stellen eine vielversprechende Grundlage für die Modellierung von Krankheiten und Entwicklung von Zell- und Gewebeersatztherapien dar. Unserer AG ist erstmalig die künstliche Herstellung von neuronalen Stammzellen (iNS-Zellen) aus Bindegewebezellen der Maus gelungen. Diese künstlich hergestell-

ten Zellen haben wir erfolgreich in Tiermodellen für Entmarkungskrankheiten verwendet. Ebenso identifizierte unsere AG in der Adventitia adulter menschlicher Blutgefäße eine Stammzellnische, die nicht nur vaskuläre, sondern auch nicht-vaskuläre Stamm- und Progenitorzellen beherbergt und von uns als „Vaskulogene Zone“ benannt wurde. Unsere Forschungen zielen auf die Reprogrammierung bzw. endogene Rekrutierung adulter Stammzellen des Zentralnervensystems und des kardiovaskulären Systems für die Zellersatztherapie.

Neuromorphologie

(E. Asan, P. Kugler)

Die Erforschung struktureller Grundlagen für komplexe Funktionen des Nervensystems ist das übergeordnete Thema der neuromorphologischen Arbeitsgruppen. Untersucht werden u. a. der Einfluss monoaminerger und peptiderger Systeme sowie ihrer Wechselbeziehungen auf Verarbeitungsprozesse in der Amygdala (Mandelkernkomplex), einem Hirnareal mit entscheidender Bedeutung für emotionale Vorgänge. In einem weiteren zentralen Projekt wird die subzelluläre Lokalisation und Translokation von Transportmolekülen für Glutamat in glutamatergen Neuronen untersucht. Glutamat ist der wichtigste erregende Transmitter im Nervensystem und muss nach Ausschüttung durch die Transporter sofort beseitigt werden, um potentiell neurotoxische Wirkungen zu verhindern. Weitere licht- und elektronenmikroskopische Arbeiten werden in Zusammenarbeit mit klinischen Arbeitsgruppen durchgeführt, z. B. als Beiträge zur Untersuchung von Veränderungen spezifischer Neurone bei genetischen Mausmodellen für Erkrankungen des Nervensystems, zur Klärung der Morphologie von Verschaltungen innerhalb des Basalgangliensystems sowie zur Analyse der

zellulären und subzellulären Lokalisation von Molekülen mit Bedeutung für Signaltransduktionsprozesse im zentralen und peripheren Nervensystem.

Proteine des Zellkerns

(S. Hübner)

Der Zellkern ist die „Kommandozentrale“ der eukaryontischen Zelle. Eine Vielzahl von Proteinen spielt für die Integrität des Zellkerns eine wichtige Rolle. Wir befassen uns mit solchen Proteinen (z. B. Kanadapatin, Lamine) und untersuchen diese hinsichtlich fundamentaler und pathophysiologischer Aspekte (z. B. Laminopathien).

Lehre

Unterrichtung von Studierenden der Medizin, Zahnmedizin und Biomedizin in mikroskopischer und makroskopischer Anatomie, Neuroanatomie und Zellbiologie (insgesamt ca. 420 Studenten im Jahr). Der Lehrstuhl II organisiert alle zwei Jahre die Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft (nächste Veranstaltung in der letzten Septemberwoche 2015).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Klein D, Benchellal M, Kleff V, Jakob HG, Ergün S. (2013) Hox genes are involved in vascular wall-resident multipotent stem cell differentiation into smooth muscle cells. *Sci Rep.* 3:2178.

Najjar SM, Ledford KJ, Abdallah SL, Paus A, Russo L, Kaw MK, Ramakrishnan SK, Muturi HT, Raphael CK, Lester SG, Heinrich G, Pierre SV, Benndorf R, Kleff V, Jaffa AA, Lévy E, Vazquez G, Goldberg JJ, Beauchemin N, Scalia R, Ergün S. (2013) Ceacam1 deletion causes vascular alterations in large vessels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 305:E519-29.

Szarvas T, László V, Vom Dorp F, Reis H, Szendrői A, Romics I, Tilki D, Rübber H, Ergün S. (2012) Serum endostatin levels correlate with enhanced extracellular matrix degradation and poor patients' prognosis in bladder cancer. *Int J Cancer* 130:2922-9.

Thier, M, Wörsdörfer P, Lakes Y B, Gorris R, Herms S, Opitz T, Seiferling D, Quandt T, Hoffmann P, Nöthen M M, Brüstle O & Edenhofer F. (2012) Direct conversion of fibroblasts into tripotent neural stem cells. *Cell Stem Cell* 10:473-9.

Bonn M, Schmitt A, Lesch KP, Van Bockstaele EJ, Asan E. (2013) Serotonergic innervation and serotonin receptor expression of NPY-producing neurons in the rat lateral and basolateral amygdaloid nuclei. *Brain Struct Funct.* 218:421-35.



Prof. Dr. med. Michaela Kuhn
(Vorstand)

Röntgenring 9
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82721
Fax: 0931/31-82741
E-mail: sekretariat-kuhn@mail.uni-wuerzburg.de
www.physiologie.uni-wuerzburg.de/physiologie/

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Friebe
Tel.: 0931/31-88730

Prof. Dr. rer. nat. Kai Schuh
Tel.: 0931/31-82740

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für vegetative Physiologie, mit dem Schwerpunkt Herz- und Kreislaufphysiologie, bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Neurophysiologie (Prof. Heckmann) das Institut für Physiologie. Forschung und Lehre werden getragen von drei Arbeitsgruppen, geleitet von dem Lehrstuhlvorstand (Michaela Kuhn) und den beiden Universitätsprofessoren Andreas Friebe und Kai Schuh.

Forschungsschwerpunkte

Im Fokus unserer Forschungsarbeiten steht die Regulation und Funktion von Guanylyl Cyclase (GC) Rezeptoren und ihrem intrazellulären Botenstoff cGMP. Zu dieser Familie gehören die membranständigen Rezeptoren für natriuretische Peptide: GC-A, Rezeptor für atriales (ANP) und B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und GC-B, Rezeptor für C-Typ natriuretisches Peptid (CNP). Intrazellulär lokalisiert sind die GC-Rezeptoren für Stickstoff-Monoxid (NO-GC). Durch Generierung und Charakterisierung neu-

er genetischer Mausmodelle mit zellspezifischer Inaktivierung dieser Rezeptoren oder nachgeschalteter dritter Signalträger untersuchen wir die pleiotropen Funktionen dieser Hormon-Rezeptor Systeme, ihre Signalwege und die Bedeutung für Krankheitsprozesse. Weiterhin charakterisieren wir die Funktion der EVH1-Domänen enthaltenden, Zytoskelett-assoziierten Proteine SPRED (Sprouty-related protein with an EVH1 domain), MENA und VASP. Unsere Forschungsarbeiten werden unterstützt durch die DFG (SFB 688 u.a.), das IZKF und das CHFC Würzburg. Die Aufgaben in der Lehre werden durch die Universität Würzburg finanziert.

Kardiovaskuläre Funktionen und zelluläre Signalwege der Hormone ANP und BNP und Bedeutung von CNP für das Knochenwachstum

(M. Kuhn, K. Völker, B. Gaßner, H. Oberwinkler, W. Chen, F. Werner, T. Premisler, S. Hupp, H. Nakagawa, M. Klaiber und Mitarbeiter)

Alle kardiovaskulären Zellen exprimieren die beiden membranständigen GC-Rezeptoren,

GC-A und GC-B, wenngleich in sehr unterschiedlicher Dichte. Kardiomyozyten exprimieren vor allem GC-B, während Endothelzellen vor allem GC-A exprimieren. So führt ANP in Myozyten nur zu sehr kleinen, lokalen (submembranären) Anstiegen von cGMP, während CNP auch die zytosolische cGMP-Konzentration erhöht. ANP hemmt über die Aktivierung der cGMP-abhängigen Proteinkinase I (cGKI) die Aktivierung von TRPC3/C6-Kanälen und mindert darüber pathologischen Calcium-Einstrom. Solche auto/parakrinen Effekte vermitteln lokale, antihypertrophe und antifibrotische Wirkungen dieses blutdruckregulierenden Herz hormons. CNP dagegen moduliert die elektromechanische Kopplung, übt beispielsweise über die cGKI-vermittelte Phosphorylierung von Phospholamban und Troponin ino/lusitrope Effekte aus. Die Bedeutung dieser Signalwege für die kardiale Homöostase wird durch den Phänotyp von Mäusen mit herzspezifischer Inaktivierung der cGKI hervor gehoben, welche bei gesteigerter kardialer Nachlast eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln (Frantz et al., 2013).

Unsere Forschung zeigt interessante Parallelen der ANP-Signaltransduktion in Kardiomyozyten und Endothelzellen. Auch in

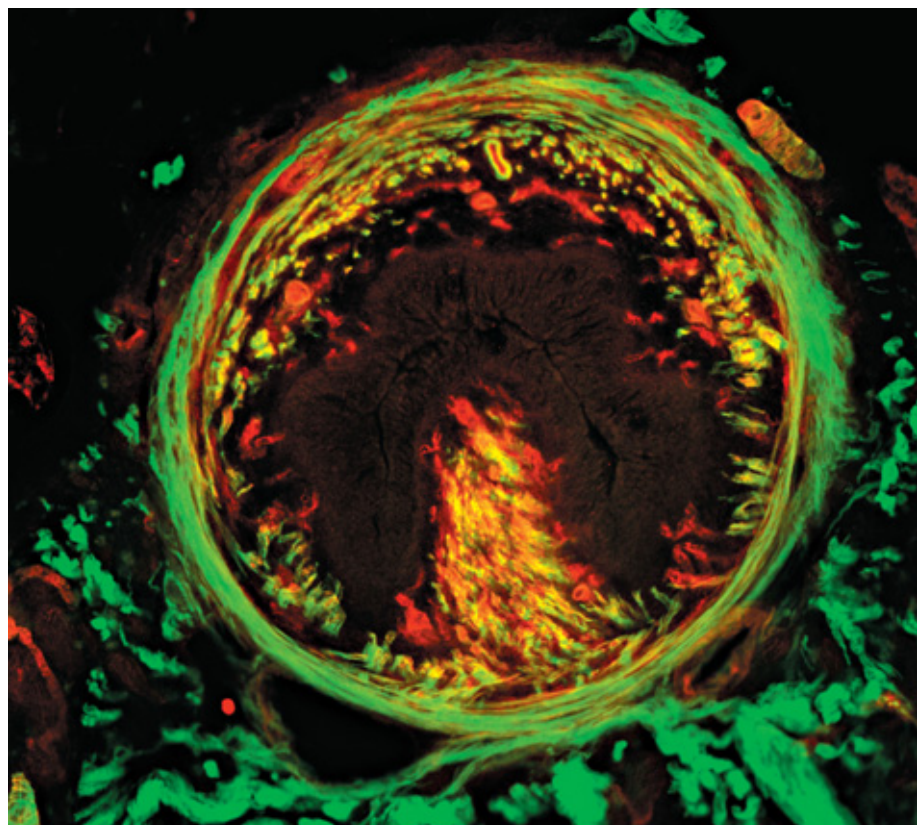


Abb. 1: Immunohistochemische Lokalisation der NO-sensitiven Guanylyl-Cyclase im Sphincter urethrae internus (innerer Blasenschließmuskel). Das Bild zeigt eine Kofärbung der NO-sensitiven Guanylyl-Cyclase in rot mit α -Glattmuskelaktin in grün (Lies et al., J. Phys., 2013).

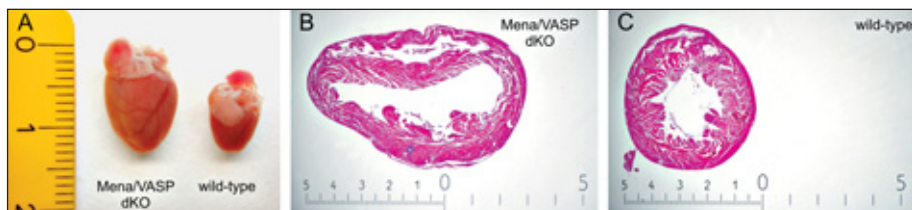


Abb. 2: Die Gendefizienz der Mena/VASP-Proteine resultiert in einer Vergrößerung des Herzens (A) und schließlich in einer Dilatation mit entsprechender verminderter Herzfunktion (B, C; Abbildung modifiziert aus Benz et al., 2013).

letzteren Zellen kann ANP, über den GC-A/cGMP/cGKI-Signalweg, die Aktivierung von TRPC3/C6-Kanälen, beispielsweise durch Mastzellen oder daraus freigesetztem Histamin, mindern. Letztlich wird so die endotheliale Barriere verbessert und eine akute Entzündung abgeschwächt (Chen et al., 2013). Das CNP/GC-B-System dagegen hat in diesem Kontext keine Bedeutung. CNP hat seinen Namen aufgrund seiner Sequenzhomologie zu ANP erhalten, übt aber tatsächlich kaum renale, natriuretische Effekte aus. Stattdessen wird dieses Peptid in hoher Dichte in Chondrozyten gebildet und ist essentiell für die Stimulation des Knochenwachstums. Zusammen mit einer holländischen Gruppe haben wir eine aktivierende Mutation des GC-B-Rezeptors in einem Patienten mit Gigantismus charakterisiert. Interessanterweise befindet sich diese Mutation (Arg->Cys) in Nähe der ATP-Bindungsstelle innerhalb der Kinase homologen Domäne (KHD) von GC-B; die Guanylyl Cyclase Domäne ist intakt (Hannema et al., 2013). Die Aufgaben dieser Proteindomäne sind wenig bekannt. Wir beobachten, dass durch diese Mutation die stimulierenden Effekte von ATP auf die CNP-abhängige cGMP-Synthese enorm gesteigert werden. Diese Ergebnisse decken neue Zielstrukturen für die Therapie der Achondroplasie Typ Maroteaux auf. Die meisten dieser zwergwüchsigen Patienten sind Homozygot für inaktivierende Mutationen in den Genen für CNP oder GC-B. Zusammengefasst zeigen unsere Untersuchungen, dass die „natriuretischen Peptide“ essentielle extrarenale Effekte ausüben.

Die Bedeutung der NO/cGMP-Signalkaskade im kardiovaskulären und gastrointestinalen System

(A. Friebe, D. Groneberg, R. Jäger, B. Lies, N. Bettaga, S. Dünnes, K. Beck, L. Kehrer)

Auch die Stickstoffmonoxid (NO)-sensitive Guanylyl-Cyclase (NO-GC) katalysiert die Bildung des intrazellulären Signalmoleküls cGMP. Als wichtigster Rezeptor für NO ist

das Enzym an vielen physiologischen Regulationsprozessen beteiligt. Um die physiologischen Effekte von NO zu charakterisieren, haben wir zunächst Mäuse mit ubiquitärer Deletion der NO-GC generiert. Diese Tiere zeigen einen erhöhten Blutdruck, gastrointestinale Dysmotilität, verfrühte Sterblichkeit und eine verkürzte Blutungszeit. Offen ist, welche Zellen an den einzelnen Phänotypen beteiligt sind. Um die Zell-spezifische Bedeutung des NO-GC Rezeptors im Gastrointestinaltrakt und im unteren Harntrakt zu untersuchen, haben wir transgene Mäuse generiert, in welchen dieser Rezeptor selektiv in glatten Muskelzellen, in interstitiellen Zellen von Cajal sowie in beiden Zelltypen gleichzeitig ausgeschaltet ist. Mit diesen Mäusen konnten wir zeigen, dass die nitric Relaxation im Gastrointestinaltrakt sowohl durch glatte Muskelzellen als auch interstitielle Zellen von Cajal vermittelt wird (Groneberg et al., 2013). Die NO-induzierte Relaxation der Urethra wird ausschließlich über glatte Muskelzellen vermittelt (Groneberg et al., 2013), während NO keine relaxierende Wirkung auf den Blasendetrusor besitzt (Abb. 1; Lies et al., 2013). Momentan widmen wir uns der Erforschung der Effekte, die durch die sogenannten Fibroblasten-ähnlichen Zellen vermittelt werden.

Charakterisierung physiologischer Funktionen von EVH1-Proteinen

(K. Schuh, M. Ullrich, M. Abeßer, P. Benz und Mitarbeiter)

Die Strategie des „gene trap“ ist eine elegante Möglichkeit, um die Deletion eines Zielgens mit der Insertion eines Reportergens zu kombinieren. Wir haben diese Technik angewandt, um die Bedeutung verschiedener EVH1-Domänen enthaltender Proteine *in vivo* zu erfassen. Aktuell untersuchen wir Auswirkungen der SPRED- und der Mena/VASP-Defizienz auf das kardiovaskuläre System und inwieweit intrazelluläre Signalwege und das Cytoskelett durch die Gendefizienz fehlreguliert werden. So führt der Mangel an Mena/VASP-Proteinen im Herzen zu einer Fehlorganisation des Actin-Zy-

toskeletts mit schwerwiegenden Folgen für die kardiale Reizweiterleitung und die kontraktile Funktion des Herzens, was schließlich in einer Herzinsuffizienz resultiert (Benz et al., 2013).

Lehre

Gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Neurophysiologie bildet das Institut Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie, Biologie und Biomedizin aus. Schwerpunkte sind die vegetative Physiologie und Pathophysiologie für Studierende der Medizin im 3. und 4. Semester und die allgemeine Physiologie für Studenten der Pharmazie. Als besondere Auszeichnung erhielt Herr Prof. Andreas Friebe im Herbst 2013 den Albert Kölliker-Lehrpreis. Auch dieser Universitätsrat dient der Verbesserung der Lehre (nicht der Forschung).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Benz PM, Merkel CJ, Offner K, Abeßer M, Ullrich M, Fischer T, Bayer B, Wagner H, Gambaryan S, Ursitti JA, Adham IM, Linke WA, Feller SM, Fleming I, Renné T, Frantz S, Unger A, Schuh K. (2013) Mena/VASP and α -II-Spectrin complexes regulate cytoplasmic actin networks in cardiomyocytes and protect from conduction abnormalities and dilated cardiomyopathy. *Cell Commun Signal*. 11:56.

Frantz S, Klaiber M, Baba HA, Oberwinkler H, Völker K, Gaßner B, Bayer B, Abeßer M, Schuh K, Feil R, Hofmann F, Kuhn M. (2013) Stress - dependent dilated cardiomyopathy in mice with cardiomyocyte - restricted inactivation of cyclic GMP-dependent protein kinase I. *Eur Heart J*. 34:1233-44.

Groneberg D, Lies B, König P, Jäger R, Seidler B, Klein S, Saur D, Friebe A. (2013) Cell-specific deletion of nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase reveals a dual pathway for nitric oxide neuromuscular transmission in the murine fundus. *Gastroenterology* 145:188-96.

Hannema SE, van Duyvenvoorde HA, Premisler T, Yang R-B, Müller TD, Gaßner B., Oberwinkler H, Pereira AM, Losekoot M, Kuhn M, Wit JM. (2013) An activating mutation in the kinase homology domain of the natriuretic peptide receptor-2 causes extremely tall stature without skeletal deformities. *J Clin Endocrinol Metab* 98: E1988-98.

Lies B, Groneberg D, Friebe A. (2013) Correlation of cellular expression with function of NO-sensitive guanylyl cyclase in the murine lower urinary tract. *J Physiol*. 591:5365-75.



Prof. Dr. med. Manfred Heckmann
(Vorstand)

Röntgenring 9
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82730
Fax: 0931/31-82741
E-mail: heckmann@uni-wuerzburg.de
www.physiologie.uni-wuerzburg.de/neurophysiologie/home/

Prof. Dr. rer. nat. Erhard Wischmeyer
Tel.: 0931/201-77531

Aufgaben und Struktur

Unsere Forschung konzentriert sich auf molekulare, zelluläre und systemische Grundlagen der Informationsverarbeitung in Neuronen und Nervensystemen. Mit elektrophysiologischen, molekularbiologischen und genetischen Techniken in Modellorganismen (Maus und Taufliege *Drosophila melanogaster*), sowie hochauflösenden Mikroskopieverfahren charakterisieren wir Schlüssel-moleküle der synaptischen Informationsübertragung, der Synaptogenese und der neuronalen Erregbarkeit.

Forschungsschwerpunkte

Rolle präsynaptischer Proteine beim räumlichen Arbeitsgedächtnis von *Drosophila melanogaster*

(K. Neuser, M. Heckmann)

Lernen und die Anwendung gemerkter Inhalte machen intelligentes Verhalten aus. Auch Taufliegen zeigen bis zu einem gewissen Grad intelligentes Verhalten. So besitzen sie u.a. ein räumliches Arbeitsgedächtnis d.h. sie sind in der Lage sich die Position von Objekten zu merken, wenn diese nicht mehr sichtbar sind und ihre Orientierung danach auszurichten. Im Zuge dieses Projektes soll die Fragestellung bearbeitet werden, ob das dem Arbeitsgedächtnis zugrunde liegende neuronale Korrelat direkt mit der molekularen Organisation präsynaptischer Proteine verknüpft ist. Es werden für die Gedächtnisleistung notwendige Neurone identifiziert und die Lernfähigkeit transgener Taufliegen, welche abnorme Proteinmengen der Aktiven Zone in relevanten Neuronen exprimieren getestet.

Nanoskopie Aktiver Zonen der Endplatte

(M. Pauli, M. Heckmann)

Präsynaptische Aktive Zonen sind zu klein, um mit gewöhnlicher Lichtmikroskopie aufgelöst zu werden. Elektronenmikroskopisch erscheinen Aktive Zonen neuromuskulärer Endplatten vergleichsweise geordnet und stereotyp. Wir untersuchen dieses Präparat mit höchstauflösender Lichtmikroskopie im dSTORM-Verfahren mit der Gruppe von Prof. M. Sauer (Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik) mit dem Ziel der molekularen Zuordnung.

Molekulare Mechanismen synaptischer Differenzierung

(M. Paul, M. Heckmann)

Informationsverarbeitung im Nervensystem wird durch Interaktion zahlreicher Proteine gesteuert. Mit elektrophysiologischen Techniken sowie konfokaler und höchstauflösender Bildgebung werden molekulare Mechanismen funktioneller und struktureller Differenzierung an Aktiven Zonen, spezialisierten präsynaptischen Kompartimenten, untersucht.

Adhäsions-GPCRs – Signalmoleküle mit vielfältigen physiologischen Aufgaben

(T. Langenhan)

Adhäsions-GPCRs sind evolutionär hoch konservierte Rezeptoren, die von frühesten embryonalen Entwicklungsstadien bis zum erwachsenen Organismus auf der Membran aller Gewebetypen zu finden sind. Zu den nachgewiesenen Aufgaben von Adhäsions-GPCRs gehören die Weitergabe von Polaritätsinformationen zwischen Zellen innerhalb eines Gewebes, Induktion von Zellschicksalen und Vermittlung von spezifischen Zell-Zell-Interaktionen. Wir untersuchen an verschiedenen Tier- und Zellkulturmodellen, welche molekularen Eigenschaften Adhäsions-GPCRs diese große funktionelle Vielfalt ermöglichen, wie Adhäsions-GPCRs Signale perzipieren und diese Information über die Membran ins Zellinnere leiten.

Steuerung zellulärer Erregbarkeit durch Kalium-Hintergrundströme

(E. Wischmeyer, F. Döring)

Tandem-Poren K^+ (K_{2p}) Kanäle generieren zeit- und spannungsunabhängige Hintergrundströme, so dass sie ganz wesentlich an der Steuerung der zellulären Erregbarkeit und der K^+ Homöostase beteiligt sind. Die Aktivität der K_{2p} Kanäle wird durch eine Vielzahl physikalischer und chemischer Stimuli, sowie durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren reguliert. Aufgrund der Expression einiger Vertreter der K_{2p} -Kanäle (TREK und TRESK) in Neuronen des nozizeptiven Systems wird ihnen eine wesentliche Rolle bei der Schmerzrezeption zugesprochen. Gegenstand aktueller Untersuchungen ist die Frage, inwieweit erregende Prozesse der Nozizeption durch hemmende Einflüsse von K_{2p} -Kanälen über identische Signalwege reguliert werden können. Veränderungen im Serotoninstoffwechsel beeinflussen emotionale Zustände, insbesondere Stimmungen oder auch Furcht-

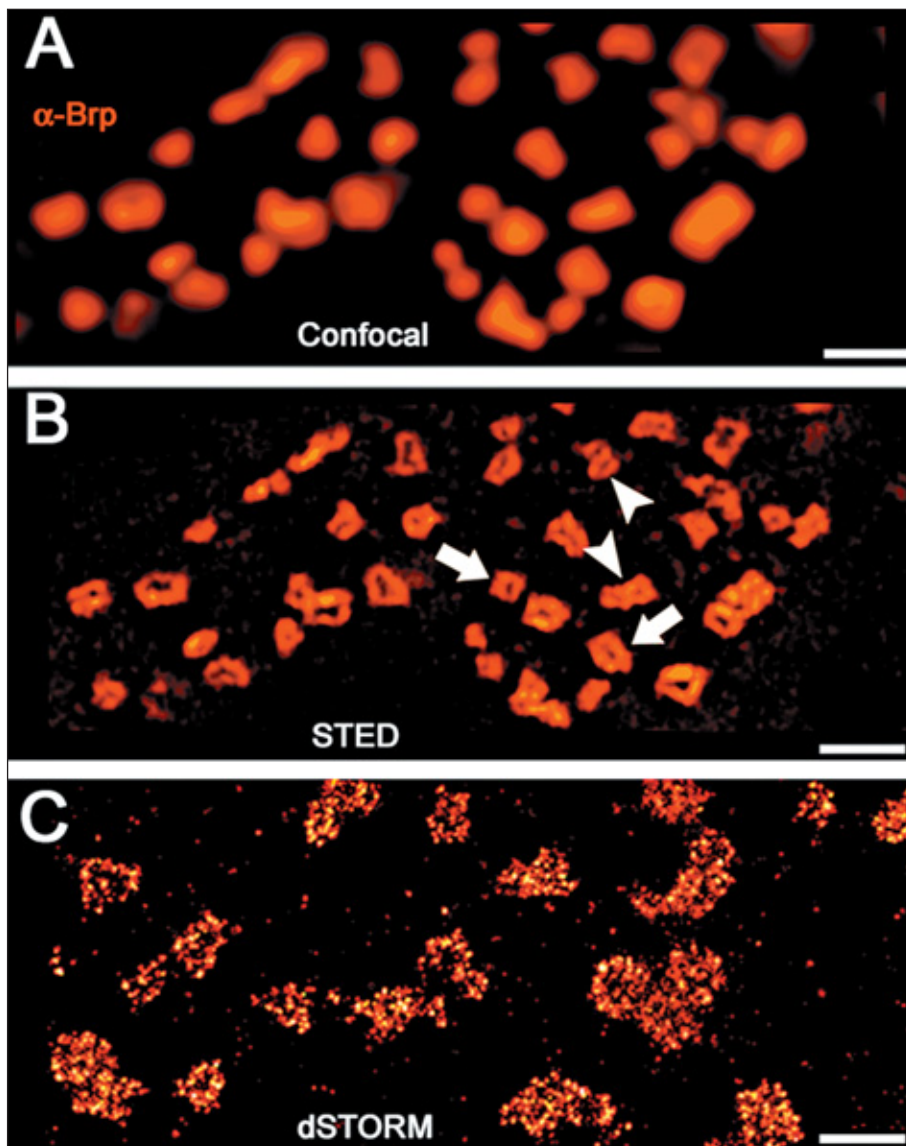


Abb. 1: Molekulare Struktur Aktiver Zonen. Untersuchungen der Emmy-Noether Gruppe Kittel in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Prof. M. Sauer (Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik) zur Anordnung des Bruchpilot (Brp) Proteins an Aktiven Zonen. Die Anwendung von „Super-Resolution“ Licht-Mikroskopietechniken (STED und dSTORM) ermöglicht die Identifizierung ultrastruktureller Details, die bei konventioneller konfokaler Bildgebung verborgen bleiben. A und B aus Kittel et al., 2006. Skalierungsbalken: 1 μ m (A, B), 500 nm (C).

und Angstzustände. Neuronale Kaliumkanäle werden über die Aktivierung verschiedenen Serotoninrezeptoren beeinflusst und könnten die molekularen Zielstrukturen darstellen. Wir möchten den Beitrag von Kaliumkanälen zur Regulation emotionalen Verhaltens, insbesondere bei Angststörungen oder Depression untersuchen.

Physiologie und Plastizität der Aktiven Zone in vivo

(R. J. Kittel, DFG Emmy-Noether Nachwuchsgruppenleiter)

An chemischen Synapsen löst Kalziumeinstrom die Fusion von Neurotransmitter-beladenen synaptischen Vesikeln mit der präsynaptischen Membran aus. Dieser Prozess findet an einer spezifischen subzellulären Region, der Aktiven Zone, statt, wo die Freisetzung der Neurotransmitter in den synaptischen Spalt und die anschließende Bindung dieser an postsynaptische Rezeptoren der Signalübertragung dient. Ein wichtiges Merkmal synaptischer Transmission ist ihre Plastizität, welche es Synapsen ermöglicht, komplexe Hirnprozesse durch das Filtern, Modifizieren oder Integrieren von Informationen zu regulieren. Details zur

Physiologie der Aktiven Zone, und wie deren Modulation zur synaptischen Plastizität beiträgt, sind jedoch weitestgehend unklar. Durch die kombinierte Anwendung von Genetik und hochauflösenden opto- und elektrophysiologischen Methoden in *Drosophila melanogaster* prüft dieses Projekt die Hypothese, dass die Physiologie der Aktiven Zone in vivo durch aktivitätsinduzierte Plastizität modifiziert wird.

Lehre

Physiologie- und Pathophysiologie-Ausbildung von Studierenden der Medizin, Zahnmedizin, Biomedizin, Pharmazie, Psychologie sowie der Neurobiologie (Vorlesungen, Kurse, Seminare/Übungen, Praktika). Der klinische Aspekt der Physiologie wird durch integrierte Seminare vertieft, die zusammen mit Kollegen aus den Kliniken zu verschiedenen Teilbereichen der Physiologie angeboten werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ljaschenko D, Ehmann N, Kittel RJ. (2013) Hebbian plasticity guides maturation of glutamate receptor fields in vivo. *Cell Rep* 3:1407-1413.

Promel S, Frickenhaus M, Hughes S, Messtek L, Staunton D, Woollard A, Vakona-kis I, Schöneberg T, Schnabel R, Russ AP, Langenhan T. (2012) The GPS motif is a molecular switch for bimodal activities of adhesion class G protein-coupled receptors. *Cell Reports* 2:321-331.

Renner U, Zeug A, Woehler A, Niebert M, Dityatev A, Dityateva G, Gorinski N, Guseva D, Abdel-Galil D, Fröhlich M, Döring F, Wischmeyer E, Richter DW, Neher E, Ponnimaskin EG. (2012) Heterodimerization of serotonin receptors 5-HT1A and 5-HT7 differentially regulates receptor signalling and trafficking. *J Cell Sci*:2486-99.

Schmidt H, Brachtendorf S, Arendt O, Hallermann S, Ishiyama S, Bornschein G, Gall D, Schiffmann SN, Heckmann M, Eilers J. (2013) Nanodomain coupling at an excitatory cortical synapse. *Curr Biol*. 23:244-9.



Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Manfred Scharl
(Vorstand)

Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-84148
Fax: 0931/31-84150
E-mail: phch1@biozentrum.uni-wuerzburg.de
<http://pch1.biozentrum.uni-wuerzburg.de>

Prof. Dr. rer. nat. Stefan Gaubatz
Tel.: 0931/31-84138

Allgemeine Angaben und Struktur

Die Forschungsinteressen der einzelnen Arbeitsgruppen des Lehrstuhls reichen entsprechend der "Philosophie" des Biozentrums von der funktionellen Molekularbiologie bis zu Fragen, welche die Entwicklung des Gesamtorganismus und seine Interaktionen mit der Umwelt betreffen. Diese Vielschichtigkeit der biochemischen Fragestellungen auf allen Ebenen der biologischen Organisation kommt auch in der Tatsache zum Ausdruck, dass die Wissenschaftler des Lehrstuhls sich aus Molekularbiologen, Biochemikern, Biomedizinern und Entwicklungsbiologen zusammensetzen und dass der Lehrstuhlinhaber sowohl Mitglied der Medizinischen als auch der Biologischen Fakultät ist. Der Schwerpunkt der Forschung liegt auf dem molekularen Verständnis physiologischer Entwicklungsprozesse und der Pathobiochemie der Krebsentstehung.

Forschungs- schwerpunkte

Molekulare Analyse der Melanomentstehung (M. Scharl)

Wegen der enormen Komplexität und Variabilität menschlicher Krebserkrankungen sind Tiermodelle besonders geeignet, um grundlegende Mechanismen der Tumorentstehung und Tumorprogression molekularbiologisch zu untersuchen. Unsere Abtei-

lung befasst sich intensiv mit Prozessen der Melanomentstehung, die in verschiedenen komplexen Modellsystemen, wie Laborfischen und Labormäusen, an Zellkulturen und an Patientenmaterial untersucht wird. Ein Schwerpunkt liegt traditionell auf den Laborfischen Xiphophorus und Medaka, die beide gut etablierte und aussagekräftige Melanom-Modelle sind. In den letzten zwei Jahren haben wir insbesondere RNA-Hochdurchsatzsequenzierungs-Transkriptomanalysen verschiedener Melanomtypen des Xmrk-induzierten Melanoms in beiden Modellsystemen durchgeführt und dabei viele Gemeinsamkeiten in der Expressions-Regulierung von Fisch-Melanomen und humanen Melanomen entdeckt, die nun funktional untersucht werden. Dabei wurden auch neue „Melanommoleküle“ identifiziert. Zur Zeit widmen wir uns der Untersuchung der miRNA-Population und anderer nicht-codierender RNA-Spezies, deren Bedeutung für die Tumorentwicklung vermutet wird, deren Funktion aber bisher unverstanden ist.

Fische der Gattung Xiphophorus sind das älteste Tiermodell für das Melanom, und bereits in den 80er Jahren wurde das Onkogen Xmrk als ursächlich für die Melanomentstehung beschrieben. Viele Aspekte der Tumorentstehung blieben jedoch lange unverstanden. Die vollständige Sequenzierung des Xiphophorus-Genoms im Jahr 2013 stellt einen Meilenstein unserer Arbeit dar, der die Antwort auf viele offenen Fragen zur Tumorentstehung bietet und weiterhin bieten wird, aber auch erlaubt, das Thema Krebs unter evolutionären und vergleichend pathobiochemischen Aspekten zu bearbeiten.

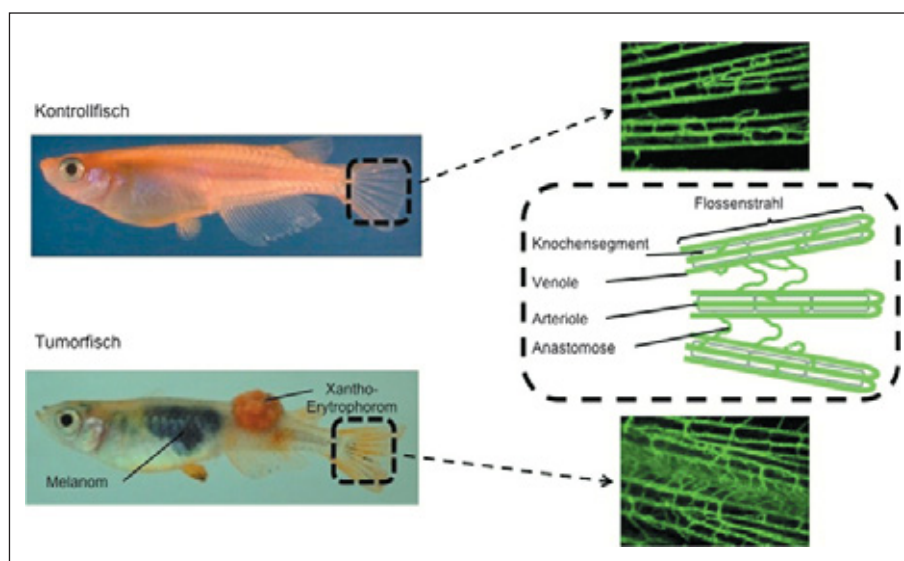


Abb. 1: Melanom-induzierte Tumorangiogenese im Medaka. Das obere Bild stellt einen Kontrollfisch dar, im unteren Bild ist der Tumorfisch zu erkennen. Blutgefäße exprimieren GFP und leuchten daher grün. (aus: Schaafhausen et al., J Cell Sci 126:3862-3872, 2013).

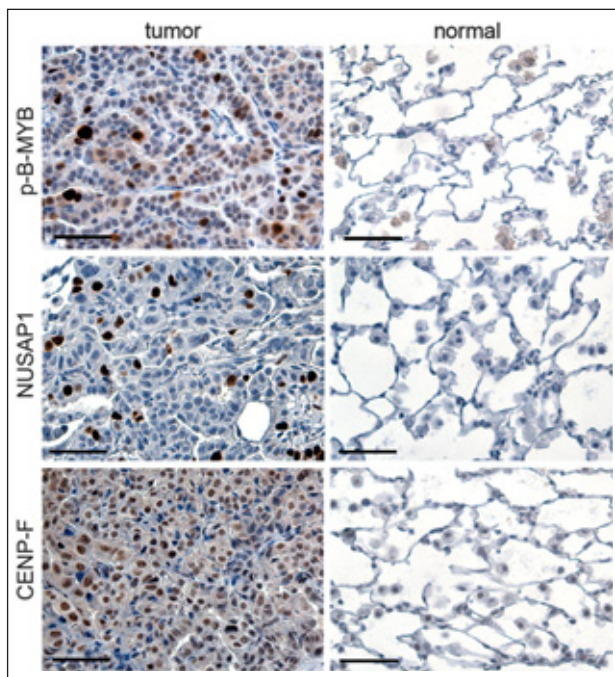


Abb. 2: Die DREAM Untereinheit B-MYB und die DREAM-Zielgene NUSAP1 und CENP-F sind in Lungentumoren überexprimiert. Immunohistochemische Färbung von Lungentumoren aus einem Maus-Tumormodell 13 Wochen nach der Aktivierung von onkogenem Ras und Verlust des Tumorsuppressors p53. Grössenmarker: 50 μ m.

Die Untersuchung der Xmrk-vermittelten Signaltransduktion stellt einen weiteren Schwerpunkt unserer Arbeit dar. Wir konnten zeigen, dass Xmrk durch die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) den Transkriptionsfaktor NF-kB aktiviert, der eine äußerst effiziente und Hypoxie-unabhängige Tumorangiogenese bewirkt, welche sogar von einzelnen Xmrk-transgenen Zellen ausgelöst werden kann (Abbildung 1). Humane Melanomzellen besitzen ebenfalls intrinsisch hohe NF-kB-Level, die auch hier eine stark angiogene Wirkung haben. Zu hohe ROS-Mengen verursachen jedoch Seneszenz, und in unserem Labor wurde entdeckt, dass der Transsulfurierungs-Weg, der für die de-novo-Synthese von Cystein verantwortlich ist, diese ROS-vermittelte Seneszenz verhindern kann. Auch Melanomzellen weisen eine erhöhte ROS-Produktion auf, und eine Hemmung des Transsulfurierungs-Weges leitete hier die Induktion von Seneszenz und Apoptose ein. Die therapeutische Nutzbarkeit dieser Beobachtung wird zur Zeit an Mausmodellen für das humane Melanom untersucht. Die ROS-induzierte Seneszenz von Melanomzellen ist nur eines der Beispiele für Therapie-induzierte Seneszenz. Wir haben in Kollaboration mit der Hautklinik in Würzburg herausgefunden, dass eine Melanomzell-Behandlung mit dem BRAF^{V600E}-Inhibitor Vemurafenib auch

zu Seneszenz führt, die jedoch ROS-unabhängig verläuft. Wir haben Hinweise, dass sezernierte Faktoren aus Vemurafenib-behandelten Melanomzellen zur Resistenzentstehung beitragen können. Diese Hypothese wird zur Zeit überprüft.

Die Rolle von pRB/E2F in der Genexpression und Zellzyklusregulation

(S. Gaubatz)

Das Retinoblastom-Protein (pRB) spielt zusammen mit den E2F Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle in der Regulation der Zellteilung, Differenzierung und Apoptose. Die Funktion des Retinoblastom-Proteins ist bei fast allen Tumoren beim Menschen gestört. Die Arbeitsgruppe untersucht einen hochkonser-

vierten Retinoblastom-Protein/E2F-Multi-proteinkomplex in humanen Zellen. Dieser sogenannte DREAM Komplex spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation mitotischer Gene. Er ist außerdem an der Überproduktion von Zellteilungsgenen in Tumorzellen beteiligt. Untereinheiten von DREAM sind in vielen Tumorarten überexprimiert und dies kann zur Tumorentstehung beitragen. Daher stellt DREAM ein potentielles Ziel für die Therapieforschung dar. In laufenden Studien wird die Rolle von DREAM in Lungentumoren untersucht. Dazu wird ein konditionelles Maus-Tumormodell verwendet, bei denen Untereinheiten von DREAM gezielt in der Lunge ausgeschaltet werden können. Wir wollen damit überprüfen, ob die Förderung der Tumorentstehung durch DREAM auf eine Deregulation der Mitose und der damit verbundenen genomischen Instabilität zurückzuführen ist. Daneben untersuchen wir neue Zielgene von DREAM, wie z.B. das Aktin- und Mikrotubuli-Bindeprotein GAS2L3, welches wichtige Funktionen in der Zytokinese ausübt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schartl M, Walter RB, Shen Y, Garcia T, Catchen J, Amores A, Braasch I, Chalopin D, Volff JN, Lesch KP, Bisazza A, Minx P, Hillier L, Wilson RK, Fuerstenberg S, Boore J, Searle S, Postlethwait JH, Warren WC. (2013) The genome of the platyfish, *Xiphophorus maculatus*, provides insights into evolutionary adaptation and several complex traits. *Nature Genetics* 45:567-72.

Leikam C, Hufnagel A, Walz S, Kneitz S, Fekete A, Müller MJ, Eilers M, Schartl M, Meierjohann S. (2014) Cystathionase mediates senescence evasion in melanocytes and melanoma cells. *Oncogene*. 33:771-82.

Laisney JA, Mueller TD, Schartl M, Meierjohann S. (2013) Hyperactivation of constitutively dimerized oncogenic EGF receptors by autocrine loops. *Oncogene* 32:2403-2411.

Kumari G, Ulrich T, Gaubatz S. (2013) A role for p38 in transcriptional elongation of p21CIP1 in response to Aurora B inhibition. *Cell Cycle* 12:2051-60.

Wolter P, Schmitt K, Fackler M, Kremling H, Probst L, Hauser S, Gruss OJ, Gaubatz S. (2012) GAS2L3, a target gene of the DREAM complex, is required for proper cytokinesis and genomic stability. *J Cell Sci* 125:2393-2406.



Prof. Dr. phil. Martin Eilers
(Vorstand)

Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/318-4111
Fax: 0931/318-4113
E-mail: martin.eilers@biozentrum.uni-wuerzburg.de
www.pch2.biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Ernst Conzelmann
Tel.: 0931/318-4120

Prof. Dr. rer. nat. Peter Gallant
Tel.: 0931/318-4112

Allgemeine Angaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie ist Teil des 1990 gegründeten Biozentrums, in dem unter der Verantwortung der Fachbereiche Biologie, Chemie und Medizin 10 Abteilungen in Forschung und Lehre zusammenarbeiten. BMB führt in der Vorklinik den Biochemie-Unterricht für Mediziner und Zahnmediziner durch. Der Lehrstuhl ist am Studiengang „Biomedizin“ beteiligt. In der Forschung fokussiert sich der Lehrstuhl auf molekulare Mechanismen der Tumorentstehung. Ein zentrales Forschungsthema sind Proteine der Myc-Familie; diese im Zellkern lokalisierten Proteine tragen kausal zu der Entstehung eines Großteils aller humanen Tumoren bei. Ein zweites Thema ist die Verwendung von Methoden der funktionalen Genomik, um neue Zielstrukturen für eine molekulare Tumorthherapie zu finden.

Forschungsschwerpunkte

Funktion und Regulation von Onkogenen der Myc Familie

(M. Eilers, N. Popov, A. Wiegering, D. Murphy)

Drei Mitglieder der Myc-Genfamilie sind kausal an der Entstehung der Mehrzahl humaner Tumoren beteiligt. Die Gene kodieren für nukleäre Proteine, die zentrale Regulatoren des Zellwachstums und der Zellproliferation sind. Myc Proteine binden an spezifische Sequenzen auf der DNA und üben ihre biologische Wirkungen dadurch aus, dass sie die Transkription einer Vielzahl von Genen sowohl aktivieren als auch

reprimieren können. Zu den Zielgenen von Myc gehören viele Gene, deren Produkte eine Rolle in der Proteinsynthese, im Metabolismus und im Zellzyklus haben.

Viele zentrale Fragen über die Funktion von Myc und seine Regulation sind bis heute unbeantwortet. Unsere Forschung zielt darauf ab, grundlegende Fragen über die Biologie von Myc zu beantworten und das wachsende Wissen über Myc für eine gezielte Therapie Myc-abhängiger Tumoren auszunutzen. Dazu tragen auch drei Nachwuchsgruppen bei: Nikita Popov analysiert die Ubiquitinierung von Myc und die funktionellen Konsequenzen dieser Modifikation. Armin Wiegering untersucht in seiner klinisch orientierten Arbeit c-Myc-interagierende Proteine sowie c-Myc-aktivierende Signalübermittlungswege, die im Darmkrebs eine Rolle spielen, um daraus therapeutische Ansätze zu entwickeln (in Zusammenarbeit mit der Chirurgischen Klinik I). Daniel Murphy entwickelt neue Mausmodelle, um die Rolle von Myc in der Tumorprogression zu verstehen; er hat 2012 eine unabhängige Gruppenleiterstelle am Beatson Institute in Glasgow übernommen.

Kontrolle des Zellwachstums in *Drosophila*

(P. Gallant)

Die Taufliege *Drosophila melanogaster* stellt ein einzigartiges Modellsystem dar, in dem die molekularen Mechanismen des Wachstums und ihre Auswirkungen auf Körpergröße und Zellvermehrung mit genetischen Methoden untersucht werden können. Wir verwenden dieses System, um die evolutionär konservierte Funktion von Myc in der Wachstumskontrolle zu untersuchen. Da-

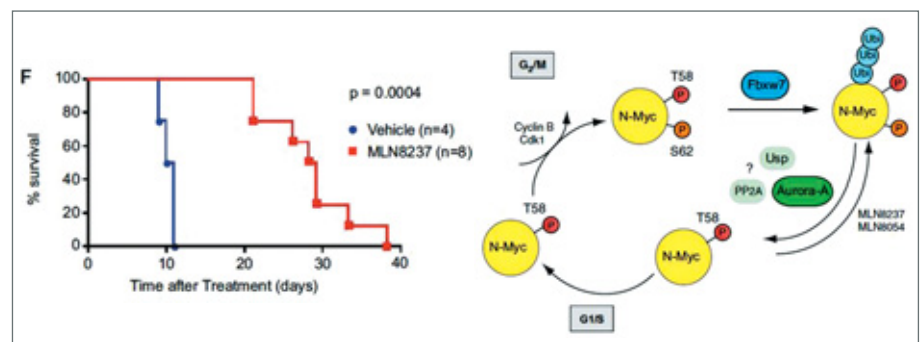


Abb. 1: Inhibition von Aurora-A führt zum Abbau von N-Myc und zur daraus folgenden Regression von N-Myc-überexprimierenden Neuroblastomen. Die linke Seite illustriert die Überlebensrate von Mäusen mit Neuroblastomen, die durch Überexpression von N-Myc erzeugt wurden, entweder nach Kontrollbehandlung (rote Kurve) oder nach Behandlung mit einem Inhibitor von Aurora-A (blaue Kurve). Das rechte Schema erklärt den vermuteten Effekt von Aurora-A auf die Stabilität von N-Myc. Die Daten stammen aus Brockmann et al. (2013).

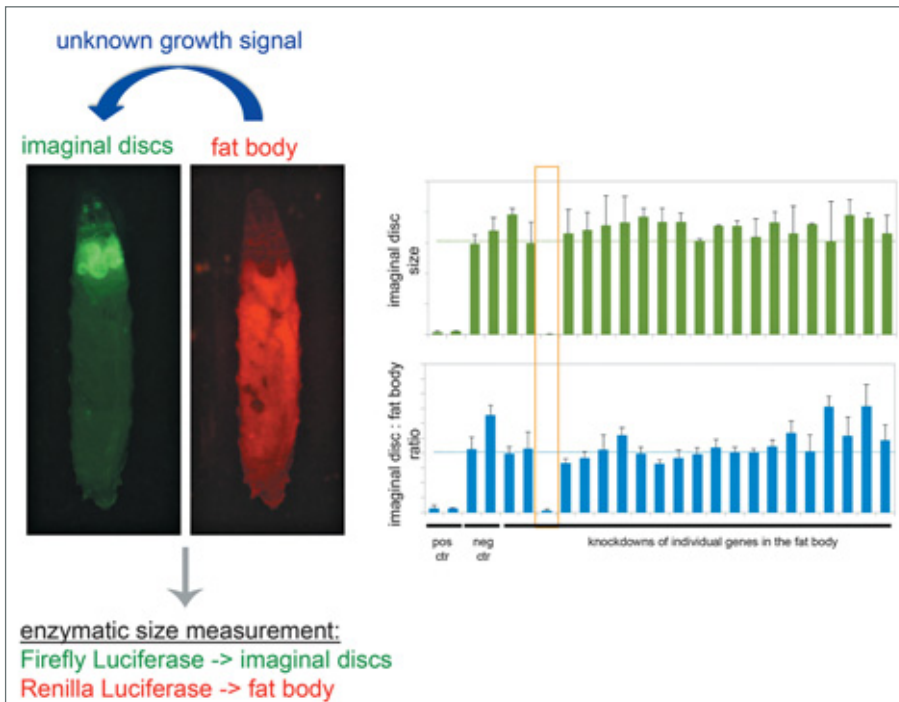


Abb. 2: Genetischer Screen nach systemischen Wachstumssignalen in *Drosophila*. Verschiedene Gene werden systematisch im Fettkörper manipuliert (rotes Gewebe im linken Bild). Anschliessend wird der resultierende Effekt auf das Grössenwachstum der Imaginalscheiben (grünes Gewebe im linken Bild) enzymatisch gemessen. Die Graphik rechts zeigt ein Beispiel von 20 verschiedenen Genen, die keinen Einfluss auf das vom Fettkörper ausgesandte Signal haben, sowie von einem Gen (gelb umrahmt), das für dieses Signal benötigt wird.

neben erforschen wir die systemischen Signale, welche das Grössenwachstum verschiedener Organe innerhalb des Organismus koordinieren.

Peroxisomale Stoffwechselwege: alpha-Methylacyl-CoA-Racemase (E. Conzelmann)

- Aufklärung der Struktur und des Mechanismus.
- Bedeutung des Enzyms im Stoffwechsel von Cholesterol und von verzweigten Fettsäuren, u.a. anhand eines knock-out-Mausmodells.
- Gleichzeitiges Targeting desselben Enzyms in verschiedene zelluläre Kompartimente.
- Rolle als Marker für Prostata- und andere Tumoren.

Lehre

Der Lehrstuhl Biochemie und Molekularbiologie übernimmt zusammen mit den Lehrstühlen Physiologische Chemie I und Entwicklungsbiochemie (siehe dort) die Lehre im Fach Biochemie und Molekularbiologie der jährlich über 400 Studenten der Human- und Zahnmedizin sowie der 24 Studenten des B.Sc./M.Sc.-Studiengangs Biochemie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Wolf E, Gebhardt A, Kawauchi D, Walz S, Björn von Eyss B, Wagner N, Renninger C, Krohne G, Asan E, Roussel M, Eilers M. (2013) Miz1 is required to maintain autophagic flux. *Nature Communications* 4:2535.

Wiegering A, Pfann C, Uthe FW, Otto C, Rycak L, Mäder U, Gasser M, Waaga-Gasser AM, Eilers M, Germer CT. (2013) CIP2A influences survival in colon cancer and is critical for maintaining Myc expression. *PLoS One* 8:e75292.

Brockmann M, Poon E, Berry T, Carstensen A, Deubzer HE, Rycak L, Jamin Y, Thway K, Robinson SP, Roels F, Witt O, Fischer M, Chesler L, Eilers M. (2013) Small molecule inhibitors of Aurora-A induce proteasomal degradation of N-Myc in childhood neuroblastoma. *Cancer Cell* 24:75-89.

Gallant P. (2013) Myc function in *Drosophila*. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 3:a014324.

Liu L, Ulbrich J, Müller J, Wüstefeld T, Aeberhard L, Kress TR, Muthalagu N, Rudalska R, Moll R, Kempa S, Zender L, Eilers M, Murphy DJ. (2012) Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK-related kinase 5. *Nature* 483:608-612.



Prof. Dr. med. Manfred Gessler
(Vorstand)

Theodor-Boveri-Institut

Am Hubland

97074 Würzburg

Tel.: 0931/31-84159

Fax: 0931/31-87038

E-mail: gessler@biozentrum.uni-wuerzburg.de
www.ebch.biozentrum.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Forschungsinteressen des Lehrstuhls für Entwicklungsbiochemie reichen von der Aufklärung der molekularen Steuerung von Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen bis hin zu Krankheitsbildern, die durch die Fehlregulation dieser Mechanismen entstehen. Ein besonderes Augenmerk liegt auf der Entwicklung des Herz-Kreislaufsystems und der Nieren, sowie kindlichen Nierentumoren, den Nephroblastomen (Wilms-Tumor), die mittels Hochdurchsatzmethoden untersucht werden. Diese Arbeiten werden vor allem von der DFG, dem BMBF und der Wilhelm-Sander-Stiftung unterstützt. Der Lehrstuhl ist eingebunden in die Ausbildung der Medizin- und Zahnmedizinstudenten, der Biologen, Chemiker und insbesondere in den Studiengängen Biomedizin und Biochemie.

Forschungsschwerpunkte

Funktionsanalyse der Hey-Gene

Hey-Gene steuern als zentrale Übermittler von Delta/Notch-Signalen die embryonale Entwicklung des Herz-Kreislauf-Systems. So sind Hey1, Hey2 und HeyL im sich entwickelnden Herz für die epithelial-mesenchymale Transformation (EMT) des Endokards notwendig. Der EMT-Prozess ist Voraussetzung für die Ausbildungen entsprechender Vorläuferzellen, die für die korrekte Bildung von Septum und Klappen unerlässlich sind, was durch *in vitro* und *in vivo* Analysen mit Herzanlagen von KO Mäusen eindrucksvoll belegt werden konnte. Es zeigte sich, dass sowohl Hey2 als auch Hey1 und HeyL ähnliche Funktionen ausüben und teilweise redundant sind. Vermutlich sind Hey1 und Hey2 im embryonalen Myokard auch an der Positionierung des atrioventrikulären Kanals als Organisationszentrum beteiligt.

Die Zielgene der Hey-Faktoren in diesen Prozessen sind noch weitgehend unbekannt. Sie werden derzeit mittels Genexpressionsanalysen und Sequenzierung von Bindungsstellen im Genom über ChIPseq-Analysen eingegrenzt. Hierzu werden verschiedene Zelltypen eingesetzt, darunter auch embryonale Stammzellen, die *in vitro* zu Kardiomyozyten bzw. zu Endothelzellen differenziert werden können. Somit lassen sich globale, wie auch zellspezifische Regulationsmechanismen für Hey-Gene identifizieren. Hierbei ergaben sich auch neue Einsichten in die Erregungsleitung im Herzen, für die Hey2 ebenfalls eine wichtige und bislang unbekannte Rolle zu spielen scheint.

Hey-Gene sind auch für die embryonale Angiogenese und die Arterialisierung von Gefäßen notwendig. Ein Fehlen von Hey1 und Hey2 führt zu einem letalen Angiogenesedefekt. Beide Gene reprimieren im Rahmen der Hypoxie-Antwort die Expression des venösen Regulators Coup-TFII. Diese Funktionen werden nun ebenfalls *in vitro* nachgestellt um die beteiligten Zielgene zu erfassen und modulieren zu können. Darüber hinaus konnte auch die gemeinsame Aktivierung der ansonsten antagonistischen Faktoren Coup-TFII und Hey1/2 in der Differenzierung lymphatischer Endothelien mechanistisch geklärt werden.

Neben den kardiovaskulären Funktionen konnten Hinweise für eine Rolle von Hey2 bei der Entwicklung des Innenohrs bzw. von Hey1 bei der Aktivierung von Makrophagen gefunden werden. Während die Funktion im Corti-Organ unabhängig von Notch-Signalen erfolgt, ist Hey1 in Makrophagen als Notch-Effektor aktiv. Hey1 und HeyL sind zudem an der Knochenhomöostase beteiligt. Dies zeigt, dass Hey-Gene in verschiedenen Zelltypen auf unterschiedliche Stimuli hin aktiv werden und vermutlich eine Vielzahl physiologischer Funktionen regulieren, worauf auch das komplexe Expressionsmuster in eine Reihe von Organen hindeutet.

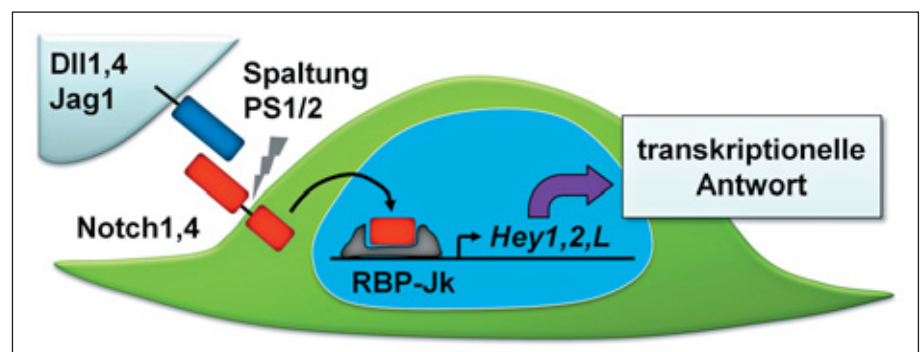


Abb. 1: Der Delta-Notch Signalweg aktiviert die Transkription der Hey Gene, die ihrerseits als Transkriptionsrepressoren wirken.

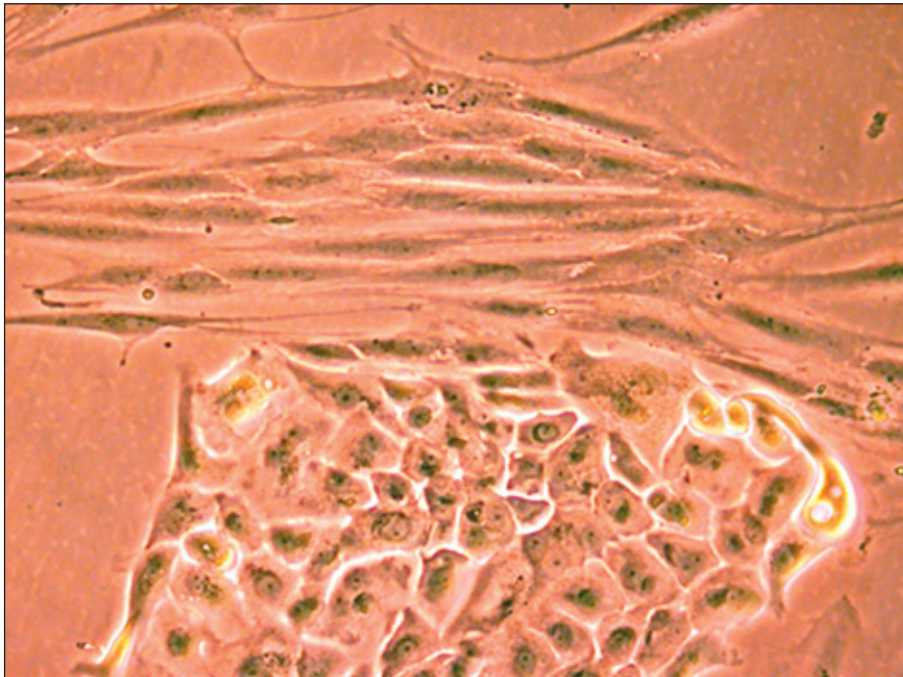


Abb. 2: Wilms-Tumoren bestehen meist aus verschiedenen Zelltypen, die zumindest anfangs auch in Zellkulturen sichtbar sind.

Nephroblastome / Wilms-Tumoren

Wilms-Tumoren sind frühkindliche Tumoren, die von fehdifferenzierten embryonalen Vorläuferzellen ausgehen. Im Rahmen der deutschen Wilms-Tumor Studie betreibt der Lehrstuhl eine Tumorbank, die inzwischen über 1000 Tumoren mit Kontrollgeweben umfasst. Diese werden einer routinemäßigen Untersuchung auf chromosomale Veränderungen und Mutationen in bekannten Tumorgenen wie WT1 oder CTNNB1 unterzogen und zur Identifizierung weiterer Biomarker und Zielstrukturen eingesetzt.

Ein großes Hemmnis für *in vitro* Untersuchungen zur Biologie von Wilms-Tumoren war bislang das Fehlen entsprechender Zellkultursysteme. Wir konnten inzwischen eine Reihe von Primärkulturen etablieren und funktionell charakterisieren. Die einzelnen Kulturen spiegeln wichtige Teile der Tumoren, nämlich die Stroma- und Epithelkomponente wieder, wenngleich sich Blastemzellen unter den bisherigen Kulturbedingungen noch nicht eindeutig nachweisen ließen. Mehrere Primärkulturen konnten durch Expression von Telomerase immortalisiert und als permanente, stabile Linien etabliert werden. Damit sind erstmals funktionelle Studien *in vitro* an standardisierten Zellen möglich, die typische Wilms-Tumoren repräsentieren und genetisch manipulierbar sind.

Unsere Microarray-Analysen ergaben Hinweise darauf, dass schlecht auf Therapie ansprechende Tumoren durch eine vermin-

derte Aktivität des Retinsäure-Signalwegs gekennzeichnet sind und eine Aktivierung des Signalwegs somit positive Auswirkungen zeigen könnte. Dies konnte in Zellkulturexperimenten mit primären Tumorzellen untermauert werden, was bereits Anlass zu ersten Therapieversuchen war. Mit einer Reihe von zusätzlichen primären und etablierten Kulturen konnten wir nun zeigen, dass Retinsäure-Derivate das Wachstum der Tumorzellen verlangsamen und sie zur Ausdifferenzierung anregen. Dabei zeigten sich auch Unterschiede zwischen einzelnen Retinoiden, die für eine spätere mögliche Anwendung relevant sind.

In Kooperation mit hipo (Heidelberg Initiative for Personalized Oncology) konnten wir für die Hochrisikogruppe der blastemreichen Wilms-Tumoren Hochdurchsatzmethoden für das Mutations-Screening und die Expressionsanalysen einsetzen. Hierbei konnten wir eine Reihe völlig neuer Kandidatengene identifizieren, die derzeit umfassend validiert werden. Schon jetzt ergeben sich daraus neue Einichten in die Entstehungsweise der Tumoren, die uns neue Ansatzpunkte für das Verständnis dieser Tumorart liefern.

Lehre

Gemeinsam mit den Lehrstühlen für Physiologische Chemie und Biochemie und Molekularbiologie übernehmen wir ein breit ge-

fächertes Spektrum an Vorlesungen, Seminaren und Kursen. Hierzu zählt vor allem die theoretische und praktische Ausbildung der jährlich über 400 Studenten der Human- und Zahnmedizin im Fach Biochemie und Molekularbiologie. Zusätzlich werden Studenten des B.Sc./M.Sc.-Studiengangs Biomedizin in einer Reihe von Kursen in den Fächern Biochemie, Molekularbiologie und Entwicklungsbiologie unterrichtet. Für die Studenten der Biologie und den Studiengang Biochemie werden Module mit biochemischen, entwicklungsbiologischen und tumorbiologischen Schwerpunktsetzungen angeboten. Darüber hinaus ist der Lehrstuhl im Rahmen der Graduate School of Life Sciences (GSLs) an der Ausbildung von Doktoranden beteiligt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Aranguren XL, Beerens M, Coppiello G, Wiese C, Vandersmissen I, Lo Nigro A, Verfaillie CM, Gessler M, Luttun A. (2013) COUP-TFII orchestrates venous and lymphatic endothelial identity by homo- or hetero-dimerisation with PROX1. *Journal of cell science* 126:1164-1175.

Heisig J, Weber D, Englberger E, Winkler A, Kneitz S, Sung WK, Wolf E, Eilers M, Wei CL, Gessler M. (2012) Target gene analysis by microarrays and chromatin immunoprecipitation identifies HEY proteins as highly redundant bHLH repressors. *PLoS genetics* 8:e1002728.

Tu X, Chen J, Lim J, Kerner CM, Lee SY, Heisig J, Wiese C, Surendran K, Kopan R, Gessler M, Long F. (2012) Physiological notch signaling maintains bone homeostasis via RBPjk and Hey upstream of NFATc1. *PLoS genetics* 8:e1002577.

Wegert J, Bausenwein S, Roth S, Graf N, Geissinger E, Gessler M. (2012) Characterization of primary Wilms tumor cultures as an *in vitro* model. *Genes, chromosomes & cancer* 51:92-104.

Wegert J, Bausenwein S, Kneitz S, Roth S, Graf N, Geissinger E, Gessler M. (2011) Retinoic acid pathway activity in Wilms tumors and characterization of biological responses *in vitro*. *Molecular cancer* 10:136.



Prof. Dr. med. Dr. phil. Michael Stolberg
(Vorstand)

Oberer Neubergweg 10a
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-83093
E-mail: gesch.med@uni-wuerzburg.de
www.medizingeschichte.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Ursprünge des Instituts für Geschichte der Medizin reichen weit zurück. Vorlesungen zur Medizingeschichte wurden bereits im 19. Jahrhundert abgehalten und in den 1920er Jahren gab es in Würzburg unter der Leitung von Georg Sticker eines der ersten medizinhistorischen Institute im deutschsprachigen Raum. Es wurde in der Zeit des NS-Regimes geschlossen, aber nach 1945 zu neuem Leben erweckt. Räumlich ist das Institut in der ehemaligen Praxisklinik des früheren Würzburger Ordinarius für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Horst Wullstein untergebracht, welche dieser und seine Frau Sabina großzügig für die Unterbringung des Instituts stifteten. Ergänzend stehen Räume in der Alten Zoologie in der Innenstadt zur Verfügung. Das Institut verfügt mit rund 60.000 Bänden über eine der größten medizinhistorischen Spezialbibliotheken im deutschsprachigen Raum.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschung der Institutsmitarbeiter/innen konzentriert sich auf die Geschichte der Medizin vom ausgehenden Mittelalter bis zum Ende des 19. Jahrhunderts. Daneben hat sich in den vergangenen Jahren epochenübergreifend die Geschichte der Pflege, der Palliativmedizin und der medizinischen Ethik als Forschungsschwerpunkt herausgebildet.

Frühneuzeitliche Ärztebriefe

(M. Stolberg, U. Schlegelmilch, T. Walter, A. Döll, S. Herde, A. Rappert-Sälzer)

Anfang 2009 hat am Institut das auf 15 Jahre konzipierte Langzeitprojekt „Frühneuzeitliche Ärztebriefe“ als Arbeitsstelle der Bayerischen Akademie der Wissenschaften mit zwei wissenschaftlichen Mitarbeitern und mehreren wissenschaftlichen Hilfskräften die Arbeit aufgenommen. In diesem Projekt werden Tausende von Briefen von Ärzten und an Ärzte des deutschsprachigen Sprachraums aus dem 16. und 17. Jahrhundert erschlossen und untersucht. Solche Briefe sind in vielen deutschen und ausländischen Bibliotheken und Archiven überliefert und sind für ein breites Spektrum von historischen Fragestellungen von großem Interesse. Sie spiegeln berufliche Netzwerke und die Kommunikation und Rezeption neuer Theorien und Entdeckungen, bergen aber beispielsweise auch vielfältige

Aufschlüsse über die geistige und religiöse Welt, den beruflichen Alltag und die sonstigen privaten Verhältnisse der gebildeten Schichten jener Zeit insgesamt. Die Briefe werden in eine Datenbank aufgenommen und der internationalen Forschung in Kürze mit ausführlichen Inhaltszusammenfassungen und nach Möglichkeit auch als digitale Reproduktionen der Originale über einen OPAC frei zugänglich gemacht. Einzelne Bestände oder Briefftypen werden zudem einer vertieften, kontextualisierenden Analyse unterzogen.

Ärztliche Praxis 1500-1850

(M. Stolberg, K. Nolte, S. Schlegelmilch, S. Neuner, L. Al-Deri)

In zwei Projekten, die Teil eines seit 2009 von der DFG geförderten deutsch-österreichisch-schweizerischen Forschungsverbunds (Sprecher M. Stolberg, stellv. Sprecher M. Dinges) sind, untersuchen wir die Praxis eines Arztes in Berlin und Zerbst um 1650 sowie die häusliche Versorgung von Patienten um 1800 durch die Würzburger und Göttinger Polikliniken. Im Mittelpunkt stehen die Organisation des Praxisalltags, die Zusammensetzung der Patientenschaft nach Stand, Alter und Geschlecht sowie die Art und Weise, auf die herrschende medizinische Theorien am Krankenbett in konkrete diagnostische und therapeutische Praxis umgesetzt wurden. Ergänzend zu diesen DFG-Projekten ist in jüngerer Zeit zudem die Geschichte der klinischen Ausbildung und der ärztlichen Praxis im 16. Jahrhundert sowie der vormodernen medizinischen Aufschreibepraktiken und deren Bedeutung als Motor des frühneuzeitlichen Empirismus und der sogenannten naturwissenschaftlichen Revolution des 17. Jahrhunderts in den Fokus gerückt.

Alltagsgeschichte der Medizinischen Ethik

(K. Nolte, M. Stolberg)

Während der historische Wandel der herrschenden religiös-philosophischen Normen über die Sterbehilfe und andere zentrale ethische Fragen in Krankenhaus und Praxis gut erforscht ist, wissen wir bislang nur wenig darüber, wie sich Ärzte, Schwestern, Angehörige und Patienten im Alltag dazu verhielten. In einem anfangs von der Fritz Thyssen-Stiftung geförderten Vorhaben untersuchen wir den ärztlichen und pflegerischen Umgang mit Schwerkranken und Sterbenden und mit den ethischen Fragen und Dilemmata, die sich hier auftun, für die Zeit



Abb. 1: Arzt am Krankenbett (Egbert van Heemskerck III, ca. 1725).

vom ausgehenden Mittelalter bis heute. Hierbei konnten wir unter anderem eine verbreitete Akzeptanz der aktiven Sterbehilfe in der Bevölkerung schon um 1700 und erste ärztliche Fürsprecher um 1800 nachweisen und den markanten Wandel im Umgang mit infausten Prognosen und der „informierten Zustimmung“ bei Operationen verfolgen. Neben diversen wissenschaftlichen Beiträgen ist bereits ein monographischer Überblick über die Geschichte der medizinischen Sterbebegleitung erschienen. Der Forschungsschwerpunkt soll demnächst mit einer vertiefenden, breit angelegten monographischen kultur- und alltagsgeschichtlichen Studie über die ärztliche und pflegerische Versorgung Schwerkranker und Sterbender im 19. Jahrhundert seinen vorläufigen Abschluß finden.

Klostermedizin (J. G. Mayer)

Die seit einigen Jahren mit dem Institut verbundene interdisziplinäre Forschungsgruppe Klostermedizin erforscht die Geschichte der abendländischen Klostermedizin und überhaupt die vormoderne Heilpflanzenlehre, auch mit dem Ziel dieses historische Wissen zu bewahren und gegebenenfalls für die heutige medizinische Praxis wieder nutzbar zu machen.

Lehre

Das Institut führt jedes Semester insgesamt 16 scheinpflichtige Kurse für Human- und Zahnmediziner in Berufsfelderkundung und Terminologie sowie zwei medizinhistorische Wahlfach-Seminare für Humanmediziner nach der Approbationsordnung für Ärzte durch. Mit finanzieller Unterstützung der Virtuellen Hochschule Bayern wurden zudem für den bayernweiten Einsatz Online-Kurse in der Medizinischen Terminologie für Mediziner und Zahnmediziner entwickelt und seit 2010 erfolgreich in der Lehre eingesetzt. Im zweiten Studienabschnitt ist das Institut für den Querschnittsbereich „Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin“ (GTE) verantwortlich. Ergänzend wird für interessierte Studenten und Doktoranden ein breites Spektrum weiterer Veranstaltungen angeboten, von „Medical English“ über Bibliographie- und Paläographiekurse bis hin zu Übungen und Seminaren zu medizinhistorischen Spezialthemen. Im Rahmen eines bayerninternen Lehrexports sichert das Institut zudem die Lehre in Medizingeschichte und Medizintheorie im Rahmen des Querschnittsbereichs GTE an der Universität Regensburg.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Nolte K. (2013) Protestant nursing care in Germany in the 19th century: concepts and social practice, in: P. D'Antonio, J. Fairman und J.C. Whelan (Hg.), Routledge handbook on the global history of nursing. London, New York S. 167-183.

Nolte K. (2012) Pflegegeschichte – Fragestellungen und Perspektiven, *Medizinhistorisches Journal* 47:116-128.

Schlegelmilch S. (2012) Vom Nutzen des Nebensächlichen - Paratexte in den Kalendern des Arztes Johannes Magirus (1615-1697), in: K.-D. Herbst (Hg.): *Astronomie, Literatur, Volksaufklärung. Der Schreibkalender der Frühen Neuzeit mit seinen Text- und Bildbeigaben*, Bremen, S. 393-411.

Stolberg M. (2013) Bed-side teaching and the acquisition of practical skills in mid-sixteenth-century Padua, *Journal of the history of medicine and allied sciences*, doi: 10.1093/jhmas/jrt015.

Stolberg M. (2013) Medizinische Loci communes. Formen und Funktionen einer ärztlichen Aufzeichnungspraxis im 16. und 17. Jahrhundert, *NTM - Zeitschrift für Geschichte der Wissenschaften, Technik und Medizin* 21:37-60.



Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann, MPH
(Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-47308
Fax: 0931/201-647310
E-mail: peter.heuschmann@uni-wuerzburg.de
www.epidemiologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Götz Gelbrich
Tel.: 0931/201-47312

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B, Vorstand: Univ.-Prof. Dr. P. U. Heuschmann) wurde im Oktober 2011 an der Universität Würzburg neu eingerichtet. Es vertritt die Fächer Epidemiologie und Biometrie an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg in Forschung und Lehre. Den wissenschaftlichen Schwerpunkt des Institutes bildet die klinische Epidemiologie. Hierzu zählen insbesondere Studien zu Krankheitsursachen und Risikofaktoren, Therapie und Prävention, Prognose und Outcome, Diagnostik und Screening sowie Angemessenheit und Qualität der medizinischen Versorgung. Hierbei werden klinisch relevante, patienten-orientierte Fragestellungen mittels geeigneter Studiendesigns beantwortet. Weiterhin hat sich das IKE-B

zum Ziel gesetzt, eine breitgefächerte Ausbildung für Medizinstudierende, junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Ärztinnen und Ärzte in den Bereichen Epidemiologie und Biometrie am Standort Würzburg anzubieten.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte des Institutes umfassen eigenständige interdisziplinäre Forschungsprojekte an der Schnittstelle zwischen klinischer Medizin und Epidemiologie in den drei Themenbereichen: klinische Forschung, Prognosestudien sowie Versorgungsforschung. Die Projekte werden in enger Kooperation mit Einrichtungen des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) sowie anderen Forschungsinfrastrukturen der Universität oder des Universitätsklinikums durchgeführt, wie z.B. dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) oder der Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg (ZKSW).

Klinische Forschung

Schwerpunkt dieses Themenbereichs ist die Entwicklung neuer Methoden für die Planung und Auswertung klinischer Studien. Hierzu zählt auch die Unterstützung klinischer Studien, die von Einrichtungen des Universitätsklinikums Würzburg, der Universität Würzburg sowie externer Partner geplant oder durchgeführt werden. Weiterhin existiert eine enge Kooperation mit der Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg, insbesondere im Bereich Biometrie. Zur Stärkung des Themenschwerpunkts Biometrie konnte im Juli 2012 Prof. Dr. G. Gelbrich auf eine W2 Professur für Biometrie an das IKE-B berufen werden.

Prognosestudien

Der Themenbereich Prognosestudien beinhaltet den Aufbau, die Durchführung und die Auswertung von Kohortenstudien, die mit Personen aus der Allgemeinbevölkerung oder Patienten mit definierten Erkrankungen durchgeführt werden. Ein Schwerpunkt des IKE-B liegt in der Untersuchung des natürlichen Verlaufes von Erkrankungen sowie der Identifikation von Hochrisikogruppen für klinisch relevante Endpunkte wie z.B. Komplikationen, Komorbiditäten oder Überleben bei Patientenkollektiven des klinischen Alltags. Hier

bei seinen exemplarisch Prognosestudien bei Schlaganfallpatienten erwähnt, in deren Rahmen Einflussfaktoren auf die Langzeitbehinderung von Betroffenen identifiziert sowie Risikomodelle für die Vorhersage relevanter Komplikationen entwickelt werden. So wurde kürzlich die SICFAIL Studie als Kooperationsprojekt zwischen IKE-B, der Neurologischen Klinik des UKW (Prof. Dr. C. Kleinschnitz) sowie dem DZHI (Prof. Dr. S. Frantz, Prof. Dr. S. Störk) initiiert, in deren Rahmen der natürliche Verlauf der Herzinsuffizienz bei Patienten nach ischämischen Schlaganfall untersucht werden soll. Im Jahre 2013 wurde zudem die STAAB Kohortenstudie als gemeinsames Projekt des DZHI (Prof. Dr. S. Störk) und des IKE-B initiiert. Im Rahmen der STAAB Studie sollen die Häufigkeit von frühen Formen der Herzinsuffizienz (Stadien A und B) sowie deren Einflussfaktoren in der Allgemeinbevölkerung untersucht werden. Hierzu wird eine repräsentative Bevölkerungsstichprobe von zunächst 3000 Männern und Frauen im Alter zwischen 30 und 79 Jahren aus der Region Würzburg rekrutiert. Die Teilnehmer werden über eine Einwohnermeldeamtsstichprobe zufällig ausgewählt und umfassend zu Lebensweise, gesundheitlichen Faktoren und Vorerkrankungen befragt. Weiterhin wird eine standardisierte Herz- und Gefäßdiagnostik (u.a. Echokardiographie, EKG), anthropometrische Untersuchungen (u.a. Bioimpedanzmessung), neuropsychologische Testungen sowie eine umfassende Labordiagnostik (inkl. Asservierung von Bioproben) durchgeführt. Die Erhebung dieser Informationen findet in der kürzlich, in Kooperation mit dem DZHI etablierten epidemiologischen Untersuchungsstraße statt (siehe Abbildung 1). Alle Teilnehmer sollen 3 Jahren nach der Basisuntersuchung bezüglich der Veränderung der Herzfunktion nachuntersucht werden.

Versorgungsforschung

Der Themenbereich Versorgungsforschung beschäftigt sich mit Untersuchungen zu Qualität und Angemessenheit der medizinischen Versorgung in der Bevölkerung. Hierzu zählen z.B. die Entwicklung von Methoden zur Beurteilung der Qualität der Behandlung von Patienten im klinischen Alltag sowie die Evaluation von Maßnahmen zur Verbesserung der Umsetzung von Ergebnissen klinischer Studien in die klinische Versorgung. Exemplarisch aus diesem Bereich sei die EUROASPIRE IV (European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes) Studie erwähnt, die im Jahre 2013 erfolg-



Abb. 1: Untersuchung der hirnversorgenden Gefäße im Rahmen der STAAB Studie in der epidemiologischen Untersuchungsstraße.

reich abgeschlossen wurde. EUROASPIRE IV wurde als Kooperationsprojekt zwischen IKE-B, DZHI (Prof. Dr. S. Störk), weiteren Abteilungen des UKW (Prof. Dr. G. Ertl; Prof. Dr. R. Leyh) sowie der Klinik Kitzinger Land (Dr. W. Karmann) durchgeführt. Im Rahmen dieser multizentrischen, europäischen Querschnittsstudie wurde die Qualität der Sekundärprävention sowie die Einstellung von Risikofaktoren bei insgesamt 550 Patienten nach koronarer Herzerkrankung aus der Region Würzburg und Kitzingen untersucht. Die Studie wurde durch die "European Society of Cardiology" und die "European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation" koordiniert und in 24 Europäischen Ländern durchgeführt. Weiterhin konnte in diesem Themenbereich kürzlich das im Rahmen des 7. Rahmenprogramms der Europäischen Union geförderte Kollaborationsprojekt „The European Implementation Score (EIS) Collaboration“, das durch das King's College London koordiniert wurde, erfolgreich abgeschlossen werden. Ziel dieses Projektes war die Entwicklung einer Methodik zur Messung des Grades der Implementierung der Ergebnisse klinischer Studien in den Versorgungsalltag. Anhand von Beispielen aus der Versorgung von Patienten nach Schlaganfall sowie nach koronarer Herzerkrankung wurden mögliche Einflussfaktoren auf eine erfolgreiche Implementierung von Forschungsergebnissen in die klinische Praxis untersucht. Hierzu konnten Daten von nationalen oder regionalen Schlaganfallregistern aus 7 europäischen Ländern am IKE-B ausgewertet werden.

Lehre

In der Lehre legt das IKE-B besonderen Wert auf umfangreiche Ausbildungsangebote für Medizinstudierende, jungen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Ärztinnen und Ärzte in den Fachgebieten Epidemiologie und Biometrie an der Universität Würzburg.

Hierzu zählt z.B. im Bereich der Ausbildung der Medizinstudierenden die Neustrukturierung der semesterbegleitenden Vorlesung sowie der praktischen Übungen in Kleingruppen. Im Rahmen dieser Pflichtveranstaltung soll anhand praktischer Beispiele aus dem klinischen Alltag die Relevanz der Epidemiologie und Biometrie für die klinische Praxis aufgezeigt werden. Zudem werden für interessierte Medizinstudierende vertiefende Kurse zu epidemiologischen oder biometrischen Themen angeboten.

Das IKE-B ist seit seiner Gründung aktiv am Aufbau weiterer Ausbildungsmöglichkeiten im Bereich klinischer Forschung, klinischer Epidemiologie und Versorgungsforschung in Zusammenarbeit mit einer Vielzahl von bestehenden Forschungseinrichtungen in Würzburg (wie z.B. dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz) beteiligt. Hierzu zählt z.B. die Etablierung eines Begleitstudiums „Klinische Forschung und Epidemiologie“ für Medizinstudierende im WS 2012/ 2013, in dessen Rahmen ausgewählte Teilnehmer grundlegende Kenntnisse in der klinischen Forschung sowie in epidemiologischen und biometrischen Methoden in Theorie und Praxis erlangen und an die praktische wis-

senschaftliche Arbeit im Forschungsalltag herangeführt werden.

Für die Weiterqualifikation junger Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler im Bereich der patientenorientierten Forschung ist das IKE-B zusammen mit weiteren Einrichtungen der Universität Würzburg und des UKW auch an der Etablierung der neuen Sektion „Clinical Sciences“ in der „Graduate School of Life Sciences“ im Jahre 2013 beteiligt. Im Rahmen dieser neuen Sektion wird z.B. ein „Curriculum Clinical Research“ als Qualifikationsmaßnahme im Bereich der klinischen Forschung für junge Ärztinnen und Ärzte angeboten. Zudem findet eine jährliche „Winterschool in Clinical Epidemiology“ statt, in der praktische und theoretische Übungen zu aktuellen patientenorientierten Forschungsthemen unter Beteiligung nationaler und internationaler Experten angeboten werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Löffler M, Dungen HD, Tschöpe C, Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Pieske B. (2013) Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 309:781-91.

Grube MM, Koennecke HC, Walter G, Meisel A, Sobesky J, Nolte CH, Wellwood I, Heuschmann PU. (2013) Berlin Stroke Register (BSR). Influence of acute complications on outcome 3 months after ischemic stroke. *PLoS One* 8:e75719.

Grube MM, Koennecke HC, Walter G, Thümmel J, Meisel A, Wellwood I, Heuschmann PU, on behalf of the Berlin Stroke Register. (2012) Association Between Socioeconomic Status and Functional Impairment 3 Months After Ischemic Stroke: The Berlin Stroke Register. *Stroke* 43:3325-30.

Hoffmann S, Malzahn U, Harms H, Koennecke HC, Berger K, Kalic M, Walter G, Meisel A, Heuschmann PU, for the Berlin Stroke Register and the Stroke Register of Northwest Germany. (2012) Development of a Clinical Score (A2DS2) to Predict Pneumonia in Acute Ischemic Stroke. *Stroke* 43:2617-2623.

Liman TG, Zietemann V, Wiedmann S, Jungheulsing GJ, Endres M, Wollenweber FA, Wellwood I, Dichgans M, Heuschmann PU. (2013) Prediction of vascular risk after stroke - protocol and pilot data of the Prospective Cohort with Incident Stroke (PROSCIS). *Int J Stroke* 8:484-90.

2.9.1 Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften



Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller
(Leiter)

Klinikstr. 3
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-8-2713
Fax: 0931/31-8-6080
E-mail: psychotherapie@uni-wuerzburg.de
www.psychotherapie.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung für Medizinische Psychologie und Psychotherapie, Medizinische Soziologie und Rehabilitationswissenschaften nimmt Aufgaben in Forschung, Lehre und Krankenversorgung wahr. Die Forschungsschwerpunkte liegen auf psychischen Faktoren bei körperlichen Erkrankungen und Prozessen der Krankheitsbewältigung und Rehabilitation. In der Lehre vertritt die Abteilung die Fächer Medizinische Psychologie und Soziologie im ersten, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin sowie Rehabilitationswissenschaften im zweiten Studienabschnitt. Zur Krankenversorgung unterhält sie eine psychotherapeutische Hochschulambulanz sowie Konsil- und Liaisondienste für das Universitätsklinikum. Es bestehen enge wissenschaftliche Kooperationen mit dem Universitätsklinikum.

Die Abteilung ist Mitglied des Comprehensive Cancer Center Mainfranken (Prof. Faller leitet den Psychoonkologischen Dienst des CCC) und des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz.

Forschungsschwerpunkte

Psychokardiologie

(H. Faller)

Gemeinsam mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Prof. Angermann, Prof. Störk, Prof. Ertl) wurden psychokardiologische Fragestellungen zum Zusammenhang von Lebensqualität, Depression und somatischen Parametern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht. Weitere Analysen haben das Ziel, den Wirkmechanismus aufzuklären, der den prädiktiven Wert depressiver Symptome für das Überleben von Herzinsuffizienzpatienten vermittelt. Außerdem wurde eine Intervention zur Optimierung des Krankheitsmanagements einschließlich telefonischer Patientenschulung hinsichtlich Mortalität, Morbidität, Rehospitalisierung und Lebensqualität evaluiert (INH-Studie). In einer weiteren klinischen Studie wird die Effektivität einer Pharmakotherapie der Depression in Bezug auf die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz geprüft (MOOD-HF-Studie).

Psychoonkologie

(H. Faller)

In einer multizentrischen Studie (Würzburg, Hamburg, Freiburg, Heidelberg, Leipzig) wurde die Prävalenz psychischer Belastungen und psychischer Störungen bei Krebskranken und deren Bedarf an psychosozialer Unterstützung bestimmt. Im Rahmen der Vorbereitung der S3-Leitlinie Psychoonkologie wurde ein systematisches Review mit Metaanalyse zur Effektivität psychoonkologischer Interventionen hinsichtlich psychi-

scher Belastung und Lebensqualität durchgeführt. Ein bizenrisches Projekt (Würzburg, Hamburg) in Kooperation mit der Klinik für Strahlentherapie (Prof. Flentje) und der Klinik für Urologie (Prof. Riedmiller) untersucht Reponse-Shift-Prozesse (Veränderungen des Bewertungsmaßstabs) in der Lebensqualitätsmessung bei Prostatakarzinompatienten.

Patientenschulung

(H. Faller, K. Meng, A. Reusch, H. Vogel)

Für ein Spektrum von chronischen Erkrankungen wurden neuartige Schulungskonzepte mit dem Ziel einer Verbesserung der Patientenorientierung unter Nutzung innovativer Didaktik entwickelt und evaluiert. Zielgruppen waren Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, koronarer Herzkrankheit, chronischer Herzinsuffizienz, Brustkrebs und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In diesen Programmen werden u.a. spezielle Strategien zur Förderung der Nachhaltigkeit von Schulungseffekten und des Transfers in den Alltag eingesetzt. Weitere Projekte untersuchen die Effektivität eines krankheitsübergreifenden (generischen) Selbstmanagementprogramms, einer edukativen Intervention zur Tabakprävention bei Pflegekräften sowie die Wirksamkeit unterschiedlicher Methoden der Dissemination innovativer Programme in die rehabilitative Routinepraxis.

Patient-Reported Outcomes

(H. Faller, M. Schuler)

Ein Schwerpunkt liegt in der Entwicklung und psychometrischen Prüfung von Selbsteinschätzungsinstrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und anderer patient-reported outcomes. In einer multizentrischen Studie in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover wurde der Health Education Impact Questionnaire (heiQ) übersetzt,

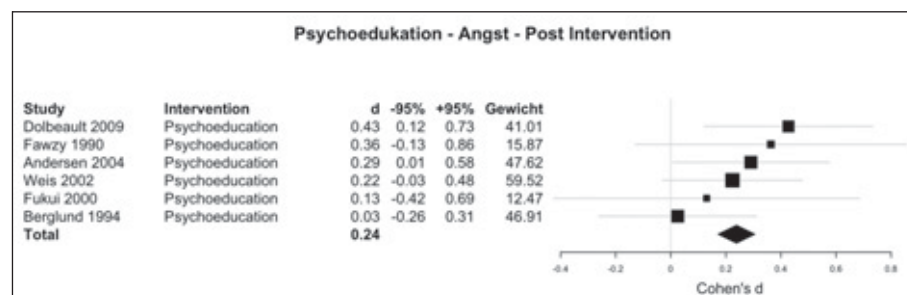


Abb. 1: Effekte psychoedukativer Interventionen im Vergleich zur Kontrollbedingung auf das Ausmaß der Angst nach Ende der Intervention bei Krebskranken.

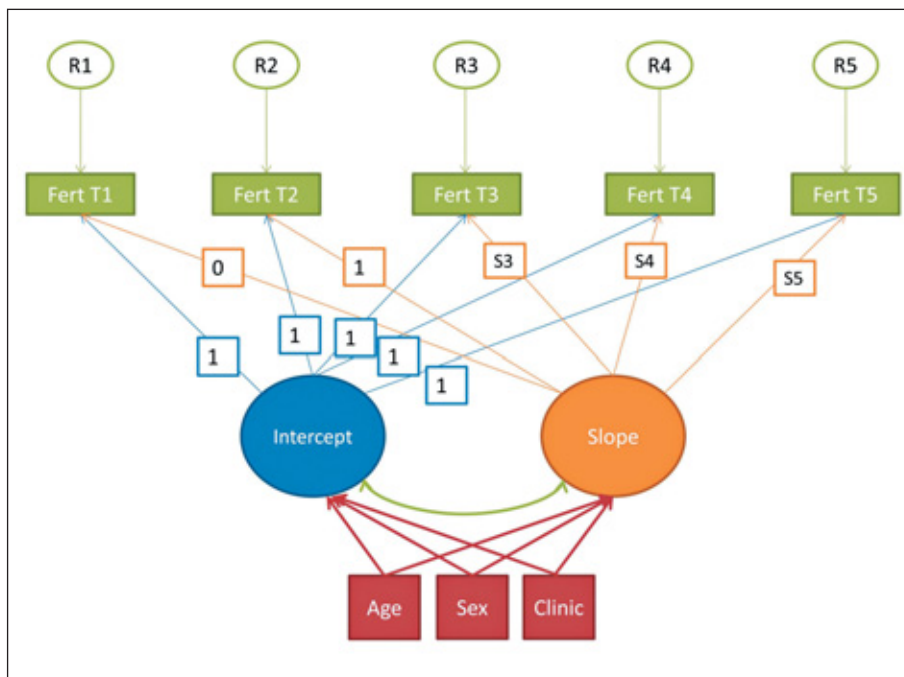


Abb. 2: Latentes Wachstumsmodell für die heiQ-Skala Erwerb von Fertigkeiten und Handlungsstrategien (Fert) mit fünf Messzeitpunkten und drei Prädiktoren.

adaptiert und psychometrisch evaluiert. Dies ist das erste Instrument, das die generische Messung von Selbstmanagementfähigkeiten als proximale Outcomes von Patientenschulungen ermöglicht.

Berufsbezogene Maßnahmen in der Rehabilitation

(S. Neuderth, H. Vogel)

Um die Wiedereingliederungschancen von Rehabilitanden zu erhöhen, ist es erforderlich, Patienten mit beruflichen Problemlagen frühzeitig zu identifizieren und ihnen schon in der medizinischen Rehabilitation Maßnahmen anzubieten, die gezielt auf den Lebensbereich Arbeit und Beruf ausgerichtet sind (berufsbezogene Maßnahmen). Mitglieder der Abteilung waren als Experten an der Entwicklung und Überarbeitung des Anforderungsprofils für medizinisch-beruflich orientierte Rehabilitation (MBOR) der Deutschen Rentenversicherung Bund beteiligt. Aktuelle Projekte befassten sich mit der formativen Evaluation der Umsetzung des MBOR-Anforderungsprofils in Rehakliniken (MBOR Management-Studie), mit der Evaluation von konkreten MBOR-Maßnahmen (Projekt Neuro Kompakt), der Frage des Stellenwerts von Health Literacy im Kontext der MBOR, der Systematisierung von berufsbezogenen Schulungsprogrammen und der Dissemination von Benchmark-Modellen in die Rehabilitationspraxis (www.medizinisch-berufliche-orientierung.de).

Qualitätssicherung und Qualitätsmanagement

(H. Vogel, S. Neuderth)

In der Abteilung wurden Qualitätssicherungsprogramme für verschiedene klinische Einrichtungen und Institutionen entwickelt. Dazu gehören ein Konzept für die Qualitätssicherung der Rehabilitation durch die Verwaltungsberufsgenossenschaft, die Überarbeitung des Visitationsleitfadens der Deutschen Rentenversicherung Bund für Rehabilitationskliniken sowie ein Qualitätssicherungskonzept für Prävention und Rehabilitation in Mutter-Kind-Einrichtungen. Der Verbesserung der Qualität dient auch die Entwicklung von Therapiestandards für den Rehabilitationsprozess. Die Abteilung ist im Rahmen des Leitlinienprogramms der Deutschen Rentenversicherung für den Bereich Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen verantwortlich. Zudem werden Projekte zur Qualitätssicherung der sozialmedizinischen Begutachtung der Rentenversicherung durchgeführt.

Lehre

In den Fächern Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie werden folgende Pflichtveranstaltungen durchgeführt: Vorlesung, Kurs, integriertes Seminar/Seminar mit klinischen Bezügen sowie ein Wahlfachseminar „Forschungsmethodik und Eva-

luation (evidence-based medicine)“. Die Abteilung koordiniert die Vorlesung im Bereich Rehabilitation, führt das „Rehabilitationswissenschaftliche Seminar“ durch und ist an Vorlesung und Praktikum in Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie wie auch weiteren Querschnittsbereichen beteiligt. Sie koordiniert den Einsatz von Schauspielpatienten in verschiedenen Veranstaltungen der medizinischen Lehre und ist maßgeblich an den aus Dekanatmitteln finanzierten Unterrichtsangeboten zur effizienten Prüfungsvorbereitung und Prävention von Prüfungsangst beteiligt.

Der Einsatz von innovativen Lehrmethoden, wie z.B. Schauspielpatienten in der medizinischen Ausbildung wie auch der Ausbildung von Psychologischen Psychotherapeuten, ist auch Gegenstand von Forschungsprojekten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Falter H, Jahns R, Frantz S, Löffler M, Ertl G (2012) Mode of action and effects of standardized collaborative disease management on mortality and morbidity in patients with systolic heart failure. The interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) study. *Circulation Heart Failure* 5:25-35.

Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R (2013) Effects of psychooncological interventions on emotional distress and quality of life in adult cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 31:782-793.

Schowalter M, Gelbrich G, Störk S, Langguth JP, Morbach C, Ertl G, Faller H, Angermann CE (2013) Generic and disease-specific health-related quality of life in patients with chronic systolic heart failure: impact of depression. *Clinical Research in Cardiology* 102:269-78.

Schuler M, Musekamp G, Faller H, Ehlebracht-König I, Gutenbrunner C, Kirchhof R, Bengel J, Nolte S, Osborne RH, Schwarze M (2012) Assessment of proximal outcomes of self-management programs: translation and psychometric evaluation of a German version of the Health Education Impact Questionnaire (heiQ™). *Quality of Life Research* 22:1391-403.

Meng K, Musekamp G, Seekatz B, Glatz J, Karger G, Kiwus U, Knoglinger E, Schubmann R, Westphal R, Faller H (2013) Evaluation of a self-management patient education program for patients with chronic heart failure undergoing inpatient cardiac rehabilitation: study protocol of a cluster randomized controlled trial. *BMC Cardiovascular Disorders* 13:60.



Prof. Dr. med. Matthias Frosch
(Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-46160
Fax: 0931/31-46445
E-mail: secretary@hygiene.uni-wuerzburg.de
www.hygiene.uni-wuerzburg.de
www.meningococcus.de
www.haemophilus.uni-wuerzburg.de
www.echinococcus.de

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Brehm
Tel.: 0931/31-46168

Prof. Dr. med. Alexandra Schubert-Unkmeir
Tel.: 0931/31-46721

Prof. Dr. med. Ulrich Vogel
Tel.: 0931/31-46802

Aufgaben und Struktur

Die Hauptaufgaben des Institut für Hygiene und Mikrobiologie sind die Labordiagnostik von Infektionen, die durch Bakterien, Pilze und Parasiten hervorgerufen werden, die Beratung der behandelnden Ärzte bei der Diagnostik, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten, die Forschung über Infektionskrankheiten und ihre Erreger, die Krankenhaushygiene und die Lehre für Studierende der Medizin, Zahnmedizin und anderer Fachrichtungen.

Im Bereich der Krankenversorgung verfügt das Institut zusätzlich zum vollen Spektrum der Routineuntersuchungen über ein breites Repertoire an molekularbiologischen und serologischen Spezialuntersuchungen. Zu den Aufgaben in der Krankenversorgung gehören die Erarbeitung von Strategien zur Vermeidung von Krankenhausinfektionen und die Krankenhaushygiene. Jährlich werden ca. 80.000 mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt. Im Zentrum der Forschungsaktivitäten des Instituts stehen die molekularen Ursachen der Entstehung von Infektionskrankheiten. Mit Methoden der Molekulargenetik, Zellbiologie, Immunologie und Genomforschung werden Fragen der Pathogenität von Bakterien und Parasiten bearbeitet und Konzepte entwickelt, die neue Möglichkeiten zur Diagnostik, Therapie und Vorbeugung von Infektionskrankheiten eröffnen.

Am Institut wurde vom Robert-Koch-Institut das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) eingerichtet. Zu den Aufgaben des NRZM gehört die molekularbiologische Typisierung von Meningokokken, individuelle Beratung zum Fallmanagement und die Beratung von Gesundheitsämtern bei der epidemiologischen Untersuchung gehäuft auftretender Meningokokkenkrankheiten. Mit diesem Aufgabenkatalog ist das Institut in eine europaweite Gruppe von Referenzzentren, die „European Monitoring Group on Meningococci“ (EMGM) eingebunden. Darüber hinaus wird auch das Projekt „Laboratory surveillance and external quality assurance of invasive bacterial diseases in EU“ (IBD-labnet) vom Institut für Hygiene und Mikrobiologie in Zusammenarbeit mit dem European Center for Disease Control (ECDC) koordiniert, welches den Aufbau eines Europa-weiten Labornetzwerkes für *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* zum Ziel hat. Ferner sind am Institut die Konsiliarlaboratorien für *Haemophilus influenzae* und Echinokokkose im Auftrag des Robert-Koch Instituts angesiedelt, in denen diagnostische Spezialunter-

suchungen durchgeführt werden und Beratungen zu Fragen der Diagnostik, Therapie, Prävention und Epidemiologie erfolgen.

Forschungsschwerpunkte

Infektionsbiologie von Meningokokken-Infektionen

(A. Schubert-Unkmeir)

Meningokokken, die bei Kleinkindern und Jugendlichen Sepsis und Meningitis verursachen, sind Gegenstand infektionsbiologischer Arbeiten. Im Vordergrund stehen Arbeiten, die die molekularen Grundlagen bei der Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch Meningokokken aufklären. Sowohl bakterielle Strukturen als auch zelluläre Rezeptoren, die diese Interaktion vermitteln, werden untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Analyse von rezeptortypischer Signaltransduktionskaskaden, die zur Umorganisation des Aktinzytoskeletts von infizierten Zellen führen und zur Aufnahme des Erregers in die Wirtszelle.

Populationsbiologie und Pathogenese von Meningokokken-Infektionen

(U. Vogel, H. Claus)

Meningokokken und ihre Ausbreitung werden mit Hilfe populationsbiologischer Methoden untersucht. Um die molekularen Mechanismen der Besiedlung des Menschen besser zu verstehen, findet ein Biofilmmodell Anwendung. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich zudem mit der Interaktion



Abb. 1: Protoscolex des Fuchsbandwurms *Echinococcus multilocularis* (Färbung mit Phalloidin (Muskeln) und AcTub (Nervensystem, Flammzellen)). Aus Koziol et al., Front. Zool. (2013) 10:24.

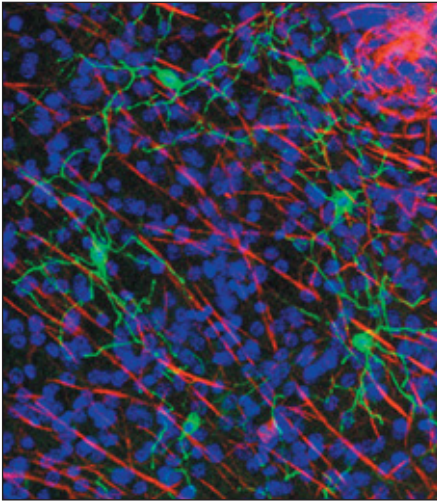


Abb. 2: Neuronales Netzwerk des *E. multilocularis* Metazestoden (Färbung mit Phalloidin (Muskeln), DAPI (Zellkerne), AcTub (Nervenzellen)). Koziol et al., *EvoDevo*, in Druck.

von Meningokokken mit neutrophilen Granulozyten und dem Serumkomplementsystem.

Genomforschung an pathogenen Bakterien

(C. Schoen, M. Frosch)

Meningokokken sind zum einen weit verbreitete Kommensale im Nasen-Rachen-Raum des Menschen, andererseits auch weltweit verbreitete Erreger von Meningitis und Sepsis. Vergleichende Genomanalysen der letzten Jahre haben gezeigt, dass Meningokokken mit 2 Mb zwar ein vergleichsweise kleines, dafür aber genetisch sehr dynamisches Genom besitzen. Die resultierende hohe Plastizität ihres Genoms verleiht den Meningokokken ein hohes Maß an evolutionärer Anpassungsfähigkeit und sichert ihnen damit eine langfristig stabile Koexistenz mit ihrem Wirt. Gleichzeitig sind die Mechanismen der Genomvariabilität und –stabilität von zentraler Bedeutung für ihr gelegentlich invasives und damit pathogenes Verhalten. Die Untersuchung dieser Mechanismen mit den Methoden der evolutionären und funktionellen Genomforschung bildet daher einen weiteren Forschungsschwerpunkt des Instituts.

Fuchsbandwurm und alveoläre Echinokokkose

(K. Brehm)

Die alveoläre Echinokokkose, aus gelöst durch den Fuchsbandwurm *E. multilocularis*, ist eine lebensbedrohliche Parasiten-Erkrankung des Menschen, bei der es durch krebsartiges Wachstum der Bandwurmlarve in der Leber zu Organversagen und Metastasen kommt. Wir konnten kürzlich erstmals das gesamte Genom des Fuchsbandwurms entschlüsseln und dadurch eine Fülle von Hinweisen zu neuen Angriffspunkten für antiparasitäre Chemotherapie und molekulare Mechanismen der Wirt-Parasit-Interaktion gewinnen. Diese Studien werden derzeit durch Transkriptom- und Proteom-Analysen ergänzt. Unsere Untersuchungen am Parasiten haben zudem ergeben, dass dieser für seine Entwicklung hormonelle Kreuz-Kommunikation mit Signalsystemen des Wirts nutzt und dass totipotente, somatische Stammzellen eine zentrale Rolle im Entwicklungsgeschehen von Echinokokken einnehmen. Weiterführende Analysen konzentrieren sich auf evolutionsgeschichtlich konservierte Signalsysteme in Stammzellen und differenzierten Zellen des Parasiten, über die eine wirtsinduzierte Parasitenentwicklung ermöglicht wird und die über immunmodulatorische Vorgänge an der langen Persistenz der Bandwurmlarve im Wirt beteiligt sind.

ris, ist eine lebensbedrohliche Parasiten-Erkrankung des Menschen, bei der es durch krebsartiges Wachstum der Bandwurmlarve in der Leber zu Organversagen und Metastasen kommt. Wir konnten kürzlich erstmals das gesamte Genom des Fuchsbandwurms entschlüsseln und dadurch eine Fülle von Hinweisen zu neuen Angriffspunkten für antiparasitäre Chemotherapie und molekulare Mechanismen der Wirt-Parasit-Interaktion gewinnen. Diese Studien werden derzeit durch Transkriptom- und Proteom-Analysen ergänzt. Unsere Untersuchungen am Parasiten haben zudem ergeben, dass dieser für seine Entwicklung hormonelle Kreuz-Kommunikation mit Signalsystemen des Wirts nutzt und dass totipotente, somatische Stammzellen eine zentrale Rolle im Entwicklungsgeschehen von Echinokokken einnehmen. Weiterführende Analysen konzentrieren sich auf evolutionsgeschichtlich konservierte Signalsysteme in Stammzellen und differenzierten Zellen des Parasiten, über die eine wirtsinduzierte Parasitenentwicklung ermöglicht wird und die über immunmodulatorische Vorgänge an der langen Persistenz der Bandwurmlarve im Wirt beteiligt sind.

Lehre und Weiterbildung

Lehrveranstaltungen werden für Studenten der Medizin, Experimentellen Medizin, Zahnmedizin, Biomedizin, Biologie, Pharmazie und Lebensmittelchemie durchgeführt. Mitarbeiter des Instituts organisierten mehrere wissenschaftliche Tagungen und Kongresse und beteiligen sich regelmäßig an Fortbildungsveranstaltungen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Zhang Y, Heidrich N, Ampattu BJ, Gunderson CW, Seifert HS, Schoen C, Vogel J, Sontheimer EJ. (2013) Processing-independent CRISPR RNAs limit natural transformation in *Neisseria meningitidis*. *Mol Cell*, 50:488-503.

Slanina H, Mündlein S, Hebling S, Schubert-Unkmeir A. (2014) Role of epidermal growth factor receptor signaling in the interaction of *Neisseria meningitidis* with endothelial cells. *Infect Immun*. 82:1243-55.

Tsai JJ, et al., Kiss F, Koziol U, et al., Lacleite JP, Brehm K, Berriman M. (2013) The genomes of four tapeworm species reveal adaptations to parasitism. *Nature* 496:57-63.

Lappann M, Danhof S, Guenther F, Olivares-Florez S, Mordhorst IL, Vogel U. (2013) In vitro resistance mechanisms of *Neisseria meningitidis* against neutrophil extracellular traps. *Mol Microbiol*. 89:433-49.

Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P, Caugant DA, Kriz P, Abad R, Bambini S, Carannante A, Deghmane AE, Fazio C, Frosch M, Frosi G, Gilchrist S, Giuliani MM, Hong E, Ledroit M, Lovaglio PG, Lucidarme J, Musilek M, Muzzi A, Oksnes J, Rigat F, Orlandi L, Stella M, Thompson D, Pizza M, Rappuoli R, Serruto D, Comanducci M, Boccadi-fuoco G, Donnelly JJ, Medini D, Borrow R. (2013) Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*. 13:416-25.



Prof. Dr. med. Axel Rethwilm
(Vorstand)

Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/31-89781
Fax: 0931/31-81611
E-mail: virologie@vim.uni-wuerzburg.de
www.virologie.uni-wuerzburg.de/

Prof. Dr. med. Michael Klein
Tel.: 0931/31-81517

Allgemeines und Struktur

Die Forschungsziele der Arbeitsgruppen umfassen grundlegende Analysen zur Regulation viraler Replikation und Genexpression, komplexe Untersuchungen zur Pathogenese viraler Erreger und Untersuchungen zur Virusevolution. Dem Lehrstuhl obliegen darüber hinaus virusdiagnostische Untersuchungen. Am Lehrstuhl sind insgesamt ca. 60 wissenschaftliche Mitarbeiter beschäftigt, die sich auf die unterschiedlichen Arbeitsgruppen verteilen. Inhaltlich und methodisch besteht eine enge Assoziation mit dem Lehrstuhl für Immunologie; die Arbeitsgruppen unterhalten außerdem zahlreiche Kooperationen. Der Lehrstuhl ist insbesondere bemüht, die Zusammenarbeit mit afrikanischen Ländern auszubauen.

Forschungsschwerpunkte

Molekulare Mechanismen Masernvirus-induzierter Immunsuppression

(S. Schneider-Schaulies)

Masernvirus (MV) Infektionen sind mit einer generalisierten Immunsuppression assoziiert, die hauptsächlich für deren hohe Morbiditätsraten verantwortlich ist. Schwerpunkte der in der Arbeitsgruppe bearbeiteten Thematik sind 1) die Wechselwirkung des Virus

mit dendritischen Zellen, die primäre Zielzellen der Infektion sind und sehr wahrscheinlich den Transport des Virus in lymphatische Organe und die Weitergabe des Virus an Lymphozyten vermitteln, und 2) die Hemmung der T Zell-Expansion infolge Kontakt mit Masernviren, die einen wesentlichen Befund der Immunsuppression in vivo reflektiert. Für diese Hemmung zeichnen die viralen Glykoproteine verantwortlich, die auf der Oberfläche infizierter dendritischer Zellen exprimiert werden und über Rezeptor-Wechselwirkung inhibitorische Signale an T Zellen vermitteln. So werden unter anderem Sphingomyelinasen aktiviert, die Generierung von Ceramiden aus Membran-Sphingomyelin katalysieren und damit die Dynamik und Zusammensetzung von Membran-Mikrodomänen beeinflussen.

Pathogenesemechanismen von Pneumoviren

(C. Krempf)

Das Respiratorische Synzytialvirus (RSV) ist ein bedeutender viraler Erreger von schweren Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern, älteren Menschen sowie bei immunkomprimierten Patienten. Eine effektive antivirale Therapie oder ein lizenzierter Impfstoff sind bis heute nicht erhältlich. Gründe hierfür sind in dem eher lückenhaften Verständnis der Pathogenitätsmechanismen der RSV-Infektion, verbunden mit Fehlen eines adäquaten Tiermodells zu suchen. Wir kombinieren daher Modellsysteme für RSV mit denen des nah verwandten RSV-Maus-homologs, dem Pneumovirus der Maus (PVM), um Pathogenitätsfaktoren der Viren und der Wirte zu identifiziert und charakterisieren. Das Augenmerk liegt hierbei insbesondere auf einer von RSV und auch PVM induzierten Immunpathogenese. Dabei werden Systeme der Reversen Genetik eingesetzt, die es ermöglichen, gezielt Mutationen in die Genome von RSV und PVM einzuführen. Damit ermöglichen es diese Systeme, die Funktion viraler Proteine zu verändern oder auch sogenannte Reporterviren zur Visualisierung von Infektionsverläufen und Immunantworten zu generieren. Die Ergebnisse der Untersuchungen sollen zu einem besseren Verständnis des RSV-induzierten Krankheitsbildes und darüber zur Entwicklung von Therapieansätzen führen.

Pathogenese der Masern- und Hundestaubevirusinfektionen

(J. Schneider-Schaulies)

Die akuten Masern werden begleitet von einer transienten Immunsuppression und vie-

len Komplikationen, wobei das Virus auch im zentralen Nervensystem (ZNS) persistieren und später die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) verursachen kann. Wir etablierten ein Modell einer persistierenden viralen ZNS-Infektion mit rekombinanten Masernvirus (MV) in immunologisch normalen (genetisch unveränderten) Mäusen, in dem die Rolle der regulatorischen T-Zellen als Regulatoren der Immunantwort im Gehirn untersucht wird. Hundestaubevirus (CDV) ist ein eng mit dem MV verwandtes Morbillivirus. Falls MV ausgerottet wird – was die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bis 2020 anstrebt – und die Masernimpfung beendet würde, wäre es möglich, dass verwandte tierpathogene Viren wie z.B. das CDV mutieren und Menschen infizieren könnten. Deshalb untersucht die Arbeitsgruppe auch die Speziesbarriere, die Menschen vor Infektionen mit tierpathogenen Morbilliviren schützt.

Molekularbiologie der Foamyviren

(A. Rethwilm)

Von den bekannteren Orthoretroviren (HIV, MLV u.a.) unterscheidet man die Subfamilie der apathogenen und evolutionär außerordentlich alten Spumaretroviren (Foamyviren), die eine einzigartige Replikationsstrategie verfolgen. Die Aufklärung dieser Replikationsstrategie ist das Ziel der Arbeiten.

Pathogenese der HIV-assoziierten neurokognitiven Störungen (HAND)

(E. Koutsilieris, C. Scheller)

Die HIV-Infektion verursacht neuropsychiatrische Komplikationen, die unter dem Begriff „HIV-associated neurocognitive disorders“ (HAND) zusammengefasst werden. Sie treten bei bis zu 60% der HIV-infizierten Bevölkerung auf und können unter anderem auch die Medikamentenadhärenz beeinflussen. Wir untersuchen die pathogenetischen Mechanismen, die dieser Erkrankung zu Grunde liegen und dabei insbesondere die Rolle des Neurotransmitters Dopamin auf den Phänotyp und das Voranschreiten der Erkrankung. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit ist insbesondere der Einfluss genetischer Polymorphismen, die die dopaminerge Transmission verändern können, auf die Prävalenz der HIV-Infektion und die Progression der Erkrankung. Dafür untersuchen wir Kohorten von HIV-infizierten Patienten in Deutschland, Südafrika und Tanzania.

Untersuchungen zu Lithiumcarbonat als begleitende Therapie der HIV-assoziierten

ten Neurokognitiven Störungen (HAND) (E. Koutsilieri)

Sub-Sahara Afrika ist die Region mit den weltweit meisten HIV-Infektionen. Obwohl bei vielen Patienten die Behandlung mit antiretroviralen Substanzen zu einer Verbesserung der neuropsychiatrischen Leistungsfähigkeit führt, steigt die Prävalenz der Patienten mit „HIV-associated neurocognitive disorders“ (HAND). Da die sozialen und wirtschaftlichen Folgen von HAND gravierend sind, ergibt sich eine dringende Notwendigkeit zur Entwicklung einer wirksamen Begleittherapie zur Behandlung von HAND. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie untersuchen wir die Wirkung, Sicherheit und Toxizität von Lithiumcarbonat auf HAND bei antiretroviral behandelten Patienten mit HIV Typ-C Infektionen in Südafrika. Ein Schwerpunkt ist der Einfluss von Lithium auf die dopaminerge Transmission und auf die Faktoren, die die Freisetzung von Dopamin regulieren. Darüber hinaus wird die Pharmakogenetik von Lithium studiert.

Pathogenese von AIDS (C. Scheller)

HIV wurde vor etwa 100 Jahren von SIV-infizierten Affen auf den Menschen übertragen. Im Gegensatz zum Menschen entwickeln die meisten natürlichen Wirte der SIV-Infektion trotz hoher Viruslasten kein AIDS. Während das Immunsystem des Menschen auf die Infektion mit einer chronischen Hyperimmunaktivierung reagiert, wird bei den meisten infizierten Affenarten eine initiale Immunaktivierung bereits kurz nach erfolgter Infektion wieder auf Normalwerte herunterreguliert. Die Arbeitsgruppe untersucht, ob die beim Menschen beobachtete chronische Hyperaktivierung des Immunsystems ein kausaler Faktor in der Pathogenese der AIDS-Erkrankung ist.

Mechanismus der HIV-1 Resistenz und Fitnesskompensation (J. Bodem)

In den letzten Jahren hat die HIV-1 Therapie erstaunliche Fortschritte gemacht. Jedoch kann es bei HIV-1-Behandlung zum Auftreten von Resistenzen gegen die eingesetzten Medikamente kommen. Bisher ist man davon ausgegangen, dass diese resistenzassoziierten Mutationen die Funktion und die Replikation des Virus hemmen. Dies widerspricht jedoch nahezu allen klinischen Befunden, da resistente Viren sich in Patienten stark vermehren und auch ohne Selektionsdruck erhalten bleiben. Wir konnten

nun Anpassungen der viralen Proteine zeigen, die dazu führen, dass hoch-resistentes HIV-1 wie Wildtyp-Virus repliziert. Diese Anpassungen an hoch-resistente Proteasen betrafen auch bestimmte Protease-Schnittstellen. Diese Schnittstellen kompensieren die niedrigere katalytische Aktivität der mutierten Protease indem sie besser als die korrespondierende Wildtyp-Protease-Schnittstellen prozessiert werden.

Mechanismen der retroviralen und zellulären Polyadenylierung (E. Schrom, J. Bodem)

Zelluläre und retrovirale prä-mRNAs müssen polyadenyliert werden. Die Kontrolle der Polyadenylierung stellt für Retroviren ein besonderes Problem dar, da sie am 5' Ende und am 3' Ende identische DNA Sequenzen besitzen, die alle zur Polyadenylierung notwendigen Elemente enthalten. Würde jedoch am 5' Ende polyadenyliert werden, so würde keine virale Replikation möglich sein. Retroviren nutzen deshalb Mechanismen, um die Polyadenylierung zu regulieren. Wir haben federführend und in Zusammenarbeit mit Kollegen aus Bayreuth und Hannover den Mechanismus der Regulation der Polyadenylierung bei Foamyviren aufgeklärt und gezeigt, dass der virale Haupspleißdonor für die Suppression der Polyadenylierung am 5' Ende verantwortlich ist. Weiterhin haben wir einen neuen Mechanismus für das Aufheben dieser Suppression am 3' Ende des Genoms beschrieben, bei dem Änderungen in der RNA-Struktur die Bindung von Spleißkomplexen am 3' Ende Genoms verhindern. Diese Mechanismen sind auch für das Verständnis der zellulären Polyadenylierung hilfreich. In Zusammenarbeit mit Kollegen in Hannover ist es uns vor kurzem gelungen den Mechanismus einer p14 assoziierten X-Chromosomalen erblichen Immunschwäche aufzuklären. Wir konnten zeigen, dass eine Punktmutation zur Entstehung einer U1 snRNP Bindestelle führt. Diese Bindung führt zur Suppression der Polyadenylierung ähnlich dem von uns für Foamyviren beschriebenen Mechanismus.

Foamy virale Protease und Steuerung der Reverse Transkription (R. Spannaus, J. Bodem)

Foamyviren besitzen eine für Retroviren einzigartige Protease, die allein nicht dimerisieren kann. Wir konnten in Zusammenarbeit mit Kollegen in Bayreuth zeigen, dass diese Protease nur als Protease-Reverse Transkriptase-Fusionsprotein aktiv und zudem

noch die virale RNA zur Dimerisierung benötigt. Damit ist sie die erste und bisher einzige RNA-abhängige Protease. Die virale RNA wird jedoch während der reversen Transkription in DNA umgeschrieben, was zu Inaktivierung der Protease führt. Wir konnten nun zeigen, dass die reverse Transkription in Foamyviren abhängig von der Prozessierung der viralen Gag-Proteine ist. Erst wenn ein gewisser Anteil der viralen Proteine durch die Protease gespalten wurde, kann die reverse Transkription vollständig ablaufen. Damit ist die foamyvirale Protease die einzige bisher bekannte retrovirale Protease, die den Zeitpunkt der reversen Transkription kontrolliert

Klinische Virologie (B. Weißbrich, J. Schubert)

Im Institut werden jährlich ca. 40.000 Proben, die in erster Linie vom Universitätsklinikum eingesendet werden, im Rahmen der klinischen Virologie untersucht. Darüber hinaus nimmt die Arbeitsgruppe auch zahlreiche Forschungsaufgaben wahr, unter denen wir Arbeiten zu respiratorischen Erregern, die vor allem in Zusammenarbeit mit Kollegen aus der Kinderklinik durchgeführt werden, hervorheben möchten.

Lehre

Der Lehrstuhl für Virologie bildet Medizin-, Zahnmedizin-, Pharmazie-, Biochemie-, Biomedizin- und Biologiestudenten aus.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bieringer M, Han WJ, Kendl S, Khosravi M, Plattet P, Schneider-Schaulies J. (2013). Experimental adaptation of canine distemper virus (CDV) to the human entry receptor CD150. *PLoS ONE* 8:e57488.

Frey S, Pircher H, Follo M, Collins PL, Kreml C, Ehl S. (2013). In situ evolution of virus-specific cytotoxic T cell responses in the lung. *J. Virol.* 87:11267-75.

Kasang C, Ulmer A, Donhauser N, Schmidt B, Stich A, Klinker H, Kalluvya S, Koutsilieri E, Rethwilm A, Scheller C. (2012) HIV patients treated with low-dose prednisolone exhibit lower immune activation than untreated patients. *BMC Infect Dis.* 12:14.

Rethwilm A, Lindemann D. (2013) Foamy Viruses. In: *Fields Virology*, 6th Ed., p.1613-1632. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013.

Prifert C, Streng A, Kreml CD, Liese J, Weissbrich B. (2013) Novel respiratory syncytial virus A genotype, Germany, 2011-2012. *Emerg. Infect. Dis.* 19:1029-1030.



Prof. Dr. rer. nat. Thomas Hünig
(Vorstand)

Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/31-89796
Fax: 0931/31-81619
E-mail: huenig@vim.uni-wuerzburg.de
www.virologie.uni-wuerzburg.de/

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Herrmann
Tel.: 0931/31-81538

Prof. Dr. rer. nat. Manfred Lutz
Tel.: 0931/31-81553

Aufgaben und Struktur

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls für Immunbiologie sind in verschiedenen Forschungsbereichen aktiv. Dabei werden sowohl Themen der Grundlagenforschung bearbeitet, wie molekulare und zelluläre Fragen der B-Zell-Reifung, Suppressionsmechanismen von regulatorischen T-Zellen und myeloiden Suppressorzellen, Immunmodulation mit monoklonalen Antikörpern, Antigenerkennung so genannter unkonventioneller oder natürlicher T Zellen oder Toleranzinduktion durch Dendritische Zellen. Viele dieser Ansätze werden auch in präklinischen Therapieansätzen bei Infektionen, Allergien, Autoimmunerkrankungen, Transplantation und der Graft-versus-host-disease eingesetzt. Die Arbeiten am Lehrstuhl für Immunbiologie werden durch lokale und überregionale Forschungsverbünde gefördert und durch vielfältige Kooperationen im In- und Ausland gestützt. Am Institut wird darüber hinaus die Autoimmundiagnostik für Patienten des Klinikums durchgeführt (Leiter PD Dr. T. Kerkau).

Forschungsschwerpunkte

Funktion des kostimulatorischen Rezeptors CD28

(T. Hünig)

CD28 ist der wichtigste Kostimulator der T-Zellantwort: seine Ligation ist neben der Antigenerkennung ein zweites essentielles Signal für die T-Zellaktivierung. Mit Hilfe konditional CD28 deletierender Mäuse sowie blockierender und stimulierender CD28-spezifischer monoklonaler Antikörper untersuchen wir den Beitrag dieses Rezeptors zur Funktion des Immunsystems. Dabei interessiert uns besonders die Bedeutung von CD28 für die Homöostase und Funktion regulatorischer T-Zellen sowie die Entstehung und den Abruf des Gedächtnisses von CD8 T-Zellen.

Die Antwort menschlicher T-Zellen auf den CD28 Superagonisten TGN1412

(T. Hünig)

In Tiermodellen hatten stimulatorische CD28 spezifische monoklonale Antikörper therapeutische Wirksamkeit gegen Autoimmunität und Entzündung gezeigt, die „first-in-man“ Studie des menschlichen CD28 Superagonisten TGN1412 führte jedoch zu einer lebensbedrohlichen Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Wir haben die Gründe für eine fehlende Voraussage dieses Problems in Nagermodellen und in Kulturen menschlicher peripherer Blut Lymphozyten und Monozyten aufgeklärt und ein neues

Testsystem entwickelt, das die Vorhersagekraft präklinischer Tests verbessern wird.

CD8 T-Zell-vermittelte Autoimmunität in einem Mausmodell der Multiplen Sklerose

(T. Hünig)

Durch transgene Expression eines zytosolischen Modellantigens in den für die Bildung der Myelinscheide verantwortlichen Oligodendrozyten können wir die Interaktion von „Killer“ CD8 T-Zellen mit dem Myelin untersuchen. Wir fanden, dass für die Entstehung MS-ähnlicher Plaques neben der Antigenerkennung auf Oligodendrozyten eine intrazerebrale Infektion vorliegen muss, andernfalls werden die angreifenden Killer T-Zellen zerstört. Wir untersuchen gegenwärtig die zugrunde liegenden Mechanismen.

Aktivierung und Evolution nicht-konventioneller T Zellen

(T. Herrmann)

Die meisten T-Zellen erkennen mit ihrem Antigenrezeptor Komplexe von MHC Molekülen und Peptidantigenen. Darüber hinaus gibt es aber auch „nicht-konventionelle“ Antigene wie Glykolipide oder „Phosphoantigene“. Die AG Herrmann untersucht vor allem in der Ratte das glykolipidpräsentierende Molekül CD1d, CD1d-restingierete NKT Zellen und ein „neues“ MHC Klasse II Molekül (RT1Db2). Weiterhin werden Vγ9Vδ2 T Zellen studiert, eine Zellpopulati-

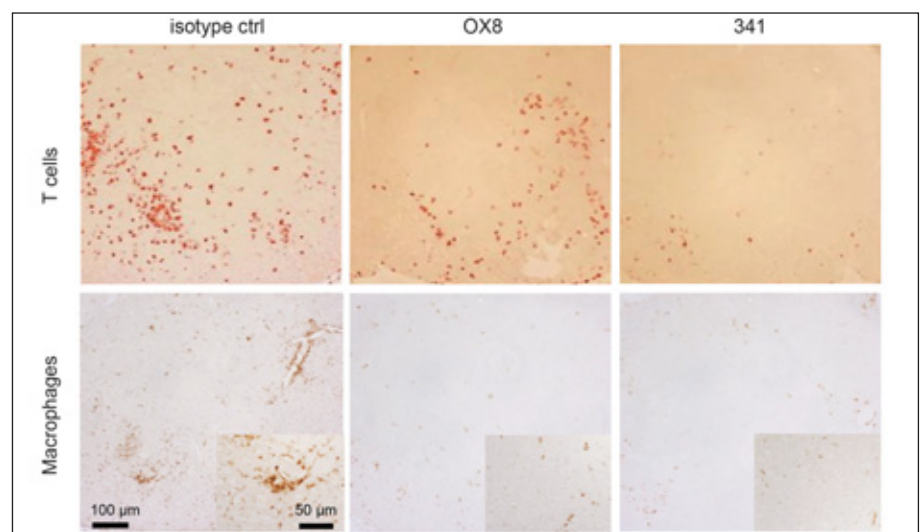


Abb. 1: Die Depletion von CD8+ T-Zellen mittels monoklonaler Antikörper (OX8; 341) führt zu einer reduzierten Krankheitsaktivität in der EAE der Lewis Ratte, einem Tiermodell für die Multiple Sklerose beim Menschen, und ist im Vergleich zur Kontrollgruppe begleitet von einer verminderten Infiltration von Immunzellen (T-Zellen/Makrophagen) in das ZNS der Tiere. CD8+ T-Zellen tragen somit offensichtlich zur Pathogenese dieser Erkrankung bei.

on, die bisher nur im Menschen und höheren Primaten gefunden wurde. Diese Zellen erkennen Metabolite des Isoprenoidstoffwechsels, die sogenannten „Phosphoantigene“, die von metabolisch aberranten Zellen, z.B. Tumorzellen oder vielen Pathogenen produziert werden. Weiterhin haben wir mit der Suche nach Genen, die die Präsentation von Phosphoantigenen kontrollieren, und der Analyse der Phylogenie der Vγ9Vδ2 T-Zellen begonnen, um zukünftig nicht-Primatenmodelle für diesen Typ von Zellen etablieren zu können.

RelB-Expression in Dendritischen Zellen als Regulator der Frequenz regulatorischer T Zellen

(M. Lutz)

Unter homöostatischen Bedingungen transportieren Dendritische Zellen (DZ) Selbstantigene zum nächstgelegenen Lymphknoten um dort T Zell-Toleranz zu vermitteln. Diese DZ sind unter anderem durch die Expression des Transkriptionsfaktors RelB der NF-κB-Familie charakterisiert. Nach genetischer Elimination von RelB in CD11c+ DZ über ein Cre-Lox System in Mäusen zeigen diese eine erhöhte Frequenz an regulatorischen T-Zellen (Treg). Diese ist induziert durch eine verstärkte IL-2 Produktion von autoreaktiven Gedächtnis-T-Zellen welche wiederum von IL-7/IL-15 der Stromazellen im Lymphknoten reguliert werden. Die Arbeiten zeigen, dass DZ nicht nur die Selbstantigen-spezifität zur Präsentation an Treg bestimmen, sondern auch deren Frequenz durch Kontrolle der IL-2-Produktion im Lymphknoten.

Immundelevation und -suppression durch Mykobakterien

(M. Lutz)

Myeloide Suppressorzellen (MDSC) stellen immunsuppressive Populationen früher myeloider Zell-Differenzierungsstadien dar. Unsere Analysen in vitro und in Mäusen haben gezeigt, dass MDSC Aktivierung durch Mycobacterium tuberculosis (Mtb) zur Unterdrückung von T Zell-Immunantworten führt. Im Menschen führen Infektionen mit Mtb zwar zu starken Immunantworten, jedoch nicht zur Elimination der Erreger. In Kollaboration mit einer südafrikanischen Arbeitsgruppe konnten wir nun ein vermehrtes Auftreten von MDSC im Blut von Tuberkulosepatienten nachweisen. In weiteren Arbeiten, bei denen die Wirkungen der 30-kDa und 38-kDa Mtb Antigene auf humane Dendritischen Zellen untersucht wurden, konnten wir zeigen, dass neben der erwarteten Induktion

von IFN-γ Th1 Zellen auch Immundelevation zu IL-4+ Th2 Zellen stattfindet.

B-Zell-Reifung

(I. Berberich)

B-Zellen erkennen mit spezifischen Oberflächenrezeptoren Mikroben und fremde Substanzen (Antigene), die in den Körper eindringen. Nach Kontakt mit diesen Antigenen vermehren sie sich und reifen zu Antikörper-produzierenden „Fabriken“ (Plasmazellen). Die Proteine Blimp-1 und C/EBPβ treiben diese Reifung voran. Sog. Bcl-2 Proteine erlauben der Zelle während dieser Reifung zu überleben. Überraschenderweise wird „T-Zell-spezifisches“ CD28 auch auf Plasmazellen exprimiert. Gegenwärtig führen wir in vivo und in vitro Untersuchungen durch, um die Funktionen von C/EBPβ, dem Bcl-2 Protein A1/Bfl1 und CD28 in B-Zellen und Plasmazellen zu entschlüsseln.

Regulation fehlgeleiteter Immunreaktionen

(N. Beyersdorf, T. Kerkau)

In unserer Arbeitsgruppe erarbeiten wir neuartige immuntherapeutische Ansätze mit dem Ziel, die als Komplikation der allogenen Knochenmarkstransplantation auftretende Graft versus Host Disease (GvHD) zu modulieren. Hierbei untersuchen wir zur Zeit die direkte funktionelle Modulation sogenannter konventionellen T-Zellen mit dem Ziel, einen Schutz vor der GvHD zu erreichen und zwar ohne eine beim Menschen sehr schwierige Anreicherung sogenannter regulatorischer T-Zellen. In weiteren Projekten studieren wir die Immunpathogenese der Multiplen Sklerose. Als Tiermodell dient uns hierbei die Experimentelle Autoimmune Enzephalitis der Ratte, in der wir kürzlich einen entscheidenden Beitrag von CD8+ T-Zellen zur Entstehung der Erkrankung nachweisen konnten. In Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. R. Jahns, Innere Medizin I, analysieren wir ferner B- und T-Zellantworten bei Patienten, die Autoantikörper gegen den β1-Adrenergen Rezeptor des Herzens entwickeln, um die Entstehung dieser schwerwiegenden Form von Autoimmunität besser zu verstehen.

Die Rolle von CD4+ T-Zellen bei der Wundheilung nach Herzinfarkt

(N. Beyersdorf, T. Kerkau)

Während der Einfluss der angeborenen Immunität auf die Wundheilung nach Herzinfarkt bereits sehr gut untersucht wurde, ist noch

sehr wenig über den Beitrag der erworbenen Immunität, insbesondere von CD4+ T-Zellen zu diesem Prozess bekannt. Daher untersuchen wir dies in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. S. Frantz und PD Dr. U. Hofmann, Innere Medizin I, und konnten bereits beobachten, dass CD4+ regulatorische T-Zellen die Wundheilung nach Herzinfarkt positiv beeinflussen.

Modulation von T-Zellantworten gegen Candida albicans

(N. Beyersdorf, T. Hünig)

T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Immunantwort gegen opportunistische Erreger wie die Hefe *Candida albicans*. In einem gemeinsamen Projekt mit Prof. Dr. P. Zipfel, Jena, versuchen wir daher zu verstehen, wie von *C. albicans* sezernierte Proteine die T-Zellantwort gegen den Pilz modulieren.

Lehre

Es werden verschiedene theoretische und praktische Veranstaltungen für Studenten angeboten. Dazu zählen Grundvorlesungen in Immunologie für Mediziner, Biomediziner, Biochemiker und Biologen; eine Reihe von Seminaren für Fortgeschrittene; sowie insgesamt 8 Wochen verschiedener Praktika pro Jahr.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hünig T. (2012) The storm has cleared: lessons from the CD28 superagonist TGN1412 trial. *Nature Reviews Immunology* 12:317-318.

Na SY, Hermann A, Sanchez-Ruiz M, Storch A, Deckert M, Hünig T. (2012) Oligodendrocytes enforce immune tolerance of the uninfected brain by purging the peripheral repertoire of autoreactive CD8+ T cells. *Immunity* 37:134-146.

Monzon-Casanova E, Paletta D, Starick L, Muller I, Sant'Angelo DB, Pyz E, Hermann T. (2013) Direct identification of rat iNKT cells reveals remarkable similarities to human iNKT cells and a profound deficiency in LEW rats. *European journal of immunology* 43:404-415.

Camara M, Beyersdorf N, Fischer HJ, Herold MJ, Ip CW, van den Brandt J, Toyka KV, Taurog JD, Hünig T, Herrmann T, Reichardt HM, Weishaupt A, Kerkau T. (2013) CD8(+) T cell help is required for efficient induction of EAE in Lewis rats. *Journal of neuroimmunology* 260:17-27.

du Plessis N, Loebenberg L, Kriel M, van Groote-Bidlingmaier F, Ribechini E, Loxton AG, van Helden PD, Lutz MB, Walz G. (2013) Increased Frequency of Myeloid-derived Suppressor Cells during Active Tuberculosis and after Recent Mycobacterium tuberculosis Infection Suppresses T-Cell Function. *Am J Respir Crit Care Med* 188:724-732.



Prof. Dr. rer. nat. Jörg Vogel
(Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82575
Fax: 0931/31-82578
E-mail: joerg.vogel@uni-wuerzburg.de
www.imib-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Heidrun Moll
Tel.: 0931/31-82627

Prof. Dr. rer. nat. Joachim Morschhäuser
Tel.: 0931/31-82152

Aufgaben und Struktur

Die Arbeitsgruppen am Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) befassen sich mit den molekularen Grundlagen von Infektionen durch Bakterien, Parasiten und Pilzen. Dies schließt Fragen der Entstehung, der zellulären Mechanismen und der möglichen Verhinderung von Infektionskrankheiten ein. Ein weiterer Schwerpunkt am Institut sind nicht-kodierende RNA-Moleküle und deren Rolle in der Genregulation bei Erregern und Wirten. Das IMIB ist ein interdisziplinäres Forschungsinstitut der Medizinischen Fakultät an der Universität Würzburg und gehört zum Zentrum für Infektionsforschung (ZINF); beide wurden 1993 gegründet. Verwaltungstechnisch und wissenschaftlich besteht eine enge Assoziation zwischen dem Institut und den ZINF-Nachwuchsgruppen, die mit dem IMIB in einem Gebäude untergebracht sind. Obwohl die Grundlagenforschung am IMIB im Vordergrund steht, bestehen über das IZKF und ZINF auch eine enge Verbindung zur angewandten, klinikrelevanten Forschung.

Forschungsschwerpunkte

Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppen des Institutes gilt der Analyse der Mechanismen, die es Krankheitserregern gestatten, Infektionen auszulösen. Weiterhin werden die Reaktionen der Wirtszellen auf Infektionserreger studiert. Dabei werden neben bioinformatischen, mikrobiologischen und zellbiologischen Verfahren auch Methoden aus den Bereichen Genomics (funktionale Genomanalyse), sowie analytische (FACS) und bildgebende Verfahren (konfokale Mikroskopie und Live Video Imaging) und Hochdurchsatz-Sequenzierung von RNA angewendet. Es werden folgende Projekte verfolgt:

RNA-Biologie von bakteriellen Infektionen

(J. Vogel)

Die Bedeutung nicht-kodierender RNAs bei Pro- und Eukaryonten wurde bislang unterschätzt. Unsere Arbeiten beschäftigen sich mit der funktionalen Analyse bakterieller sRNAs, vor allem für Wirts-Pathogen-Interaktion von *Salmonella* und anderen bakteriellen Erregern. Ein weiterer Arbeitsschwerpunkt liegt auf eukaryontischen *long noncoding* RNAs, die im Wirt als Reaktion auf bakterielle Infektionen induziert werden. Eine

zentrale Technologie ist die Hochdurchsatz-Sequenzierung von RNA (*deep sequencing*), mit der sowohl neue RNA-Moleküle aufgespürt als auch RNA-Protein-Wechselwirkungen genomweit untersucht werden.

Pathogene Enterobakterien und probiotische *Escherichia coli*

(T. Ölschläger)

Ein früher und oft essentieller Schritt während der Etablierung einer bakteriellen Infektion ist die Anheftung an Wirtszellen. Bakterielle Adhäsine und die korrespondierenden eukaryontischen Rezeptoren werden in der Arbeitsgruppe identifiziert. Zudem werden Substanzen (inkl. Phytopharmazeutika mit unbekannter Wirkungsweise) auf ihre Fähigkeit geprüft mit der bakteriellen Adhäsion zu interferieren oder ob diese in der Lage sind, die bakterielle Invasion von Wirtszellen zu inhibieren. Der probiotische und als Medikament zugelassene *E. coli* Stamm Nissle 1917 interferiert u.a. mit der Adhäsion und Invasion pathogener Bakterien. Die zugrunde liegende molekulare Wirkungsweise dieses probiotischen *E. coli* Stamms aufzuklären ist ein weiteres Ziel.

Infektionsimmunologie

(H. Moll)

Leishmanien verursachen unterschiedliche Krankheitsbilder, die von selbstheilenden lokal begrenzten Hautirritationen bis zu tödlich endenden viszerale Erkrankungen reichen. Die ist abhängig von der Immunantwort des befallenen Wirts. Die Forschungsaktivitäten der Arbeitsgruppe haben zwei Schwerpunkte: die Entwicklung neuartiger Strategien der Impfung und Immuntherapie sowie die Identifizierung neuer leishmanizider Wirkstoffe einschließlich der Analyse ihrer Wirkmechanismen. Im Tiermodell können die bei Patienten zu beobachtenden Symptome und die zur Ausbildung von Resistenz oder Suszeptibilität führenden Mechanismen reproduziert und charakterisiert werden.

Biologie und Pathogenität von *Candida albicans*

(J. Morschhäuser)

Der Hefepilz *Candida albicans* ist ein harmloser Kommensale im Verdauungstrakt von gesunden Menschen. Allerdings kann *C. albicans* vor allem in immunsupprimierten Patienten auch oberflächliche Infektionen der Schleimhäute sowie lebensbedrohliche

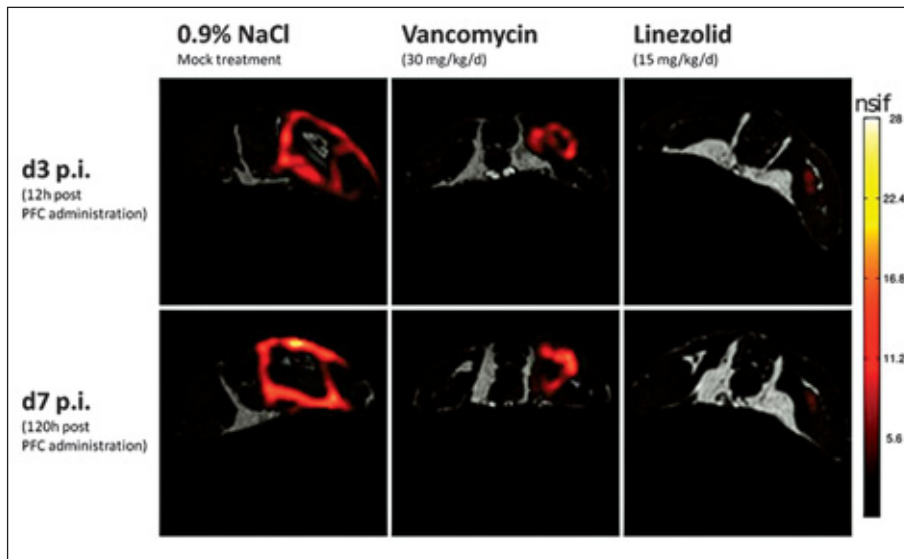


Abb. 1: Magnet-Resonanz-Aufnahme vom *S. aureus* infizierten Oberschenkel einer Maus mit unterschiedlicher Antibiotikabehandlung.

disseminierte Infektionen hervorrufen. Unsere Arbeitsgruppe untersucht wie *C. albicans* sich an unterschiedliche Wirtsnischen und Veränderungen in seiner Umgebung anpasst. Forschungsschwerpunkte sind die Aufklärung von Signaltransduktionswegen, die morphologische Veränderungen und die Expression von Virulenzgenen regulieren, sowie genetische Veränderungen, die zur Evolution von Varianten mit neuen Eigenschaften führen.

RNA Metabolismus in Wirtszellen

(A. Eulalio)

Für Wirtszellfunktionen ist der RNA-Metabolismus essentiell und somit ist es nicht verwunderlich, dass Krankheitserreger ausgefeilte Mechanismen entwickelten, um diese Funktionen zu ihren eigenen Gunsten zu nutzen. Wir untersuchen die Folgen der bakteriellen Infektion auf den zellulären RNA-Stoffwechsel des Wirts, als auch den Effekt der Infektion auf den Lebenszyklus des pathogenen Bakteriums. Ein Forschungsschwerpunkt sind humane microRNAs. Für unsere Forschungsarbeiten verwenden wir automatisierte Mikroskopietechniken in Verbindung mit Hochdurchsatz-Screening der RNA-Bibliotheken als auch RNA-Sequenzierungsmethoden.

Virulenz- und Resistenzmechanismen von *Staphylococcus aureus*

(K. Ohlsen)

In der Arbeitsgruppe werden verschiedene molekulare Aspekte der Virulenz und Resis-

tenz von *S. aureus* untersucht. Ein Schwerpunkt bildet die Aufklärung der Funktion von Proteinkinasen und korrespondierenden Phosphatasen. Weiterhin wird in der Arbeitsgruppe an der Entwicklung von In-vivo-Imaging-Technologien zur Infektionsdarstellung sowie zur Untersuchung von Wirtsabwehrmechanismen gearbeitet. Ein weiterer Schwerpunkt bildet die Entwicklung neuer Strategien zur Bekämpfung antibiotikaresistenter *S. aureus*. Dabei werden sowohl der klassische Ansatz einer Antibiotikatherapie als auch neue immuntherapeutische Ansätze verfolgt.

Molekularbiologie zu pathogenen Staphylokokken

(W. Ziebuhr)

Staphylococcus aureus und *S. epidermidis* sind die häufigsten Erreger von im Krankenhaus-erworbenen (nosokomialen) Infektionen. Sie treten meist im Zusammenhang mit der Verwendung von medizinischen Implantaten auf und gefährden besonders immunsupprimierte Patienten. Die Arbeitsgruppe befasst sich mit Faktoren und Prozessen, die für die Pathogenese von Staphylokokken Infektionen von Bedeutung sind und die zur Etablierung dieser Erreger im Hospitalmilieu beigetragen haben. Das Forschungsinteresse liegt auf der Epidemiologie, Genetik und Molekularbiologie von Staphylokokken mit Schwerpunkt auf Verbindung zwischen Grundlagenforschung und Klinik.

Lehre

Die Wissenschaftler des IMIB unterrichten Bachelor- und Masterstudenten der Medizin, Biologie und Lebensmittelchemie in Vorlesungen und Praktiken. Weitere Veranstaltungen sind in das Curriculum der Biomedizin-Ausbildung integriert.

Diese Veranstaltungen umfassen Vorlesungen zur Allgemeinen Mikrobiologie sowie zu Fragen der Pathogenität und Immunologie, Seminare zu aktuellen Themen der Infektionsbiologie sowie Kurse und Praktika. In enger Zusammenarbeit mit der Internationalen Graduiertenschule „Lebenswissenschaften“ (GSLs) der Universität Würzburg werden Veranstaltungen für die Graduiertenausbildung organisiert und umgesetzt. Die am IMIB und den Nachwuchsgruppen des ZINF beschäftigten Doktoranden sind Mitglieder des Doktorandenkollegs Infektionsbiologie und der Graduate School of Life Sciences.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Papenfort K, Sun Y, Miyakoshi M, Vanderpool CK, Vogel J. (2013) Small RNA-mediated activation of sugar phosphatase mRNA regulates glucose homeostasis. *Cell* 153:426–437.

Westermann AJ, Gorski SA, Vogel J. (2012) Dual RNA-seq of pathogen and host. *Nature Reviews Microbiology* 10:618–30.

Ramírez-Zavala B, Weyler M, Gildor T, Schmauch C, Kornitzer D, Arkowitz R, Morschhäuser J. (2013) Activation of the Cph1-dependent MAP kinase signaling pathway induces white-opaque switching in *Candida albicans*. *PLoS Pathogens* 9:e1003696.

Schoenfelder SMK, Marincola G, Geiger T, Goerke C, Wolz C, Ziebuhr W. (2013) Methionine Biosynthesis in *Staphylococcus aureus* is Tightly Controlled by a Hierarchical Network Involving an Initiator tRNA-specific T-box Riboswitch. *PLoS Pathogens* 9:e1003606.

Schwarz T, Remer KA, Nahrendorf W, Masic A, Siewe L, Müller W, Roers A, Moll H. (2013) T cell-derived IL-10 determines leishmaniasis disease outcome and is suppressed by a dendritic cell-based vaccine. *PLoS Pathogens* 9:e1003476.



Prof. Dr. rer. nat. Helga Stopper
(kommissarische Leitung)

Versbacher Str. 9
97078 Würzburg
Tel.: 0931/31-48427
Fax: 0931/201-48446
E-mail: stopper@toxi.uni-wuerzburg.de
www.toxikologie.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Toxikologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie (Prof. Lohse) das Institut für Pharmakologie und Toxikologie. Das Institut verfügt über einen Hörsaal mit 300 Plätzen, zwei Kursräume, einen Seminarraum und eine Teilbibliothek. Neben den Forschungslaboratorien besteht ein Kontrollbereich für die Arbeit mit höheren Aktivitäten von radioaktiven Isotopen. Ein Rechnerraum für die Studierenden (CIP-Pool der Medizinischen Fakultät) sowie Werkstätten sind im Hause ebenfalls vorhanden.

Am Lehrstuhl für Toxikologie arbeiten zwischen 50 und 60 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Forschung und Lehre werden getragen von derzeit 4 Arbeitsgruppen, geleitet von der Universitätsprofessorin Dr. Helga Stopper, dem apl. Professor Dr. Wolfgang Dekant und zwei Privatdozentinnen (Dr. Angela Mally, Dr. Nicole Schupp). Unterstützt durch technische Assistenz (im Durchschnitt 10) bewältigen Postdocs (5) und Doktoranden (15) mit Abschluss in Chemie, Lebensmittelchemie, Biologie, Pharmazie und Medizin unsere Forschungsarbeiten.

unter besonderer Berücksichtigung der Biotransformation zu chemisch reaktiven Intermediaten und deren Detoxifizierung. Als Wirkmechanismen in der Kanzerogenese bearbeiten wir einerseits Gentoxizität durch kovalente Bindung an DNA, Induktion von DNA-Schäden aller Art (siehe Abbildungen) und Auslösung von Mutationen, andererseits epigenetische Mechanismen an DNA, Störungen der hormonellen Homöostase, des Zellzyklus und der Differenzierung.

Biomarker

Ein zweiter Schwerpunkt am Lehrstuhl sind Biomarker für Exposition, für toxische Effekte und individuelle Empfindlichkeit. Als Biomarker für Exposition verfolgen wir hauptsächlich die Ausscheidung von Stoffen und Metaboliten im Urin und analysieren Genschäden, beispielsweise in Blutzellen. Frühe zellbiologische Veränderungen in Niere und Leber sollen eine Voraussage einer chronischen Toxizität erlauben. Als Biomarker der Empfindlichkeit dient die Erfassung individueller Unterschiede im Metabolismus aufgrund genetischer Polymorphismen, Inhibition oder Induktion der beteiligten Enzyme.

Forschungsschwerpunkte

Chemische Kanzerogenese

Ein Schwerpunkt unserer Forschung liegt auf der Abklärung des Wirkmechanismus von mutagenen und kanzerogenen Stoffen, mit dem Ziel einer mechanistisch gestützten Risikoabschätzung für chemisch induzierte Krebserkrankungen beim Menschen. Wir untersuchen Kinetik und Metabolismus von Fremdstoffen in vitro, in Zellen, an Maus und Ratte, sowie beim Menschen,

Risikoabschätzung

Um die für niedrige Belastungen des Menschen notwendigen Extrapolationen biologisch sinnvoll durchführen zu können, muss der toxische Wirkungsmechanismus bekannt sein. Extrapolationen sind erforderlich vom experimentellen Ansatz (in Zellkultur, an Maus oder Ratte) auf den Menschen, von hoher zu niedriger Dosis, vom reproduzierbaren, homogenen Versuchsansatz auf die Heterogenität in der menschlichen Population. Statistische und modellgestützte Analysen der Dosis-Wirkungsbe-

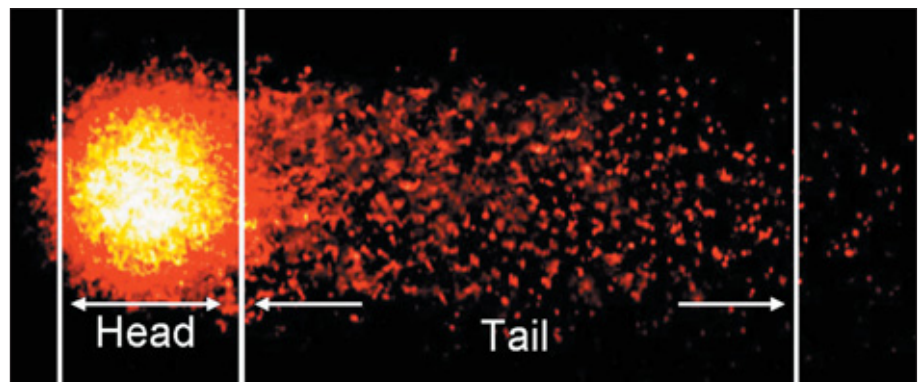


Abb. 1: „Comet assay“ Erbsubstanz wandert nach Schädigung aus dem Zellkern (Head) hinaus und bildet eine Art Kometenschweif (Tail).

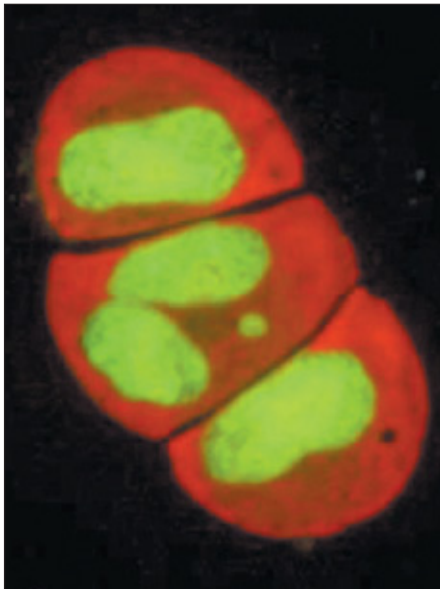


Abb. 2: Durch Schädigung der Erbsubstanz bilden sich bei der Zellteilung neben den zwei Tochterkernen weitere DNA-haltige Fragmente (als "Mikrokern" in der Zelle in der Mitte erkennbar).

ziehung und von Gemischeffekten ergänzen unsere experimentellen Befunde.

Untersuchte Stoffe

Die am Lehrstuhl untersuchten Stoffe stammen aus allen möglichen Bereichen. Für Arbeitsplatz und Umwelt seien als Beispiele genannt: aromatische Kohlenwasserstoffe und Heterozyklen, aromatische Amine, Nitroaromaten, chlorierte und fluorierte Verbindungen, Bestandteile von Polymerprodukten. Aus dem Bereich Ernährung werden Mykotoxine (z.B. Ochratoxin A, Fumonisin B₁), bei Erwärmung gebildete Stoffe (Acrylamid, Furan), sowie Phytoestrogene untersucht. Im Arzneimittelbereich liegt das Schwergewicht auf denjenigen Stoffen, bei denen unerwünschte Wirkungen gehäuft im Zusammenhang mit pharmakogenetischen Unterschieden und/oder Enzyminhibition auftreten, sowie Stoffen, die in seltenen Fällen idiosynkratische Leberreaktionen hervorrufen. Auch endogene Stoffe (z.B. Angiotensin II, Aldosteron) und unvermeidliche Prozesse, die zu spontanen Mutationen und Krebs beitragen, werden als Basis für die Beurteilung einer zusätzlichen exogenen Belastung durch ein Mutagen untersucht. Hier steht der oxidative Stress im Vordergrund unserer Fragestellungen.

Lehre und Beratung

Der Lehrstuhl bildet Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Biomedizin, Pharmazie und Biologie im Fach Toxikologie aus und beteiligt sich an der Lehre in allgemeiner und systematischer Pharmakologie. Für Chemiker ist die Vorlesung „Rechtskunde und Toxikologie für Chemiker“ als Nachweis der Sachkunde gemäß Chemikalienverbotsverordnung anerkannt. Prof. Stopper ist Sprecherin der Klasse Biomedizin der Graduiertenschule der Universität. Die Dozenten sind an Kursen beteiligt, die von der Gesellschaft für Toxikologie in der DGPT für die Nachdiplomausbildung zum Fachtoxikologen DGPT und EUROTOX angeboten werden. Das Institut ist zur Weiterbildung zum Fachapotheker für Toxikologie und Ökologie ermächtigt.

Mitarbeit in nationalen und internationalen Gremien sowie Beratung von Parlamenten und Behörden gehören ebenfalls zu den wichtigen Aufgaben in unserem Fach. Zusammenarbeit mit der chemischen und pharmazeutischen Industrie besteht sowohl durch Gutachten als auch durch experimentelle Untersuchungen komplexer toxikologischer Fragestellungen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hintzsche H, Jastrow C, Kleine-Ostmann T, Kärst U, Schrader T, Stopper H. (2012) Terahertz electromagnetic fields (0.106 THz) do not induce manifest genomic damage in vitro. *PLoS One* 7:e46397.

Colnot T, Kacew S, Dekant W. (2014) Mammalian toxicology and human exposures to the flame retardant 2,2',6,6'-tetrabromo-4,4'-isopropylidenediphenol (TBBPA): implications for risk assessment. *Arch Toxicol.* 88:553-73.

Othman EM, Hintzsche H, Stopper, H. (2013) Signaling steps in the induction of genomic damage by insulin in colon and kidney cells. *Free Radic Biol Med.* 68C:247-257.

Queisser N, Amann K, Hey V, Habib SL, Schupp N. (2013) Blood pressure has only minor influence on aldosterone-induced oxidative stress and DNA damage in vivo. *Free Radic Biol Med.* 54:17-25.

Ramm S, Mally A. (2013) Role of drug-independent stress factors in liver injury associated with diclofenac intake. *Toxicology* 312:83-96.



Prof. Dr. med. Martin J. Lohse
(Vorstand)

Versbacher Str. 9
97078 Würzburg
Tel.: 0931/31-48400
Fax: 0931/31-48411
E-mail: i-pharm@toxi.uni-wuerzburg.de
www.pharmakologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Antje Gohla
Tel.: 0931/31-80099

Prof. Dr. rer. nat. Carsten Hoffmann
Tel.: 0931/31-48304

Prof. Dr. rer. nat. Kristina Lorenz
Tel.: 0931/31-80165

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Pharmakologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Toxikologie das Institut für Pharmakologie und Toxikologie. Daneben beherbergt das Institut auch Arbeitsgruppen des 2001 gegründeten Rudolf-Virchow-Zentrums, dessen Sprecher Prof. Lohse ist.

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt ca. 75 Mitarbeiter (davon etwa die Hälfte über Drittmittel finanziert). In verschiedenen Arbeitsgruppen werden die molekularen Mechanismen der Kommunikation zwischen Zellen, ihre Bedeutung für Organfunktionen und ihre Beeinflussung durch bekannte und neue Arzneimittel erforscht. Der Lehrstuhl betreibt dazu eine SPF-Einheit für die Generierung transgener Modelle und verfügt über Einrichtungen für schnelle mikroskopische Bildgebung, konfokale, 2-Photonen- und TIRF-Mikroskopie, für Elektrophysiologie sowie für die kardiovaskuläre Phänotypisierung vor allem transgener Mausmodelle. Der Lehrstuhl bietet mit Hilfe zahlreicher Datenbanken Beratung zu Arzneimitteln an

und ist Sitz der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät.

Forschungsschwerpunkte

Schwerpunkt der Arbeiten des Lehrstuhls sind die so genannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren, die sehr spezifisch die Effekte von Hormonen und Neurotransmittern, aber auch von vielen Arzneimitteln vermitteln: schmerzstillende Opiate, Blutdruck-senkende Betablocker oder Allergie-hemmende Antihistaminika sind dafür Beispiele. Diese werden mit einem breiten Ansatz von Methoden untersucht, die von der Struktur von Rezeptoren und Liganden bis hin zu transgenen Krankheitsmodellen und Untersuchungen von Patienten reichen. Ein zweites Arbeitsfeld sind die Mechanismen zellulärer Bewegung und ihre Kontrolle durch intrazelluläre Signalprozesse. Ein drittes Arbeitsfeld schließlich stellen Mechanismen der Herzinsuffizienz und die Entwicklung neuer Strategien für die Therapie dar. Die Forschungen am Lehrstuhl werden vor allem durch die DFG, das Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin, den Sonderforschungsbereich 688, den European Research Council, das BMBF, die Bayerische Forschungsförderung, die Fondation Leducq und weitere Drittmittel finanziert.

Mechanismen und Funktion G-Protein-gekoppelter Rezeptoren

(M. Lohse, D. Calebiro, C. Hoffmann; zugleich Bio-Imaging-Zentrum/Rudolf-Virchow-Zentrum)

Kommunikation zwischen Zellen erfolgt mit Hilfe von Signalmolekülen wie Hormonen oder Neurotransmittern. Diese werden von Zellen mit Hilfe spezifischer Rezeptoren erkannt. Rezeptoren stellen den wichtigsten Angriffspunkt für Arzneimittel dar. Wir untersuchen ihre Funktion und Regulation an zahlreichen Rezeptoren, um ihre allgemeinen Funktionsprinzipien zu erfassen. In den letzten Jahren haben wir neue Verfahren entwickelt, die es ermöglichen, die Aktivierung und Inaktivierung von Rezeptoren sowie die daraus resultierenden Signale mit Hilfe von Fluoreszenz mikroskopisch sichtbar zu machen. Damit können wir den Rezeptoren und den durch sie angestoßenen Signalen quasi bei der Arbeit zusehen. Diese Techniken erlauben es erstmals, die Geschwindigkeit und Lokalisation solcher Signale in Zellen zu analysieren und auf Einzelmolekülebene sowie *in vivo* zu beobachten.

Kürzlich ist es uns gelungen, die Dynamik und Lokalisation prototypischer G-Protein-gekoppelter Rezeptoren auf Einzelmolekülebene an der Zelloberfläche genau zu charakterisieren. Desweiteren charakterisieren wir die anhaltende Signaltransduktion durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren im endosomalen Kompartiment.

Phosphatasen und zelluläre Motilität

(A. Gohla; zugleich Rudolf-Virchow-Zentrum)

Wir haben eine neuartige Klasse humaner Phosphatasen entdeckt, welche den zellulären Metabolismus und das Zytoskelett regulieren. Diese Enzyme stellen möglicherweise neue Angriffspunkte für die Entwicklung von Arzneimitteln zur Therapie von Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen dar. Mithilfe biochemischer und zellbiologischer Methoden untersuchen wir die Regulation und Substrate dieser Enzyme. Weiterhin analysieren wir ihre (patho)physiologischen Funktionen in gendefizienten Mausmodellen.

Bakterielle Toxine und ihre Wirkungen

(A. Iliev; Emmy-Noether-Gruppe; zugleich Rudolf-Virchow-Zentrum)

Einige bakterielle Toxine, z.B. das Pneumolysin, können Poren in Zellen bilden. Aber auch in niedrigeren Konzentrationen als für die Porenbildung benötigt führen sie zur Zellschädigung, etwa bei Hirnhautentzündung (Meningitis). Diese Effekte könnten über Wirkungen auf das Zytoskelett vermittelt werden. Wir untersuchen die Mechanismen dieser Toxizität und Wege für ihre Therapie.

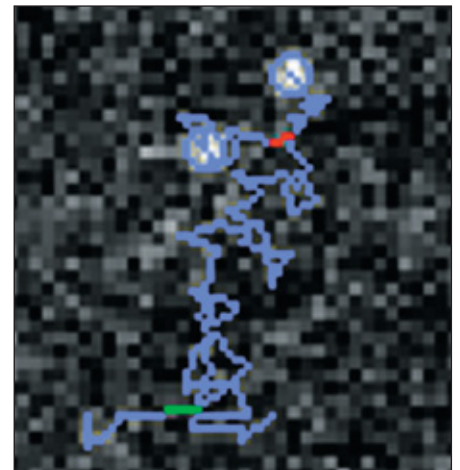


Abb. 1: Modernste Einzelmolekül-Mikroskopie zeigt die transiente Interaktion zweier G-Protein-gekoppelter Rezeptoren auf der Zelloberfläche.

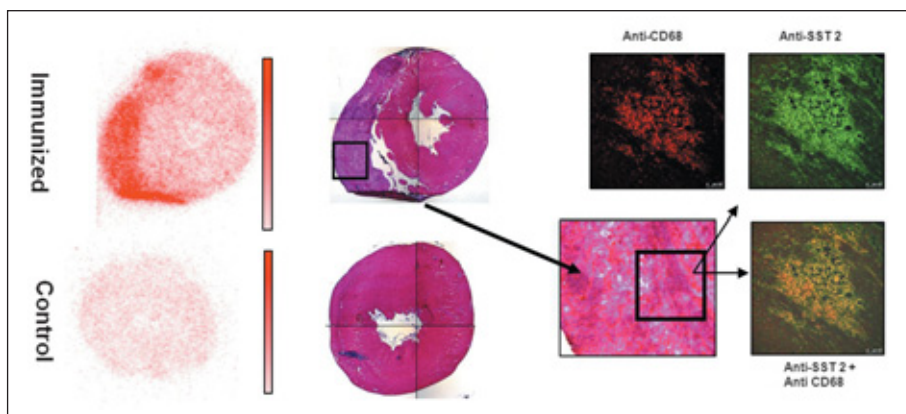


Abb. 2: Links und Mitte: Autoradiogramme und histologische Färbungen von entzündeten Rattenherzen (oben) und von Kontrolltier-Herzen (unten). Rechts: Vergrößerungen des entzündeten rechtsventrikulären Myokards zeigen die Kolokalisation von inflammatorischen Zellen und SST-2 Rezeptoren

Adenosinrezeptoren und ihre Liganden (K.-N. Klotz)

Adenosin ist ein ubiquitärer Botenstoff, der über vier verschiedene G-Protein-gekoppelte Rezeptoren auf Zellen wirkt. In Zusammenarbeit mit verschiedenen chemischen Arbeitsgruppen werden selektive Liganden für diese Rezeptoren entwickelt und die Prinzipien ihrer Erkennung durch die Rezeptoren untersucht.

Mechanismen der Herzinsuffizienz und kardiale Signalübertragung

(K. Lorenz, J. Schmitt)

Chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen im Alter. Ausgehend von Patientenproben, transgenen Mausmo-

dellen und frisch isolierten Zellen werden Mechanismen identifiziert, die an der Entstehung der Herzinsuffizienz beteiligt sind. In den letzten Jahren wurden mehrere Signalwege entdeckt, die bei der Herzinsuffizienz, aber auch bei vaskulären Erkrankungen wie Atherosklerose eine wichtige Rolle spielen. Derzeit untersuchen wir Strategien, die mit diesen Signalwegen interferieren, um daraus neue Behandlungsmöglichkeiten entwickeln zu können.

Rezeptor-Antikörper bei Herzinsuffizienz/Herzmuskelentzündung

(R. Jahns, zusammen mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz und Rudolf-Virchow-Zentrum)

Bei etwa einem Drittel der Patienten mit einer dilatativen oder inflammatorischen Herzmuskelschwäche finden sich Autoantikörper gegen β_1 -adrenerge Rezeptoren, die die Überlebenschancen der Patienten fast halbieren. In mehreren vom BMBF geförderten Projekten wird nun untersucht, ob Patienten nach einem Herzinfarkt oder einer Herzmuskelentzündung solche Antikörper entwickeln, und ob sich diese Antikörper mit zyklischen rezeptorähnlichen Peptiden therapeutisch neutralisieren lassen. Zur weiteren Entwicklung und Anwendung beim Menschen (klinische Phasen I und II) wurde die Biotech-Firma Corimmun ausgegründet.

Bedeutung von microRNAs bei neuropsychiatrischen und kardiovaskulären Erkrankungen

(L. Hommers, zugleich Klinik für Psychiatrie und Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung)

Die Komorbidität von kardiovaskulären und neuropsychiatrischen Erkrankungen resultiert in einer deutlichen Steigerung der Mortalität. Wir identifizieren regulatorische microRNAs von Kandidatengenen neuropsychiatrischer Erkrankungen mit dem Fokus auf G-Protein gekoppelten Signalwegen, untersuchen ihre molekularen Mechanismen und testen ihre Bedeutung in klinischen Studien.

Lehre

Das Institut bildet Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie, Biologie und Biomedizin aus. Schwerpunkte sind die allgemeine und klinische Pharmakologie und die Arzneitherapie für Studierende der Medizin im 5., 6. und 8. Semester und für Studierende der Pharmazie im 5. bis 8. Semester. Der Lehrstuhl ist an Konzeption und Durchführung des neuen forschungsorientierten Studienganges Biomedizin federführend beteiligt wie auch am Studiengang Experimentelle Medizin. Es besteht die volle Weiterbildungsberechtigung für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Calebiro D, Rieken F, Wagner J, Sungkaworn T, Zabel U, Borzi A, Cocucci E, Zürn A, Lohse MJ. (2013) Single-molecule analysis of fluorescently labeled G-protein-coupled receptors reveals complexes with distinct dynamics and organization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110:743-748.

Hoffmann C, Nuber S, Zabel U, Ziegler N, Winkler C, Hein P, Berlot CH, Bünemann M, Lohse MJ. (2012) Comparison of the activation kinetics of the m3 acetylcholine receptor and a constitutively active mutant receptor in living cells. *Mol Pharmacol*, 82:236-245.

Seifried A, Knobloch G, Duraphe PS, Seeger G, Manhard J, Schindelin H, Schultz J, Gohla A. (2014) Evolutionary and structural analyses of the mammalian haloacid dehalogenase-type phosphatases AUM and chronophin provide insight into the basis of their different substrate specificities. *J Biol Chem* 289:3416-31.

Ruppert C, Deiss K, Herrmann S, Vidal M, Oezkur M, Gorski A, Weidemann F, Lohse MJ, Lorenz K. (2013) Interference with ERK(Thr188) phosphorylation impairs pathological but not physiological cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*, 110:7440-7445.

Holthoff HP, Zeibig S, Jahns-Boivin V, Bauer J, Lohse MJ, Kaab S, Clauss S, Jahns R, Schlipp A, Münch G, Ungerer M. (2012) Detection of anti- β_1 -AR autoantibodies in heart failure by a cell-based competition Elisa. *Circ Res* 111:675-684.

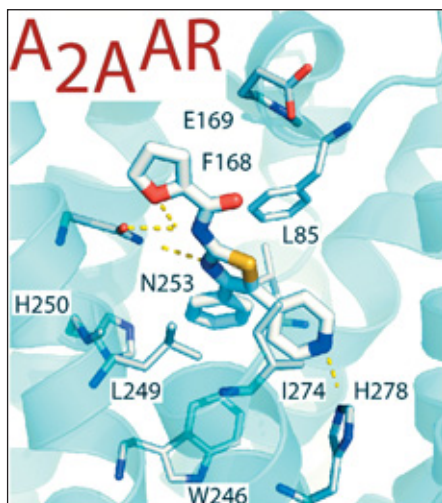


Abb. 3: Ein neuer Adenosinrezeptor-Antagonist in der Bindungstasche des A2A Adenosinrezeptors. [Klotz KN et al. (2013) *Eur J Med Chem*, 63:924-934.]



Prof. Dr. med. Michael Bohnert
(Vorstand)

Versbacher Str. 3
97078 Würzburg
Tel.: 0931/31-47020
Fax: 0931/31-47000
E-mail: i-rechtsmedizin@mail.uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/rechtsmedizin

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg erbringt rechtsmedizinische Dienstleistungen für Gerichte, Staatsanwaltschaften und Polizeidienststellen im Regierungsbezirk Unterfranken sowie angrenzenden Teilen Oberfrankens und Baden-Württembergs. Hauptaufgaben sind die Aufklärung von Todesfällen, Leichenschauen, klinische Rechtsmedizin, Begutachtung der Fahrtüchtigkeit, forensische Spurenanalytik, Abstammungsbegutachtung sowie forensisch-toxikologische Analytik von Körperflüssigkeiten und Asservaten.

Im Jahre 2011 standen dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg an akademischen Mitarbeitern neben dem Vorstand 1 Oberarzt, 3 Assistenzärzte, 2 Biologen und 1 Toxikologe zur Verfügung. Von den insgesamt 19 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts werden 9 aus den erwirtschafteten Mitteln des Institutes finanziert. Bei den übrigen Stellen handelt es sich um Forschung und Lehre im Fach.

Forschungsschwerpunkte

Die Rechtsmedizin definiert sich als medizinische Spezialdisziplin, die medizinische und naturwissenschaftliche Kenntnisse und Verfahren zum Zweck der Rechtspflege anwendet. Es ist ein stark anwendungsbezogenes Querschnittsfach, das sich auch in seiner Forschungsausrichtung an den Anforderungen von Polizei und Justiz orientiert. Wie in jeder anderen praktischen ausgerichteten medizinischen Fachrichtung ergeben sich die wissenschaftlichen Fragestellungen aus den Problemen bei der täglichen Arbeit. Die rechtsmedizinische Forschung konzentriert sich auf Untersuchungen zur Befunderhebung, zum Beweiswert von Befunden, zur Rekonstruktion und zur Etablierung valider Begutachungskriterien. Damit nimmt unser Fach eine gewisse Sonderstellung im übrigen medizinischen Fächerkanon ein, denn die wissenschaftliche Ausrichtung ist weder als Grundlagenforschung zu bezeichnen noch dient sie primär der Krankenversorgung. Es ist sehr viel mehr auf den Einzelfall ausgerichtet als andere Fächer.

Derzeitige wissenschaftliche Schwerpunkte sind das optische Verhalten der Haut post mortem, die Expression von Glukose-Trans-

portern im menschlichen Gehirn bei Schädel-Hirn-Traumata, die Liegezeitbestimmung an Knochen sowie die Suche und Dokumentation von Blutspuren mittels infraroptischer Verfahren.

Optisches Verhalten der Haut

(M. Bohnert, V. Sterzik)

Für die Analyse des optischen Verhalten der Haut post mortem werden die postmortalen Zersetzungs Vorgänge (Fäulnis und Autolyse) der Haut durch reflexionsspektrometrische Reihenmessungen systematisch erfasst und in Kooperation mit dem Institut für Mathematik der Universität Würzburg (Prof. Dr. Borzi) ausgewertet. In der Vergangenheit wurde bereits ein mathematisches Modell der Haut entwickelt, das die Streuung und Absorption von Licht unter Berücksichtigung der streuenden Strukturen (Zellkerne, Mitochondrien, Kollagenfasern) und der Absorber (Hämoglobine, Melanine, Bilirubin) berechnen kann. Dieses Hautmodell soll durch die systematischen Untersuchungen verbessert werden. Gleichzeitig wird ein Verfahren zur Eingrenzung des Sterbezeitpunktes entwickelt, das auch im späteren Postmortalzeitraum anwendbar sein soll.

Expression von Glucose-Transportern im Gehirn bei Schädel-Hirn-Traumata

(M. Bohnert)

Im Rahmen einer Kooperation zwischen der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie (AG Prof. Dr. Förster) und dem Institut für Rechtsmedizin wird der Frage nachgegangen, ob der Nachweis der Natrium-abhängigen Glucosetransporter SGLT1, SGLT2, sowie der Uniporter GLUT1 und GLUT3 in menschlichem Gehirngewebe von Verstorbenen, die wegen Schädel-Hirn-Traumata oder Erstickens zur gerichtlichen Obduktion gelangen, möglich ist. Darüber hinaus wird untersucht, in welchen zeitlichem Verlauf nach der Traumatisierung die verschiedenen Formen der Natrium-abhängigen Glucosetransporter exprimiert werden und ob ggf. der Umfang und die Verteilung von SGLT1, SGLT2, GLUT1 und GLUT3 sowie das Verhältnis zueinander Auskünfte über eine vitale bzw. postmortale Entstehung eines Traumas bzw. dessen Überlebenszeit zulässt. Die Ergebnisse aus den humanen Hirnproben werden mit den Ergebnissen aus einem in vitro Trauma Modell mit humanen Hirnendothelzellen verglichen. Es soll ein Expressionsschema von Glukosetransportern in Abhängigkeit von Todeszeitpunkt und Todesursache generiert werden.

Lehre

Die rechtsmedizinische Lehre für Medizinstudenten wird über eine zweisemestrige Hauptvorlesung, über ein Praktikum sowie das Angebot eines Pflichtwahlfachs realisiert. Im 6. Semester werden die Grundlagen vermittelt, im 7. Semester werden spezielle Themengebiete abgehandelt und es findet der Kurs zur Leichenschau statt. Themengebiete bei den Grundlagen sind Thanatologie, forensische Traumatologie, Arztrecht, forensische Alkoholologie, forensische Genetik und forensische Toxikologie. Themenfelder im 7. Semester sind Leichenschau, Verkehrsmedizin, klinische Rechtsmedizin und Begutachtungskunde. Im Praktikum erlernen die Studenten die Durchführung einer Leichenschau. Besonderer Wert wird bei der Lehre darauf gelegt, dass die Studierenden für forensische Aspekte bei der klinischen Tätigkeit sensibilisiert werden. Für besonders Interessierte wird das Pflichtwahlfach „Medizinische Kriminalistik“ angeboten.

Weiterhin wird für Studierende der Rechtswissenschaften und für Studierende der Biomedizin eine gut besuchte Vorlesung angeboten. Für Rechtsreferendare erfolgen regelmäßig Unterweisungen über die Wirkungen von Alkohol und Drogen im Straßenverkehr mit wissenschaftlich begleitetem Trinkversuch. Auch für Polizei und Bundeswehr werden regelmäßig Unterrichtsveranstaltungen angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Belenki L, Sterzik V, Bohnert M, Zimmermann K, Liehr AW. (2012) Scientific information repository assisting reflectance spectrometry in legal medicine. *J Lab Automat* 17:233-238.

Sterzik V, Drendel V, Will M, Bohnert M. (2012) Suicide of a man with known allergy to fish protein by ingesting tinned fish. *Forensic Sci Int* 221:e4 – e6.

Belenki L, Sterzik V, Schulz K, Bohnert M. (2013) Analysing reflectance spectra of human skin in legal medicine. *J Biomed Optics* 18:17004.

Sterzik V, Belenki L, Liehr AW, Bohnert M. (2013) Spectrometric evaluation of post-mortem optical skin changes. *Int J Legal Med*, published online: DOI 10.1007/s00414-013-0855-2.

Hejna P, Bohnert M. (2013) Decapitation in suicidal hanging – vital reaction patterns. *J Forensic Sci* 58:270 – 277.



Abb. 1: Blutspritzer auf dunkler Oberbekleidung unter Tageslicht (links) und unter Infrarotbeleuchtung (rechts).

Liegezeitbestimmung an Knochen

(K. Jellinghaus, M. Bohnert)

Bei der forensisch-anthropologischen Begutachtung von Knochenfunden ist neben den Fragen nach Geschlecht, Alter, Zeichen von Gewalteinwirkungen und Individualitätsmerkmalen auch die nach der Liegedauer zu beantworten. Dies ist von weittragender rechtlicher Bedeutung, da die Verfolgbarkeit einer Straftat, ausgenommen Völkermord und Mord, abhängig von der Schwere der Strafandrohung nach 3, 5, 10, 20 oder 30 Jahren verjährt (§ 78 StGB). In der Regel wird seitens der Kriminalpolizei bis zu einer Liegezeit eines Knochens von 30 Jahren oder weniger ermittelt. Jedoch erweist es sich aufgrund des sehr unterschiedlichen Erhaltungszustandes von Knochen(-teilen) immer wieder als schwierig, eine genaue Aussage hinsichtlich der Liegezeit zu treffen. Der Erhaltungszustand eines Knochens wird maßgeblich von den Liegebedingungen beeinflusst; sie sind letztendlich entscheidender für den Zustand eines Knochens als die Liegezeit selbst. Die bestehenden diagnostischen Unsicherheiten haben zur Folge, dass Knochenfunde häufig als zu alt oder jung geschätzt werden. Dies wiederum zieht ermittlungstechnische Konsequenzen nach sich. Ziel der gegenständlichen Studie ist es, das Methodenspektrum zur Liegezeitschätzung menschlicher Knochen zu erweitern und zu verbessern. Dazu werden bereits bestehende Methoden zur Liegezeitschätzung an Knochen mit genau bekannter Liegezeit überprüft und im Zusammenspiel mit neuen Verfahren (Fluoreszenz, Histologie, molekulare Degradation, Dichtemessung) dazu verwandt wer-

den, kostengünstige Routineparameter für den rechtsmedizinischen Alltag zu entwickeln, die im Falle eines unbekannten Knochenfundes zur Anwendung kommen können. Kooperationspartner sind das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Prof. Dr. Bley) am Universitätsklinikum Würzburg sowie das Institut für Anthropologie der Universität Freiburg (Fr. Prof. Dr. Wittwer-Backofen).

Infrarotoptischer Nachweis latenter Blutspuren

(V. Sterzik, M. Bohnert)

In Kooperation mit dem Institut für Rechtsmedizin der Universität München wurden Verfahren zur optischen Sichtbarmachung und Dokumentation von latenten und kleinen bis kleinsten Blutspuren auf dunklem Untergrund entwickelt. Gerade die kleinen Blutspuren, die infolge dynamischer Abläufe entstehen, sind für Tatrekonstruktionen von größter Bedeutung, vor allem, wenn sie auf der Bekleidung der Tatbeteiligten nachgewiesen werden können. Durch die Anwendung von Lampen, die Licht im nahen Infrarotbereich aussenden, in Kombination mit Filtern, gelingt es, auch solche Spuren zerstörungsfrei sichtbar zu machen, so dass sie für molekularbiologische Untersuchungen zur Verfügung stehen. Mit einer umgebauten Spiegelreflexkamera können diese Spuren auch fotografisch dokumentiert werden.



Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald
(Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-81199
Fax: 0931/31-81224
E-mail: Rosenwald@mail.uni-wuerzburg.de
www.pathologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Eva Geißinger
Tel.: 0931/31-81259

Aufgaben und Struktur

Das Pathologische Institut der Universität Würzburg ist ein klinisch-theoretisches Institut mit mehr als 100 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, darunter ca. 20 Pathologinnen und Pathologen. Die Aufgaben in der Krankenversorgung betreffen die histologische und zytologische Diagnostik von Biopsie-Material und die Durchführung von klinischen Obduktionen, primär für die Universitätskliniken, darüber hinaus aber auch

für weitere Krankenhäuser sowie niedergelassene Ärzte aller Fachrichtungen. Das Institut besitzt einen national und international sichtbaren Schwerpunkt für Hämatopathologie und betreibt eine intensive Konsultationstätigkeit für auswärtige Pathologen bei der Abklärung schwierig zu interpretierender neoplastischer Veränderungen im lymphatischen Gewebe und im Knochenmark. Als eines von sechs deutschen Referenzzentren für Lymphknotenpathologie begutachtet das Institut Biopsien im Rahmen aller multizentrischen Therapiestudien zu malignen Lymphomen.

Forschungsschwerpunkte

Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie und Lymphomforschung (A. Rosenwald)

Im Rahmen des Referenzzentrums für Lymphknotenpathologie wird insbesondere die referenzpathologische Begutachtung der Patienten in den Klinischen Studien der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) koordiniert. Auf molekularer Ebene beschäftigt sich die Arbeitsgruppe von Prof. Rosenwald mit der Pathogenese maligner B- und T-Zell-Lymphome sowie des Multiplen Myeloms. Hierbei kommen genetische Analysen, Genexpressionsanalysen und moderne Sequenzierverfahren zum Einsatz. Wesentliche Arbeiten in den Jahren 2012 und 2013 beschäftigten sich mit der molekularen Charakterisierung von biologisch und klinisch relevanten Lymphomsubgruppen (z.B. diffuse großzellige B-Zell-Lymphome und Burkitt-Lymphome). Die Arbeitsgruppe spielt in mehreren nationalen und internationalen Forschungsverbänden eine tragende Rolle, z.B. im International Cancer Genome Consortium (ICGC), im Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project (National Cancer Institute, USA) sowie in der Klinischen Forschergruppe 216 (Signalnetzwerk im Multiplen Myelom).

Die Arbeitsgruppe von Frau Prof. Dr. Eva Geißinger beschäftigt sich mit der molekularen und immunphänotypischen Charakterisierung von T-Zell-Lymphomen sowie kutanen Lymphomen.

Transkriptionskontrolle in T-Lymphozyten (E. Serfling)

Prof. Dr. E. Serfling war bis Ende 2012 Sprecher des SFB/Transregio TRR52 Würzburg/

Mainz/Berlin der DFG zum Thema „Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zell-Populationen“. Im Mittelpunkt der Forschungsarbeiten, die neben der DFG von der Wilhelm-Sander-Stiftung und der Deutschen Krebshilfe gefördert wurden, standen experimentelle Arbeiten zur Charakterisierung von Funktion und Expression des induzierbaren Transkriptionsfaktors NFATc1, der eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen, der Abstoßung transplanterter Organe (wie des Herzens) und von Lymphomen spielt. NFATc1 ist der prominenteste NFAT-Faktor in aktivierten Lymphozyten. Seine induzierbare Isoform, NFATc1/αA, unterscheidet sich deutlich von allen anderen NFAT-Proteinen. Die gegenwärtigen Forschungsarbeiten sind darauf gerichtet, die Target-Gene von NFATc1/αA (sowie von weiteren NFAT-Faktoren) zu bestimmen, um das Gennetzwerk zu identifizieren, das durch NFATc1/αA kontrolliert wird. Weitere Experimente sind darauf gerichtet, die nukleären Multiprotein-Komplexe zu identifizieren, in die NFATc1/αA (und weitere NFAT-Faktoren) organisiert sind. Ziel dieser Untersuchungen ist es, in Zukunft die (de-)regulierte Induktion von NFATc1/αA bei Erkrankungen des Immunsystems sowie Organtransplantationen gezielt beeinflussen zu können.

Molekulare und Zelluläre Immunologie (F. Berberich-Siebelt)

Innerhalb des Fachgebiets ‚Molekulare und Zelluläre Immunologie‘ liegt der Schwerpunkt bei der Analyse von CD4⁺ T-Zellen. Augenblicklich wird insbesondere die zentrale Rolle der Familie der NFAT-Transkriptionsfaktoren für die Aktivierung und Funktion von T-Helferzellen und regulatorischen T-Zellen analysiert. Dabei wurde deutlich, wie ausschlaggebend Expressionshöhe und -verhältnis der NFAT-Mitglieder wie ihrer Isoformen und deren posttranslationale Modifikationen (u.a. die Sumoylierung von NFATc1/C) für die unterschiedliche Differenzierungsrichtung sind. Eine Vision, die uns aufgrund der teilweise divergierenden Funktionen der NFAT-Mitglieder sowie deren Isoformen vorschwebt, ist, diese als individuelle therapeutische Ziele zu verwenden, um eine Immunmodulation statt einer allgemeinen Immunsuppression zu erreichen. Deshalb wird die Funktion von NFAT im Allgemeinen wie auch der einzelnen Familienmitglieder in verschiedenen Krankheitsmodellen untersucht. Dies geschieht vorwiegend im Tiermodell mit unseren verschiedenen NFAT-defizienten Mäusen, aber immer auch in Kooperation mit dem Referenzzentrum

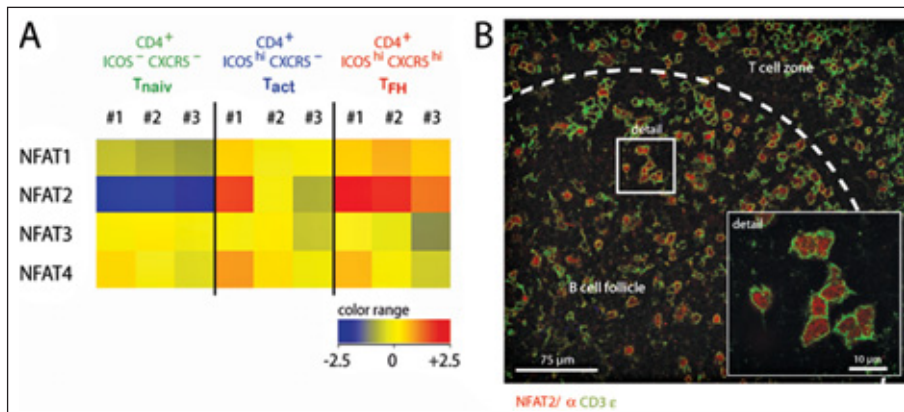


Abb. 1: NFAT2 (NFATc1) ist besonders gut in follikulären T-Zellen nachweisbar. (A) Microarray-Analyse von FACS-sortierten naiven, aktivierten und follikulären T-Zellen KLH-immunisierten Mäuse. (B) Histologische Analyse einer chronisch entzündeten humanen Tonsille.

trum für Lymphknotenpathologie und wird gefördert durch DFG, IZKF, Wilhelm-Sander- und Thyssenstiftung.

Humane Krebsimmunität durch natürliche Antikörper (S. Brändlein)

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe liegt in der Analyse der Rolle des angeborenen Immunsystems bei der Bekämpfung von Krebserkrankungen beim Menschen. Speziell natürliche Antikörper stehen hierbei im Focus. Ihre Zielstrukturen sind überwiegend post-transkriptionell modifizierte Kohlenhydrat-Epitope auf Zelloberflächen-Rezeptoren von Tumorzellen, beispielsweise in den Proteinen CD55, CFR-1, GRP78 und TAF15. Alle getesteten Antikörper können *in vitro* und *in vivo* durch verschiedene Mechanismen zytotoxisch auf maligne Zellen wirken und diese eliminieren. Die Kombination aus Effektivität, guter Verträglichkeit und neuen Zerstörungsmechanismen macht die natürlichen humanen Antikörper zu sehr vielversprechenden therapeutischen Wirkstoffen im Kampf gegen Krebs.

Einige der in der Arbeitsgruppe identifizierten natürlichen tumorspezifischen Antikörper werden, in Kooperation mit einer australischen Firma, zu klinischen Produkten weiterentwickelt.

Der humane IgM Antikörper PAT-SM6 mit seiner Zielstruktur GRP78 bewies bereits in zahlreichen *in vitro*- und Tierexperimenten seine Wirksamkeit. Derzeit zeigt PAT-SM6 einen therapeutischen Nutzen in einer laufenden klinischen Phase I/IIa Studie bei Patienten mit einem rezidierten oder refraktären Multiplen Myelom. Eine weitere klinische Phase I Studie mit PAT-SM6 wurde

erfolgreich an Melanompatienten in Australien abgeschlossen.

Die zukünftige Forschung konzentriert sich auf Antikörper-induzierte Zytotoxizitätsmechanismen und die präklinische Entwicklung weiterer tumorspezifischer IgM Antikörper.

Neuroonkologie und Neurodegeneration (C. Monoranu)

Ein Forschungsschwerpunkt dieser Arbeitsgruppe betrifft die Untersuchung von mitochondrialen Deletionen und Genexpression in Neuronen und Mikroglia im Hippokampus und den Vagus-Kerngebieten bei der Alzheimer-Erkrankung im Vergleich zur physiologischen Zellalterung. Mit Hilfe molekular-genetischer Analysen sollte geklärt werden, welche Regionen die ausgeprägtesten Veränderungen aufweisen. Dabei zeigte sich, dass der Hippocampus, eine auf lichtmikroskopischer Ebene sehr früh befallene Region, auch molekularbiologisch deutliche Unterschiede gegenüber resistenten Regionen wie z.B. dem Kleinhirn, aufweist. So konnten einzelne Kandidatengene identifiziert werden, die offenbar eine wichtige Rolle bei der Entstehung der neurofibrillären Veränderungen spielen können. Zukünftig sollen diese Analysen durch epigenetische Untersuchungen und Proteomanalysen ergänzt werden, um neue Erkenntnisse zur Entstehung der Alzheimer-Erkrankung zu gewinnen.

Die neuroonkologische Forschung beschäftigt sich mit der Etablierung prognostisch relevanter Marker bei Ependymomen sowie mit den Grundlagen des Gliomwachstums und dem Einfluss der T-Zellimmunität auf die Prognose der Medulloblastome.

Lehre

Zentraler Bestandteil der Lehre ist die Ausbildung der Medizinstudenten im Fach Pathologie. Diese umfasst Vorlesungen, Seminare, makro-pathologische Falldemonstrationen sowie einen Histologiekurs am Mikroskop. Daneben bietet das Pathologische Institut eine Vielzahl von Spezialvorlesungen und -Seminaren an. In interdisziplinären Lehrveranstaltungen, wie z.B. dem Kurs der Interdisziplinären Onkologie oder dem Studiengang Biomedizin, lehren Mitarbeiter des Instituts die Aspekte der Pathologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Patra AK, Avots A, Zahedi RP, Schüler T, Sickmann A, Bommhardt U, and Serfling E. (2013) A novel NFAT activation pathway mediated by IL-7 is critical for early thymocyte development. *Nature Immunology* 14:127-135.

Rasche L, Duell J, Morgner C, Chatterjee M, Hensel F, Rosenwald A, Einsele H, Topp MS, Brändlein S. (2013) The natural human IgM antibody PAT-SM6 induces apoptosis in primary human multiple myeloma cells by targeting heat shock protein GRP78. *PLoS One* 8:e63414.

Richter J, Schlesner M, Hoffmann S, Kreuz M, Leich E, Burkhardt B, Rosolowski M, Ammerpohl O, Wagener R, Bernhart SH, Lenze D, Szczepanowski M, Paulsen M, Lipinski S, Russell RB, Adam-Klages S, Apic G, Claviez A, Hasenclever D, Hovestadt V, Hornig N, Korbel JO, Kube D, Langenberger D, Lawrenz C, Lisfeld J, Meyer K, Picelli S, Pischmarov J, Radlwimmer B, Rausch T, Rohde M, Schilhabel M, Scholtysik R, Spang R, Trautmann H, Zenz T, Borkhardt A, Drexler HG, Möller P, MacLeod RA, Pott C, Schreiber S, Trümper L, Loeffler M, Stadler PF, Lichter P, Eils R, Küppers R, Hummel M, Klapper W, Rosenstiel P, Rosenwald A, Brors B, Siebert R. (2012) Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nature Genetics* 44:1316-1320.

Gerschütz A, Heinsen H, Grünblatt E, Wagner AK, Bartl J, Meissner C, Fallgatter AJ, Al-Sarraj S, Troakes C, Ferrer I, Arzberger T, Deckert J, Riederer P, Fischer M, Tatschner T, Monoranu CM. (2013) Neuron-specific alterations in signal transduction pathways associated with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, [Epub ahead of print].

Vaeth M, Schliesser U, Müller G, Reissig S, Satoh K, Tuettenberg A, Jonuleit H, Waisman A, Müller MR, Serfling E, Sawitzki BS, Berberich-Siebelt F. (2012) Dependence on nuclear factor of activated T-cells (NFAT) levels discriminates conventional T cells from Foxp3+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:16258-63.



Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller
(kommissarischer Vorstand)

Zinklesweg 10
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-45848
Fax: 0931/201-45148
E-mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de
www.strahlenkunde.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Raabe
Tel.: 0931/201-45841

Aufgaben und Struktur

Am von Prof. Dr. Müller seit 2009 kommissarisch geleiteten Lehrstuhl arbeiten insgesamt 22 Mitarbeiter. Das Institut setzt sich aus zwei Arbeitsgruppen zusammen, deren Fokus auf verschiedene Aspekte regenerativer Zellbiologie gerichtet ist. Die Arbeitsgruppe um Prof. Müller (seit 2010 im ZEMM, Gebäude E7, angesiedelt) erforscht die Regulation des globalen und lokalen Chromatinstatus in embryonalen und adulten Säugerstammzellen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Raabe (Gebäude E4) analysiert Signalwege in Vorläuferzellpopulationen während der Neuronalentwicklung in der Fruchtfliege *Drosophila*. Das MSZ arbeitet eng mit mehreren Instituten der Fakultäten für Medizin und Biologie zusammen und ist in zahlreiche lokale und nationale Forschungsverbünde integriert.

Biologie von Stammzellen

(A. Müller)

Stammzellen sind seltene aber für die Entwicklung und Geweberegeneration essenti-

elle Zelltypen. Forschung an Stammzellen und zellulärer Pluripotenz sind viel versprechende Bereiche humanmedizinischer Forschung. Die Möglichkeit, adulte Stammzellen in beliebige Zellen zu reprogrammieren, ist von enormer Bedeutung für die Grundlagenforschung sowie für die Entwicklung regenerativer Therapien. Zusätzlich können dadurch ethische Bedenken hinsichtlich der Gewinnung neuer humaner embryonaler Stammzellen vermieden werden. Die molekularen Wege und Schlüsselmoleküle, die Pluripotenz und zelluläre Umprogrammierung steuern, sind bisher nur unvollständig bekannt. Die AG „Biologie von Stammzellen“ konzentriert sich auf embryonale, blutbildende und mesenchymale Stammzellen. Darüber hinaus stehen auch induziert pluripotente Stammzellen (iPS), die durch künstliche Reprogrammierung somatischer Zellen erzeugt werden im Fokus dieser Arbeitsgruppe. Von zentraler Bedeutung ist dabei die Frage, wie globale Chromatinzustände das Stammzell-Verhalten leiten. Ebenso wird das Entwicklungspotenzial von mesenchymalen und uniparentalen embryonalen Stammzellen untersucht. Albrecht Müller ist Sprecher des nationalen DFG-Schwerpunktprogramms 1356 (Pluripotenz

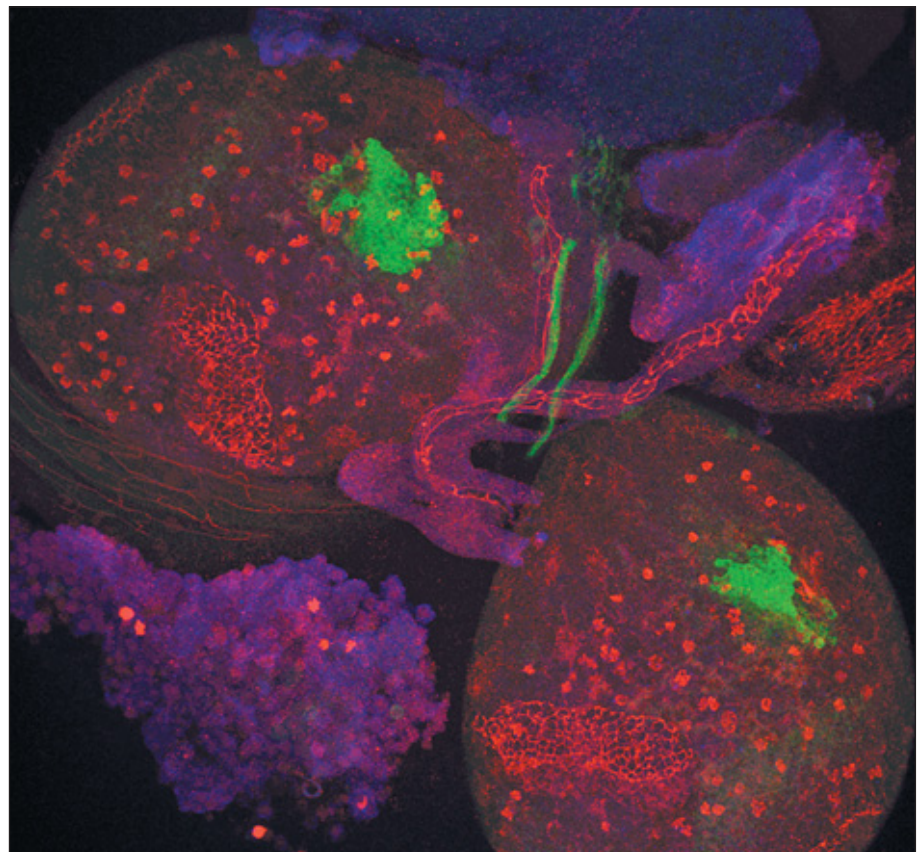


Abb. 1: Larvales Gehirn von *Drosophila*: Neurale Vorläuferzellen in den beiden Gehirnhemisphären sind rot markiert. Grün markiert sind die Neurone der Pilzkörper, die an Lern- und Gedächtnisvorgängen beteiligt sind (Abbildung: Juliane Melzer).

und zelluläre Reprogrammierung; siehe Kapitel 5.4.2) und Koordinator des BMBF geförderten Verbundprojektes CB-HERMES (Hämatopoetische Stammzellen aus Nabelschnurblut: Verlässliche Methoden der ex-vivo Expansion; siehe Kapitel 5.4.4)

Molekulare Genetik (T. Raabe)

In der Arbeitsgruppe nutzen wir die Vorzüge des genetischen Modellsystems *Drosophila* in Kombination mit molekularen, zellbiologischen und mikroskopischen Arbeitstechniken dazu aus, Mechanismen aufzuklären, welche die Generierung und Differenzierung von neuronalen Zellen steuern. Zum einen untersuchen wir eine Reihe von Mutationen, bei denen das Proliferationsverhalten von neuronalen Vorläuferzellen gestört ist, welche zu Hyper- oder Hypotrophien des adulten Nervensystems führen. Unsere Arbeiten konzentrieren sich gegenwärtig auf die Zellwachstumskontrolle als entscheidende Voraussetzung zur Aufrechterhaltung der Proliferationsaktivität von Vorläuferzellen über die gesamte Entwicklung. In Zusammenarbeit mit Prof. Gallant (LS Biochemie & Molekularbiologie) haben wir ein neues nukleoläres Protein charakterisiert, das unter der Kontrolle von Myc exprimiert wird und auf der Ebene der Ribosomenbiogenese selektiv das Wachstumsvermögen von neuronalen Vorläuferzellen reguliert. In Zusammenarbeit mit externen Kooperationspartnern wurde eine neue Funktion eines Mitglieds der Familie der p21-aktivierten Kinasen (PAKs) in neuronalen Vorläuferzellen beschrieben. Ein weiterer Arbeitsschwerpunkt liegt auf der neurophysiologischen Ebene. In Zusammenarbeit mit klinischen Arbeitsgruppen (Dr. Fischer, Klinik für Psychiatrie; Dr. Kittel, LS Physiologie II) wird die Funktion der Kinase RSK in der synaptischen Plastizität untersucht. Mutation von RSK beim Menschen führt zu mentaler Retardierung, die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind jedoch weitgehend ungeklärt. RSK und die Kinase CK2 werden darüber hinaus im Zusammenhang mit der circadianen Rhythmik im Rahmen des 2013 neu eingerichteten SFB1047 („Insect timing“) analysiert. Vertebraten und Invertebraten zeigen auf molekularer Ebene einen hohen Grad der Konservierung von Signalwegen. In der Tat wurden für mehr als 2/3 aller Krankheits-assoziiierter Gene beim Menschen Homologe in *Drosophila* gefunden. Erkenntnisse in Modellorganismen können somit auch zu einem besseren molekularen Verständnis von menschlichen Erkrankungen des Nervensystems beitragen.

Lehre

Entsprechend den Forschungsschwerpunkten der MSZ Arbeitsgruppen werden praktische Lehrveranstaltungen für Studenten der Medizin, Biomedizin und Biologie angeboten. Schwerpunkt ist die Vermittlung von Grundlagen der Zellbiologie. Umfang und Inhalte wurden in den letzten Jahren deutlich ausgebaut. Studenten der Biomedizin werden in den Praktika „Zellbiologische Übungen“ und „Modellorganismen“ an moderne zellbiologische, biochemische und mikroskopische Arbeitstechniken herangeführt. Das Institut bietet weiterhin die Vorlesung „Stammzellen in Klinik und Forschung“ für Studierende der Medizin und Biomedizin an. Biologen wird im Laborpraktikum „Spezielle Molekularbiologie“ die Möglichkeit gegeben detaillierte Einblicke in wissenschaftliches Arbeiten zu gewinnen. Darüber hinaus ist das MSZ an weiteren Praktika und Vorlesungen der medizinischen und biologischen Fakultät beteiligt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Melzer J, Kraft KF, Urbach R, Raabe T. (2013) The p21-activated kinase Mbt is a component of the apical protein complex in central brain neuroblasts and controls cell proliferation. *Development* 140:1871-1881.

Szabó A, Papin C, Zorn D, Ponien P, Weber F, Raabe T, Rouyer F. (2013) The CK2 kinase stabilizes CLOCK and represses its activity in the *Drosophila* circadian oscillator. *PLoS Biol.* 11:e1001645.

Offen N, Flemming J, Kamawal H, Ahmad R, Wolber W, Geis C, Zaehres H, Schöler HR, Ehrenreich H, Müller AM, Sirén AL. (2013) Effects of erythropoietin in murine induced pluripotent cell-derived pan-neural progenitor cells. *Molecular Medicine* 19:399-408.

Wolber W, Ahmad R, Choi SW, Eckardt S, McLaughlin KJ, Schmitt J, Geis C, Heckmann M, Sirén AL, Müller AM. (2013) Phenotype and stability of neural differentiation of androgenetic murine ES cell-derived neural progenitor cells. *Cell Medicine* 5:0-0.

Ferreira MS, Schneider RK, Wagner W, Jähnen-Dechent W, Labude N, Bovi M, Piroth D, Knüchel R, Hieronymus T, Müller AM, Zenke M, Neuss S. (2013) Two-dimensional polymer-based cultures expand cord blood-derived hematopoietic stem cells and support engraftment of NSG mice. *Tissue Eng Part C Methods* 19:25-38.



Prof. Dr. med. Thomas Haaf
(Vorstand)

Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-88738
Fax: 0931/31-87398
E-mail: thomas.haaf@uni-wuerzburg.de
www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/

Prof. Dr. rer. nat Eva Klopocki
Tel.: 0931/31-89778

Prof. Dr. rer. nat. Clemens R. Müller-Reible
Tel.: 0931/31-84063

Aufgaben und Struktur

Das Fach Humangenetik ist ein wichtiges Bindeglied zwischen Biologie und Medizin. Mit naturwissenschaftlichen Methoden werden Erkenntnisse über Evolution, Struktur, Funktion, Weitergabe und Störungen des menschlichen Erbgutes gewonnen und im Rahmen der genetischen Diagnostik und Beratung in die Patientenversorgung eingebracht. Das Institut ist in thematisch unterschiedliche, sowohl Grundlagen-orientierte als auch Anwendungs-orientierte Arbeitsgruppen organisiert. Es beteiligt sich an der humangenetischen Krankenversorgung und erbringt die Lehre für Medizin-, Biomedizin-, Biochemie- und Biologiestudenten. Verwaltungsmäßig ist das Institut den „sonstigen klinischen Einrichtungen“ der Medizinischen Fakultät zugeordnet.

Forschungsschwerpunkte

Medizinische Genetik

Die Medizinische Genetik gibt Kenntnisse aus der humangenetischen Grundlagenfor-

schung im Patientenkontakt weiter, meist in Form einer genetischen Beratung, und wendet diese diagnostisch an. In speziellen Sprechstunden und Konsilen werden Personen mit komplexen angeborenen Krankheitsbildern (Syndromen) untersucht, um Wege zu einer rationellen Diagnostik, Prognose, Prävention und evtl. Linderung der Erkrankung aufzuzeigen. Im Muskelzentrum der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V. werden (gemeinsam mit der Klinik für Neurologie) Patienten/Familien mit Muskelerkrankungen diagnostiziert, humangenetisch und sozial beraten. Im Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs werden (gemeinsam mit der Frauenklinik) Patientinnen mit Brust- und/oder Eierstockkrebs und deren Angehörige betreut. Neben neuromuskulären, neurodegenerativen und erblichen Krebserkrankungen beschäftigt sich die Medizinische Genetik mit der Aufklärung der molekularen Ursachen von Kraniosynostosen und kindlichen Entwicklungsstörungen.

Molekulare Humangenetik

(C. R. Müller-Reible)

Erbliche Muskelerkrankungen und Blutgerinnungsstörungen stehen im Mittelpunkt. Durch die positionelle Klonierung und Identifizierung des zentralen Gens der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnung (VKORC1) wurde die Wirkungsweise des Gerinnungshemmers Marcumar erstmalig genetisch aufgeklärt. Mutationen in VKORC1 wurden als Ursache der Warfarin-Resistenz bei Mensch und Tier erkannt. Neben der spezialisierten Rolle in der Blutgerinnung besteht die ursprüngliche Rolle des VKOR-Systems offenbar in seiner antioxidativen Schutzfunktion vor reaktiven Sauerstoffverbindungen. Im Rahmen kollaborativer Projekte werden Genotyp-Phänotyp-Beziehungen einiger Schlüsselproteine für erbliche Muskelerkrankungen (z.B. Calpain, Emernin und Ryanodin-Rezeptoren) untersucht. Langjährige Zusammenarbeiten bestehen u.a. mit der Klinik für Anästhesiologie und

dem Lehrstuhl für Zell- und Entwicklungsbiologie des Biozentrums. Prof. Müller-Reible ist Mitglied mehrerer europäischer Kommissionen zur Qualitätssicherung in der humangenetischen Diagnostik.

Molekulare Genomik

(E. Klopocki)

Der Fokus der Arbeitsgruppe liegt auf der Untersuchung der Pathogenese von angeborenen Fehlbildungen. In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass Kopienzahlveränderungen (CNVs) im Genom wesentlich verantwortlich sind für die phänotypische Variabilität, aber darüber hinaus auch ursächlich sein können für angeborene Fehlbildungen beim Menschen. Klinisch relevante CNVs können sowohl kodierende, als auch nicht-kodierende, regulatorische Bereiche des Genoms betreffen. Neben Extremitätenfehlbildungen steht die Untersuchung von kraniofazialen Fehlbildungen im Rahmen des BMBF-geförderten Forschungsverbundes FACE (Forschungsverbund ausgewählter craniofacialer Entwicklungsstörungen) im Vordergrund. Das Methodenspektrum umfasst Array-CGH (Microarray-basierte komparative Genomhybridisierung) Analysen zur genomweiten Detektion von CNVs sowie Exom-Sequenzierungen zum Nachweis von Punktmutationen und kleineren Insertionen/Deletionen. Für die weitergehende funktionelle Charakterisierung von Kandidatengenen und der phänotypischen Auswirkungen von Aberrationen und Mutationen wird der Zebrafisch (*Danio rerio*) als Modellsystem eingesetzt (Abb. 1).

Somazellgenetik

(D. Schindler)

Zentrales Thema ist die Erforschung von Genen, welche die genomische Stabilität von Somazellen sicherstellen und sie so vor neoplastischen Veränderungen schützen. Zu ihnen gehört u. a. die Gruppe der Fanconi-Anämie (FA)-Gene. In jüngster Zeit war

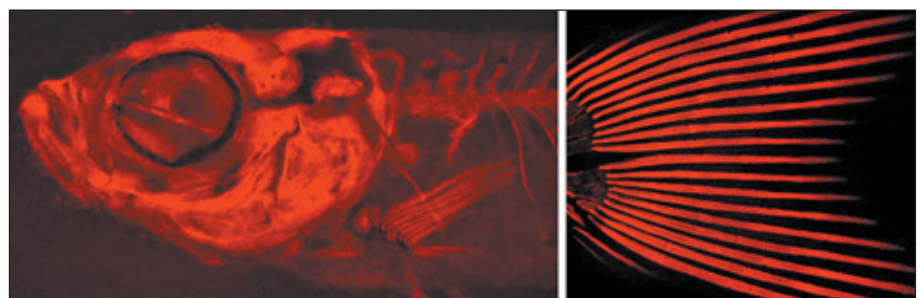


Abb. 1: Knochenfärbung des Schädels und der Schwanzflosse im Zebrafisch-Modell.

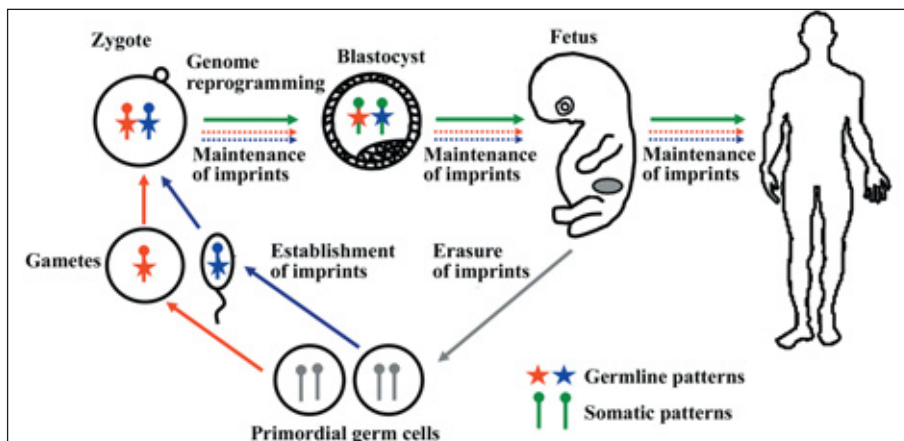


Abb. 2: Epigenetischer Reprogrammierungszyklus. In der fetalen Keimbahn werden alle DNA-Methylierungsmuster komplett gelöscht (graue Linie) und in der Gametogenese werden paternale (blau) oder maternale (rot) Methylierungs-Imprints etabliert. Die zwei Keimbahngenome, die bei der Befruchtung kombiniert werden, machen im frühen Embryo eine elternspezifische Reprogrammierung durch, bei der die meisten Keimbahnmuster wieder gelöscht und durch somatische Muster (grün) ersetzt werden. Nur die geprägten Gene behalten ihre Keimbahnmuster während der Entwicklung des neuen Organismus bei.

die Arbeitsgruppe an der Identifikation von sechs dieser Gene (FANCI, FANCF, FANCG, FANCD1, FANCD2 und FANCD3) beteiligt. Dem FANCD1/PALB2-Gen als Partner des Brust- und Eierstockkrebsgens BRCA2 kommt im Falle biallelischer Mutationen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung embryonaler Tumore zu. Monoallelische Mutationen von FANCD1, aber auch FANCF oder FANCG prädisponieren für Mamma- und Ovarialkarzinome. Im Rahmen von internationalen Kooperationen wurden zahlreiche zellgenetische und zelluläre Aspekte von FA und anderen „Caretaker“-Gen-Syndromen aufgeklärt. Besonderes Interesse gilt Proteinkomplexen sowie Signaltransduktions- und DNA-Reparaturwegen, in denen diese Gene ihre Wirkung entfalten. Gegenstand aktueller Forschungen sind neue Mitglieder des Netzwerkes von Genen für genomische Stabilität, Aufklärung ihrer Identität und die Charakterisierung ihrer phänotypischen Effekte.

Zytogenetik (M. Schmid)

Der fachübergreifende Forschungsschwerpunkt befasst sich mit Aspekten der Struktur, Evolution und Pathologie von Chromosomen. Die vergleichende zytogenetische Untersuchung von Fischen, Amphibien, Reptilien, Vögeln und Säugetieren (einschließlich des Menschen) eröffnet ein Verständnis für chromosomale Mechanismen der Vertebraten-Evolution. Zum Einsatz kommen konventionelle und molekularzytogenetische Methoden. Prof. Schmid ist Herausgeber

der Zeitschriften *Cytogenetic and Genome Research*, *Sexual Development* und *Molecular Syndromology*, sowie der Buchreihen *Genome Dynamics* und *Monographs in Human Genetics*.

Epigenetik (T. Haaf)

Epigenetische Information wird nicht von der DNA-Sequenz selbst kodiert, sondern durch reversible Modifikationen der DNA (Methylierung von CpG-Dinukleotiden) und/oder Histone. Bei Säugetieren findet in der Keimbahn und frühen Embryogenese eine epigenetische Reprogrammierung von väterlichem und mütterlichem Genom statt (Abb. 2). Stochastische und/oder durch Umweltfaktoren induzierte Fehler (Epimutationen) in diesem hochkoordinierten Prozess können zu Krankheiten beitragen. Die Gruppe analysiert die Effekte von assistierten Reproduktionstechniken auf die epigenetische Reprogrammierung in Keimzellen/Embryonen bei Maus und Rind, sowie in menschlichen Fehlgeburten und neugeborenen Kindern. Eine fehlerhafte Programmierung des fetalen Metabolismus in utero erhöht das Risiko für viele Volkskrankheiten im Erwachsenenalter. In einem anderen Projekt wird nach epigenetischen Unterschieden in der Regulation der Genexpression in den Gehirnen von menschlichen und nicht-menschlichen Primaten gesucht. Epigenetische Faktoren sind eine wichtige Quelle für phänotypische Variation zwischen Individuen und zwischen Spezies.

Lehre

Neben der scheinpflichtigen Lehrveranstaltung „klinische Humangenetik“ im 6. Semester des Medizinstudiums bietet das Institut mehrere Spezialvorlesungen und Gruppen-Praktika an, die sowohl von Studierenden der Medizin als auch von Studierenden der Biomedizin, Biochemie und Biologie besucht werden. Zudem wirkt das Institut an der scheinpflichtigen Ringvorlesung „Krankheitsvorsorge und Krankheitsprävention“ mit und betreut Medizinstudenten, welche das Fach Humangenetik im praktischen Jahr wählen. Der umfangreiche Lehrexport des Instituts umfasst die Mitwirkung an den Bachelor-/Master- und Lehramtsstudiengängen für Biologie, in deren Rahmen Hauptvorlesungen, Studentenseminare, das zytogenetische Praktikum, ein F1-Praktikum sowie ein Fortgeschrittenen-Praktikum durchgeführt werden. Pro Jahr wählen ca. 30 Biologie-Studenten das Fach Humangenetik als Nebenfach. Neben Bachelor- und Masterarbeiten von Biologie- und Biomedizinstudenten betreut das Institut die Dissertationen von jährlich 10-20 Studenten der Medizin, Biomedizin und Biologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bogliolo M, Schuster B, Stoepker C, Derkunt B, Su Y, Raams A, Trujillo JP, Minguiñón J, Ramírez MJ, Pujol R, Casado JA, Baños R, Rio P, Knies K, Zúñiga S, Benítez J, Bueren JA, Jaspers NG, Schärer OD, de Winter JP, Schindler D, Surrallés J. (2013) Mutations in ERCC4, encoding the DNA-repair endonuclease XPF, cause Fanconi anemia. *Am J Hum Genet* 92:800-806.

El Hajj N, Pliushch G, Schneider E, Dittrich M, Müller T, Korenkov M, Aretz M, Zechner U, Lehnen H, Haaf T. (2013) Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 62:1320-1328.

Fregin A, Czogalla KJ, Gansler J, Rost S, Taverna M, Watzka M, Bevens CG, Müller CR, Oldenburg J. (2012) A new cell culture-based assay quantifies VKORC1 function and reveals warfarin resistance phenotypes not shown by the DTT-driven VKOR assay. *J Thromb Haemost* 11:872-80.

Schmid M, Steinlein C, Bogart JP, Feichtinger W, Haaf T, Nanda I, del Pino EM, Duellman WE, Hedges B. (2012) The hemiphractid frogs – Phylogeny, embryology, life history, and cytogenetics. *Cytogenet Genome Res* 138:69-384.

Spielmann M, Klopocki E. (2013) CNVs of noncoding cis-regulatory elements in human disease. *Curr Opin Genet Dev* 23:249-256.

Im Jahr 2012 gab es im Vorstand des Universitätsklinikums einen Wechsel: die Kaufmännische Direktorin Renate Schülke-Schmitt, die nicht nur die Geschicke des Uniklinikums über mehr als zwei Jahrzehnten maßgeblich mitbestimmt sondern auch die Belange von Forschung und Lehre stets im Auge hatte, trat Ende 2011 mit 64 Jahren in den wohlverdienten Ruhestand. Für ihre großen Verdienste um Klinikum und Fakultät wurde sie mit der Carl-Caspar-Siebold-Medaille geehrt; von der Universität Würzburg erhielt sie die Bene-Merenti-Medaille in Gold. Weitere Ehrungen auf Landes- und Bundesebene folgten. Renate Schülke-Schmitt verstarb am 30. November 2012. Sie hinterließ ihrer Nachfolgerin Anja Simon, die im August 2012 die kaufmännische Leitung übernahm, ein wohlbestelltes Haus.

Zertifizierungen – Qualitätsmanagement

Im Berichtszeitraum 2012 bis 2013 standen verschiedene Zertifizierungen im Fokus der Aktivitäten des Universitätsklinikums Würzburg: Basierend auf den im § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 1 SGB V definierten gesetzlichen Rahmenbedingungen zu den „grundsätzlichen Anforderungen an ein einrichtungsinternes Qualitätsmanagementsystem“ strebte das Universitätsklinikum Würzburg nach intensiven Vorbereitungen die Zertifizierung nach dem KTQ-Verfahren an („Kooperation für Transparenz und Qualität im Gesundheitswesen“). Die KTQ-Zertifizierung des Gesamtklinikums war daneben Voraussetzung für die weitere Finanzierung des Comprehensive Cancer Center Mainfrankens (CCC) durch die Deutsche Krebshilfe. Der Ende 2013 erfolgreich absolvierte Audit stellt eine wesentliche Voraussetzung für die im Jahre 2014 anstehende Rezertifizierung des CCC dar. Ebenso wurde im Jahr 2013 das unter dem Dach des CCC angesiedelte Onkologische Zentrum des Universitätsklinikums, das das Brust-, Darm-, Hautkrebs-, Kopf-Hals-Tumorzentrum und das Zentrum für Endokrine Tumore rezertifiziert. Die Zertifizierung des Zentrums für Stammzelltherapie fand im Juli 2012 statt. Im Jahr 2013 erhielt auch das Neuroonkologische Tumorzentrum (NTZ) des

Universitätsklinikums Würzburg eine DKG-Zertifizierung und gliederte sich in das Onkologische Zentrum des UKW ein. Als weitere Zertifizierungen im Berichtszeitraum 2012/2013 sind die Akkreditierung des Histologischen Labors der Universitätsklinik, die Akkreditierung der Stammzelltransplantation, „Ausgezeichnet für Kinder“ der Abteilung für Kinderchirurgie und die Akkreditierung als überregionales Traumanetzwerk (DGU) zu nennen. Erfolgreiche Zertifizierungen und Überwachungsaudits nach DIN ISO 9001 haben bereits 2008 in der Stroke Unit, in der Abteilung für Neuroradiologie, im Darmzentrum und Pankreaskarzinomzentrum sowie in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie stattgefunden.

Die Implementierung und Weiterentwicklung eines Qualitäts- und Klinischen Risikomanagements sind Teil einer konsequenten, auf Patientenzufriedenheit und -sicherheit ausgerichteten Unternehmensstrategie. In allen bettenführenden Kliniken fanden in 2012 am Universitätsklinikum Risikoaudits statt. Die Auditoren identifizieren und bewerten anhand von Interviews, Gesprächen und Beobachtungen die Stärken und möglichen Risiken bei den patientennahen Prozessen. Der Fokus liegt dabei besonders auf den Aspekten Patientenbehandlung, Patientenaufklärung, Organisation und Dokumentation. Zusätzlich zu den Risikoaudits wurde 2013 ein flächendeckendes software-gestütztes Meldesystem für Beinahe-Fehler im Sinne eines CIRS als ein kontinuierliches Risikomanagementinstrument eingeführt.

Kooperationen

Die sich immer schneller ändernden Rahmenbedingungen im Gesundheitswesen erfordern eine enge Zusammenarbeit des Universitätsklinikums mit anderen Leistungserbringern auf diesem Gebiet. Hierdurch können die Grundlagen für ein Netzwerk geschaffen werden, mit dem eine moderne, patientenorientierte, wohnortnahe und sektorenübergreifende Versorgung gewährleistet wird. Das Universitätsklinikum unterhält zahlreiche formalisierte Kooperationen in den verschiedensten Bereichen. Zu nennen sind hier beispielsweise Kooperationen mit Lehrkrankenhäusern, im Rahmen von Netz-

werken und interdisziplinären Zentren. 2013 stand zweifelsohne die Eröffnung der neu gegründeten Interdisziplinären Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw) im Vordergrund der Zentrumsaktivitäten am Uniklinikum. Als einer von fünf nationalen Standorten erhielt Würzburg Fördermittel des Bundesforschungsministeriums in Millionenhöhe. Die Biobanken sollen die Erkennung und Behandlung von Krankheiten im Sinne der „Personalisierten Medizin“ weiter verbessern helfen.

Darüber hinaus existieren Kooperationen im Bereich der Fachweiterbildung von ärztlichem und nichtärztlichem Personal, Kooperationen im Bereich der Krankenversorgung und im Bereich Aus- und Fortbildung sowie Industrie-Kooperationen.

Im Berichtszeitraum wurde eine neue Kooperationsvereinbarung mit dem Klinikum Main-Spessart abgeschlossen. Diese sieht eine Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum nicht nur im Rahmen des Herzinfarktnetzes Mainfranken sondern auch im Bereich Herzkatheterlabor, Neurologie und in der Verbesserung der gefäßchirurgischen Versorgung im Landkreis Main-Spessart vor. In den Häusern in Marktheidenfeld und Lohr wird die ärztliche Leitung der Chirurgie vom Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Würzburger Uniklinikum übernommen. In Karlstadt wird der Fachbereich Chirurgie durch die Einrichtung einer Abteilung für Hand- und Plastische Chirurgie unter der Leitung des Direktors der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie an der Uniklinik gestärkt.

Eine Ende 2011 in Betrieb genommene, von Psychiatrischer und Neurologischer Klinik gemeinsam mit dem Bürgerspital betriebene neurogerontopsychiatrische Tagesklinik mit Schwerpunkt auf der Behandlung von psychischen Erkrankungen mit einem neurodegenerativen Hintergrund kann auf das geriatrische Know-how und die Infrastruktur der Geriatrischen Rehaklinik des Bürgerspitals zugreifen.

Aufgrund einer fehlenden flächendeckenden Experten-Versorgung in Stroke-Units wurde 2013 das Transregionale Netzwerk für Schlaganfallintervention mit Telemedizin (TRANSIT-Stroke) gegründet. Es soll in Zukunft sicherstellen, dass auch Schlaganfallpatienten in den ländlichen Regionen Ober- und Unterfrankens bestmöglich versorgt werden. Dazu arbeiten zwölf Kliniken der Region in Zukunft unter High-Tech-Ein-



Kliniken mit Polikliniken	19
Selbstständige Polikliniken	3
Klinische Institute	4
Berufsfachschulen des Gesundheitswesens	7
Beschäftigte Mitarbeiter	5.721
darunter: Ärzte	821
Pflegekräfte	1.265
Med.-Techn. Dienst	1.202
Planbetten	1.430
Durchschnittliche Verweildauer	6,5 Tagen
Anzahl stationärer Patienten	55.257
Anzahl ambulanter Patienten	209.508
Pflegetage	409.968
Umsatz in Millionen Euro	482
Einzugsgebiet: Bayern	82 %
Baden-Württemberg	11 %
Rest Inland und Ausland	7 %

Tab. 1: Daten, Zahlen und Fakten zum Universitätsklinikum Würzburg für das Jahr 2012

satz eng zusammen. Koordiniert wird das neue Netzwerk von der Neurologischen Klinik des Würzburger Universitätsklinikums.

Reorganisationen

Das Uniklinikum Würzburg sieht sich der Situation gegenüber, einerseits Wachstum sowohl im Forschungs- bzw. Drittmittel-Bereich als auch in der klinischen Versorgung generieren zu müssen, andererseits aber in seinen Bettenkapazitäten sehr eingeschränkt zu sein. Ziel eines darauf aufgesetzten Bettenmanagements in den beiden Neubauten ZOM und ZIM ist es, mit der Schaffung von zentralen Patientenmanagement-Einheiten, getrennt nach ZOM und ZIM, den gesamten Patientenaufenthalt bereits im Vorfeld optimiert zu planen und zu organisieren, um die verfügbaren Bettenkapazitäten flexibler und effizienter zu nutzen. Darüber hinaus soll mit der Etablierung eines Bettenkapazitätsplanungsmodells die begrenzte Anzahl der Betten im ZOM|ZIM entsprechend des prognostizierten Bedarfs der einzelnen Fachabteilungen regelmäßig neu zugewiesen werden.

In diesem Zusammenhang ist auch die geplante bauliche Erweiterung des Intermediate-Care-Bereiches der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßschir-

urgie zu nennen, da aufgrund einer stetigen Leistungssteigerung dort ein Mehrbedarf an Bettenkapazitäten entstand, der nicht anderweitig im Bestand abgedeckt werden konnte. Baubeginn und Fertigstellung sind für 2015 vorgesehen.

Bautätigkeiten

Im Berichtszeitraum wurde die Planung eines eigenen Forschungsgebäudes des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI) vorangetrieben, das bis Ende 2016 fertiggestellt sein soll. Der erste Spatenstich für den Bau des Interdisziplinären Forschungs- und Behandlungszentrums findet im Januar 2014 statt. Unter dem Dach des DZHI arbeiten die verschiedensten klinischen Fächer gemeinsam mit Forschungseinrichtungen der patientennahen und Grundlagenforschung eng zusammen.

Die dringend notwendige Sanierung der Kopfklinik wurde im Berichtszeitraum weiter mit großem Engagement vorangebracht. Das Wissenschaftsministerium hat in 2013 den Planungsauftrag für den 1. Bauabschnitt der Kopfklinik erteilt; die Fertigstellung der Baumaßnahme ist für 2020 geplant.

Die Würzburger Zahn-Mund-Kieferklinik feierte 2012 ihr 100-jähriges Bestehen. Die

zu Beginn des 20. Jahrhunderts stark steigenden Studierendenzahlen in der Zahnheilkunde waren der Anlass für den Bau eines neuen Institutsgebäudes: Am 29. Juni 1912 weihte der damalige Prinzregent und spätere Bayerische König Ludwig III. die Universitätszahnklinik am Pleicherwall in der Würzburger Innenstadt ein. Von da an diente das Bauwerk rund 50 Jahre lang in nahezu unveränderter Gestalt der Ausbildung der Studierenden, der Forschung und der Patientenversorgung. Nach einer Erweiterung in den 1960er Jahren waren es vor allem die tiefgreifenden räumlichen Umgestaltungen der letzten 14 Jahre, die die Einrichtung zu einem heute topmodernen Klinikkomplex machten. Pünktlich zu den Jubiläumsfeiern Mitte Juli 2012 wurde das 75 Millionen Euro teure, mehrstufige Bauvorhaben abgeschlossen.

Damit ist die Zahn-Mund-Kieferklinik baulich als auch in der Medizintechnik auf dem neuesten Stand. Mit dem neu gegründeten Kopf-Hals-Tumorzentrum im Rahmen des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken reicht das Einzugsgebiet der Patienten weit über die Grenzen Würzburgs hinaus.

Zu weiteren Projekten im Berichtszeitraum 2012/2013 hinsichtlich Unternehmenskultur und -strategie zählt die Überarbeitung des 2004 aufgestellten Leitbilds von Universitätsklinikum und Medizinischer Fakultät. Eine berufsgruppenübergreifende Projektgruppe hat in zweijähriger Arbeit die Leitsätze des Klinikums aktualisiert und deren Thesen durch zahlreiche Aktionen und Veranstaltungen – 2012 rund um Patienten, 2013 rund um Mitarbeiter - mit Leben erfüllt.



Prof. Dr. Chr. Reiners
Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums Würzburg



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Norbert Roewer
(Direktor)

Oberdürrbacherstr. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-30001
Fax: 0931/201-30019
E-mail: AN-Direktion@ukw.de
www.anaesthesie.ukw.de

Prof. Dr. rer. nat. Carola Förster
Tel.: 0931/201-30065

Prof. Dr. med. Peter Kranke
Tel.: 0931/201-30116

Prof. Dr. med. Christian Wunder
Tel.: 0931/201-30010

Aufgaben und Struktur

Durch die Klinik werden pro Jahr etwa 31.000 Anästhesien für operative und diagnostische Eingriffe in allen Kliniken der Universität Würzburg und in der Orthopädischen Universitätsklinik durchgeführt. Das interdisziplinäre Schmerzzentrum versorgt pro Jahr über den Akutschmerzdienst ca. 1500 postoperative Patienten, in der Schmerzambulanz ca. 1500 Patienten mit chronischen Tumor- und Nichttumorschmerzen sowie in der Schmerztagesklinik etwa 300 chronische Schmerzpatienten teilstationär mit einer individualisierten multimodalen Therapie.

Die Klinik verfügt über eine interdisziplinäre Intensivstation mit 12 Betten, auf der Patienten nach großen Operationen und Schwerverletzte nach Unfällen behandelt werden. Die Intensivbetten sind mit modernem bettseitigen Monitoring und Datenmanagementsystem ausgestattet. Alle Verfahren zur Organersatztherapie werden eingesetzt. Patienten mit schwersten Lun-

gensschädigungen aus dem süddeutschen Raum werden durch einen Rufdienst vor Ort mit einem Lungenersatzverfahren (ECMO) ausgestattet und nach Würzburg geflogen. Insgesamt werden jährlich 35 Patienten mit einem Lungenersatzverfahren versorgt.

An der Klinik besteht eine Sektion für präklinische Notfallmedizin mit Schwerpunkten in Lehre und Forschung. Ärztliche Mitarbeiter der Klinik besetzen den Intensiv-Transport-Wagen (ITW) sowie das Verlegungseinsatzfahrzeug (VEF) für den Interhospitaltransfer von Intensivpatienten.

Die Klinik verfügt über ein Simulationszentrum mit einem modernen Anästhesie- und Notfallsimulator. An einem künstlichen Patienten wird mit computergesteuerter Technik routinemäßiges Vorgehen während Narkosen, aber auch die Beherrschung selten auftretender Notfallsituationen realitätsnah trainiert.

In der Sektion „Experimentelle Anästhesiologie“ (Leitung: Frau Prof. Dr. rer. nat. C. Förster) werden durch die enge Zusammenarbeit mit Naturwissenschaftlern klinische Fragestellungen mit Hilfe modernster grundlagenwissenschaftlicher Techniken untersucht.

Die Klinik verfügt über eine Maligne-Hyperthermie (MH)-Ambulanz. MH ist eine seltene, vererbare Veränderung des Muskelstoffwechsels, die zu einer lebensbedrohlichen Situation bei Narkosen führen kann. Die MH-Ambulanz betreut als Beratungs- und Diagnosezentrum über 1500 Patienten und berät betroffene Patienten sowie behandelnde Ärzte individuell.

Forschungsschwerpunkte

Wirkstoffoptimierung

(N. Roewer, J. Broscheit)

Wirkstoffe können durch Nanocarrier optimiert werden. Ziele der Entwicklung von Nanocarrier-Systemen sind z.B. der gerichtete Transport des Wirkstoffes zum Wirkort, der Schutz vor Inaktivierung während des Transportes im Körper und die Verbesserung der Löslichkeit im Transportmedium (z.B. Blut), um so erst therapeutisch wirksame Plasmaspiegel zu erreichen. Solche Carriersysteme werden für biogene, insbesondere pflanzliche Wirkstoffe entwickelt, die aufgrund ihrer chemischen Eigenschaften bisher zu therapeutischen Zwecken nicht eingesetzt werden konnten. Die sich anschließende Entwicklung von Arzneimittelträgern zielt darauf, das wirkstoffhaltige Nanocarriersystem an definierten Regionen des Körpers und zu definierten Zeit-

punkten für die Aufnahme in den Körper freizusetzen.

Schmerzforschung

(H. Rittner, A. Brack)

Die Verbesserung der Therapie akuter und chronischer Schmerzen ist das zentrale Ziel der Arbeitsgruppe „Molekulare Schmerzforschung“. Wir untersuchen Mechanismen der Regulation der Barriere peripherer Nerven und molekulare Therapieansätze zur selektiven Barriereöffnung (u.a. Interferenzpeptide für barriereabdichtende Tight-Junction-Proteine und Agonisten für regulierende Rezeptoren [LRP-1]), um den Transport von Analgetika (z.B. Opiode) in den Nerven zu verbessern. Weiterhin wird erforscht, inwieweit eine gestörte Barrierefunktion zur Entstehung schmerzhafter Neuropathien führt. In einem zweiten Schwerpunkt werden neue Schmerzmediatoren (oxidierte Phospholipide) als therapeutische Angriffspunkte im Entzündungsschmerz untersucht. Im Rahmen eines Europäischen Verbundprojektes werden die individuellen Risikoparameter (ncRNAPain) als Biomarker für die Entstehung neuropathischer Schmerzen in Tiermodellen und Patientenstudien charakterisiert.

Klinische Studien und Evidence Based Medicine

(P. Kranke)

„Evidence-based medicine“ bearbeitet Fragestellungen der Patientenbehandlung und stellt die gegenwärtig beste Datenlage aus klinischen Studien und systematischen Übersichtsarbeiten zur Verfügung. Ziel der Gruppe ist die Förderung einer evidenzbasierten Grundlage und Denkweise in der perioperativen Medizin. Dazu werden neben klinischen Studien mit patientenzentrierten Endpunkten (Phase II-IV als PI und LKP, IIT und Zulassungsstudien) auch systematische Übersichtsarbeiten in den Bereichen Anästhesie, Schmerztherapie, Palliativmedizin, Intensivmedizin und themenverwandten Gebieten erstellt.

Organprotektion

(T. Smul, J. Stumpner)

Zellschäden aufgrund von Durchblutungsstörungen und Sauerstoffminderversorgung (Ischämie/Reperfusion-Schäden) treten bei chirurgischen Routine-, vor allem aber bei Notfalloperationen auf und stellen Kliniker vor große Herausforderungen. Perioperati-

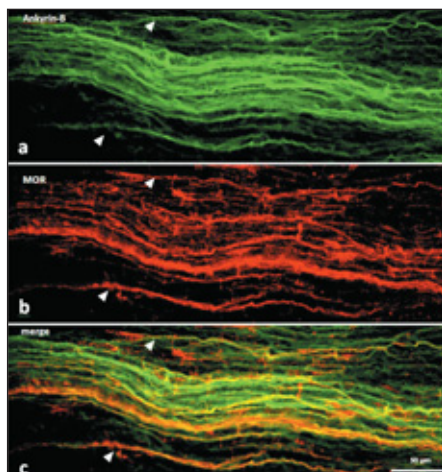


Abb. 1: Opioidrezeptoren in peripheren Nerven (Längsschnitt): (A) Ankyrin B (grün): Marker von sensorischen Nerven (B) μ -Opioidrezeptoren (MOR, rot) als Target für Schmerztherapie in der Regionalanästhesie (C) Pfeile: MOR-exprimierende Schmerzfasern (Kooperation mit Institut für Anatomie).

ve protektive Strategien z.B. ischämische und Anästhetika-induzierte Prä- und Postkonditionierung sind vielversprechende Ansätze. Sie können einen Zustand erhöhter Toleranz gegenüber schädigenden Einflüssen wie z.B. einer Ischämie induzieren. Die Charakterisierung der zellulären Mechanismen der Organprotektion und deren Interaktion mit Begleiterkrankungen und perioperativer Pharmakotherapie stehen im Fokus der Forschung.

Akutes Lungenversagen (R. Muellenbach)

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS) ist ein Krankheitsbild mit einer Mortalität von 40-60 %. Neben der spezifischen Therapie der auslösenden Ursache ist die Sicherung des Gasaustausches mittels invasiver Beatmung notwendig. Um eine weitere iatrogene Schädigung der Lunge durch die Beatmung zu vermeiden, werden lungenprotektive Beatmungsverfahren eingesetzt. Entscheidend ist dabei neben der Auswahl der Beatmungsform, die Reduktion der Tidalvolumina sowie der Beatmungsdrücke. Die Arbeitsgruppe untersucht tierexperimentell sowie in klinischen Studien die Auswirkungen verschiedener protektiver Beatmungsverfahren auf die Lungenfunktion sowie die Inflammation. Ein besonderer Fokus ist der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) bei Versagen einer konventionellen Beatmung.

Blut-Hirn-Schranke (C. Förster)

Die Blut-Hirnschranke (BHS) wird von Endothelzellen der Hirnkapillaren gebildet. Durch Wechselwirkung von Endothelzellen mit anderen Zellkomponenten des Zentralnervensystems wird eine dichte Barriere mit speziellen Transportsystemen aufrechterhalten. Erkrankungen des ZNS wie Multiple Sklerose, Schlaganfall und Demenz gehen mit Störungen der BHS einher. Ziel der Forschung ist daher, die regulatorischen Mechanismen an der BHS zu entschlüsseln und neue Therapieansätze zu entwickeln. Schwerpunktmäßig wird die Rolle von Steroidhormonen und deren Signalwegen in der BHS untersucht. Verletzungen des ZNS (z.B. Schädel-Hirn-Trauma) oder Hirntumore führen zur Entstehung eines Hirnödems. Hierfür scheinen Glukosetransporter an der BHS verantwortlich zu sein, und die zugrundeliegenden Mechanismen werden analysiert. Weiterhin werden Strategien entwickelt, um den Transport von Arzneistoffen über die BHS und deren selektiver Anreicherung zu verstärken.

Mikrozirkulation (C. Wunder)

Der Begriff der „Mikrozirkulation“ bezeichnet den Blutfluss im System der feinsten Blutgefäße. Die Aufrechterhaltung der Mikrozirkulation in den einzelnen Organen und Geweben ist für die Funktion und den Stoffwechsel der Zellen von elementarer Bedeutung. Ziele unserer Projekte sind die Untersuchung der pathophysiologischen Zusammenhänge der Mikrozirkulationsstörungen und die Veränderungen an der Oberfläche der Blutgefäße (Endothel) in den intestinalen Organen bei systemischen Entzündungsreaktionen und im Schock. Mit Hilfe von Kleintiermodellen, Untersuchungen mit Zellkulturen, sowie mittels klinischer Studien werden die zugrunde liegenden Mechanismen der Mikrozirkulationsstörungen in Leber, Niere und Darm und deren gezielte Beeinflussung durch therapeutische Maßnahmen untersucht.

Schockraummanagement (T. Wurmb)

Die initiale Versorgung und Diagnostik von polytraumatisierten Patienten findet im Schockraum statt. Dabei kommen alle notwendigen Fachdisziplinen in den Schockraum zum Patienten und führen im Team die Erstversorgung durch. Die Untersuchung

und Validierung der zur optimalen Versorgung der Patienten notwendigen Abläufe ist Ziel der bearbeiteten Projekte.

Maligne Hyperthermie (F. Schuster)

Zur Diagnosesicherung werden Muskelpräparate mittels In-vitro-Kontrakturtest, histologischer Untersuchung und Mutationsanalyse entsprechend den Europäischen Richtlinien untersucht. Die wissenschaftlichen Aktivitäten liegen in der Entwicklung eines minimal-invasiven Tests auf eine Maligne Hyperthermie-Veranlagung und in der Analyse von Interaktionen klinisch eingesetzter Pharmaka auf die Skelettmuskulatur.

Lehre

Die Klinik bietet im Wahl- und Pflicht-Veranstaltungen im klinischen und vorklinischen Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an. Neben der Hauptvorlesung Anästhesie sind das Seminar und das Wahlfach Anästhesiologie zu nennen, die als zentralen Bestandteil die praktische Ausbildung am Anästhesiesimulator in Kleingruppen haben. Des Weiteren finden Seminare und Ringvorlesungen zu den Querschnittsfächern Notfallmedizin, Intensivmedizin und Schmerztherapie statt. Die Ausbildung der Mitarbeiter erfolgt durch ein curriculares Veranstaltungsprogramm, in dem die Grundlagen des Faches sowie neueste wissenschaftliche Erkenntnisse behandelt werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Brederlau J, Wurmb T, ..., Roewer N, Muellenbach RM. (2012) Extracorporeal lung assist might avoid invasive ventilation in exacerbation of COPD. *Eur Resp J* 40:783-5.

Hackel D, Krug SM, ..., Brack A, Rittner HL. (2012) Transient opening of the perineurial barrier for analgesic drug delivery. *Proc Natl Acad Sci USA* 109:E2018-27.

Pöpping DM, Elia N, ..., Kranke P, Wenk M, Tramèr MR. (2013) Impact of Epidural Analgesia on Mortality and Morbidity After Surgery: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg* (im Druck).

Thal SC, Schaible EV, Neuhaus W, ..., Wunder C, Förster CY. (2013) Inhibition of proteasomal glucocorticoid receptor degradation restores dexamethasone-mediated stabilization of the blood-brain-barrier after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 41:1305-15.



Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-31000
Fax: 0931/201-31009
E-mail: Germer_C@ukw.de
www.zom-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Richard Kellersmann
Tel.: 0931/201-31050

Prof. Dr. med. Ingo Klein
Tel.: 0931/201-31053

Prof. Dr. med. Thomas Meyer
Tel.: 0931/201-31071

Prof. Dr. rer. nat. Ana Maria Waaga-Gasser
Tel.: 0931/201-31715

Aufgaben und Struktur

Die Chirurgische Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie deckt das gesamte Spektrum der Allgemein- und Viszeralchirurgie auf höchstem Niveau ab. Darüber hinaus bestehen zwei Spezialsektionen für Gefäßchirurgie und Kinderchirurgie und eine Sektion für Transplantations- und hepatobiliäre Chirurgie. Die Klinik verfügt über 132 Betten einschließlich einer eigenen chirurgischen Intensivstation und einer eigenen Überwachungsstation (Intermediate Care Station) und führt pro Jahr ca. 6000 chirurgische Eingriffe durch. In der poliklinischen Ambulanz werden folgende Spezialsprechstunden angeboten:

- Adipositas
- Endokrinologie
- Gefäßchirurgie

- Kinderchirurgie
- Koloproktologie
- Leber, Galle, Pankreas und Transplantation
- Magen, Darm, Speiseröhre
- Peritonealkarzinose
- Tumorsprechstunde

Die Chirurgische Klinik I ist integraler Bestandteil des von der Deutschen Krebshilfe e.V. geförderten Comprehensive Cancer Center (CCC) und gehört damit zu den onkologischen Spitzenzentren in Deutschland. Zusätzlich ist die Klinik Hauptbehandlungspartner in dem von der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) zertifizierten onkologischen Zentrum. In die Klinik integriert sind ein von der DKG zertifiziertes Darm- und Pankreaszentrum.

Im zertifizierten Pankreaszentrum wird hepatobiliäre Chirurgie und Pankreaschirurgie zur Behandlung komplexer Leber-, Gallenwegs- und Bauchspeicheldrüsenerkrankungen angeboten. Im Transplantationszentrum führt die Chirurgische Klinik I die Lebertransplantation als Standardtherapieverfahren bei Leberversagen und Lebertumoren durch. Darüber hinaus ist die Klinik Mitglied im integrativen Leberzentrum, wo akute und chronische Lebererkrankungen in interdisziplinärer Kooperation nach aktuellem Stand von Wissenschaft und Forschung behandelt werden.

Besondere Expertise besteht in der operativen Behandlung von endokrinen Erkrankungen sowie in der metabolischen Chirurgie. Die Klinik ist von der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) als Referenzzentrum für Endokrine Chirurgie zertifiziert und ist Mitbegründer des Schilddrüsenzentrums Würzburg. Weitere von der DGAV zertifizierte Zentren an der Chirurgischen Klinik sind das Kompetenzzentrum für Adipositaschirurgie und das Kompetenzzentrum für Peritonealkarzinose.

Einen weiteren Schwerpunkt stellt die komplexe Koloproktologie dar. Die Behandlung des kolorektalen Karzinoms erfolgt innerhalb des zertifizierten interdisziplinären Darmzentrums. Besondere operative Expertise besteht hierbei in der Behandlung des Rektumkarzinoms mit innovativen Konzepten zur Kontinenzwiederherstellung oder deren Erhalt. Zusätzlich besteht eine eigene chirurgische Endoskopieabteilung.

Die Kinderchirurgie behandelt alle kinderchirurgischen Krankheitsbilder auf höchstem Niveau. Hierzu gehört die operative Versorgung Frühgeborener, die Therapie von ange-

borenen Fehlbildungen, die Kinderurologie und die Kindertraumatologie. Für die kindgerechte prä- und postoperative Betreuung der kleinen Patienten steht eine eigene kinderchirurgische Station zur Verfügung.

In der Gefäßchirurgie werden abdominelle Aortenaneurysmen mit aorto-iliakalen Bifurkationsprothesen behandelt und endovaskuläre Operationsverfahren bei aortalen und iliakalen Gefäßerkrankungen durchgeführt. Große Erfahrungen bestehen in der femorocruralen Bypass- und Carotischirurgie. Seit letztem Jahr steht zudem ein Hybrid-Operationssaal für interventionelle Gefäßeingriffe in höchster Qualität zur Verfügung.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte bilden die Themen Infektion und Entzündung, Erkrankungen des Stoffwechsels, Onkologie, Tissue Engineering und Transplantationsimmunologie. Hierfür stehen eigene moderne Forschungslaboratorien zur Verfügung. Die Projekte sind, zusätzlich zu nationalen und internationalen Kooperationen, innerhalb des Klinikums und der Universität vielseitig vernetzt und in etablierte Forschungsstrukturen, wie dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), integriert. Erfolgreiche Drittmittelwerbungen (DFG, BMBF), Patente, Preise und Auszeichnungen sowie Stipendien ergänzen das Leistungsspektrum der Projekte. Weitere Informationen zu den Projekten sind auf der Forschungsseite der Klinik-Homepage zu finden (www.zom-wuerzburg.de).

Klinische Studien

(U. Dietz, M. Gasser, T. Meyer/S. Grasshoff-Derr, J. Pelz, A.M. Waaga-Gasser)

Aktuell laufen verschiedene klinische Studien in den Bereichen Onkologie, Kinderchirurgie (Kompressionstherapie von Verbrennungen und Verbrühungen im Kindesalter, anorektale Fehlbildungen) und zur laparoskopischen Narbenhernienversorgung. Ein Internet-basiertes Ventral- und Inzisionalhernien-Register für die Europäische Hernien Gesellschaft wird zurzeit in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Künstliche Intelligenz (Prof. Dr. F. Puppe) und dem Lehrstuhl für Klinische Epidemiologie und Biometrie (Prof. Dr. P. Heuschmann) erstellt. Zudem läuft eine aktuelle Studie zur Herunterregulation von Entzündungsparametern bei Patienten mit chronischen Schmerzen (Prof. A.M. Waaga-Gasser).

Infektion / Entzündung

(U. Lorenz, N. Schlegel, A.M. Waaga-Gasser)

Hospitale Infektionen durch *Staphylococcus aureus* stellen ein großes klinisches Problem dar. In einem durch das BMBF geförderten Projekt sollen maßgeschneiderte Antikörper als neue Therapieoption getestet werden. Zudem wird die Infektoresistenz gefäßchirurgischer Prothesenmaterialien untersucht. In dem von der DFG geförderten Projekt „Pathophysiologie der Darmbarriere bei akuten Entzündungsreaktionen“ werden die mit dem Zusammenbruch der Darmbarriere einhergehenden intrazellulären Signalwege mit dem Ziel untersucht, neue pharmakologische Angriffspunkte zur therapeutischen Stabilisierung der Darmbarriere zu identifizieren.

Onkologie

(M. Gasser, M. Lazariotou, C. Otto, J. Pelz, A. Wiegering, B. v. Rahden, A. M. Waaga-Gasser)

Tumoren des Gastrointestinaltraktes werden u.a. hinsichtlich ihrer Onkogenese untersucht. Neue therapeutische Konzepte, gefördert u.a. durch DFG und IZKF, werden für das kolorektale Karzinom, für kolorektale Lebermetastasen und für die Peritonealkarzinose untersucht. Hierzu besteht u. a. eine Kooperationen mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie (Frau Prof. H. Stopper). Weitere Schwerpunkte sind Untersuchungen zur Interaktion zwischen Krebs- und Immunzellen auf zellulärer und molekularer Ebene, zum Stoffwechsel von Krebszellen und in der Analyse therapierelevanter intrazellulärer Signalwege. Hierzu besteht eine Kooperation mit dem Lehrstuhl für Physiologische Chemie II (Prof. Dr. M. Eilers). Die Chirurgische Klinik I ist Mitglied bei der vom BMBF geförderten Nationalen Biomaterial- und Datenbank der Medizinischen Fakultät Würzburg. Hier werden Gewebe- und Flüssigkeitsproben von Patienten aufbewahrt, um Krankheiten und ihre Ursachen systemisch untersuchen zu können.

Erkrankungen des Stoffwechsels

(C. Jurowich, C. Otto, S. Seyfried)

Eine komplexe Veränderung des Metabolismus als Ursache der Adipositas stellt der Diabetes mellitus Typ 2 dar. Verschiedene operative Verfahren der bariatrischen Chirurgie führen zu einer dauerhaften Verbesserung bzw. zum Verschwinden des Typ 2 Diabetes. Die dieser klinischen Beobach-

tung zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind wenig verstanden und werden u.a. mit Unterstützung des IZKF und der DFG untersucht. Hierzu bestehen Kooperationen mit Prof. Dr. H. Koepsell, Institut für Pharmakologie der Universität Würzburg, und Prof. C.W. le Roux, Department of Investigative Medicine, Hammersmith Hospital, Imperial College London, UK.

Tissue Engineering

(U. Dietz, T. Meyer)

Biokompatible Materialien werden getestet, ob sie zur Therapie großer kongenitaler Bauchwanddefekte geeignet sind. Ein Forschungsprojekt aus dem Bereich chirurgische Narben untersucht die Migration von Fibroblasten im Umfeld synthetischer Netze. Hierbei handelt es sich um Kooperationsprojekte mit dem Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin der Universität Würzburg (Prof. Dr. H. Walles) und dem Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde der Universität Würzburg (Prof. Dr. J. Groll).

Transplantations-Immunologie

(M. Gasser, I. Klein, C. Otto, J. Baur, A.M. Waaga-Gasser)

Regulatorische Immunzellen sind für die Transplantationsmedizin von großer Bedeutung, da sie an der Ausbildung transplantspezifischer Toleranz beteiligt sind. Inhibitorisch-wirkende Immunantworten sind häufig in der Leber zu finden. Regulatorische Immunzellen verhindern, dass die Immunzellen des Patienten das lebenswichtige aber fremde Organtransplantat zerstören. Für Untersuchungen in vivo stehen verschiedene Tiermodelle zur Verfügung. Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Suche nach neuen Targets zur nebenwirkungärmeren Hemmung der Transplantatabstoßung. Hierzu besteht eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe Molekularpathologie (Prof. Dr. E. Serfling, Dr. A. Avots) des Pathologischen Instituts.

Lehre

Sämtliche Aspekte der modernen Chirurgie werden in Vorlesungen und Seminaren behandelt. Das Engagement und die Qualität in der akademischen Lehre wurden auch durch das Bayerische Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst ausgezeichnet. Der Unterricht am Krankenbett

ist entsprechend den Anforderungen einer praxisorientierten Ausbildung optimiert. Die Chirurgische Klinik I beteiligt sich aktiv an den Trainingsangeboten für Studierende im Rahmen der Lehrklinik und am Interdisziplinären Trainings- und Simulationszentrum (INTUS). An dieser Aus- und Weiterbildungseinrichtung können Operationen und Interventionen an Trainingssimulatoren unter realistischen Bedingungen geübt werden. Ein weiteres Highlight ist das eLearning-Angebot für Studenten. Unter www.elearning-chirurgie.de können alle relevanten Themen zur Allgemein- und Viszeralchirurgie nachgelesen werden. Zahlreiche Grafiken und Abbildungen sowie Videos runden das Angebot ab. Trainingskurse zur Koloproktologie, Schilddrüsen- und Mikrochirurgie sowie für laparoskopische Operationsverfahren werden regelmäßig durchgeführt. Die Chirurgische Klinik I verfügt über die Weiterbildungsberechtigung für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Spezielle Viszeralchirurgie, Gefäßchirurgie, chirurgische Intensivmedizin, Kinderchirurgie und Proktologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Jurowich CF, Rikkala PR, Thalheimer A, Wichelmann C, Seyfried F, Sander V, Kreissl M, Germer CT, Koepsell H, Otto C. (2013) Duodenal-jejunal bypass improves glycaemia and decreases SGLT1-mediated glucose absorption in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes. *Ann Surg* 258:89-97.

Kerscher AG, Chua TC, Gasser M, Maeder U, Kunzmann V, Isbert C, Germer CT, Pelz JO. (2013) Impact of peritoneal carcinomatosis in the disease history of colorectal cancer management: a longitudinal experience of 2406 patients over two decades. *Br J Cancer* 108:1432-1439.

Pelz JO, Vetterlein M, Grimmig T, Kerscher AG, Moll E, Lazariotou M, Matthes N, Faber M, Germer CT, Waaga-Gasser AM, Gasser M. (2013) Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis: role of heat shock proteins and dissecting effects of hyperthermia. *Ann Surg Oncol* 20:1105-1113.

Schick MA, Wunder C, Wollborn J, Roewer N, Waschke J, Germer CT, Schlegel N. (2012) Phosphodiesterase-4 inhibition as a therapeutic approach to treat capillary leakage in systemic inflammation. *J Physiol* 590:2693-2708.

Wiegering A, Pfann C, Uthe FW, Otto C, Rycak L, Mäder U, Gasser M, Waaga-Gasser AM, Eilers M, Germer CT. (2013) CIP2A influences survival in colon cancer and is critical for maintaining Myc expression. *PLoS One* 8:e75292.



Prof. Dr. med. Rainer Meffert
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-37000
Fax: 0931/201-37009
E-mail: meffert_r@ukw.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/unfallchirurgie

Prof. Dr. rer. nat. Torsten Blunk
Tel.: 0931/201-37115

Aufgaben und Struktur

In der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie sind 22 ärztliche Mitarbeiter beschäftigt. Zur stationären Behandlung von Patienten stehen uns auf der Normalstation derzeit 52 Betten zur Verfügung. Hinzu kommen zusammen mit der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie sowie der Klinik und Poliklinik für Chirurgie bedarfsweise weitere Betten auf der operativen Intensivstation und der Intermediate Care Station.

Innerhalb des ZOM's wird eine enge Zusammenarbeit mit der Klinik für Chirurgie, der Klinik für Anästhesiologie und dem Institut für Röntgendiagnostik insbesondere im Hinblick auf Schwerverletztenversorgung geführt. Im vergangenen Jahr fanden ca. 500 Schockraumeinsätze statt. Für die Patientennotfallversorgung stehen ein hochmoderner Schockraum mit Spiral-CT sowie moderne Funktionseinrichtungen, wie z.B. zertifizierte Sterilisationseinheit, Operationssäle, Intensivstationen und Physiotherapieeinrichtungen zur Verfügung. Außerdem verfügt die Röntgenabteilung über modernste Angiografie-, CT- und MRT-Diagnostik.

Die verschiedenen Schwerpunkte der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie werden in den unterschiedlichen Spezialsprechstunden repräsentiert. Mit unserer Klinik als überregionalem Traumazentrum wurde ein Traumanetzwerk zertifiziert, welches weitere 16 Kliniken im Einzugsgebiet umfasst.

Forschungsschwerpunkte

In klinischen Studien werden derzeit teils prospektiv-randomisierte, teils retrospektiv angelegte Untersuchungen durchgeführt. Hierbei werden die Schwerpunkte der Wirbelsäulentraumatologie, Komplexverletzungen des Kniegelenkes, Ellenbogengelenkes und Fußes sowie der Hand besonders berücksichtigt.

Ein BMBF-gefördertes Projekt befasst sich mit dem Effekt von Stammzellen aus dem Fettgewebe auf die Frakturheilung. In einer klinischen Studie sollen hier BMP-2-funktionalisierte Kollagenträger in Kombination mit Stammzellen aus dem Fettgewebe in der Therapie von Knochendefekten und Pseudarthrosen eingesetzt werden.

Die experimentelle Forschung wurde in den letzten beiden Jahren konsequent weiter ausgebaut.

Knochenbruchheilung und Muskelregeneration

(R. Meffert, S. Frey)

In einem tierexperimentellen Projekt wird der Einfluss von proangiogenen Wachstumsfaktoren auf die Muskel- und Knochenregeneration nach muskuloskelettalem Trauma untersucht. Bisher konnten im Kaninchenmodell vielversprechende Effekte etablierter Faktoren wie VEGF₁₆₅ nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurden in Kooperation mit N. Schütze, Orthopädie, bei lokaler Applikation von CYR61 ebenfalls Verbesserungen in der Knochenregeneration beobachtet. Gegenwärtig wird das Kaninchenmodell zur Messung der Muskelkraft auf ein Mausmodell übertragen.

Biomechanik der Frakturversorgung

(R. Meffert, S. Dohrt)

Es wurden unterschiedliche Frakturmodelle etabliert, an denen biomechanische Untersuchungen zum Einsatz von winkelstabilen Implantaten und Osteosynthesematerialien durchgeführt werden können. Die Verbesserung der Stabilität durch neue Implantate bzw. Materialien ist hierbei das primäre Ziel. Die Frakturmodelle umfassen z. Z. die Bereiche Hand, Sprunggelenk und insbesondere Tibiakopf. In einem IZKF-geförderten Projekt (S. Dohrt) wird der Einfluss von Osteosynthesematerialien und Verschraubungstechniken und deren Kombination auf die Stabilität von Tibiakopffrakturen in biomechanischen Studien untersucht (Abb. 1).

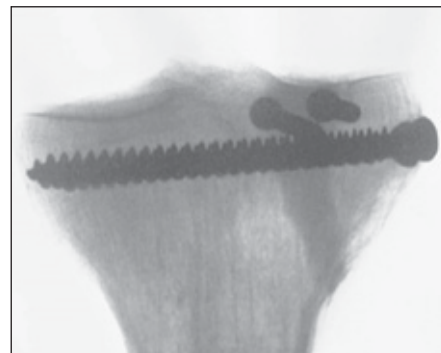


Abb. 1: Kombination von Osteosynthesematerial und Schrauben in Jail-Technik zur Stabilisierung einer Tibiakopffraktur.



Prof. Dr. med. Markus Böck
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-31300
Fax: 0931/201-31376
E-mail: boeck_m@ukw.de
www.transfusionsmedizin.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie ist an drei Standorten des Klinikums positioniert. Es verfügt über eine/n

- Laborbereich mit den Teilbereichen Immunhämatologie und HLA-Labor
- Blutdepotbereich zur Versorgung des Klinikums mit Blutkomponenten
- Spendebereich zur Herstellung von Erythrozytenkonzentraten, Thrombozytenkonzentraten, gefrorenem Frischplasma, Stammzellkonzentraten sowie Blutkomponenten für Forschungszwecke
- Reinraumbereich (GMP, Klasse A in B) zur Herstellung von sterilen Hämotherapeutika
- Therapiebereich zur Durchführung von therapeutischen Apheresen und Immunabsorptionen
- Stammzellspender-Datei (NETZWERK HOFFNUNG)

Klinische Aufgaben

Das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie versorgt das gesamte Klinikum der Universität mit allen erforderlichen allogenen und autologen Blutkomponenten. Hierzu gehören Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate, Plasma sowie Eigenblutkomponenten. Darüber hinaus ist das Institut für die Gewinnung hämatopoetischer Stammzellkonzentrate für die Stammzelltransplantation in der Medizinischen Klinik II zuständig. Neben der gesamten immunhämatologischen Diagnostik (blutgruppenserologische Untersuchungen, Kompatibilitätsdiagnostik, Diagnostik immunhämolytischer Anämien usw.) führt das Institut die HLA-Typisierung der Patienten des Klinikums sowie von Blut- und Stammzellspendern durch. Es betreibt darüber hinaus eine regionale Stammzellspender-Datei zur nationalen und internationalen Vermittlung allogener, nicht-verwandter Stammzellspender. Einen klinischen Schwerpunkt stellt die therapeutische Hämapherese vor allem bei hämatologischen und neurologischen Patienten dar. Darüber hinaus gehört die Organisation und Durchführung der qualitätssichernden Maßnahmen in der Hämotherapie des gesamten Klinikums gemäß § 15 Transfusionsgesetz zu den zentralen Aufgaben des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie.

Forschungsschwerpunkt

Lagerung von Thrombozytenkonzentraten: biochemische und funktionelle Veränderungen

Thrombozytenkonzentrate können nach der Gewinnung bis zu 4 Tagen gelagert werden. Einen Forschungsschwerpunkt des Instituts stellen biochemische und funktionelle Veränderungen der Thrombozyten während der Lagerung dar.

Lehre

Folgende Lehrveranstaltungen werden vom Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie angeboten:

- Hauptvorlesung Transfusionsmedizin
- Blockpraktikum Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
- Blutgruppenserologisches Praktikum
- Blutgruppenserologie und Transfusionskunde (Vorlesung)
- Immunhämatologie (Vorlesung)
- Therapeutische und präparative Hämapheresen (Seminar)
- Transfusion bei Problempatienten (Vorlesung)
- Herstellung von Blutprodukten: Qualitätssicherung in Theorie und Praxis (Vorlesung)
- Biologie und Funktionalität des Erythrozyten (Vorlesung)
- Blutersatz mit und ohne Erythrozyten (Vorlesung)
- Die Stammzelltransplantation: Von der Spendersuche zum Transplantat (Seminar)

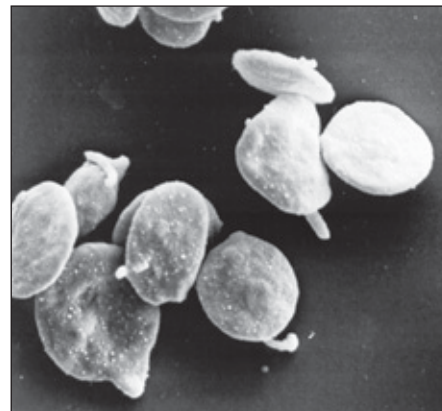


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Abbildung von Thrombozyten aus einem gelagerten Thrombozytenkonzentrat.

- Das HLA-System (Grundlagen und klinische Bedeutung) (Seminar)

Darüber hinaus publiziert das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie eine virtuelle Vorlesung im Internet (www.transfusionsmedizin.uni-wuerzburg.de)

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kobsar A, Putz E, Yilmaz P, Weinig E, Boeck M, Koessler J. (2013) Decreasing phosphodiesterase 5A activity contributes to platelet cGMP accumulation during storage of apheresis-derived platelet concentrates. *Transfusion* doi: 10.1111/trf.12360.



Prof. Dr. med. Rainer G. Leyh
(Direktor)

Zentrum Operative Medizin
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-33001
Fax: 0931/201-33009
E-mail: Leyh_R@ukw.de
www.htc-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Thorsten Walles
Tel.: 0931/201-33015

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie verfügt über 54 Betten, eine OP-Einheit mit drei Operationssälen sowie eine eigene Intensiv-/Intermediate-Care-Station mit 12 Betten. In der Klinik sind 23 Ärzte tätig.

Pro Jahr werden ca. 2100 Operationen der gesamten Erwachsenenherz- und Lungenchirurgie durchgeführt, davon ca. 1130 Eingriffe mit der Herz-Lungen-Maschine.

Die Klinik hat 2008 ein Assist-Device-Programm begonnen und das Herztransplantationsprogramm wiederaufgenommen. Sie verfügt über Spezialambulanzen für Transplantations- und Kunstherzpatienten sowie Patienten mit Eingriffen an der Aorta. Daneben gibt es eine thoraxchirurgische Ambulanz.

In einer Umgebung von ca. 100 km ist diese Klinik die einzige Einrichtung, die eine komplette Versorgung herzkranker Erwachsener bis hin zur Herztransplantation und eine simultane Versorgung thoraxchirurgischer Patienten anbietet. Besondere Schwerpunkte sind die totale arterielle Revaskularisation und Klappenrekonstruktionen, vor allem der Aortenklappe mittels David- oder Yacoub-Operationen. Im Sommer 2009 wurde mit der Klinik für Kardiologie die minimal-invasive transapikale/transfemorale Aortenklappenimplantation bei Hochrisikopatienten begonnen. Bei ausgewählten Patienten erfolgt die sogenannte ROSS-Operation.

Pro Jahr erfolgen ca. 550 Eingriffe an der Lunge und den angrenzenden Organen. Schwerpunkte sind hier minimal-invasive Verfahren wie die videoassistierte Lobektomie bei Bronchialcarcinom. Am anderen Ende des operativen Spektrums stehen die Operationen bei Trachealtumoren, welche thoraxchirurgische Maximalchirurgie unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine bedeuten und in unserer Klinik regelmäßig durchgeführt werden.

Ferner deckt die Klinik die chirurgische Therapie des Vorhofflimmerns mittels Mini-MAZE-Operation ab. Hierbei werden mit besonderen Radiofrequenz-Instrumenten die Herzvorhöfe behandelt, was bei vielen Patienten zur Wiederherstellung eines stabilen Sinusrhythmus führt. Auch externe Zuweisungen für komplexe Implantationen bzw. Explantationen infizierter Systeme sind für unsere Klinik üblich.

Forschungsschwerpunkte Herzchirurgie:

Ross-Operation:

Mittels MR und CT-Untersuchung soll der Einfluss verschiedener Implantationstechniken des Autografts auf die postoperative RV-Funktion verglichen werden (Dr. Gorski, Dr. Sommer). Die Daten aller Ross-Patienten werden in das Deutsche Ross-Register eingegeben.

Mitralklappenrekonstruktion:

Nachverfolgung der Patienten, die einen speziellen Ring (SJM Rigid Saddle Ring) zur Klappenrekonstruktion erhalten haben (Dr. Hamouda).

Trikuspidalklappenrekonstruktion:

Nachverfolgung der Patienten, die eine Trikuspidalklappenrekonstruktion mit einem Ring o(CE MC3-Ring) oder einem Band (SJM Tailor Band) erhalten haben.

In den vergangenen fünf Jahren untersuchte die Arbeitsgruppe um Dres. Sommer den Einfluss positiv inotroper Pharmaka auf den myokardialen Ischämie-Reperfusionsschaden (IR). Als Modell dient die isolierte Reperfusion von Rattenherzen in der Langendorff-Perfusionsanlage.

Gezielte Perfusion bzw. Perfusionsunterbrechung erlauben die reproduzierbare Induktion des myocardialen IR. Simultan dokumentiert die Langendorffanlage die myokardiale Funktion anhand physiologischer Parameter (LVP, LV dp/dt, Koronarperfusion, etc.). Pharmakologische Interventionen sind unkompliziert zu jedem Zeitpunkt eines Versuches durchführbar. Aus dem Herzgewebe werden vitalen Mitochondrien unterschiedlicher Fraktionen isoliert und hinsichtlich ihrer Funktionen wie der Elektronentransportkette, Ca^{2+} -Stoffwechsel und Membranintegrität untersucht.

In den vergangenen zwei Jahren hat die Arbeitsgruppe intensiv den Einfluss des Phosphodiesterase III-Inhibitors Enoximon auf den myocardialen IR untersucht. Neben einer Modulation der Atmungskettenaktivität wurde eine Stabilisierung der mitochondrialen Membran Transitions-pore (mMTP) gegenüber Ca^{2+} -Provokation nachgewiesen. Da zytosolische Ca^{2+} -Überladung als grundlegendes Problem des IR zu apoptotischen

Zelltod führt, kann die Enoximonthherapie neben einer Stabilisierung der ventrikulären Funktion auch grundlegend die Ausbildung eines IR kontrollieren.

Als zugrundeliegenden Mechanismus identifizierten wir eine Modulation der mitochondrialen Ca^{2+} -Aufnahme bzw. Ca^{2+} -vermittelten Ca^{2+} -Freisetzung. In diesem Zusammenhang scheint Enoximon die De- und Repolarisierung des mitochondrialen Membranpotentials zu stabilisieren. Eine Abhängigkeit der mitochondrialen Funktion im IR von der Art der Energetisierung erscheint wahrscheinlich. Besonders die Succinat-abhängige Komplex II-Aktivierung ist mit einer erhöhten Membranleckage und einem damit veränderten Membranpotential sowie einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Ca^{2+} verbunden. Aktuellere Bemühungen fokussierten auf die IR-reduzierte Stabilität und deren Beeinflussung durch Enoximon der inneren Mitochondrienmembran mit besonderer Berücksichtigung der Aktivität von K^{+} - und H^{+} -Strömen sowie der Aktivität des Anionen Kanals der inneren Mitochondrienmembran (IMAC). Als Modulatoren des Membranpotentials beeinflussen diese mutmaßlich die mitochondriale Resistenz gegenüber Ca^{2+} -Provokation.

Prävention und Therapie tiefer sternaler Wundinfektionen

Im Bereich der Prophylaxe der Poststernotomie-Mediastinitis wurde ein Multizenterprojekt mit der Klinik für Herzchirurgie der Universität Kiel durchgeführt. Hierbei wurden 2 verschiedene Interventionen (präoperative Wundversiegelung versus einer Antibiotikagetränkten Flieseinlage versus keinen dieser beiden Verfahren) miteinander verglichen. Insgesamt wurden 1000 Patienten einem der 3 Arme zugelost. Die ersten Ergebnisse, die im Rahmen einer Bachelor Arbeit untersucht wurden, ergaben keinen Vorteil einer der beiden Interventionen im Vergleich zum Kontrollarm. Die endgültigen Ergebnisse aller 1000 eingeschlossenen Patienten werden Mitte 2014 fertig sein und in der 2. Jahreshälfte 2014 zur Publikation eingereicht.

Des Weiteren wird von Herrn PD Dr. med. Christoph Schimmer das nationale Mediastinitis Register geführt. Dieses Register ist seit 2½ Jahren aktiv und steht allen herzchirurgischen Zentren im Bundesgebiet zur Verfügung. Hierbei werden die Patienten, die nach Herzchirurgischem Eingriff eine Poststernotomie-Mediastinitis entwickeln

mit einem 66 Punkte beinhaltenden Fragebogen erfasst. Aktuell sind 350 Patienten in das Register eingeschlossen. Die Ergebnisse des Registers werden jährlich im Rahmen der Jahrestagung der Gesellschaft für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie vorgestellt.

Basierend auf den Ergebnissen des Mediastinitis-Registers und der internationalen Literatur wurde von Herrn PD Dr. med. Christoph Schimmer – nach Kontaktierung von weiteren 7 Fachgesellschaften und der AWMF – eine Leitlinienkommission gebildet. Die konstituierende Sitzung war im Oktober 2013 in Würzburg. Die S3 Leitlinie bearbeitet die Thematik “Diagnostik und Therapie der primären Poststernotomie-Mediastinitis/Osteomyelitis nach herzchirurgischem Eingriff“. Aktuell wurden 6 Anträge für Drittmittelfinanzierung des Projekts verschickt und befinden sich in Bearbeitung.

Thoraxchirurgie:

Seit dem 01. Januar 2012 ist die neu geschaffene W2-Professur für Thoraxchirurgie mit Herrn Prof. Dr. T. Walles besetzt. Dieser etabliert neue Forschungsschwerpunkte im Bereich des Tissue engineering zum Trachealersatz.

Lehre

Die Lehrinhalte der Herz- und Thoraxchirurgie werden in einer Hauptvorlesung und in einem intensiven „Bed-side“-Teaching vermittelt. Seit 2007 nehmen 2-3 Studenten im Rahmen des chirurgischen Blockpraktikums jeweils eine Woche an der Arbeit in der Klinik teil. Ebenfalls seit 2007 ist die PJ-Rotation in unserer Klinik nicht mehr Wahlfach, sondern Teil des chirurgischen Pflicht-Tertials. Die neu ins Leben gerufenen wöchentliche Indikationskonferenz mit den Kollegen der Kardiologie ist eine weitere zentrale Ausbildungsveranstaltung für ärztliche Mitarbeiter und Studenten.

Die Klinik ist die einzige in Bayern, die eine komplette Weiterbildung in der Herzchirurgie, der herzchirurgischen Intensivmedizin und der Thoraxchirurgie unter einem Dach anbieten kann.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schimmer C, Hamouda K, Özkur M, Sommer SP, Hain J, Aleksic I, Leyh R. (2013) Influence of storage time and amount of red blood cell transfusion on postoperative renal function: an observational cohort study. *HSR Proceedings in Intensive Care and Cardiovascular Anesthesia* 5:148-157.

Sommer SP, Wagner C, Sommer S, Kranich JH, Aleksic I, Schuster C, Leyh RG. (2012) Cardiac Surgery in Presence of Myeloproliferative Neoplasms: An Independent Risk Factor for Stroke. *Asian Cardiovasc Thor Ann* 20:398-403.

Schreiber JU, Lance MD, de Korte M, Artmann T, Aleksic I, Kranke P. (2012) The effect of different lung protective strategies in patients during cardiopulmonary bypass. A meta-analysis and semi-quantitative review of randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 26:448-454.

Schimmer C, Gorski A, Özkur M, Sommer SP, Hamouda K, Hain J, Aleksic I, Leyh RG. (2012) Policies of withholding and withdrawal of life-sustaining treatment in critically ill patients on cardiac intensive care units in Germany: a national survey. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 14:294-299.

Sommer SP, Sommer S, Sinha B, Walter D, Aleksic I, Gohrbrandt B, Otto C, Leyh RG. (2012) Glutathione preconditioning ameliorates mitochondria dysfunction during warm pulmonary ischemia-reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 41:140-148.



Prof. Dr. med. Hubertus Riedmiller
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-32001
Fax: 0931/201-32013
E-mail: urologie@mail-wuerzburg.de
www.urologie.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie verfügt als tertiäres Zuweisungszentrum über zwei Stationen (54 Betten), eine Intensive Care Unit (8 Betten) mit Dialyse-Einheit, eine Poliklinik mit Röntgenabteilung (4 Arbeitsplätze) und ein Labor für Molekulare Uro-Onkologie. Für die operative Versorgung von ca. 2.500 Erwachsenen und ca. 350 pädiatrischen Patienten mit etwa 2.000 Schnitt-, laparoskopischen und endoskopischen Operationen und über 2.800 endourologischen Eingriffen pro Jahr stehen 3 modernste Operationssäle zur Verfügung. Die Ausstattung umfasst neben der eigenen Röntgenabteilung eine Multifunktionseinheit zur extrakorporalen Stosswellenlithotripsie, einen (video-)urodynamischen Meßplatz, Laser der jüngsten Generation (Holmium), einen Da Vinci Operationsroboter und eine Ultraschallausstattung mit neuesten Geräten und Farbdoppler.

Das Leistungsspektrum umfasst das gesamte Gebiet der Urologie (Maximalversorgung) mit den Schwerpunkten Uro-Onkologie (insbesondere Cystoprostatektomie/vordere Exenteration mit orthotopem Hamblasenersatz und kontinenter kutaner Harnableitung; radikale perineale, retropubische sowie roboterassistierte Prostatektomie, auch in potenterhaltender Technik; organerhaltende Nierentumorchirurgie; operative und medikamentöse Therapie des Hodentumors; medikamentöse Tumorthherapie aller urologischen Malignome; Kinderurologie (Korrektur komplexer Fehlbildungen), plastisch-rekonstruktive

Urologie (alle Formen der Harnab- und -umleitung, kompletter Ersatz des Harntraktes, Harnleiterersatz, offene Hamnröhrenchirurgie, komplexe Fistelchirurgie) inkl. Uro-Prothetik, gynäkologische Urologie und Nierentransplantationen (inkl. Lebendnierentransplantation).

Forschungsschwerpunkte

Translationale Prostatakarzinom-Forschung

Behandlung von Patienten mit Hoch-Risiko-Prostata-Karzinom (PCa)

(B. Kneitz, C. Kalogirou, M. Krebs)

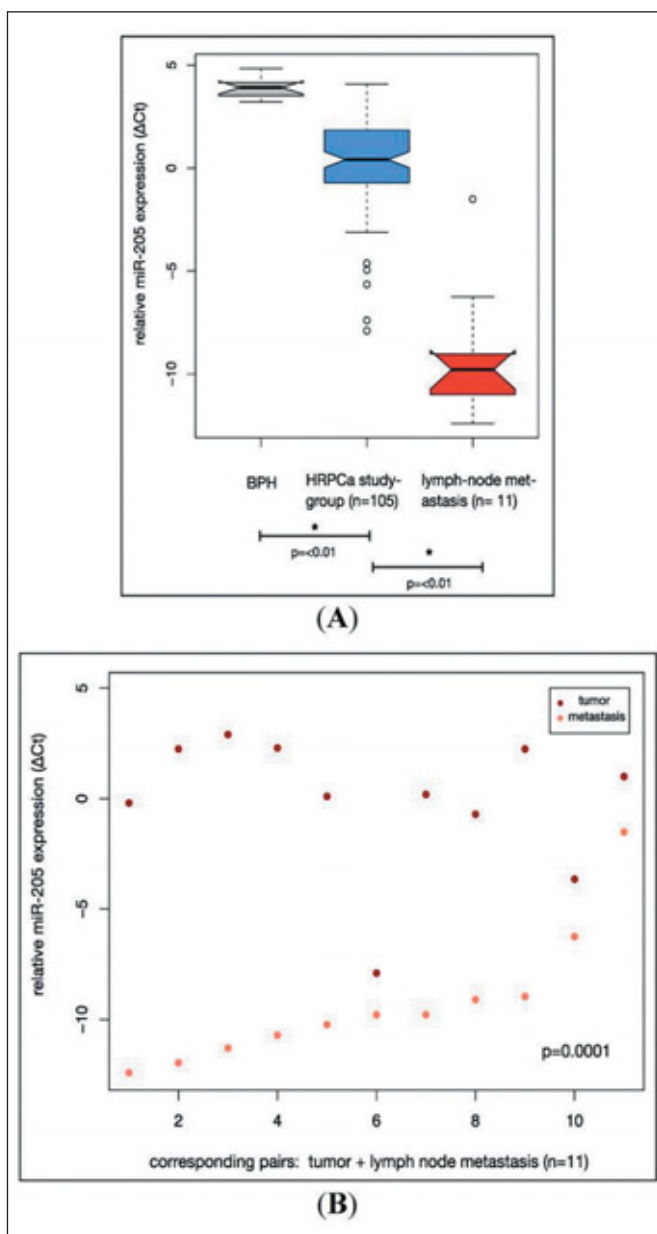


Abb. 1: Progressive Herabregulation von miR-205 in Lymphknotenmetastasen des Hoch-Risiko-Prostata-Karzinoms.

Der Anteil an Patienten mit „High risk-Prostatakarzinomen“ ($\geq T2$ o. $PSA \geq 20 \text{ ng/ml}$ o. Gleason Score ≥ 8) ist zwar rückläufig, jedoch weiterhin signifikant (2003: 22%). Das Risiko einer PSA-Progression liegt für diese Patienten nach radikaler Prostatektomie bei etwa 40% innerhalb der ersten 5 Jahre.

Die Behandlung von Patienten mit Hoch-Risiko-Prostata-Karzinom wird kontrovers diskutiert. Das Prostatakarzinom stellt eine heterogene maligne Entität bzgl. des Progressionsrisikos dar. Diesbezüglich evaluiert unsere Arbeitsgruppe Biomarker, die die weiterführende Diagnostik und Prognoseabschätzung des Hoch-Risiko-Prostata-Karzinoms zukünftig verbessern sollen.

Analyse molekularer Mechanismen von Onko-mikroRNAs in Bezug auf die Entstehung und Progression des Hoch-Risiko-Prostata-Karzinoms

(B. Kneitz, C. Kalogirou, M. Krebs)

Wir untersuchen die Bedeutung von mikro-RNAs für die Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms. Für die Untersuchungen findet Tumormaterial aus einer Multicenterstudie zur Behandlung des Hoch-Risiko-Prostatakarzinoms Verwendung. Es werden PCA-spezifische miRNA Expressionsprofile unter Verwendung von miRNA-Microarrays (Zusammenarbeit mit dem Mikroarray Labor des IZKF Universität Würzburg, Leiterin: Fr. Dr. S. Kneitz) und qRT-PCR-Analysen erstellt und bioinformatisch analysiert, um miRNAs zu identifizieren, die für die Tumor-Entwicklung und Progression verantwortlich sind (siehe Abb. 1). Einzelne miRNAs werden funktionell analysiert, um ihre biologische Funktion zu klären. Die erzielten Ergebnisse stellen konkrete Ansatzpunkte für die zukünftige Diagnostik und Therapie in Aussicht.

Die Bedeutung von Defekten des ‚Mismatch‘-Reparatur Systems für die Entstehung und den Verlauf des Prostatakarzinoms

(B. Kneitz)

Defekte im ‚Mismatch‘-Reparatur (MMR) System spielen für die Entstehung von Tumoren verschiedener Organsysteme eine wichtige Rolle. Welche Bedeutung MMR-Defekte für die Pathogenese oder Prognose des Prostatakarzinoms (PCa) haben ist ungeklärt. Es wurden verschiedene MMR-defekte Mausmodelle etabliert, die unter anderem eine Prostata-spezifische Tumorge-

nese ermöglichen. Mit Hilfe dieser transgenen Mausmodelle werden molekulare und genetische Mechanismen der Entstehung, Progression und Metastasierung des PCa's, aber auch unterschiedliche Therapieformen in vivo funktionell untersucht. Durch die Integration von funktionellen Analysen im Mausmodell und Untersuchungen an humanen MMR-defekten-PCa Fällen, werden klinisch relevante Mechanismen der Tumorgenese analysiert.

Identifikation und Charakterisierung von Tumorsuppressor- und Onko-mikroRNAs in Nierenzellkarzinomen

(B. Kneitz, D. Verghe, C. Kalogirou)

Wir untersuchen die Bedeutung von miRNAs für die Entstehung und Progression des Nierenzellkarzinoms. Unter Verwendung von Material aus Gewebebanken werden unter Verwendung von miRNA-Microarrays und qRT-PCR-Analysen miRNA Expressionsprofile erstellt und bioinformatisch analysiert, um miRNAs zu identifizieren, die für die Tumor-Entwicklung und Progression verantwortlich sind. Die Bedeutung einzelner miRNAs in ihrer Funktion als Onko-miRs oder Tumor Suppressor miRs wird funktionell untersucht.

Die Ergebnisse sollen als Ansatzpunkte für eine verbesserte Diagnostik und Therapie Verwendung finden.

Evaluation einer spezifischen T-Zell-Therapie für das invasive Harnblasenkarzinom

(M. Wölfl, A. Kocot, C. Kalogirou)

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrie mit der Charakterisierung von spezifischen Oberflächenantigenen („cancer-testis-antigene“) auf den eigentlichen Tumorzellen und Tumorstammzellen *in vitro* und am primären Tumormaterial von Urothelkarzinomen. Spezifische T-Zellen, die gegen diese Oberflächenantigene gerichtet sind, werden aus Vollblut von gesunden Spendern isoliert und mit Tumorzellen bzw. Tumorstammzellen zusammengebracht („Killing-Assay“). Das Projekt soll einen möglichen Ansatz personalisierter Tumorthherapie evaluieren, um so den Weg für eine klinische Anwendung zunächst am Tiernode und in Zukunft im Rahmen von Phase-I-Studien frei zu machen.

Lehre

Traditionelle Unterrichtsformen (Hauptvorlesung mit Falldemonstrationen und Live-Übertragungen von Operationen; Blockpraktikum) werden durch integrierte und interdisziplinäre Veranstaltungen ergänzt. Beteiligung am Skills-Lab, am E-learning-Programm, an der Seminar- und Vorlesungsreihe Interdisziplinäre Onkologie, an der Ringvorlesung Notfallmedizin, dem integrierten Seminar Tumorbilogie, der interdisziplinären Vorlesungsreihe Pädiatrische Pathophysiologie und den Querschnittsbereichen Prävention, Epidemiologie und Biomathematik. Darüber hinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation in der Ambulanz und im Operationssaal.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schubert M, Spahn M, Kneitz S, Scholz CJ, Joniau S, Stroebel P, Riedmiller H, Kneitz B. (2013) Distinct microRNA expression profile in prostate cancer patients with early clinical failure and the impact of let-7 as prognostic marker in high-risk prostate cancer. *PLoS One*. 8:e65064.

Kalogirou C, Spahn M, Krebs M, Joniau S, Lerut E, Burger M, Scholz C, Kneitz S, Riedmiller H, Kneitz B. (2013) MiR-205 Is Progressively Down-Regulated in Lymph Node Metastasis but Fails as a Prognostic Biomarker in High-Risk Prostate Cancer. *International journal of molecular sciences* 14: 21414-21434.

Verghe DC, Loeser A, Kocot A, Spahn M, Riedmiller H. (2012) Tumor thrombus of inferior vena cava in patients with renal cell carcinoma - clinical and oncological outcome of 50 patients after surgery. *BMC Res Notes* 5:5.

Kocot A, Verghe DC, Riedmiller H. (2014) Use of bowel segments for ureter reconstruction. *Urologe A*. 51:928-36.

Loeser A, Katzenberger T, Verghe DC, Kocot A, Burger M, Riedmiller H. (2014) Frozen Section Analysis of Ureteral Margins in Patients Undergoing Radical Cystectomy for Bladder Cancer: Differential Impact of Carcinoma in situ in the Bladder on Reliability and Impact on Tumour Recurrence in the Upper Urinary Tract. *Urol Int*. 92:50-54.



Prof. Dr. med. Maximilian Rudert
(Direktor)

König-Ludwig-Haus
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg
Tel.: 0931/803-1101
Fax: 0931/803-1109
E-mail: office.klh@mail.uni-wuerzburg.de
www.orthopaedie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Franz Jakob
Tel.: 0931/803-1580

Aufgaben und Struktur

Die Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung für Erkrankungen der Bewegungsorgane, ihrer Verletzungen und deren Folgen. Die Klinik steht in der Trägerschaft des Bezirks Unterfranken. Integriert sind der Lehrstuhl für Orthopädie, die Universitätspoliklinik für Orthopädie und Osteologie und das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung. Neben dem Lehrstuhlinhaber, Prof. Dr. Maximilian Rudert, sind an der Patientenversorgung und den Aufgaben in Lehre und Forschung ein C3-Professor, 6 Oberärzte und 20 Assistenzärzte beteiligt. Das Haus verfügt über 130 Betten, in 5 Operationssälen werden im Jahr über 4100 Eingriffe durchgeführt. In der Poliklinik werden pro Jahr ca. 13.500 Patienten ambulant behandelt. Das König-Ludwig-Haus verfügt zusätzlich über eigene Abteilungen für Röntgendiagnostik und Physikalische Therapie mit Krankengymnastik.

Das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung ist eine interaktive Plattform zwischen Grundlagenwissenschaft, translationaler Forschung und klinischer Umsetzung innovativer Therapiestrategien. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Biologie Mesenchymaler Stammzellen und die Entwicklung zellbasierter therapeutischer Verfahren inklusive Tissue Engineering für die Regeneration mesenchymaler Gewebe wie Knochen, Knorpel, Sehnen und Bänder. Das Zentrum unterstützt den Lehrstuhl vor allem in der Repräsentation von Forschung und Lehre in der Orthopädie. Der Leiter des Zentrums, Prof. Dr. Franz Jakob, ist gleichzeitig Sprecher des interdisziplinären Muskuloskelettalen Zentrums Würzburg MCW, das Ausgangspunkt der Entwicklung eines neuen Forschungsschwerpunkts an der Universität Würzburg ist (www.mcw.medizin.uni-wuerzburg.de).

Die ambulante und stationäre Versorgung orthopädischer Patienten erfolgt mit den Schwerpunkten:

- Endoprothetik von Hüft-, Knie-, Schulter- und Ellenbogengelenk sowie Tumorendoprothetik
- Schulter- und Ellenbogenchirurgie
- Sportorthopädie
- Kinderorthopädie
- Sprunggelenks- und Fußchirurgie
- Wirbelsäulenchirurgie
- Tumorchirurgie
- Rheumaorthopädie
- Arthroskopien von Knie-, Schulter-, Ellenbogen-, und Sprunggelenk
- Osteologie (metabolische und degenerative Erkrankungen, besondere Berücksichtigung von Osteoporose und Tumorerkrankungen)
- Seltene Knochenkrankheiten mit spezieller Expertise für die Hypophosphatase, Phosphat-Verlust-Syndrom bei onkologischer Osteomalazie und M. Paget

Konsiliarische Betreuung zahlreicher anderer Kliniken und Behindertenzentren.

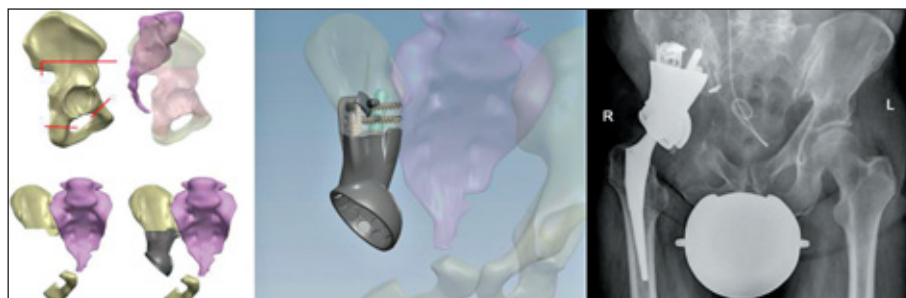


Abb. 1: Beckenteilersatz nach Resektion eines Chondrosarkoms. Dreidimensionale präoperative Planung und klinisches Ergebnis 1 Jahr nach Resektion.

Forschungsschwerpunkte

Das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung verfügt über einen wissenschaftlichen Labortrakt mit insgesamt 600 qm Arbeitsfläche (S1, S2 und Radioaktivität) mit einem Standort Brettreichstrasse 11 und einem zweiten Standort Röntgenring 11. Das Zentrum wird durch den Bezirk Unterfranken unterstützt. Es besteht eine umfangreiche Drittmittelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG-Forschergruppen FOR 793 und 1586, mehrere Einzelanträge), das BMBF (BMBF-Konsortium Osteopath, DIMEOs, Deutsch-Französisches Konsortium OBELICS), das Bundesministerium für Wirtschaft, die Europäische Union (EU-Konsortien ADIPOA, VASCUBONE, HydroZONES), das IZKF der Universität Würzburg, die Arthrose Hilfe e. V., die Bayerische Forschungsförderung (Forschungsverbund Muskelschwund (Sarkopenie) und Osteoporose – Folgen eingeschränkter Regeneration im Alter FORMOSA), das Netzwerk Muskuloskelettale Regeneration der Sektion Grundlagenforschung der DGOU und zahlreiche Industriekooperationen. Die Anzahl der Drittmittelstellen beträgt 25 (Stand 12/2013). Das König-Ludwig-Haus verfügt über eine Klinische Studieneinheit (Leitung L. Seefried), die Klinische Phase II/III und Phase IV Studien durchführt und in enger Kooperation mit den grundlagenwissenschaftlichen Projekten betrieben wird.

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit

- Biologie mesenchymaler Stammzellen (F. Jakob, R. Ebert, B. Mentrup, P. Benisch, B. Klotz, S. Müller-Deubert, L. Seefried, C. Hofmann (Gastwissenschaftlerin Kinderklinik))
- Epigenetik und Chromatinmodifikation in Mesenchymalen Stammzellen (F. Jakob, R. Ebert, B. Mentrup)

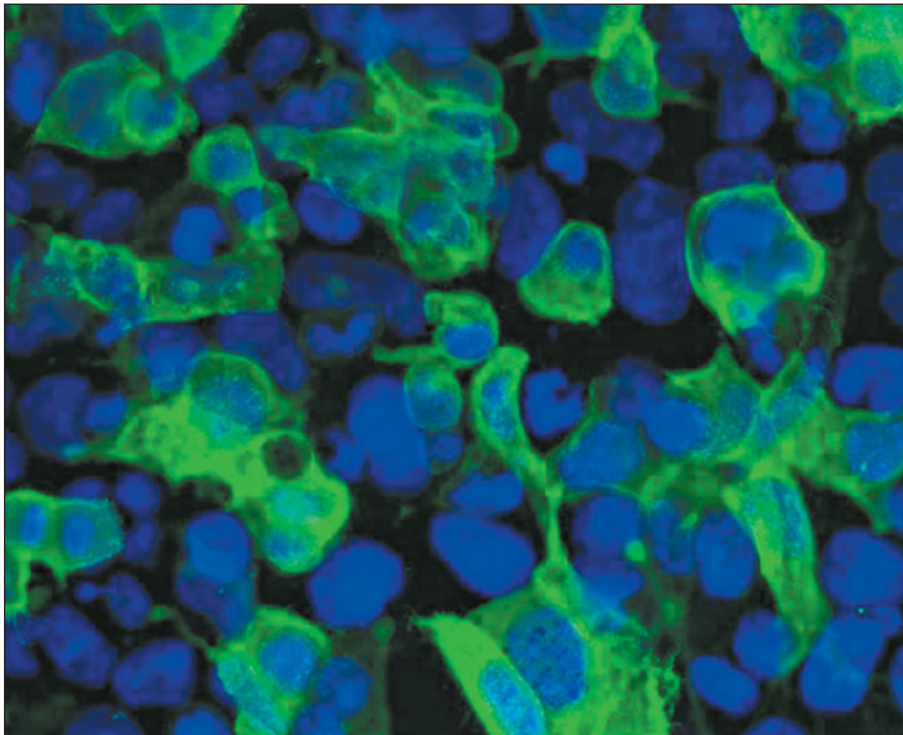


Abb. 2: Subzelluläre Lokalisation der Alkalischen Phosphatase nach Transfektion in Gastzellen (HEK293T) im Rahmen der molekularen Diagnostik und Mutationsanalyse bei Hypophosphatasie.

- Molekulare Aspekte von Knochenerkrankungen – Gene und Zellbiologie
- Molekulare Methoden in der osteologischen Grundlagenforschung
- Integriertes Seminar Blut und Knochen
- TecFun Technologie der Funktionswerkstoffe

- Tumororthopädie und Knochenmetastasen (DFG FOR 1586, Therapie-Einheit Multiples Myelom, Sanderstiftung) (M. Rudert, F. Jakob, N. Schütze, M. Lüdemann, J. Dotterweich, R. Ebert)
- Molekulare Orthopädie und Zellbiologie (N. Schütze, T. Schilling, K. Schlegelmilch, R. Laug, S. Hondke, M. Simann, B. Hafen, S. LeBlanc)
- Tissue Engineering, Regenerative Medizin, Translationale Zelltherapie (U. Nöth, L. Rackwitz, A. Steinert, M. Rudert)
- Gentherapie und Regenerative Medizin bei Muskuloskelettalen Erkrankungen (A. Steinert, P. Prager, N. Armbruster, C. Weber, F. Gilbert)
- Biomechanik und Mechanobiologie (F. Jakob, L. Seefried, S. Müller-Deubert, A. Steinert, M. Hoberg, R. Ebert)
- Frakturheilung nach Trauma und bei Osteoporose (DFG FOR 793)
- Tumorchirurgie und dreidimensionale Defektrekonstruktion (M. Rudert, B. Holzapfel)
- Spezielle Verfahren der operativen Rekonstruktion des Schultergelenks (P. Plumhoff, L. Seefried)
- Tissue Engineering von Meniskugewebe (M. Rudert, M. Hoberg, A. Steinert)
- Nanofasertechnologie und Elektrospinning (L. Rackwitz, U. Nöth)
- Autologe Chondrozytentransplantation (U. Nöth, L. Rackwitz, A. Steinert, T. Barthel)
- Applikation mesenchymaler Stammzellen zur Therapie der Osteonekrose und der Arthrose (M. Rudert, L. Rackwitz, U. Nöth)
- Endoprothetik des Hüft- und des Kniegelenkes (M. Rudert, U. Nöth)
- Spezielle Kinderorthopädie, Wirbelsäulen- und Fußchirurgie (P. Raab, M. Walcher)
- Klinische Studien zur Osteoporose und zu Metabolischen Osteopathien (F. Jakob, L. Seefried, G. Baron, S. Bau (Gastärztin))
- Rachitis in Nigeria (P. Raab, R. Ebert, F. Jakob)

Lehre

- Vorlesung Grundlagen der Orthopädie
- Kursus der allgemeinen klinischen Untersuchungen in dem nichtoperativen und dem operativen Stoffgebiet
- Praktikum der Orthopädie (Orthopädie am Krankenbett in kleinen Gruppen, ergänzt durch Demonstrationen der Physiotherapie, Gipstechnik und Orthopädietechnik)
- Vorlesung Grundlagen der Orthopädie (zum Praktikum)
- Klinische Visite, Klinische Röntgenbesprechung, Orthopädisches Kolloquium

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Holzapfel BM, Greimel F, Proding PM, Pilge H, Nöth U, Gollwitzer H, Rudert M. (2012) Total hip replacement in developmental dysplasia using an oval-shaped cementless press-fit cup. *Int Orthop*. 36:1355-61.

Weber C, Armbruster N, Scheller C, Kreppe F, Kochanek S, Rethwilm A, Steinert AF. (2013) Foamy virus-adenovirus hybrid vectors for gene therapy of the arthritides. *J Gene Med*. 15:155-67.

Hofmann C, Liese J, Schwarz T, Kunzmann S, Wirbelauer J, Nowak J, Hamann J, Girschick H, Graser S, Dietz K, Zeck S, Jakob F, Mentrup B. (2013) Compound heterozygosity of two functional null mutations in the ALPL gene associated with deleterious neurological outcome in an infant with hypophosphatasia. *Bone* 55:150-7.

Benisch P, Schilling T, Klein-Hitpass L, Frey SP, Seefried L, Raaijmakers N, Krug M, Regensburger M, Zeck S, Schinke T, Ameling M, Ebert R, Jakob F. (2012) The transcriptional profile of mesenchymal stem cell populations in primary osteoporosis is distinct and shows overexpression of osteogenic inhibitors. *PLoS One* 7:e45142.



Prof. Dr. med. Johannes Dietl
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 4
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-25251
Fax: 0931/201-25406
E-mail: frauenklinik@mail.uni-wuerzburg.de
www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Arnd Hönig
Tel.: 0931/201 25253

Prof. Dr. rer. nat. Jörg Wischhusen
Tel.: 0931/201 25291

Aufgaben und Struktur

Die Frauenklinik (78 Planbetten, 31 Ärzte, 102 Schwestern, 15,5 Hebammen, 6 MTAs) verfügt über zwei geburtshilfliche und drei gynäkologische Stationen, einen Kreißsaal mit 5 Entbindungszimmern und ein Perinatalzentrum Level I mit sechs neonatologischen Beatmungsplätzen, drei Operationssäle nach modernstem Standard, einen Sectio-OP, eine Einheit für „Intermediate Care“, gynäkologische Poliklinik und Schwangerenambulanz, Spezialsprechstunden für onkologische Nachsorge, Brusterkrankungen, Dysplasien der Zervix, Kinder- und Jugendgynäkologie, Urogynäkologie, Hormon- und Kinderwunschbehandlung und pränatale Diagnostik. Sie verfügt über Laboratorien für Zytologie, Reproduktionsmedizin mit Andrologie und Forschung. Angeschlossen ist die Staatliche Berufsfachschule für Hebammen. In der Frauenklinik befinden sich außerdem Dependancen der Klinik für Strahlentherapie (externe Radiotherapie; Brachytherapie) und des Instituts für Röntgendiagnostik (Mammographie, Vaku-

umbiopsie), sowie der Klinik für Anästhesiologie (Schmerzambulanz).

Pro Jahr erfolgen ca. 2.500 operative Eingriffe, ca. 1.800 Entbindungen, ca. 5.900 DRG-Aufnahmen, ca. 25.000 ambulante Behandlungen (davon ca. 1.800 Chemotherapien). Schwerpunkte der Klinik sind: Die interdisziplinäre Therapie gynäkologischer Tumoren einschließlich der Mamma (Zertifiziertes Brustzentrum/Zertifiziertes gynäkologisches Krebszentrum), das Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, die Behandlung von Deszensus und Harninkontinenz, Betreuung von Risikoschwangerschaften, Behandlung der Kinderlosigkeit.

Forschungsschwerpunkte

Sektion für Experimentelle Tumorummunologie

(J. Wischhusen, S. Häusler, J. Diessner, R.G. Stein, M. Junker, D. Pühringer, T. Schäfer, A. Chandran, V. Bruttel, I. Montalbán del Barrio, L. Gerloff, A. Schmidt, B. Fischer, E. Horn)

Die Schwerpunkte des Forschungsinteresses liegen auf der immunologischen Charakterisierung Tumor-initiiierender Zellen. Zu Beginn der Tumor- oder Metastasenbildung ist das Tumormikromilieu noch nicht etabliert. Somit sind genetisch veränderte Tumorzellen initial besonders exponiert gegenüber der extrinsischen Tumorsuppressorfunktion des Immunsystems. Daher postulieren wir, dass sich eine Tumor-initiiierende Zelle nur dann der Zerstörung durch das Immunsystem entziehen kann, wenn sie eine besonders geringe Expression immunogener Strukturen aufweist. In diesem Zusammenhang konnten wir zeigen, dass

- Tumor-initiiierende Zellen selektiv den zytotoxischen Effekten einer HER2-spezifischen Tumor-/Immuntherapie entkommen,
- partiell differenzierte Tumorzellen unter immunologischem Selektionsdruck in „Tumorstammzellen“ de-differenzieren und sich so der Immunantwort entziehen.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Untersuchung von Immunevasionsmechanismen fortgeschrittener Tumoren, in denen lösliche Faktoren des Tumormikromilieus

- Effektorfunktionen der angeborenen und erworbenen Immunität unterdrücken und

- stammzellähnliche Eigenschaften Tumor-initiiierender Zellen erhalten bzw. induzieren.

Beide Effekte werden sowohl von Mitgliedern der TGF- β -Superfamilie als auch von MIF bewirkt, sodass sich diese Zytokine als Zielstrukturen für neue therapeutische Ansätze anbieten. Entsprechende Inhibitoren werden derzeit *in vivo* getestet. Ein weiterer pharmakologischer Angriffspunkt liegt in der Hemmung von Ectonucleotidasen, die immunstimulatorisches ATP (das von nekrotischen Tumorzellen freigesetzt wird) zu immunosuppressivem Adenosin abbauen.

Schließlich wird auch die diagnostische Nutzbarkeit tumorabhängig induzierter miRNA-Muster in Blutlymphozyten untersucht. Wir konnten bereits zeigen, dass Ovarialkarzinome spezifische Spuren im peripheren Blut von betroffenen Patientinnen hinterlassen. Ein erheblicher Teil der Information ist in der zellulären Fraktion des Blutes codiert. Daher spricht vieles dafür, dass die spezifischen miRNA-Muster auf Tumor-Wirt-Interaktionen zurückgehen – und diese erfolgen schon lange, bevor sich eine Krebserkrankung klinisch manifestiert. Da zudem 14 unterschiedliche Erkrankungen mit jeweils eigenen krankheitsspezifischen Mustern assoziiert sind, sollen die initialen grundlagenwissenschaftlichen Untersuchungen genutzt werden, um darauf aufbauend einen diagnostischen Test zur Früherkennung des Ovarialkarzinoms zu entwickeln.

Die Abteilung wird vom BMBF (GO-Bio Programm), vom IZKF, der DFG (über die Graduiertenschule für Lebenswissenschaften), der Else-Kröner-Fresenius-Stiftung und anderen gefördert.

GnRH-Antagonisten in der Therapie gynäkologischer Malignome und dem tripelnegativen Mammakarzinom

(A. Hönig, J. Engel; in Kooperation mit der Universität Regensburg)

GnRH scheint für eine Reihe von Tumoren als lokaler Wachstumsfaktor zu fungieren. GnRH-Antagonisten zeigen *in vitro* und *in vivo* Wirksamkeit, wobei es zurzeit noch unklar ist, ob diese Wirkungen über atypische GnRH I – oder GnRH II-Rezeptoren vermittelt werden. „Peptidomimetics“-GnRH Antagonisten, deren Vorteil in der oralen Wirksamkeit liegt, stellen eine neue Substanzklasse dar. Mit Hilfe von *in vitro* Tumormodellen des Endometrium-, Ovarial- und des tripelnegativen Mammakarzinoms wird die Wirkung dieser neuen nicht-peptidischen



Abb. 1: Die mikroskopische Aufnahme zeigt die Bindung von humanen Spermienzellen (rot) an *Candida albicans* Hyphen.

GnRH-Antagonisten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirkmechanismen untersucht. Das Projekt wird von der DFG gefördert (GZ HO 4552/2-1).

Der AKT-Signaltransduktionsweg als therapeutisches Target in gynäkologischen Malignomen und dem Mammakarzinom (A. Hönig)

Der AKT-Signaltransduktionsweg ist in einer Vielzahl von Tumoren überaktiviert und nimmt durch Steuerung so verschiedener Prozesse wie der Zellproliferation, der Apoptose- und Chemotherapieresistenz sowie des Zellmetabolismus eine Schlüsselrolle bei der malignen Transformation ein. Somit sind Relaisstationen dieses Stoffwechselweges wie AKT und PI3K hochinteressante therapeutische Targets in der molekularen Onkologie. In Endometriumkarzinomen ist AKT beispielsweise durch Deletion des funktionellen Gegenspielers PTEN überaktiviert und auch im Ovarialkarzinom ist die AKT-Überexpression mit einer Platinresistenz assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass AKT- und PI3K-Inhibitoren in in vitro Modellen von Endometrium- und Ovarialkarzinomen Antitumoraktivität und relevante immunmodulatorische Wirkungen entwickeln.

Molekulare Untersuchungen zum Einfluss von uropathogenen Infektionserregern auf die Fertilität (C. Staib, C. Albert)

Mikrobielle Kontaminationen des weiblichen Urogenitalsystems führen häufig zu Infektionen und können auch in bestimmten Fällen mit Unfruchtbarkeit assoziiert

sein. Die Schleimhäute des unteren weiblichen Reproduktionstraktes sind von einer Vielzahl verschiedenster Mikroorganismen besiedelt, darüber hinaus werden Keime auch durch das männliche Ejakulat übertragen. Jedoch ist auf molekularer Ebene nur wenig über die komplexen Mechanismen der Interaktion zwischen Wirt, Erregern und Gameten in dieser speziellen Nische bekannt. In unserer Forschung wurden ausgewählte Faktoren der Extrazellulären Matrix (ECM) bezüglich ihres möglichen Einflusses auf Spermien bzw. auf *Candida albicans* getestet. Mittels Fluoreszenzmikroskopie, Durchflusszytometrie, Western-Blot-Analyse und Koinkubationsstudien konnte eine spezifische Interaktion von *C. albicans* mit humanen Spermatozoen und dem ECM-Protein Thrombospondin-1 (TSP1) charakterisiert werden. Des Weiteren wurde überprüft, ob TSP1 die Chemotaxis von Spermien sowie den Calcium-Einstrom in die Spermienzelle beeinflusst, beides Faktoren, die für eine Befruchtung wichtig sind.

AG Reproduktionsimmunologie

(U. Kämmerer, S. Segerer, C. Bartmann, M. Kapp)

Im Arbeitsbereich Reproduktionsimmunologie werden folgende Projekte wissenschaftlich untersucht:

- Die Rolle des Thrombopoietins in der Frühschwangerschaft. Von der Analyse der Bedeutung und Funktion von TPO in humaner Dezidua erwarten wir uns ein besseres Verständnis der Regulation der physiologischen Plazentation. Durch den Nachweis einer möglichen immunmodulatorischen Wirkung von TPO erhoffen wir uns weitere Erkenntnisse darüber, wie die Etablierung eines tolerogenen Milieus gegenüber dem semiallogenen Feten ermöglicht wird und somit mögliche Abstoßungsreaktionen (Aborte) verhindert werden.
- Zusammensetzung und Interaktion von Immunzellpopulationen im Rahmen der Schwangerschaft. Ziel dieses Teilprojektes ist es, die Zusammensetzung der Immunzellpopulationen der Dezidua in Abhängigkeit von möglichen Schwangerschaftskomplikationen aufzuschlüsseln und ausgewählte Zellpopulationen näher funktionell zu charakterisieren. Der Schwerpunkt liegt hierbei auf antigenpräsentierenden Zellen (DC, MDSC) deren Rolle für die lokale Toleranz in der Dezidua umfassend untersucht wird.

Lehre

Die curriculare Lehre in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde gliedert sich in eine Hauptvorlesung (8. Semester), Seminare und klinische Visiten (9. Semester), ein Blockpraktikum (10. Semester) und Unterricht für Studenten im Praktischen Jahr. Um insbesondere die praktischen Aspekte des Fachs besser zu vermitteln, können die Studenten in einem „Skills Labor“ an Modellen (Phantomen) in einer nachgestellten klinischen Situation den korrekten Umgang mit realen Untersuchungsinstrumenten und Diagnosegeräten erlernen. Ergänzt wird die Ausbildung durch zahlreiche Querschnittsfächer wie Vorlesungen in Ethik, Präventionsmedizin, Notfallmedizin, Infektiologie, Tumorbilogie und interdisziplinärer Onkologie. Für die niedergelassenen Kollegen finden neben überregionalen Fortbildungsveranstaltungen regelmäßige interdisziplinäre Konferenzen (Brustzentrum, gynäkologisches Tumorboard, Perinatalogie und Neonatologie, Humangenetik, Gynäkopathologie) statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

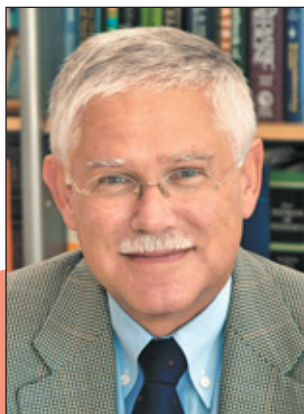
Häusler S, Montalban del Barrio I, Diessner J, Stein RG, Strohschein J, Hönig A, Dietl J, Wischhusen J. (2014) Anti-CD39 and anti-CD73 antibodies A1 and 7G2 improve targeted therapy in ovarian cancer by blocking adenosine-dependent immune evasion. *Am J Transl. Res* 6:129-39.

Diessner J, Bruttel V, Becker K, Pawlik M, Stein R, Häusler S, Dietl J, Wischhusen J, Hönig A. (2013) Targeting breast cancer stem cells with HER2-specific antibodies and natural killer cells. *Am J Cancer Res* 3:211-20.

Segerer SE, Martignoni F, Bogdan A, Müller N, Kapp M, Dietl J, Rieger L, Kämmerer U. (2013) Thrombopoietin modulates the proliferation, migration and cytokine profile of decidual cell subsets during early gestation. *Mol Hum Reprod*. 19:361-8.

Palige K, Linde J, Martin R, Böttcher B, Citiulo F, Sullivan DJ, Weber J, Staib C, Rupp S, Hube B, Morschhäuser J, Staib P. (2013) Global transcriptome sequencing identifies chlamydispore specific markers in *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. *PLoS One* 8:e61940.

Hahne JC, Meyer SR, Kranke P, Dietl J, Guckenberger M, Polat B, Hönig A. (2013) Studies on the role of osteopontin-1 in endometrial cancer cell lines. *Strahlenther Onkol*. 189:1040-8.



Prof. Dr. med. Christian P. Speer, FRCPE
(Direktor)

Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-27830
Fax: 0931/201-27833
E-mail: speer_c@kinderklinik.uni-wuerzburg.de
www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Matthias Eyrich
Tel.: 0931/201-27620

Prof. Dr. med. Helge Hebestreit
Tel.: 0931/201-27889

Prof. Dr. med. Johannes Liese, MSc
Tel.: 0931/201-27731

Prof. Dr. med. Martina Prelog, MSc
Tel.: 0931/201-27708

Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel
Tel.: 0931/201-27888

Aufgaben und Struktur

Die Kinderklinik der Universität Würzburg (Planstellen: 67 ärztliche Mitarbeiter, 152 Pflegekräfte, 47 sonstige Mitarbeiter/ Verwaltungsangestellte) verfügt über insgesamt 115 Planbetten einschl. pädiatrisch-neonatologischer Intensivstation und neonatologischer Intensivstation in der Frauenklinik. Sie ist in folgende Funktionsbereiche gegliedert: Neonatologie, Pädiatrische Intensivmedizin, Onkologie/Hämatologie/Stammzelltherapie, Kardiologie, Pulmonologie/Mukoviszidose/Sportmedizin, Gastroenterologie, Nephrologie, Endokrinologie,

Diabetes, Neuropädiatrie/Sozialpädiatrie, Pädiatrische Infektiologie und Immunologie, Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, u.a.. Im Jahr werden etwa 21.500 Patienten behandelt, davon 6.500 Patienten stationär und teilstationär, sowie 15.000 Patienten im Rahmen der poliklinischen Versorgung. Es bestehen engste Kooperationen zu vielen Einrichtungen des Universitätsklinikums.

Forschungsschwerpunkte

Neonatologie: Airway-remodeling bei Früh- und Neugeborenen

Die Gabe von Surfactant stellt einen Meilenstein in der Behandlung des akuten Atemnotsyndroms (RDS) von Frühgeborenen dar. Neben ihrer biophysikalischen Wirkung auf die Lungenfunktion beeinflussen die einzelnen Surfactant-Komponenten auch pulmonale Entzündungsprozesse. In verschiedenen Studien wird sowohl die klinische als auch die immunmodulatorische Wirkung von neueren, synthetischen Surfactant-Präparaten näher charakterisiert (1). Zusätzlich wird mit Hilfe verschiedener Modelle der Einfluss von Koffein auf das Surfactant-System sowie chronische Lungen-Umbauprozesse untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erforschung der Wirkung von Chorioamnionitis auf die Lungenreife sowie auf das sich entwickelnde Immunsystem.

Pädiatrische Onkologie/Hämatologie/Stammzelltransplantation: Immunität und therapeutische Immunmodulation bei malignen Erkrankungen

Die Immunabwehr ist für die Zerstörung verbleibender Tumorzellen nach Chemotherapie von großer Bedeutung. Wir untersuchen deshalb systematisch die Funktionalität der T-Zellabwehr (Zytokinprofil) bei erkrankten Patienten (Leukämien, Hirntumoren). Die Voraussetzungen für eine suffiziente T-Zell-Antwort werden in einem antigen-spezifischen Modell untersucht und der Einfluss immunmodulierender Substanzen herausgearbeitet. Wie am Beispiel des klinisch weit eingesetzten src-Kinase-Inhibitor Dasatinib dokumentiert, können neue Medikamente mit der zellulären Immunabwehr dabei ausgeprägte, zum Teil gegensätzliche Wirkungen entfalten (Abb. 1, 2). Desweiteren werden neue immuntherapeutische Verfahren (Impfung mit dendritischen Zellen bei Glioblastomen; Therapie mit tumor-spezifischen T-Zellen oder bispezifischen Antikörpern (Blinatumomab)) entwickelt, welche z.T. in enger Zusammenarbeit mit dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCMF) bereits klinisch eingesetzt werden. Im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation werden multizentrische Studien zu neuen T-Zell-Depletionsverfahren zur therapeutischen Wirksamkeit von gamma-delta-T-Zellen durchgeführt. Mit der Teilnahme an solchen klinischen Studien zur allogenen Stammzelltransplantation wird der

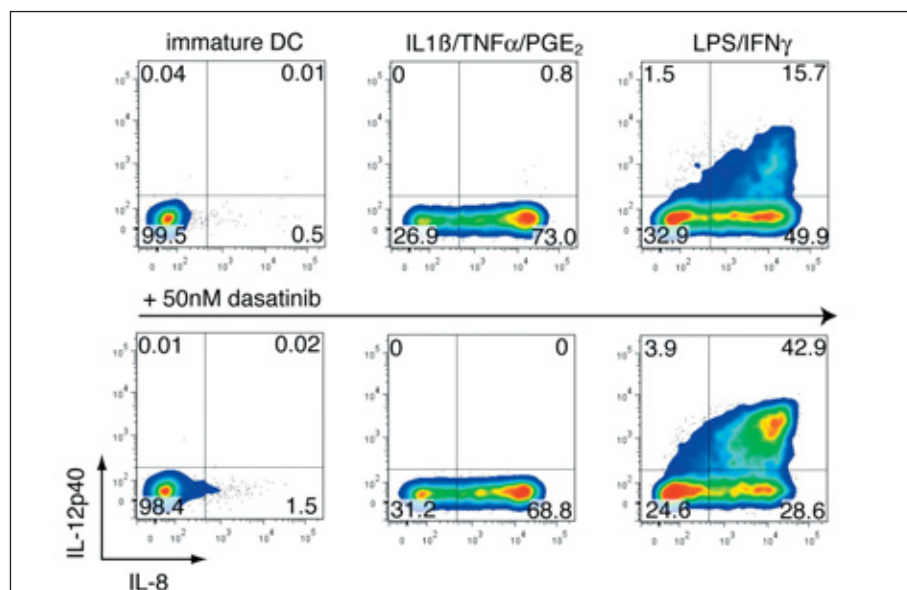


Abb. 1: Intrazellulär nachgewiesene Zytokinproduktion in dendritischen Zellen (DC). Bei Stimulation der Zellen mit LPS und Interferon-γ wirkt der src-Kinase Inhibitor Dasatinib synergistisch auf die IL-12-Produktion (rechts), während unreife DC oder Zytokin-gereifte DC (Mitte) keine IL-12-Produktion aufwiesen (Ref. 2).

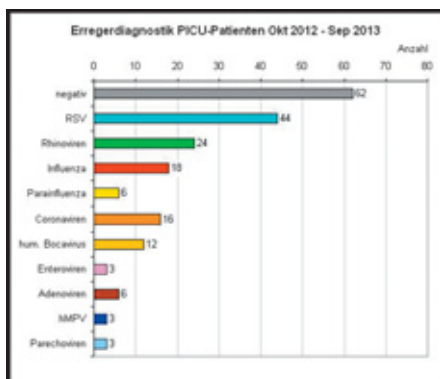


Abb. 2: Häufigkeit viraler Atemwegserreger bei 184 Patienten auf pädiatrischen Intensivstationen (PICU) in Bayern, identifiziert über Multiplex-PCR (PICU-Studie, Oktober 12-September 13).

Übergang von der präklinischen zur translationellen Forschung geschaffen (3).

Pädiatrische Infektiologie: Epidemiologie und Prävention von Infektionskrankheiten

In mehreren infektionsepidemiologischen Studien wird die Krankheitslast von pädiatrischen Infektionskrankheiten und der Einfluss von Impfprogrammen bei Kindern und Jugendlichen untersucht (Schwerpunkte 2012/2013: Varizellen, Pneumokokken, Influenza, RSV und andere virale Atemwegserkrankungen (siehe Abb. 2)) (4). Erreger-Surveillance mittels unterschiedlicher mikrobiologischer und virologischer Verfahren als auch klinische Daten zur Patienten-Charakterisierung werden regional und national über Netzwerke von Kinderärzten in Arztpraxen und Kinderkliniken erhoben. In Kooperation mit den Instituten für Virologie in Würzburg und Jena, dem Institut für Hygiene und Mikrobiologie in Würzburg und nationalen mikrobiologischen Referenzzentren (Würzburg, Aachen) erfolgt die molekularbiologische Identifizierung und -typisierung der erfassten Pathogene. Die Anpassung von Erregern unter Impfprogrammen wird u.a. am Beispiel von Pneumokokken Serotypen-Replacement bei Pleuraempyemen untersucht.

Osteologie: Hypophosphatasie – Pathophysiologie und neue therapeutische Prinzipien

Die Hypophosphatasie ist eine seltene Erkrankung des Knochen- und Mineralstoffwechsels mit verminderter Aktivität der gewebeunspezifischen alkalischen Phosphatase. Betroffen sind die Knochenmineralisation, der Nierenfunktion und auch das zentrale Nervensystem. In Würzburg wird die europaweit größte

Patientenkohorte in einem interdisziplinären Team (Kinderklinik/ Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung) betreut. Die Projekte reichen von den Grundlagen der Erkrankung bis hin zu präklinischen Therapieansätzen. Seit 2011 ist die Universitätskinderklinik Studienzentrum einer europaweit ersten Phase II Studie zur Therapie der schweren Form der Hypophosphatasie mittels Enzymersatztherapie.

Pädiatrische Rheumatologie, Spezielle Immunologie: Pathogenese von Autoimmunerkrankungen

Eine gestörte T-Zell-Homöostase und eine Dysbalance zwischen inflammatorischen und regulatorischen T-Zellen stehen bei zahlreichen Autoimmunerkrankungen im Vordergrund. Es wird mittels in vitro Polarisierungsexperimenten, epigenetischer Modulation und Interaktion mit mesenchymalen Stammzellen versucht, inflammatorische T-Zellen zu inaktivieren und regulatorische T-Zellen zu stimulieren. Dadurch können neue Therapieziele bei der juvenilen idiopathischen Arthritis und anderen Autoimmunerkrankungen identifiziert werden.

In weiteren Studien wird der Einfluss immunsuppressiver Therapie auf Effektor-Mechanismen latenter Virusinfektionen untersucht und die humorale und zelluläre Immunantwort auf Impf-Antigene analysiert, mit dem Ziel Vakzinierungs-Schemata für immunsupprimierte Patienten zu verbessern.

Pädiatrische Pneumologie / Mukoviszidose / Sportmedizin: Körperliche Aktivität und Training bei chronischen Lungenerkrankungen

Zwei Studien adressierten die Freisetzung mesenchymaler Stammzellen durch körperliche Belastung als möglichen Mechanismus für sport-assoziierte pulmonale Reparaturvorgänge bei Patienten mit Mukoviszidose und allergischem Asthma bronchiale im Vergleich zu Gesunden. In einer weiteren Studie wurde die körperliche Aktivität von Patienten mit Mukoviszidose im Vergleich zu Gesunden untersucht. Auch wurden in zwei Versorgungsforschungsprojekten neue Konzepte der Betreuung von Patienten mit Mukoviszidose überprüft. Eines der Projekte evaluierte die Qualität der Antworten von Experten auf Fragen von Betroffenen mit Mukoviszidose in einem europäischen, web-basierten System (ECORN-CF) (5). In einem Projekt werden deutschlandweit die Auswirkungen von Case Managern sowie einer zusätzlichen psychologischen und sportwissenschaftlichen Beratung bei Mukoviszidose untersucht.

Lehre

Die Kinderklinik bietet sowohl curriculare als auch extracurriculare Lehrveranstaltungen für Medizinstudierende an. Die Hauptvorlesung Pädiatrie und der Kurs Pädiatrische Differentialdiagnose wurden dabei immer als eine der besten Vorlesungen bzw. als einer der besten klinischen Kurse der Medizinischen Fakultät durch die Studierenden evaluiert. Prof. Dr. C. P. Speer besitzt die volle Weiterbildungsmächtigung für das Fach Kinderheilkunde und die Teilbereiche Neonatologie und spezielle pädiatrische Intensivmedizin. Die Schwerpunkteleiter sind für die Bereiche Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Neuropädiatrie, Kinderpneumologie sowie Kinderkardiologie weiterbildungsberechtigt. Die Kinderklinik führt regelmäßig klinische Visiten und überregionale Fortbildungsveranstaltungen durch. Außerdem werden jedes Jahr wissenschaftliche Tagungen und Kongresse in Würzburg organisiert, u. a. den jedes dritte Jahr stattfindenden internationalen Kongress „Recent Advances in Neonatal Medicine“ mit Teilnehmern aus mehr als 50 Nationen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Fehrholz M, Bersani I, Kramer BW, Speer CP, Kunzmann S. (2012) Synergistic effect of caffeine and glucocorticoids on expression of surfactant protein B (SP-B) mRNA. *PLoS One* 7:e51575.

Wölfl M, Schwinn S, Yoo YE, Reß ML, Braun M, Chopra M, Schreiber SC, Ayala VI, Ohlen C, Eylich M, Beilhack A, Schlegel PG. (2013) Src-kinase inhibitors sensitize human cells of myeloid origin to Toll-like-receptor-induced interleukin 12 synthesis. *Blood* 122:1203-13.

Güngör T, Teira P, Slatter M, Stussi G, Stephens P, Moshous D, Vermont C, Ahmad I, Shaw PJ, da Cunha JM, Schlegel PG, Hough R, Fasth A, Kentouche K, Gruhn B, Fernandes JF, Lachance S, Bredius R, Resnick IB, Belohradsky BH, et al., (2014) Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet* 383:436-48.

Liese JG, Cohen C, Rack A, Pirzer K, Eber S, Blum M, Greenberg M, Streng A. (2013) The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J.* 32:998-1004.

d'Alquen D, De Boeck K, Bradley J, Vávrová V, Dembski B, Wagner TO, Pfalz A, Hebestreit H. (2012) Quality assessment of expert answers to lay questions about cystic fibrosis from various language zones in Europe: the ECORN-CF project. *BMC Med Res Methodol.* 12:11.



Prof. Dr. med. Georg Ertl
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-39001
Fax: 0931/201-639001
E-mail: M1_Direktion@ukw.de
www.medizin1.ukw.de/

Prof. Dr. med. Bruno Allolio
Tel.: 0931/201-39020

Prof. Dr. med. Christiane Angermann
Tel.: 0931/201-46361

Prof. Dr. med. Stefan Frantz
Tel.: 0931/201-39013

Prof. Dr. med. Stefan Störk
Tel.: 0931/201-46266

Prof. Dr. med. Christoph Wanner
Tel.: 0931/201-39030

Prof. Dr. med. Frank Weidemann
Tel.: 0931/201-39012

Aufgaben und Struktur

Die Medizinische Klinik und Poliklinik I deckt schwerpunktmäßig sechs Bereiche der Inneren Medizin in Forschung, Lehre und Patientenversorgung ab: Endokrinologie, Internistische Notfall- und Intensivmedizin, Kardiologie/Angiologie, Nephrologie und Pneumologie.

Zur **Endokrinologie** gehört eine endokrinologisch-diabetologische Schwerpunktstation sowie die Stoffwechsel-/ Adipositas- und Endokrinologische Ambulanz, die jährlich über 5000 Patientenkontakte haben. Seit 2003 ist die Endokrinologische Abteilung internationales Referenzzentrum für das Nebennierenkarzinom.

Die **Kardiologie** führt über 3300 invasive Eingriffe pro Jahr durch incl. perkutane koronare Interventionen, kathetergestützte Implantationen von Verschlussystemen bei Vorhofseptumdefekt und offenem Foramen ovale, Hochfrequenz- bzw. Kryoablationen für Herzrhythmusstörungen und Bluthochdruck. In Kooperation mit der Klinik für Herzchirurgie werden über 250 minimal invasive stentbasierte Implantationen von Aortenklappen und Mitraclips, sowie ca. 200 Herzschrittmacher- und 200 ICD/ CRT-Implantationen jährlich durchgeführt. Eine Herz-Transplantationsliste wurde aufgebaut. Seit August 2012 steht wieder ein modernes HerzforschungsmRT zur Verfügung.

Im ZIM stehen eine hochmoderne Intensivstation mit 24 Betten und eine Notaufnahmestation mit 12 Betten zur Verfügung sowie die internistische Notfallambulanz. Das 2007 gegründete *Herzinfarktnetz Mainfranken* wird von der Intensivstation koordiniert und betreut jährlich über 600 Patienten.

In der **Nephrologie** werden jährlich mehr als 6000 Hämodialyse- sowie Peritonealdialyse-Behandlungen durchgeführt. Schwerpunkt der Bettenstation sind die Therapie des akuten Nierenversagens und die Vorbereitung auf die Lebendspende von ABO inkompatiblen Nieren-Transplantationen. Die Nierenambulanz versorgt chronisch Nierenerkrankte insbesondere mit Vaskulitis, hereditäre Erkrankungen (Fabry, Zystennieren), vor Transplantation, etc.

Die **Pneumologie** betreut stationär Patienten mit Bronchialkarzinom, schweren Pneumonien, schwerer COPD, pulmonaler Hypertonie und interstitiellen Lungenkrankheiten mit mehr als 4000 Patientenkontakten in Spezialambulanzen für seltene Lungen-

krankheiten wie Lungenfibrose, Sarkoidose, pulmonaler und pulmonal-arterieller Hypertonie sowie Alpha-1-Antitrypsinmangel.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschung ist geprägt durch interdisziplinäre Projekte. Dies wird insbesondere an der zentralen Koordinierung bzw. Teilnahme an Forschungsverbünden wie SFB 688 „Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkung im kardiovaskulären System“ (stellvertretender Sprecher Prof. G. Ertl), dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI, Sprecher Prof. Ertl), Herz-Kreislaufzentrum, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Zentrum für Infektionsforschung und dem Interdisziplinären Trainings- und Simulationszentrum (INTUS) deutlich.

Endokrinologische Forschungsschwerpunkte

(B. Allolio, M. Fassnacht)

Nebennierentumoren stehen im Mittelpunkt klinischer und Labor-experimenteller Arbeiten des Schwerpunkts Endokrinologie. Seit 2003 wird von hier das deutsche Nebennierenkarzinom-Register geleitet, das inzwischen zu einem Europäischen Register ausgebaut wurde. Die von Würzburg aus international koordinierte, BMBF-geförderte erste randomisierte Therapiestudie beim Nebennierenkarzinom (FIRM-ACT-Studie) ist mit über 300 Patienten die größte Studie bei dieser Erkrankung und wurde 2012 im NEJM publiziert. Außerdem koordiniert der Schwerpunkt Endokrinologie seit 2011 eine EU-geförderte Phase III Studie beim Nebennierenkarzinom (ADIUVO-Studie).

In einem zweiten Schwerpunkt etablierten Allolio und Hahner gemeinsam mit der Klinik für Nuklearmedizin neue radioaktive Tracer für die Nebennierenbildung und den therapeutischen Einsatz beim Nebennierenkarzinom. Diese neue Methodik wird in einer von der DFG geförderten multizentrischen Studie (FAMIAN) derzeit evaluiert.

Zudem werden mehrere klinische Phase II und III Studien zum Schilddrüsenkarzinom, zur Adipositas, sowie prospektive, zum Teil multizentrische, deutschlandweite Studien zur Hyponatriämie und Nebenniereninsuffizienz m z.T in Kooperation mit dem DZHI durchgeführt.

Kardiologisch-Angiologische Forschungsschwerpunkte

(Koordination: G. Ertl, S. Frantz)

Die kardiovaskuläre Forschung ist in verschiedenen Forschungsverbünden aktiv. So wurde im Jahr 2010 federführend durch die Medizinische Klinik I das Deutsche Zentrum für Herz-insuffizienz (DZHI) gegründet. Aus dem DZHI heraus hat sich ein fakultätsweites, BMBF gefördertes Biobank-Konzept entwickelt (siehe S. XX). Aktive Mitarbeit besteht außerdem im Kompetenznetz Herzinsuffizienz (Sprecher: G. Ertl) und SFB 688. Insgesamt stehen molekulare Mechanismen, Bildgebung und Behandlung der Herzinsuffizienz im Mittelpunkt der Forschung.

Basiswissenschaftliche Projekte

(W. Bauer, S. Frantz, O. Ritter, T. Pelzer)

Die Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit: der NMR-Bildgebung des Herzens und kardialen Biophysik bei Kleintieren und am Menschen, Modellierungsverfahren für die kardiale Mikrozirkulation, zellulären/molekularen Prozessen im Gefäßsystem (W. Bauer); Herzinsuffizienz: Ischämie-/ Reperfusionsschaden, Heilungsvorgänge nach Infarkt, Rolle des Immunsystems im Remodeling, Zusammenhang zwischen Psyche und Herz (S. Frantz); Rolle von Rezeptor-Antikörpern in der Entwicklung der Herzinsuffizienz (R. Jahns); Rolle von Calcineurin, nNOS und nukleärem Ca^{2+} bei Herzinsuffizienz (O. Ritter); kardialer Stoffwechsel, Gender Aspekte (T. Pelzer).

Translationale Projekte

(R. Jahns, O. Ritter)

Entwickelt werden derzeit therapeutische Zyklopeptide bei autoimmun-bedingter Herzinsuffizienz (BMBF, GoBio, R. Jahns) und eine präklinische Leadsubstanz (Calportin) zur Behandlung der Herzinsuffizienz (BMBF VIP, m4 award, O. Ritter).

Klinische Projekte

(Koordination: C. Angermann, S. Störk, F. Weidemann)

Klinische Kohorten bestehen zu seltenen Erkrankungen wie M. Fabry und M. Friedreich (F. Weidemann). Klinische Studien werden durchgeführt zu MR-fähigen Schrittmachersonden und Ablationskathetern (W. Bauer/ O. Ritter, erstmalig Anwendung im Menschen), innovativen echokardiographi-

schen Methoden (F. Weidemann), Langzeitstudien zur Herzinsuffizienz im Interdisziplinären Netzwerk Herzinsuffizienz (INH; C. Angermann, S. Störk), ETICS (R. Jahns, Bedeutung von Beta1-Autoantikörpern bei Herzinsuffizienz), RECODE (S. Störk, Prognose von beim Hausarzt nachgesorgten Patienten mit Herzinsuffizienz), MOOD-HF (C. Angermann/ S. Störk, prognostischer Effekt des Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmers Escitalopram bei Patienten mit Herzinsuffizienz). Würzburg hat für zwei Mega-Trials die deutschlandweite Leitung übernommen: REVEAL (C. Angermann, G. Ertl, C. Wanner, 30.000 Patienten); COMPASS (G. Ertl, S. Störk, 21.000 Patienten).

Nephrologische Forschungsschwerpunkte

(C. Wanner)

Klinisches Thema ist die Identifizierung von Prädiktoren für Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod bei Typ 2 Diabetikern mit chronischer Nierenerkrankung. Hierfür werden große multizentrische randomisierte Studien und Kohorten koordiniert (4D Studie, genetische Analysen, M. Fabry, etc.). Die Transplantationseinheit konzentriert sich auf Studien der immunsuppressiven Modulation. Die Studienzentrale der KfH-Stiftung Präventivmedizin betreut 5 große nationale Kohortenstudien im Langzeitverlauf über bis zu 10 Jahren. Das Europäische Dialyseregister wird von Würzburg (Chairfunktion) koordiniert. Experimentell werden Pathomechanismen der Schädigung und Erholung des ischämischen akuten Nierenversagens untersucht.

Pneumologische Forschungsschwerpunkte

(M. Schmidt, T. Pelzer)

Auf onkologischem Gebiet werden in Kooperation mit dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken klinische Studien durchgeführt zu neuen molekularbiologischen Medikamenten für die Therapie des Bronchialkarzinoms (z.B. SELECT, ELDER-TAC). Außerdem erfolgt u.a. die Teilnahme an Studien zur idiopathischen Lungenfibrose (PASSPORT, PANORAMA) bzw. der pulmonalen Hypertonie (IMPRES). Die Pathogenese und die Therapie der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie (CTEPH) wird experimentell und klinisch untersucht.

Lehre

Pro Semester werden in der Medizinischen Klinik etwa 650 Studenten des klinischen Studienabschnitts in Innerer Medizin unterrichtet im Praktikum „Klinische Untersuchungsmethoden“, in der Hauptvorlesung, im Klinischen Praktikum (Unterricht am Krankenbett), im 2-wöchigen Blockpraktikum und im Praktischen Jahr. Mit ca. 3000 Unterrichtsstunden pro Semester ist die Innere Medizin das in der klinischen Lehre mit großem Abstand lehrintensivste Fach. Im Jahr 2013 wurden in einer Kooperation mit dem Lehrstuhl Klinische Epidemiologie und Biometrie (Heuschmann) und dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) neue Lehrmodule im Bereich Klinische Forschung eingerichtet (Störk), u.a. auch ein Master- und der PhD Studiengang Clinical Sciences an der Graduate School of Life Sciences.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P, Bakris GL, Chin M, Christ-Schmidt H, Goldsberry A, Houser M, Krauth M, Heerspink HJ, McMurray JJ, Meyer CJ, Parving HH, Remuzzi G, Toto RD, Vaziri ND, Wanner C, et al.; the BEACON Trial Investigators. (2013) Bardoxolone Methyl in Type 2 Diabetes and Stage 4 Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 369:2492-503.

Drechsler C, Ritz E, Tomaschitz A, Pilz S, Schönfeld S, Blouin K, Bidlingmaier M, Hammer F, Krane V, März W, Allolio B, Fassnacht M, Wanner C. (2013) Aldosterone and cortisol affect the risk of sudden cardiac death in haemodialysis patients. *Eur Heart J.* 34:578-87.

Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorbye H, Torpy DJ, Stepan V, Schteingart DE, Arlt W, Kroiss M, Lebouleux S, Sperone P, Sundin A, Hermens I, Hahner S et al.; FIRM-ACT Study Group. (2012) Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med.* 366:2189-97.

Hofmann U, Beyersdorf N, Weirather J, Podolskaya A, Bauersachs J, Ertl G, Kerkau T, Frantz S. (2012) Activation of CD4+ T-Lymphocytes Improves Wound Healing and Survival after Experimental Myocardial Infarction in Mice. *Circulation.* 125:1652-1663.

Weidemann F, Rummey C, Bijlens PhD B, Störk S, Jasaityte R, Dhooze J, Baltabaeva A, Sutherland G, Schulz JB, Meier T. (2012) The Heart in Friedreich Ataxia – Definition of Cardiomyopathy, Disease Severity, and Correlation with Neurological Symptoms. *Circulation.* 125:1626-34.



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-40001
Fax: 0931/201-640001
E-mail: Einsele_H@ukw.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/medizin2

Prof. Dr. med. Ralf Bargou
(Lehrstuhl für Translationale Onkologie)
Tel.: 0931/201-40014

Prof. Dr. med. Herbert Csef
Tel.: 0931/201-40060

Prof. Dr. med. Andreas Geier
Tel.: 0931/201-40021

Prof. Dr. med. Franziska Jundt
Tel. 0931/201-40983

Prof. Dr. med. Volker Kunzmann
Tel.: 0931/201-40003

Prof. Dr. med. Michael Scheurle
Tel.: 0931/201-40201

Prof. Dr. med. Max Topp
Tel.: 0931/201-40915

Prof. Dr. med. Andrew Ullmann
Tel.: 0931/201-40115

Aufgaben und Struktur

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II deckt schwerpunktmäßig 6 Bereiche der Inneren Medizin in Patientenversorgung, Forschung und Lehre ab: Gastroenterologie, Hämatologie und Internistische Onkologie, Hepatologie, Infektiologie, Psychosomatik und Rheumatologie/Klinische Immunologie. Über die Weiterbildung Innere Medizin (H. Einsele) hinaus bestehen Weiterbildungs-

ermächtigungen (je 2 Jahre) für mehrere Teilgebiete: Herr Prof. Dr. H. Einsele (Hämatologie/Onkologie), Prof. Dr. M. Scheurle (Gastroenterologie), Prof. Dr. H.-P. Tony (Rheumatologie) und Prof. Dr. H. Kliniker (Zusatzweiterbildung Infektiologie).

Die **Gastroenterologie (Prof. Dr. M. Scheurle)**: gastroenterologische Schwerpunktstation/Spezialambulanzen. Schwerpunkt: chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltraktes. Überregionale klinisch-wissenschaftliche Programme: Diagnostik hereditärer Tumorerkrankungen, Neuroendokrine Tumore, NET-Zentrum, neue Therapie-strategien beim Magen- und Pankreaskarzinom. Seit 2007 Darmzentrum, seit 2011 zusätzlich Modul Pankreaskarzinom.

Die **Hepatologie (Prof. Dr. A. Geier)** versorgt Patienten mit chronischen Lebererkrankungen aller Stadien bis hin zur Leberzirrhose (hepatologische Schwerpunktstation/Spezial- und Lebertransplantationsambulanz). Weitere Schwerpunkte: Metabolische Lebererkrankungen, Virushepatitiden sowie Tumoren der Leber. Im Bereich metabolische Lebererkrankungen wurde für die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung ein nationales klinisch-wissenschaftliches Netzwerk etabliert, das von Würzburg aus koordiniert wird. Mit der Chirurgischen Klinik I wird das Lebertransplantationsprogramm im Leberzentrum gestaltet.

In einer hochmodernen **Stammzelltransplantationseinheit (Dr. G. Grigoleit/Prof. Dr. S. Mielke)** mit 20 Betten wird gemeinsam mit dem Stammzelltransplantationszentrum der Kinderklinik das zweitgrößte Stammzelltransplantationsprogramm in Deutschland realisiert (280 Stammzelltransplantationen pro Jahr; innovative Stammzelltransplantationsprotokolle, u. a. von haploidenten Spendern, Nabelschnurbluttransplantationen und adoptive Immuntherapiekonzepte zur besseren Infektions- und Tumorkontrolle).

In der **Hämatologie** werden in Hepar-gelerten Räumen verschiedener Spezialstationen autologe Stammzelltransplantationen, Leukämie-, Lymphom- und Myelombehandlungen durchgeführt. Die Medizinische Klinik und Poliklinik II betreibt eine der größten Studienzentralen (5 Ärzte, 32 Study Nurses und Dokumentare) in Deutschland mit einer assoziierten Phase I-Unit, in der klinische Studien, v.a. mit innovativen Antikörpern durchgeführt werden. Die Medizinische Klinik und Poliklinik II bietet in Deutschland das größte Behandlungs- und Forschungsprogramm für Patienten mit

Multiplen Myelom und auch innovative Programme für Patienten mit Lymphomen und akuter Leukämie.

In der **Internistischen Onkologie (Prof. Dr. V. Kunzmann/Prof. Mielke)** besteht neben einer Spezialstation auch eine große interdisziplinäre onkologische Therapieambulanz für ambulante Chemotherapien des gesamten Spektrums an onkologischen Erkrankungen (> 10.000 Patienten/Jahr). Ein Schwerpunkt in der Internistischen Onkologie, gemeinsam mit der Gastroenterologie und Hepatologie, ist die Betreuung von Patienten mit gastrointestinalen Tumoren (v.a. Pankreas- und Magenkarzinom), hepatozellulärem und Cholangiokarzinom, aber auch Sarkomen.

Die **Psychosomatik (Prof. Dr. H. Csef)** in der Inneren Medizin bietet mehrere Sprechstunden, eine psycho-onkologische Betreuung und in der Tagesklinik Behandlungen von Patienten mit psychosomatischen Erkrankungen im engeren Sinne, z.B. Patienten mit funktionellen (somatoformen) Störungen. Besondere Forschungsaktivitäten: Betreuung von Patienten nach Stammzelltransplantation.

In der **Rheumatologie/Klinischen Immunologie (Prof. Dr. H.-P. Tony)** werden insbesondere Patienten mit Vaskulitiden und schweren Verläufen der rheumatoiden Arthritis und Kollagenose, Sklerodermie und systemischem Lupus behandelt (Rheumatologische Schwerpunktstation und den Spezialambulanzen, > 3000 Patienten/Jahr. Schwerpunkte: Entzündlich rheumatische Gelenkerkrankungen einschließlich moderner Therapieinterventionen im Rahmen von Phase II/III Studien, entzündliche Systemerkrankungen (Vaskulitiden) und Immundefekte, z.B. COVID.

Forschungsschwerpunkte: Modulation des B-Zellrepertoires bei Autoimmunerkrankungen (Veränderungen des Gedächtnis B-Zell-Kompartiments nach Depletion von B-Zellen), Immunrekonstitution bei immunologischen Erkrankungen, intensivere Formen der Immunsuppression sowie die kardiovaskuläre Komorbidität bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen, Entwicklung von Biomarkern für die Therapiesteuerung der rheumatoiden Arthritis und die pathologische Immunregulation bei Lupus erythematoses.

Der Schwerpunkt **Infektiologie (Prof. Dr. A. Ullmann, Prof. Dr. H. Klinker)** wurde 2005 als eines der ersten Zentren in Deutschland von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI) als „Zentrum Infektiologie“ zer-

tifiziert (infektiologische Schwerpunktstation, große Spezialambulanz). Schwerpunkte: HIV-Infektion, chronische Virushepatitiden sowie opportunistische Infektionen bei immunsupprimierten, insbesondere onkologisch-hämatologischen Patienten.

Interdisziplinäre Projekte

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II stellt im Wesentlichen den stellvertretenden Sprecher des SFB/TR124 (H. Einsele), den Sprecher (H. Einsele) und Leiter (R. Bargou) der Klinischen Forschergruppe CRU 216 „Onkogene Signalwege beim Multiplen Myelom“, den Koordinator/Sprecher der EU-geförderten Verbundprojekte FP7 T-Control (H. Einsele) und AspBioMICS (H. Einsele). Die Medizinische Klinik und Poliklinik II ist in Projekten im Sonderforschungsbereich SFB TR17 „Ras dependent pathways in human cancer“, und SFB TR52 „Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zellen-Populationen“ involviert. H. Einsele ist stellvertretender Sprecher des EU FP7 Programms OPTATIO zur Interaktion vom Microenvironment und Myelom.

Gastroenterologische Forschungsschwerpunkte (M. Scheurlen, W. Burghardt, S. Reimer)

Etablierung einer Tumorbank mit Schwerpunkt Magenkarzinom und kolorektale Karzinome; Entwicklung neuer Therapiekonzepte beim Magen- und Pankreaskarzinom (innovative Kombinationen von Signaltransduktionsinhibitoren, neue gewebsgängige Zytostatika).

Hepatologische Forschungsschwerpunkte (A. Geier, T. Kudlich, O. Götze, J. Schmitt, M. Rau, D. Jahn)

Metabolische Lebererkrankungen, Virushepatitis B (Reaktivierungsstudie) und Virushepatitis C (Ribavirin-Pharmakokinetik), Leberzellkarzinom: Prospektive Kohortenstudien mit Biobanken in den Bereichen Nicht-alkoholische Fettleber, Virushepatitis C, Leberzellkarzinom. Phase-II-Studie Therapie der Fettleberhepatitis mit Vitamin D. Weitere Projekte: Rolle des intestinalen Mikrobioms, enterohepatische Signale sowie relevante hepatische miRNAs in der Pathophysiologie der humanen Fettlebererkrankung und Antizytokin-Strategien im murinen Fettlebermodell. Virushepatitis C, genetische Modulatoren des Krankheitsverlaufs (Rolle von Gallensäuren als Modulatoren der immunologischen Antwort). Enterohepatische Funktionsdiagnostik (O. Götze): Longitudinale Studien zur prädiktiven Wertigkeit von ¹³C -Atemtestverfahren (Methionin, Methacetin) bei chronischen Lebererkrankungen (Hepatitis C, Fettleber). Forschungsförderung: IZKF, Schweizerischer Nationalfond

(SNF), Zentrum für integrative Humanphysiologie (ZIHP) der Universität Zürich, Velux-Foundation und Wilhelm-Sander-Stiftung.

Hämatologisch/Internistisch-Onkologische Forschungsschwerpunkte (H. Einsele, R. Bargou, M. Topp, S. Knop, T. Bumm, U. Grigoleit, S. Mielke)

Therapie des Multiplen Myeloms, andere lymphatische Neoplasien, Optimierung der Allogenen Stammzelltransplantation und translationaler und klinischer Forschung im Bereich gastrointestinaler Tumoren mit Schwerpunkt Magen-Ca, kolorektales Karzinom, Pankreaskarzinom. H. Einsele ist Sprecher, R. Bargou Leiter der Klinischen Forschergruppe CRU216, „Onkogene Signalwege beim Multiplen Myelom“. H. Einsele und S. Knop leiten die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (in den letzten Jahren >3.000 Patienten mit Multiplem Myelom behandelt) und die von der Carreras-Stiftung geförderte Therapieeinheit Multiples Myelom. In einem EU geförderten Konsortium EUFP7 Optatio werden neue Tiermodelle und Biomarker beim Multiplen Myelom entwickelt.

In nationalen/internationalen Studien, die von Würzburger Wissenschaftlern geleitet werden, werden neueste Techniken der allogenen Stammzelltransplantation, Nabelschnurbluttransplantation, haploidenten Stammzelltransplantation, adoptive Immuntherapie umgesetzt. Förderung: EU FP7 Consortium (T-Control, Koordinator: H. Einsele), BMBF und José Carreras Stiftung. Ein dritter Schwerpunkt der Klinik ist die Entwicklung von immuntherapeutischen Strategien auf der Basis von neuen Antikörperkonstrukten (bispezifische, trispezifische Antikörper und chimäre Antigenrezeptoren-tragende T-Zellen). (T. Bumm, M. Topp, R. Bargou, H. Wajant, L. Rasche und M. Hudecek). Aktuell eine internationale Zulassungsstudie bei der ALL geleitet.

Infektiologische Forschungsschwerpunkte (A. Ullmann, H. Klinker, W. Heinz, S. Wiebecke, J. Löffler, H. Einsele):

Klinisches Studienzentrum im internationalen HIV-Studienetzwerk „INSIGHT“; Internationales Graduiertenkollegs IRTG1522 „HIV/AIDS und associated infectious diseases in Southern Africa“ (Therapeutischen Drug Monitoring antiretroviraler Substanzen). International sichtbare Expertise in Therapie-strategien bei chronischer Hepatitis B und C (Pharmakokinetik von Ribavirin, Drug Monitoring innovativer antiviraler Substanzen). Ein weiterer Forschungsschwerpunkt: Infektionen bei immunsupprimierten Patienten: therapeutisches Drug Monitoring (W.

Heinz). Diagnostik, Risikofaktoranalyse, Biomarkerbestimmung und neue (immun-)therapeutischen Entwicklungen bei invasiven Pilzinfektionen (J. Löffler): vom BMBF, der Sander-Stiftung, von EU-Programmen (EraNet PathoGenoMICS/AspBioMICS, Nanoll), BayImmuNet und einem neu eingerichteten und von H. Einsele als stellvertretenden Sprecher mitkoordinierten SFB/TR124 gefördert.

Lehre

Mit ca. 3000 Unterrichtsstunden pro Semester ist die Innere Medizin in der klinischen Lehre das mit großem Abstand lehrintensivste Fach. Von der Virtuellen Hochschule Bayern (VHB) wird die Erstellung und Etablierung einer netzgestützten Lehrveranstaltung „Infektiologie“ gefördert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Goetze O, et al., (2013) Adaptation of iron transport and metabolism to acute high-altitude hypoxia in mountaineers. *Hepatology* 58:2153-62.

Palanichamy A, et al., (2012) Rituximab therapy leads to reduced imprints of receptor revision in immunoglobulin and light chains. *J Rheumatol* 39:1130-8.

Pagano L, et al., (2013) Combined antifungal approach for the treatment of invasive mucormycosis in patients with hematologic diseases: a report from the SEIFEM and FUNGISCOPE registries. *Haematologica* 98:e127-30.

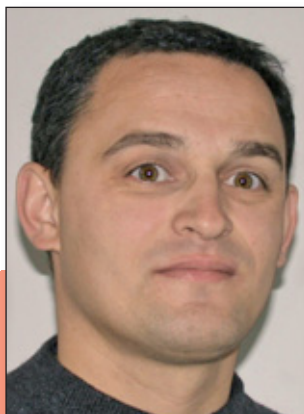
Chubb D, et al., (2013) Common variation at 3q26.2, 6p21.33, 17p11.2 and 22q13.1 influences multiple myeloma risk. *Nat Genet*. 45:1221-5.

Bornhäuser M, et al., (2012) Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 13:1035-44.

Kraus MR, et al., (2013) Improvement of neurocognitive function in responders to an antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 58:497-504.

Brede C, et al., (2012) Mapping immune processes in intact tissues at cellular resolution. *J Clin Invest*. 122:4439-46.

Topp MS, et al., (2012) Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 120:5185-7.



Prof. Dr. rer. nat. Harald Wajant
(Leiter)

Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-71000
Fax: 0931/201-71070
E-mail: harald.wajant@mail.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/MedizinischeKlinikundPoliklinikII/abteilungfrmolekulareinneremedizin/content.html

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung befasst sich vor allem mit Fragestellungen der klinisch-orientierten Grundlagenforschung im Bereich der molekularen Immunologie und Onkologie. Die Ausstattung der Abteilung umfasst neben einer Wissenschaftler- und einer halben Sekretariatsstelle insbesondere eine wissenschaftliche Rotationsstelle („Gerokstelle“). Diese soll dazu dienen, Kollegen aus anderen Funktionsbereichen der Medizinischen Klinik und Poliklinik II, die klinische Fragestellungen bearbeiten möchten, die Möglichkeit zu geben zeitlich begrenzt eigene Forschungsprojekte im Themenbereich der Abteilung zu entwickeln und für eine externe Drittmittelförderung antragsfähig zu machen.

Forschungsschwerpunkte

Im Forschungsfokus der Abteilung liegen die Liganden und Rezeptoren der Tumornekrosefaktor (TNF)-Familie, die in vielfältiger Weise für die Funktion des Immunsystems

wichtig sind, aber auch die Zellhomöostase und Differenzierungsprozesse regulieren. In drei Arbeitskreisen werden klinisch-relevante Aspekte der TNF-Rezeptor-Signaltransduktion erforscht und bifunktionelle rekombinante Proteine zur Aktivierung und Inhibition therapeutisch interessanter Liganden/Rezeptoren der TNF-Familie entwickelt.

Arbeitskreis: Therapeutische Fusionsproteine und Antikörper

Die potenten immunstimulierenden bzw. apoptoseinduzierenden Eigenschaften, die manche Liganden der TNF-Familie besitzen, würde man sich gerne tumortherapeutisch zu Nutze machen. Ein grundlegendes Problem hierbei ist oftmals, dass die systemische Aktivierung der entsprechenden TNF-Rezeptoren mit sehr starken Nebenwirkungen einhergeht. In diesem Arbeitskreis werden daher TNF-Ligand-Fusionsproteine entwickelt, die ihre Aktivität bevorzugt nur im Tumoreal entfalten. Eine Strategie, dies zu erreichen, beruht dabei auf dem Umstand, dass die Aktivierung einer Reihe von TNF-Rezeptoren (z.B. 4-1BB, CD27, CD95, OX40, TNFR2, TRAILR1/2) natürlicherweise durch zellständige TNF-Liganden erfolgt, die, wenn sie als lösliche Moleküle rekombinant hergestellt oder physiologisch durch proteolytische Prozessierung freigesetzt werden, zwar an ihre Rezeptoren binden, diese aber nicht oder nur sehr ineffizient aktivieren. Wird ein löslicher TNF-Ligand dieses Typs jedoch auf einer Oberfläche verankert, wirkt er wiederum stark TNF-Rezeptor-stimulierend. Eine solche „aktivierende“ Oberflächenimmobilisierung kann z.B. dadurch erreicht werden, dass der TNF-Ligand gentechnisch mit einer „Targeting“-Domäne (z.B. einem Antikörperfragment) versehen wird, die eine auf Zellen vorhandene Struktur spezifisch bindet (siehe Abb. 1). Die Verwendung von „Targeting“-Domänen, die mit Strukturen interagieren, die spezifisch im Tumor exprimiert werden, ermöglicht dann die angestrebte lokale Aktivierung der TNF-Rezeptoren im Tumoreal. In einem alternativen Ansatz werden weiterhin so genannte Liganden-„Prodrugs“ entwickelt. Hierbei werden TNF-Liganden, die bereits als lösliche Moleküle TNF-Rezeptor-stimulierend wirken, mit auto-inhibitorischen Domänen versehen, die durch tumorassoziiert Proteasen abgespalten werden können. Auch hier kommt es daher wieder zu einer nur lokalen TNF-Rezeptoraktivierung im Tumoreal. Eine effiziente Aktivierung von TNF-Rezeptoren, die durch ihre löslichen TNF-Liganden nur schlecht stimuliert werden, kann auch durch Oligomerisierung der löslichen Ligan-

den erreicht werden. Es werden in diesem Arbeitskreis daher auch multimere TNF-Ligand-Fusionsproteine entwickelt und untersucht als auch multimere agonistische TNF-Rezeptor-spezifische Antikörperformate. Hauptziel ist hierbei die Stimulation des TNFR2 zur Regulation von regulatorischen T-Zellen und die Aktivierung des immunstimulierenden CD40-Rezeptors.

Arbeitskreis: Todesrezeptoren

(D. Siegmund)

Die zur TNF-Rezeptorfamilie gehörenden Todesrezeptoren CD95, TRAILR1 und TRAILR2 wurden bisher vor allem hinsichtlich der Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose) untersucht, die initial auf der Aktivierung der Todesrezeptor-assoziierten Protease Caspase-8 beruht. Wir und andere konnten in den vergangenen Jahren jedoch zeigen, dass diese Rezeptoren auch entzündliche Signalwege aktivieren können. Letzteres ist insbesondere in Zellen zu beobachten, die gegenüber der durch Todesrezeptoren induzierten Apoptose resistent sind.

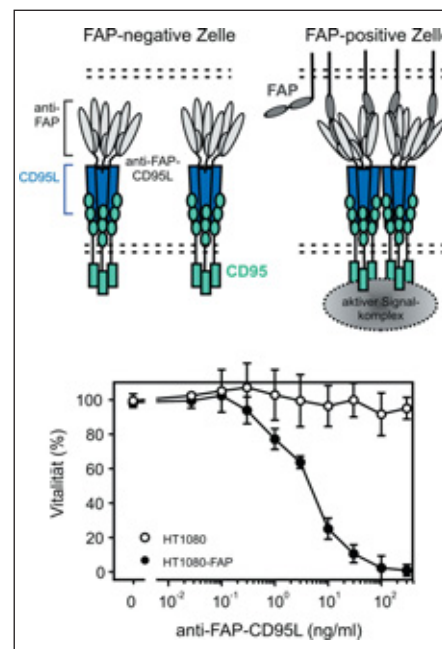


Abb. 1: Ein Fusionsprotein des TNF-Liganden CD95L mit einer Antikörperdomäne, die an das Tumorentigen FAP bindet, interagiert auf FAP-negativen HT1080 Tumorzellen zwar mit CD95, aktiviert diesen Todesrezeptor aber nicht (offene Symbole). Auf einer FAP-exprimierenden Variante der Zelllinie hingegen, induziert das Fusionsprotein sehr effizient den CD95-vermittelten Zelltod (gefüllte Symbole). Die Aktivierung des CD95 erfolgt somit antigenrestriktiert.

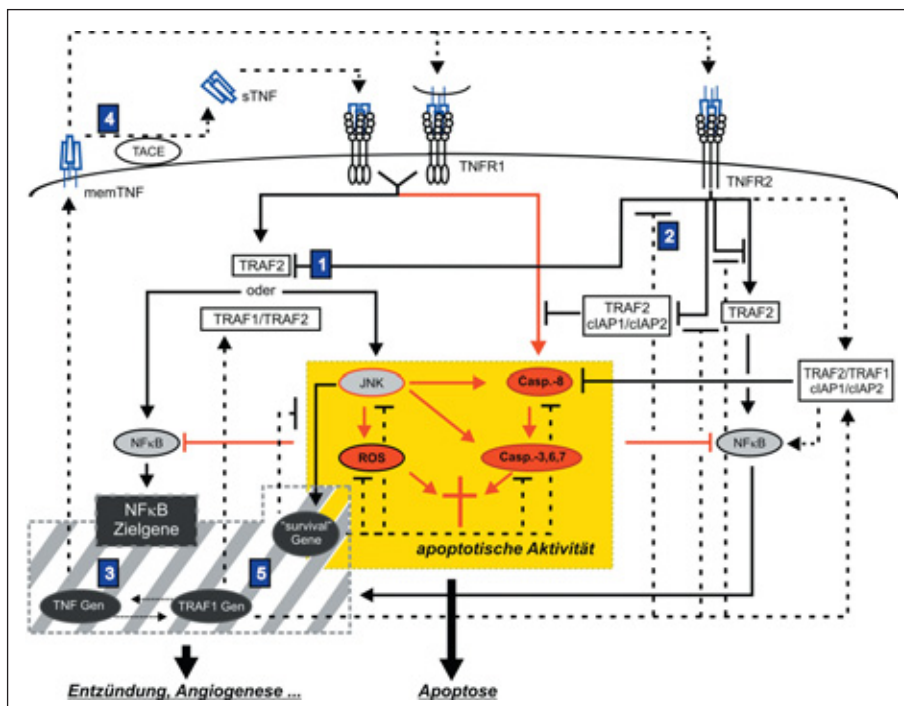


Abb. 2: TNFR1 und TNFR2 sind in komplexer Weise in ihrer Funktion miteinander verknüpft. Die Aktivierung des TNFR2 mit Membran-TNF führt zur Degradation des Adaptorproteins TRAF2 (1). Da dieses Protein für die TNFR1-induzierte Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NF-κB wichtig ist und darüber hinaus die Rekrutierung der apoptosehemmenden cIAP-Proteine an den TNFR1 vermittelt, führt dies zu einer Sensitivierung der Zellen für den TNFR1-vermittelten Zelltod. Die Stimulation von TNFR1 durch lösliches TNF induziert nach NF-κB-Aktivierung endogenes TNF (3,4). Dieses kann in seiner membranständigen Form wiederum den TNFR2 stimulieren und so Zellen durch den oben bereits dargelegten Mechanismus für die TNFR1-induzierte Apoptose sensibilisieren. Ein weiteres Zielgen des NF-κB-Signalwegs ist TRAF1 (5). Dieses bildet mit TRAF2 heteromere Komplexe und verhindert dadurch dessen Degradation (2). TRAF1 wirkt somit der TNFR2-vermittelten Verstärkung der TNFR1-induzierten Apoptose entgegen. TRAF1 verstärkt darüber hinaus die TNFR2-induzierte nicht-apoptotische Signaltransduktion, welche gleichfalls zur Induktion von TRAF1 und Membran-TNF führen kann.

Da Entzündungsprozesse der Metastasierung und Angiogenese von Tumoren förderlich sein können, ist es denkbar, dass die zunächst anti-tumorale Wirkung von Todesrezeptoren, durch apoptoseresistente Tumorzellen zu deren Vorteil genutzt wird. Vor diesem Hintergrund erforscht der Arbeitskreis, unter welchen Begleitumständen die Stimulation von Todesrezeptoren und Tumorzellen die Aggressivität und Metastasierung von Tumoren erhöht. In Zellen, die durch Mechanismen vor der Induktion von Apoptose geschützt sind, die „downstream“ der Caspase-8 Aktivierung wirken, könnten wir eine Reihe von Substraten identifizieren, die unter diesen nicht-apoptotischen Bedingungen durch Caspase-8 prozessiert werden. Ein zentrales Anliegen der Gruppe ist es daher nun, die Bedeutung der Prozessierung dieser Proteine für die Stimulation pro-tumoraler Aktivitäten durch Todesrezeptoren zu klären.

Arbeitskreis: TNFR1-TNFR2 Kooperation

Das für die TNF-Ligandenfamilie namensgebende Zytokin TNF kommt sowohl löslich als auch als membranständiges Molekül vor. Dabei muss beachtet werden, dass die beiden TNF-Formen sich in ihrer Fähigkeit unterscheiden, den TNF-Rezeptor-1 (TNFR1) und den TNFR2 zu aktivieren. Da beide TNF-Rezeptoren die Synthese ihres Liganden TNF induzieren können und sich in ihrer Wirkung sowohl synergistisch verstärken als auch neutralisieren können, sind die zellulären Effekte von TNF in sehr komplexer Weise von der TNF-Rezeptorexpression, dem Zelltyp, dem extrazellulären Milieu sowie der zur Stimulation verwendeten TNF-Form abhängig (siehe Abb. 2). Hinzukommt, dass einige der „crosstalk“-Mechanismen, die zur Regulation der TNFR1-Signaltransduktion durch den TNFR2 führen, auch durch TNFR2-ähnliche TNF-Re-

zeptoren, wie z.B. Fn14, stimuliert werden, so dass die Aktivität des TNFR1-TNFR2-Systems durch solche TNF-Rezeptoren moduliert werden kann. Der Arbeitskreis beschäftigt sich zum einen mit den molekularen Mechanismen, die das Zusammenspiel von TNFR1 und TNFR2 (oder Fn14) regulieren, und zum anderen mit deren Bedeutung für den Verlauf verschiedener TNF-assoziiierter Autoimmunerkrankungen. Insbesondere wird auch untersucht, welche Bedeutung die beiden TNF-Rezeptoren und Fn14 für die Metastasierung von soliden Tumoren haben.

Weiterbildung und Lehre

Praktika, Kolloquien, Seminare und Spezialvorlesungen werden für Biologen, Mediziner und das MD/PhD-Programm durchgeführt. Hinzukommt die Betreuung medizinischer und naturwissenschaftlicher Doktorarbeiten sowie Master- und Diplomarbeiten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Salzmann S, Lang I, Rosenthal A, Schäfer V, Weisenberger D, Carmona Arana JA, Trebing J, Siegmund D, Neumann M, Wajant H. (2013) TWEAK inhibits TRAF2-mediated CD40 signaling by destabilization of CD40 signaling complexes. *J. Immunol.* 191:2308-2318.

Salzmann S, Seher A, Trebing J, Weisenberger D, Rosenthal A, Siegmund D, Wajant H. (2013) Fibroblast growth factor inducible (Fn14)-specific antibodies concomitantly display signaling pathway-specific agonistic and antagonistic activity. *J. Biol. Chem.* 288:13455-13466.

El-Mesery M, Trebing J, Schäfer V, Weisenberger D, Siegmund D, Wajant H. (2013) CD40-directed scFv-TRAIL fusion proteins induce CD40-restricted tumor cell death and activate dendritic cells. *Cell Death Dis.* 4:e916.

Lang I, Fick A, Schäfer V, Giner T, Siegmund D, Wajant H. (2012) Signaling active CD95 receptor molecules trigger co-translocation of inactive CD95 molecules into lipid rafts. *J. Biol. Chem.* 287:24026-24042.

Fick A, Lang I, Schäfer V, Seher A, Trebing J, Weisenberger D, Wajant H. (2012) Studies of Binding of Tumor Necrosis Factor (TNF)-like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK) to Fibroblast Growth Factor Inducible 14 (Fn14). *J. Biol. Chem.* 287:484-495.



Prof. Dr. med. Alma Zernecke-Madsen
(Direktorin)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-83171
Fax: 0931/3293630
E-mail: institut@klin-biochem.uni-wuerzburg.de
www.ikbz.de

Prof. Dr. rer. nat. Elke Butt
(kommissarische Leiterin vom 01. 01. 2012
bis 31. 12. 2013)
Tel.: 0931/31-83174

Prof. Dr. rer. nat. Michael Zimmer
Tel.: 0931/31-83173

Aufgaben und Struktur

Das seit 1995 bestehende Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie ist aus einer DFG-finanzierten Klinischen Forschergruppe (1989-1995) hervorgegangen und wurde bis 31.12.2011 von Prof. Dr. med. Ulrich Walter geleitet. Von 2001-2011 bildeten das Institut und das Zentrallabor der Universitätsklinik eine Einheit für grundlagen- und patientenorientierte Forschung. Zum Jahresbeginn 2012 wurde das IKBZ neu strukturiert. Das Zentrallabor wurde ausgegliedert und wird seitdem als Stabsstelle des Universitätsklinikums weitergeführt. Frau Prof. Dr. rer. nat. Elke Butt wurde bis 31.12.2013 zur kommissarischen Leiterin des Instituts für Klinische Biochemie und Pathobiochemie bestellt. Ab dem 01.01.2014 wird das Institut von Frau Prof. Dr. Alma Zernecke geleitet werden.

Forschungsschwerpunkte

Im Mittelpunkt unserer Forschung stehen pathophysiologische, genetische und diagnostische Aspekte wichtiger Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und der Blutgerinnung (Thrombosen, Blutungsstörungen) sowie Arbeiten zur onkologischen Grundlagenforschung unter Einsatz muriner, humaner und systembiologischer Modellsysteme. Die Projekte werden u.a. durch die DFG (www.sfb688.de), das BMBF sowie Stiftungen und Industrie gefördert.

Proteinbiochemie und LASP-1 (E. Butt)

Die Arbeitsgruppe untersucht (gefördert durch die DFG und die Stiftung Pathobiochemie) die biologische Bedeutung des humanen Proteins LASP-1 bei Wachstum und Metastasierung in verschiedenen Tumorentitäten, mit dem Ziel LASP-1 als prognostischen Marker für das Metastasierungspotential von Tumoren zu etablieren. Unter anderem wird die Möglichkeit zum diagnostischen Nachweis des Proteins im Urin bei Blasenkrebspatienten untersucht.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Aufklärung der LASP-1 vermittelten Signalwege bei Adhäsion, Aggregation und Sekretion in muriner Thrombozyten mit Hilfe einer LASP-1 defizienten Mauslinie.

Ein zweites Arbeitsgebiet befasst sich mit Charakterisierung von Zyklonukleotiden und deren Effektorproteinen. Eine neu erstellte Homepage (www.cyclic-nucleotides.org) ermöglicht die Vorhersage von zellulären Nebenreaktionen beim Einsatz bestimmter cGMP- und cAMP-Analoga.

Klinische Biochemie (S. Gambaryan/J.Geiger)

Das zentrale Interesse von Herrn Dr. Gambaryan liegt in der Aufklärung der physiologischen, pathophysiologischen und diagnostischen Bedeutung von hemmenden Signalwegen humaner Blutplättchen; insbesondere die Analyse des NO/cGMP/PKG/VASP (Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein) Übertragungsweges und seiner Interaktion mit aktivierenden Signalwegen (z.B. von Willebrand-Faktor (vWF), Thrombin, ADP). Dieses Projekt ist Teil des SFB688 und wird von der DFG bis Ende 2013 gefördert.

Bis 2012 wurde das BMBF-Verbund-Projekt SARA (Systembiologie des Prostaglandin und der ADP P2Y₁₂ Rezeptor Signalübertragung) innerhalb des Förderprogramms „Medizinische Systembiologie“ unterstützt. Ziel des Gesamtprojektes war eine umfassende systembiologische Beschreibung der Funktionsregulation von Thrombozyten im gesunden und pathologischen Zustand.

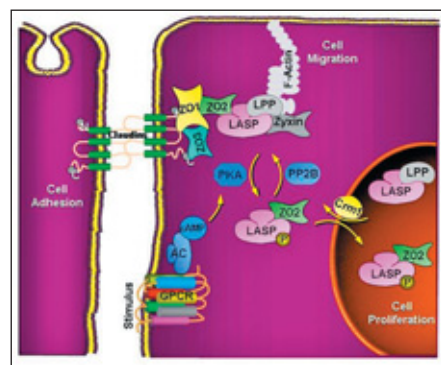


Abb 1: Modell der PKA-induzierten LASP-1 Kernlokalisierung. Unter Basalbedingungen bindet LASP an F-Aktin, Zyxin und ZO-2. PKA-Aktivierung führt zur Phosphorylierung von LASP-1. Die Bindungen zu F-Aktin und Zyxin brechen auf und das Protein wandert, weiterhin an ZO-2 gebunden, in den Zellkern. Der Export aus dem Kern erfolgt über Bindung an Exportin CRM-1. De-phosphorylierung durch die Phosphatase PP2B führt zur Relokalisation von LASP-1 an die Membran.

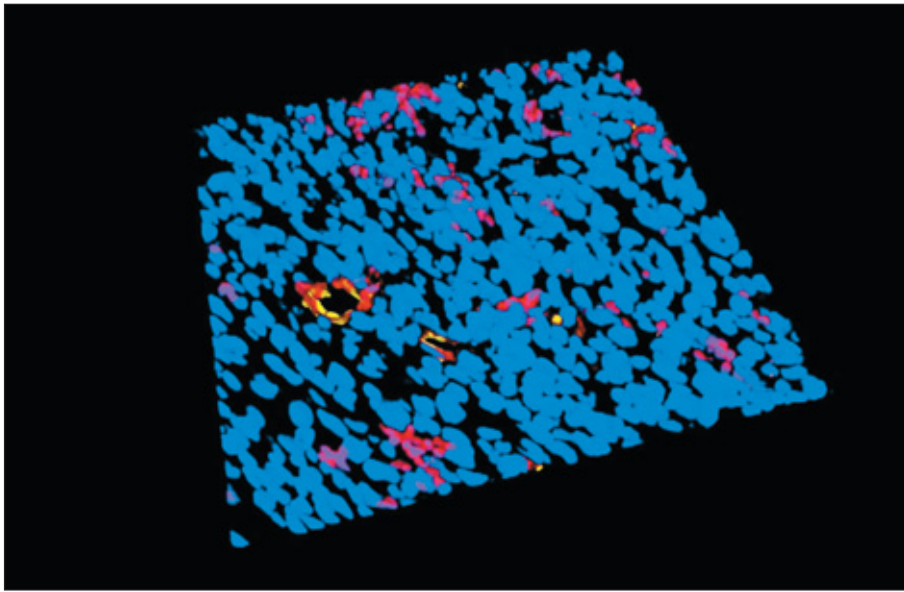


Abb. 2: Gerichteter Transport von Wirkstoffen in Tumorblutgefäße: In grün ist die Verteilung eines Wirkstoffes mit hoher Affinität zu Tumorblutgefäßen zu sehen. Der Wirkstoff reichert sich in den Gefäßen (rot) an, von den Tumorzellen (blaue Kontrastfärbung) und Blutzellen (magenta) wird er kaum aufgenommen.

Tumorangiogenese

(E. Henke)

Herr Dr. Erik Henke baute im Rahmen eines Heisenberg-Stipendiums eine Forschungsgruppe mit dem Schwerpunkt Tumorangiogenese und experimentelle Therapeutika auf. Ziel des Projektes ist es, Methoden zur gerichteten Beeinflussung von Vaskularisierungsvorgängen während des Tumorwachstums zu entwickeln. Dadurch soll ein verbesserter Wirkstofftransport in den Tumor und somit eine verbesserte therapeutische Effektivität erreicht werden.

Klinische Molekularbiologie

(M. Zimmer)

Im Mittelpunkt steht die Genetik kardialer Erkrankungen und Kardiomyopathien, Aktuell wird ein neues Gen, das eine erbliche dilatative Kardiomyopathie verursacht, positionell kloniert. Weitere Projekte sind Laminopathien als Folge von Haploinsuffizienz des Lamin A/C-Gens, die Mutations-Diagnostik von DCM-Genen und die Hochdurchsatz-SNP-Typisierung über MALDI-TOF /Sequenzom.

Immunpathogenese der Arteriosklerose

(A. Zernecke)

Seit 1. Januar 2014 ist Frau Prof. Dr. Alma Zernecke, zuvor Professorin für das Fach-

gebiet Vaskuläre Biologie an der Klinik für Gefäßchirurgie der Technischen Universität München, als neue Direktorin an das Institut berufen. Sie forscht auf dem Gebiet vaskulärer Erkrankungen. Dabei beschäftigt sie sich insbesondere mit Mechanismen der Immunantwort und der Wanderung von Entzündungszellen bei der Entstehung der Atherosklerose und vaskulären Umbauprozessen nach Gefäßverletzung.

Lehre

Im Studiengang Medizin werden die Bereiche Klinische Chemie / Laboratoriumsdiagnostik / Pathobiochemie / Hämostaseologie und Tumorbologie vertreten; im Studiengang Biomedizin die Pathophysiologie, Genetik und die kardiovaskuläre Biologie. Das Institut ist außerdem an den Studiengängen Experimentelle Medizin, Biochemie, dem MD/PhD-Programm und der GSLS (Graduate School of Life Sciences) beteiligt und betreut medizinische und naturwissenschaftliche Dissertationen, Bachelor- und Masterarbeiten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ardelt P, Grünemay N, Strehl A, Jilg C, Miernik A, Kneitz B, Butt E. (2013) LASP-1, a Novel Urinary Marker for Detection of Bladder Cancer. *Urol Oncol.* 31:1591-1598.

Mihlan S, Reiß C, Thalheimer P, Herterich S, Gaetzner S, Kremerskothen J, Pavens-taedt H, Lewandrowski RS, Sickmann A, Butt E. (2013) Nuclear Import of LASP-1 is regulated by Phosphorylation and Dynamic Protein-Protein Interactions. *Oncogene* 18:2107-2113.

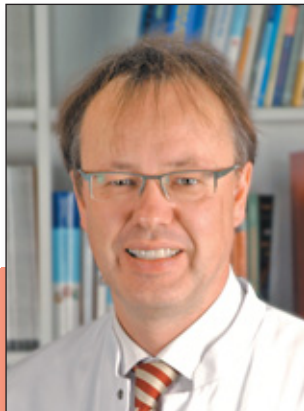
Subramanian H, Zahedi RP, Sickmann A, Walter U, Gambaryan S. (2013) Phosphorylation of CalDAG-GEFI by protein kinase A prevents Rap1b activation. *J. Thromb. Haemost. Epub.*

Burkhart JM, Vaudel M, Gambaryan S, Radau S, Walter U, Martens L, Geiger J, Sickmann A, Zahedi RP. (2012) The first comprehensive and quantitative analysis of human platelet protein composition allows the comparative analysis of structural and functional pathways. *Blood* 120:e73-82.

Döring Y, Manthey HD, Drechsler M, Lievens D, Megens RTA, Soehnlein O, Busch M, Manca M, Koenen RR, Pelisek P, Daemen MJ, Lutgens E, Zenke M, Binder CJ, Weber C, Zernecke A. (2012) Auto-antigenic protein-DNA complexes stimulate plasmacytoid dendritic cells to promote atherosclerosis. *Circulation* 125:1673-1683.

3.14 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Matthias Goebeler
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-26351
Fax: 0931/201-26700
E-mail: Goebeler_M1@ukw.de
www.hautklinik.ukw.de

Prof. Dr. med. Henning Hamm
Tel.: 0931/201-26738

Prof. Dr. rer. nat. Marc Schmidt
Tel.: 0931/201-26396

Allergiezentrum Mainfranken. Neben dem Klinikdirektor waren im Berichtszeitraum 3 Professoren für Dermatologie bzw. molekulare Dermatologie und 3 Privatdozenten in Forschung und Lehre tätig. An der Klinik arbeiten 10 Oberärzte, 7 Fachärzte und 15 Weiterbildungsassistenten. In Forschungsprojekten sind 6 Naturwissenschaftler tätig. Die Klinik ist in folgende Bereiche gegliedert:

- Allgemeine Poliklinik mit Spezialsprechstunden (u. a. für pädiatrische Dermatologie, chronisch-entzündliche und Autoimmunerkrankungen der Haut, Haar Erkrankungen, Proktologie), Privatambulanz
- Stationen (allgemein-dermatologische Station, operativ-onkologische Station, Privatstation, Tagesklinik)
- OP
- Allergieambulanz
- Lichtambulanz
- Labore für Dermatohistologie und Autoimmundiagnostik
- Infektiologisches und serologisches Labor

- Forschungslabore (mit den Schwerpunkten Dermato-Onkologie, Allergologie, Immundefektologie, chronisch-entzündliche Hauterkrankungen)

Klinische Schwerpunkte

- Dermato-Onkologie (A. Gesierich, A. Kerstan, M. Wobser)
- Allergologie (A. Trautmann, A. Kerstan, J. Stoevesandt)
- Autoimmundefektologie und chronisch-entzündliche Hauterkrankungen (M. Goebeler, S. Benoit, J. Stoevesandt)
- Haarkrankheiten (H. Hamm, A. Kerstan)
- Operative Dermatologie (G. Weyandt, D. Presser, A. Gesierich)
- Phlebologie (D. Presser) und Proktologie (G. Weyandt)
- Pädiatrische Dermatologie (H. Hamm, S. Benoit, M. Wobser)
- Dermatologische Infektiologie (A. Kolb-Mäurer)
- Dermatohistopathologie (H. Kneitz, A. Kerstan, M. Wobser)

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie bietet das gesamte Spektrum der konservativen und operativen Dermatologie sowie der Allergologie in Krankenversorgung, Forschung und Lehre an. Weiterbildungsermächtigungen liegen vor für die Facharztweiterbildung zum Dermatologen sowie für die Zusatzbezeichnungen Allergologie, Dermatohistologie und Proktologie. Seit 2009 ist die Klinik einschließlich aller Laboratorien nach DIN EN ISO 9001:2008 zertifiziert. Seit 2010 besteht ein zertifiziertes Hauttumorzentrum, welches integraler Bestandteil des Comprehensive Cancer Center Mainfranken ist. Im Jahr 2013 erfolgte die Gründung des interdisziplinären

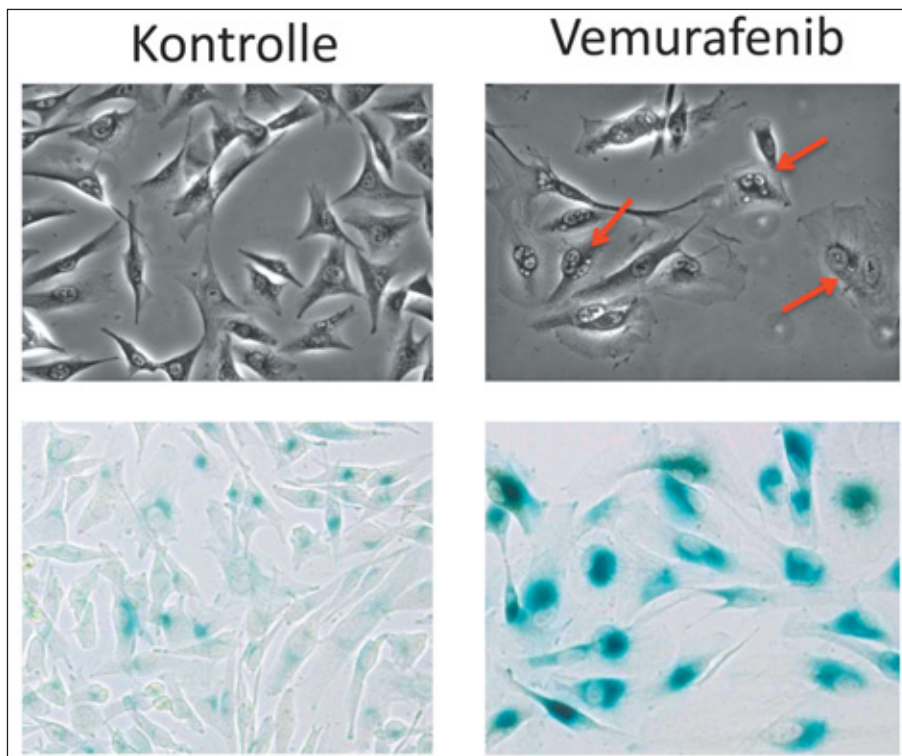


Abb. 1. Induktion von Seneszenz durch BRAFV600E-Inhibition in Melanomzellen. In Melanomen liegt häufig eine V600E-Mutation im BRAF-Gen vor, die zur konstitutiven Aktivierung dieser Proteinkinase führt. Mit Vemurafenib steht uns ein hoch-spezifischer BRAFV600E-Inhibitor zur Verfügung. Hier zeigen wir, dass in BRAFV600E-positiven Melanomzellen unter dem Einfluss von Vemurafenib verschiedene Charakteristika des Tumorsuppressor-Mechanismus Seneszenz induziert werden: (i) Abflachung der Zellen und Zunahme der Zellgröße, (ii) Induktion von bi- und multinukleären Zellen, (iii) gesteigerte Aktivität der Seneszenz-assoziierten-β-Galaktosidase (blaue Färbung).

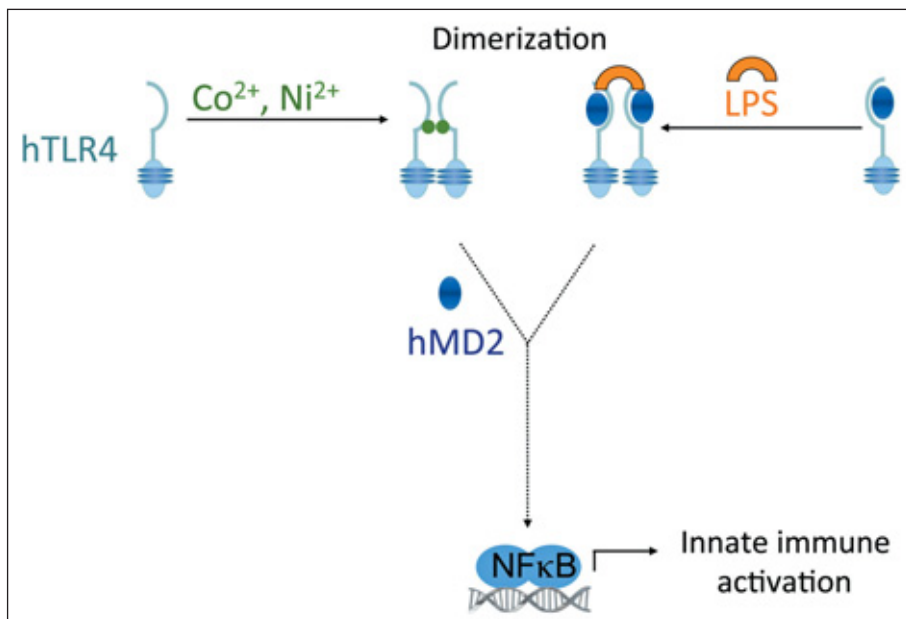


Abb. 2. Aktivierung von TLR4, eines Rezeptors der natürlichen Immunität, durch Kontaktallergene. Die Metallallergene Nickel und Kobalt (grüne Kugeln) binden an nicht-konservierte Histidinreste (H456 und H458) des humanen Toll-like Rezeptors 4 (TLR4) (hellblau), dem natürlichen Rezeptor von bakteriellem Lipopolysaccharid, wodurch ein Signal der angeborenen Immunität generiert wird. Mechanistisch führt die Bindung der Metallionen an Histidine zweier TLR4-Moleküle zur Homodimerisierung, wodurch die Rekrutierung des TLR4-Korezeptors MD2 (dunkelblau) erleichtert wird, die für die weitere Signalweiterleitung und die Aktivierung proinflammatorischer Signalwege wie der des NF- κ B-Signalwegs unerlässlich ist. Im Gegensatz zur Metall-induzierten TLR4-Dimerisierung, die in Abwesenheit von MD2 erfolgen kann, ist die LPS-induzierte Rezeptordimerisierung vom Vorhandensein von MD2 abhängig, da die Ligandenbindung hier sowohl durch Interaktion mit hydrophoben Aminosäureresten von MD2 als auch durch TLR4-Bindung zustande kommt. Die unterschiedliche Erfordernis von MD2 für die Metall- und LPS-induzierte TLR4-Aktivierung könnte die Entwicklung spezifischer Inhibitoren zur Behandlung von Nickel- und Kobalt-induzierten Kontaktekzemen erlauben, ohne dass die bakterielle Abwehrfunktion von TLR4 beeinträchtigt wird.

Forschungsschwerpunkte

Tumorbiologie und Tumorummunologie

Viele Patienten suchen die Hautklinik wegen Hauttumoren auf; ein langjährig bestehender Forschungsschwerpunkt befasst sich daher mit Aspekten der Biologie kutaner Tumoren. Wissenschaftliche Schwerpunkte im Berichtszeitraum waren:

- Signaltransduktion im Merkelzellkarzinom
- Virale Karzinogenese
- Tumorseneszenz
- Inhibition des MAP-Kinase-Signalwegs beim Melanom
- Tumorsuppressorproteine bei Tumoren der Haut
- Melanomimmunologie
- Melanomgenetik
- Todesrezeptor-vermittelte Signalwege in epithelialen Hauttumoren
- Zellmigration und Neoangiogenese

- Pathogenese primär kutaner B- und T-Zell-Lymphome
- Phänotypische und molekulare Charakterisierung seltener kutaner Lymphome (z. B. peripheres T-Zell-Lymphom, NOS)

Immunologie und Entzündungsforschung

- Pathogenese des allergischen Kontaktekzems
- Interaktion zwischen T-Lymphozyten und Keratinozyten bei Ekzemkrankheiten
- Immuntherapie mit Wespengift als Modell für therapeutische Immunmodulation beim Menschen
- Mechanismen der Signaltransduktion im Kontext der natürlichen Immunität

Genodermatosen

- Klinische und genetische Charakterisierung von Genodermatosen in Kooperation mit dem deutschen Netzwerk für Ich-

thyosen und verwandte Verhornungsstörungen, dem deutschen Netzwerk Epidermolysis bullosa und molekulargenetischen Forschungslaboren im In- und Ausland

Lehre und Weiterbildung

In Seminaren, Praktika und Vorlesungen wird das gesamte Spektrum der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und dermatologischen Onkologie für Studierende der Human- und Zahnmedizin angeboten. Die Klinik beteiligt sich an der interdisziplinären Lehre für Medizinstudierende und am Studiengang Biomedizin. Schwerpunkte der Doktorandenbetreuung sind die aufgeführten Forschungsprojekte.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Haferkamp S, Borst A, Adam C, Becker TM, Motschenbacher S, Windhövel S, Hufnagel AL, Houben R, Meierjohann S. (2013) Vemurafenib induces senescence features in melanoma cells. *J Invest Dermatol.* 133:1601-1609.

Houben R, Adam C, Baeurle A, Hesbacher S, Grimm J, Angermeyer S, Henzel K, Hauser S, Elling R, Bröcker EB, Gaubatz S, Becker JC, Schrama D. (2012) An intact retinoblastoma protein-binding site in Merkel cell polyomavirus large T antigen is required for promoting growth of Merkel cell carcinoma cells. *Int J Cancer.* 130:847-856.

Kerstan A, Beyersdorf N, Stoevesandt J, Trautmann A (2012). Wasp venom immunotherapy expands a subpopulation of CD4(+)CD25+ forkhead box protein 3-positive regulatory T cells expressing the T-cell receptor V 2 and V 5.1 chains. *J Allergy Clin Immunol.* 130:994-6.e3.

Raghavan B, Martin SF, Esser PR, Goebeler M, Schmidt M. (2012) Metal allergens nickel and cobalt facilitate TLR4 homodimerization independently of MD2. *EMBO Rep.* 13:1109-111.

Willmes C, Adam C, Alb M, Völkert L, Houben R, Becker JC, Schrama D. (2012) Type I and II IFNs inhibit Merkel cell carcinoma via modulation of the Merkel cell polyomavirus T antigens. *Cancer Res.* 72:2120-2128.



Prof. Dr. med. Thorsten Bley
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-34000
Fax: 0931/201-634001
E-mail: exp-rad@ukw.de
www.radiologie.ukw.de

Prof. Dr. rer. nat. Herbert Köstler
Tel.: 0931/201-34210

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Würzburg bietet das komplette Leistungsspektrum der modernen radiologischen Diagnostik inkl. Kinderradiologie an. 34 Ärzte und acht naturwissenschaftliche Mitarbeiter stehen dafür gemeinsam mit 44 MTRA zur Verfügung.

An vier Magnetresonanztomographiegeräten (2 x 1,5T, 2 x 3T) und drei Computertomographiegeräten mit ständiger Bereitschaft werden jährlich über 23.250 Patienten untersucht. Ultraschalldiagnostik wird mit fünf Geräten jährlich an ca. 15.000 Patienten durchgeführt. Zum Ausschluss von Brustkrebs werden ca. 8.000 Patientinnen pro Jahr mit Mammographie, Ultraschall und MR untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die minimalinvasive Behandlung von Verengungen des Gefäßsystems und der Gallenwege mit Hilfe von Ballonkathetern oder Gefäßstützen.

Die Kinderradiologie umfasst die gesamte bildgebende Diagnostik vom Frühgeborenen bis zum Jugendlichen.

In der Abteilung Experimentelle Radiologie werden in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit neue Messverfahren der MR-Spektroskopie und MR-Tomographie entwi-

ckelt, die insbesondere in der funktionellen kardiovaskulären und thorakalen Diagnostik eingesetzt werden.

Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie besitzt die vollständige Weiterbildungsberechtigung für Radiologie einschließlich Kinderradiologie.

Forschungsschwerpunkte

Intervention

(R. Kickuth, A. Dierks, N. Hassold, A. Sauer, F. Wolfschmidt)

Unter anderem wird die Effektivität und das klinische Outcome bei der Embolisierung der AII vor EVAR mittels Amplatzer Vascular Plug I bzw. Coils evaluiert. Eine weitere Arbeit testet I-Flow Messungen zur besseren Detektion von Endoleaks während der Stentgraftversorgung thorakaler Aortenpathologien. Um die Optimierung der postinterventionellen Hämostase nach Eingriffen mit großkalibrigen Schleusensystemen (6 – 8 French) zu verbessern, werden die Effektivität und der klinische Outcome von Hematrix Activ Patch getestet.

Neue MR-Messmethoden

(W. Kenn, H. Köstler, C. Ritter, T. Wech, A. Weng)

In interdisziplinärer Zusammenarbeit werden neue MR-Bildgebungs- und Messverfahren entwickelt. Ein Ziel ist die Beschleunigung der MR Tomographie zur Echtzeitbildgebung des menschlichen Herzens, zur schnellen Bestimmung von MR-Relaxationsparametern und zur beschleunigten 3D MR-Bildgebung für die MR-Cholangiographie sowie für die dynamische Defäkographie mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung. Dafür werden Techniken für die Aufnahme und Rekonstruktion von 2- und 3-dimensionalen Bildern in Echtzeit mit Hilfe von Paralleler Bildgebung und Compressed Sensing entwickelt. Weitere Ziele sind die Verbesserung der Bildqualität durch k-Raum-dichtegewichtete Akquisition und die dynamische Natriumbildgebung mit kurzen Echozeiten.

Kardio-vaskuläre Schnittbildgebung

(Th. Bley, H. Köstler, C. Ritter, J. Donhaus, N. Hassold, S. Herz, T. Gasser, J. Kunz, B. Petritsch, D. Stäb, A. Weng)

Im Forschungsschwerpunkt kardio-vaskuläre Schnittbildgebung werden in Zusammenarbeit mit Kardiologen, Herzchirurgen und

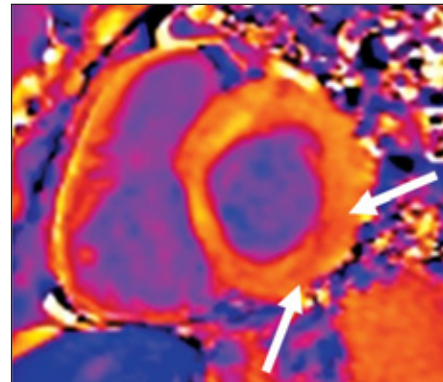


Abb. 1: Basisnaher Kurzachsenschnitt des Herzens bei einer Patientin mit Morbus Fabry. Das myocardiale T1-Mapping bei 3 Tesla Feldstärke mittels Modified Look-Locker Inversion-Recovery (MOLLI) Sequenz zeigt eine diffuse intramurale Fibrose der basalen postero-lateralen Herzwand (Pfeile).

Naturwissenschaftlern folgende Projekte durchgeführt.

Der Schwerpunkt in der kardialen Hochfeld-MR-Bildgebung liegt derzeit in der funktionellen und metabolischen Bildgebung sowie der Gewebecharakterisierung. In Zusammenarbeit mit dem DZHI werden in BMBF-geförderten Projekten zum einen Zusammenhänge zwischen Myokardödem, Myokardperfusionstörung und Myokardnekrose bei Herzinfarktpatienten untersucht. Techniken zur Darstellung der myokardialen Hämorrhagie sowie der quantitativen Perfusionsauswertung stehen hierbei im Vordergrund. Zum anderen wird mit der Hochfeld-Natrium-MR-Bildgebung die Quantifizierung des Salzgehaltes im Skelettmuskel und Myokard bei Patienten mit Hyperaldosteronismus durchgeführt. Weiterhin werden am Hochfeld-MRT 1H-Spektroskopien zur Erfassung der myokardialen und hepatischen Steatose als negative Prognoseparameter im Rahmen der Würzburger Adipositas Studie (WAS), sowie der Routineuntersuchung bei Morbus Fabry-Patienten durchgeführt. Darüber hinaus liegt ein besonderes Augenmerk auf der Identifikation und Quantifizierung der diffusen myokardialen Fibrose unterschiedlicher Kardiomyopathien mit Hilfe von T1-Mapping Verfahren (Abb. 1).

Im Rahmen eines DFG geförderten Projekts wurden MRT-Verfahren zur absolut quantitativen myokardialen Perfusionsbestimmung der Endothel-vermittelten Vasoreaktion mit Hilfe des Cold Pressor Tests (CPT) entwickelt, welche derzeit bei verschiedenen Systemerkrankungen angewendet werden.

Ziel eines weiteren Forschungsprojekts ist die Erweiterung der von uns inaugurierten MRT-Diagnostik der Riesenzellerarteriitis. Eine umfassende Charakterisierung der entzündlichen Veränderungen von arteriellen Ge-

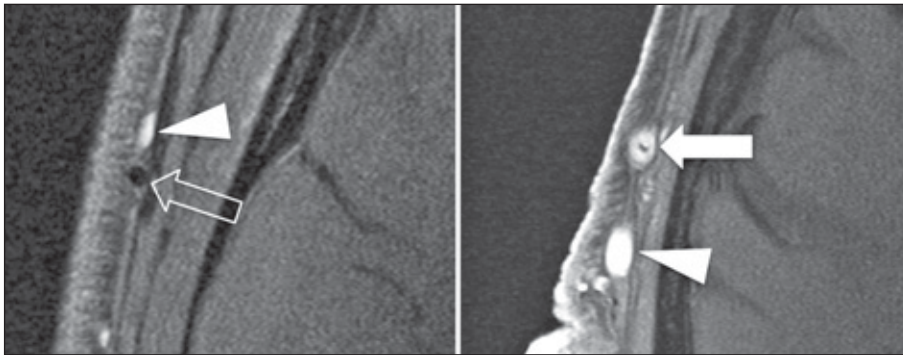


Abb. 2: 3 Tesla MRT einer gesunden oberflächlichen Temporalarterie (offener Pfeil im linken Bild) und einer entzündeten Temporalarterie bei einem Patienten mit Riesenzellarteriitis (Pfeil im rechten Bild). Die Pfeilspitzen markieren die homogen kontrastierte oberflächliche Temporalvene.

fäßlumina und Gefäßwänden in Kopf, Hals, Thorax und Abdomen sollen auf der Basis neuer MRT-Methoden erfasst werden. Mit der kardialen CT-Diagnostik werden geschlechts- sowie altersspezifische Veränderungen der Aortenwurzel bei Patienten mit hochgradigen Aortenstenosen bestimmt. Weiterhin wird die Wertigkeit der CT-Diagnostik hinsichtlich der Interventionsplanung vor Transarterial Aortic Valve Implantation (TAVI) untersucht.

Kinderradiologie

(H. Köstler, H. Neubauer, C. Wirth, A. Sauer, D. Stäb, A. Thurner, S. Veldhoen)

Interdisziplinäre Projekte befassen sich mit Ganzkörper-MR-Verfahren inklusive der Diffusionsbildgebung bei inflammatorischen und onkologischen Erkrankungen. Zusammenhänge zwischen Lungenfunktion und morphologischen Veränderungen bei Mukoviszidose werden mittels kontrastmittelfreier MRT in freier Atmung untersucht. Die ultraschallbasierte Gewebeelastographie wird bei Erkrankungen der Schilddrüse so-

wie der Leber analysiert. Andere interdisziplinäre Schwerpunkte beinhalten Langzeitstudien zur Kontrastmittelsicherheit im Ultraschall und zu morphologischen Veränderungen bei Hypophosphatasie unter Enzyersatztherapie.

MR-mammographische Darstellung von Pathologien der weiblichen Brust

(T. Pabst, U. Schedelbeck, E. Schmid, A. Thurner)

Bislang ist nur die konventionelle Mammographie zum Brustkrebs-Screening zugelassen. Bekannt ist, dass die MR-Mammographie ohne Strahlenexposition eine höhere Sensitivität bezüglich der Detektion v.a. kleiner Mamma-Ca-Herdbefunde aufweist. Mit dem Ziel der Verbesserung der Spezifität der MR-Mammographie wird eine Darstellung von Pathologien der weiblichen Brust mittels einer zeitlich hochaufgelösten MR-Technik zur Visualisierung und Quantifizierung der Kontrastmittel-Anflutung, einer Fettsättigungsmethode (DIXON) und der diffusionsgewichteten Bildgebung (DWI) bei 3 Tesla durchgeführt.

MRT der Lunge

(Th. Bley, C. Wirth, H. Köstler, A. Fischer, T. Pabst, C. Ritter, S. Sauer, D. Stäb, S. Veldhoen)

In diesem Forschungsvorhaben werden die Perfusion und Ventilation der Lungen mittels kontrastmittelfreier Magnetresonanztomographie in freier Atmung mit der SENCEFUL (Self-gated Non-Contrast-Enhanced Functional Lung imaging) Technik bestimmt und in Form von semi-quantitativen Organkarten graphisch dargestellt. Die Methode verspricht eine zuverlässige graphische Darstellung von Perfusions- und Ventilationsverhältnissen beider Lungen (Abb. 3). In klinischen Studien wird überprüft, inwieweit krankhafte Veränderungen des Gewebes, wie bei der zystischen Fibrose, der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung und dem Bronchialkarzinom, anhand ihrer Perfusions- und Ventilationsveränderungen in den Organkarten erkennbar gemacht und von gesundem Gewebe sicher unterschieden werden können.

Lehre

Das Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie führt die Vorlesungen für das Fach Radiologie, interdisziplinäre Vorlesungen für Naturwissenschaftler und den Unterricht an der Berufsfachschule für MTRA durch. Es finden regelmäßig Fortbildungen für Ärzte statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Tran-Gia J, Stäb D, Wech T, Hahn D, Köstler H. (2013) Model-based Acceleration of Parameter mapping (MAP) for saturation prepared radially acquired data. *Magn Reson Med* 70:1524-1534.

Zeller M, Müller A, Gutberlet M, Nichols T, Hahn D, Köstler H, Bartsch AJ. (2013) Boosting BOLD fMRI by K-Space Density Weighted Echo Planar Imaging. *PLoS one* 8:e74501.

Koeppel S, Neubauer H, Breunig F, Weidemann F, Wanner C, Sandstedt J, Machann W, Hahn D, Köstler H, Beer M. (2012) MR-based analysis of regional cardiac function in relation to cellular integrity in Fabry disease. *Int J Cardiol* 160:53-58.

Ritter CO, Kowalski M, Weng AM, Beer M, Hahn D, Köstler H. (2012) Quantitative myocardial perfusion imaging with a MR cold pressor test. *Magn Reson Med* 67:246-250.

Weininger M, Ritz KS, Schoepf UJ, Flohr TG, Vliegenthart R, Costello P, Hahn D, Beissert M. (2012) Interplatform reproducibility of CT coronary calcium scoring software. *Radiology* 265:70-77.

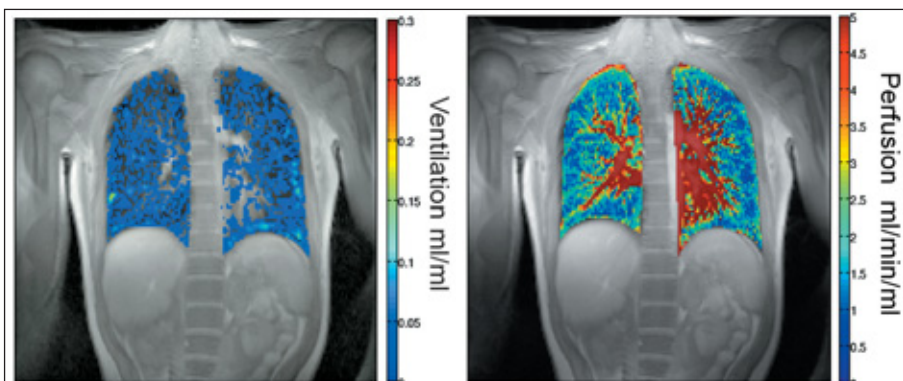


Abb. 3: Zeitaufgelöste quantitative Parameterkarten der Lunge bei einem gesunden Probanden: Links: Darstellung der Ventilation über einen ganzen Atemzyklus; rechts: Darstellung der Perfusion über einen ganzen Herzzyklus.



Prof. Dr. med. László Solymosi
(Leiter)

Josef-Schneider-Str. 11.
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-34790
Fax: 0931/201-34803
E-mail: a-neuroradiologie@ukw.de
www.neuroradiologie.ukw.de

Aufgaben und Struktur

Die selbständige, in das Kopfklinikum integrierte Abteilung für Neuroradiologie wurde 1977 gegründet. Sie praktiziert sämtliche in der neuroradiologischen Diagnostik und Therapie bekannten Methoden, technisch steht sie auf dem höchsten Stand. In PACS eingebundene Geräte: digitales Nativaufnahmegerät, digitale Multifunktionsanlage, Mehrzeilen-Computertomograph, 2-Ebenen-DSA-Anlage mit flat-panel-Technik, „large Display“ und Dyna-CT, ein eigener 3T- und ein 1,5T sowie ein mit der Kinder-radiologie gemeinsam genutzter 1,5T-Kernspintomograph stehen zur Verfügung.

Personal: 3 Oberarzt-, 7 Assistenzarzt-, 11 MTRA-Stellen, 2 drittmittelfinanzierte Assistenzarztstellen und 4 studentische Hilfskräfte (Teilzeit).

Wegen der bedauerlicherweise niedrigen Zahl Neuroradiologischer Abteilungen in Deutschland versorgt die Abteilung eine große Zahl von Patienten weit über die Grenzen des Einzugsbereichs des Klinikums hinaus. Einer der wichtigsten Schwerpunkte ist die interventionelle Neuroradiologie, die Behandlung der Aneurysmen, Angiome, Tumoren sowie Gefäßverschlüsse oder Gefäßeinengungen vom Gefäßlumen aus. Die Eingriffszahlen gehören zu den höchsten in Deutschland. Durch die Stroke-Unit kommen zusätzliche Aufgaben in der Diagnostik und Therapie hinzu. Zu den diagnostischen Schwerpunkten gehört die Untersuchung der Tumoren des Nervensystems, die Neuroonkologie (Kinderklinik, Neurochirurgie, Neurologie). Durch die sehr enge Zusammenarbeit mit der Sektion für Pädiatrische Neurochirurgie und der Kinderklinik wird der zweite diagnostische Schwerpunkt, die pädiatrische Neuroradiologie definiert. Ein besonderer Schwerpunkt der Abteilung ist die neuroradiologische Diagnostik peripherer Nervenverletzungen und Myopathien, wozu Patienten aus ganz Deutschland überwiesen werden. Die funktionelle MR-Diagnostik klärt vor neurochirurgischen Operationen und cochleären Implantationen Gefahren und Erfolgchancen der geplanten Eingriffe.

Forschungsschwerpunkte

Neuroimaging

(B. Alkonyi, G. Homola)

Im Rahmen des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz (DZHI) Würzburg ist die Behandlung und Erforschung von Herzinsuffi-

zienz ein primäres Ziel. Die Folgen für Funktion und Struktur des Gehirns bei Herzversagen sollen mit Hilfe von Langzeitstudien und anhand von Tiermodellen aufgezeigt werden. Den Schwerpunkt für uns bildet die mit der Neurologie und der Kardiologie gegründete Projektbereich F2. Erforscht werden auch innovative Bildgebungsmethoden ohne Kontrastmittelgabe (ASL), und ebenso Sequenzen mit Diffusion und Perfusion. Voxel-basierte Statistik und volumetrische Analysen einzelner Hirnregionen werden ergänzend durchgeführt. In Kooperation mit dem MRB wird die Quantifizierbarkeit von MR Relaxationszeiten zur verbesserten Diagnostik von neurodegenerativen Erkrankungen erforscht.

Neuroonkologie

(M. Warmuth-Metz, B. Bison)

Das Neuroradiologische Referenzzentrum für HIT-Studien ist in der Abteilung für Neuroradiologie ansässig und bedient alle deutschen, multizentrischen, pädiatrisch neuroonkologischen Studien. Grundlage der Therapieempfehlungen ist eine stadiengerechte Einstufung. Das Referenzstaging ist in der Mehrzahl der Studien zum Einschluss in die Studienprotokolle erforderlich. Neue diagnostische Methoden und Therapiekonzepte werden auch im nationalen und internationalen Rahmen in Absprache mit den Referenzzentren erarbeitet und führen zur Festlegung einheitlicher Bildgebungsstandards bei Kindern mit Hirntumoren. Drittmittelgefördert von der Deutschen Kinderkrebsstiftung.

Pädiatrische Neuroradiologie

(M. Warmuth-Metz)

Enge Zusammenarbeit mit der Sektion für Pädiatrische Neurochirurgie und der Kinderklinik auf dem Gebiet der Tumorthherapie sowie der Bildgebung von spinalen Fehlbildungen und Gefäßmissbildungen.

Experimentelle MR Bildgebung

(G. Homola)

In Kooperation mit der Neurologie werden neue Methoden zur in-vivo Darstellung von Erkrankungen der Blutgefäße erforscht. Hierbei kommen spezielle Spulen, optimierte Sequenzen und Kontrastmittel mit angepasster molekularer Struktur zum Einsatz. Ebenso werden die Auswirkungen von angeborenen Stoffwechselerkrankungen mit multimodaler Bildgebung untersucht. Mit der Neurochirurgie wird u.a. die Plastizität

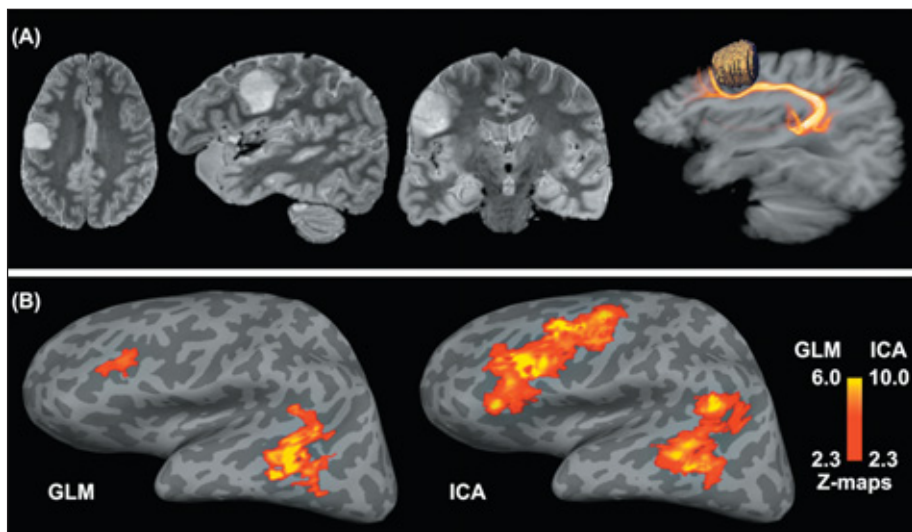


Abb. 1: (A) Links frontales Oligodendrogliom MRT-Schichtbilddarstellung (T2/FLAIR). Auf der rechten Seite eine sagittale Projektionsansicht der linken Hemisphäre und Volumendarstellung der Connecting Samples mit Oberflächenansicht des Tumors. (B) Sprachrelevante funktionelle Aktivierungen bei einem visuellen Paradigma. Die datengetriebene Independent Component Analysis (ICA) ist zur Vermeidung falsch-negativer Resultate im Vergleich zum Generalisierten Linearen Modell (GLM) besser geeignet.

der zentralen Hörbahnen bei Patienten mit Akustikusneurinom mit Hilfe von DTI untersucht.

Funktionelle MRT und Diffusionsbildgebung, MR-Spektroskopie (G. Homola)

Es bestehen Kooperationen mit den Neurochirurgischen, Neurologischen und Psychiatrischen Kliniken, ebenso mit der Abteilung für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Heidelberg. Im Mittelpunkt steht die Erforschung der Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion des menschlichen Gehirns anhand der kognitiven Altersverarbeitung von Gesichtern mit Hilfe der probabilistischen Traktographie diffusionsgewichteter MRT-Daten und der Berechnung räumlicher Kreuzkorrelationen. Zusätzlich zum Mapping spracheloquenter Kortexareale besteht das Ziel auch darin, deren Traktographie in präoperative Planung und intraoperative Navigation zu integrieren (siehe Abb. 1). Mittels fMRT werden bei Patienten und Probanden neuronale Ruhenetzwerke charakterisiert, quantifiziert und verglichen. MR-Spektroskopie und Perfusionsquantifizierung bei malignen Tumoren wird ebenso durchgeführt und im Rahmen der Möglichkeiten optimiert.

Interventionelle Neuroradiologie – Gefäßokkludierende Maßnahmen (L. Solymosi)

Intravasale Behandlung von Gefäßmissbildungen und gefäßreichen Tumoren in internationalen und nationalen Studien. Optimierung von Embolisationsmaterialien und -techniken.

Interventionelle Neuroradiologie – Gefäßrekanalisierende Maßnahmen (L. Solymosi)

Verbesserung der Effektivität der Gefäßrekanalisation. Untersuchung von medikamentöser und mechanischer Rekanalisation. Interventionelle Behandlung des akuten Schlaganfalls mit neuen stentbasierten Techniken. Diagnostik und interventionelle Therapie von Vasospasmus nach einer Subarachnoidalblutung. Erforschung effektiver Therapiemodalitäten bei zerebralen Riesenaneurysmen.

Lehre

In der Abteilung für Neuroradiologie finden während des Semesters regelmäßige Studentenkurse statt, die im Vorlesungsverzeichnis der Universität Würzburg gelistet sind. Interdisziplinäre Vorlesungen zu Schlaganfällen, Wirbelsäulenerkrankungen und zur Onkologie werden ebenso angebo-

ten. Es werden Promotions-, Diplom- und Masterarbeiten sowohl medizinischer, als auch naturwissenschaftlicher Art betreut.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Grammel D, Warmuth-Metz M, von Bueren AO, Kool M, Pietsch T, Kretschmar HA, Rowitch DH, Rutkowski S, Pfister SM, Schüller U. (2012) Sonic hedgehog-associated medulloblastoma arising from the cochlear nuclei of the brainstem. *Acta Neuropathol.* 123:601-14.

Homola GA, Jbabdi S, Beckmann CF, Bartsch AJ. (2012) A brain network processing the age of faces. *PLoS One.* 7: e49451.

Matthies C, Brill S, Varallyay C, Solymosi L, Gelbrich G, Roosen K, Ernestus RI, Helms J, Hagen R, Mlynski R, Shehata-Dieler W, Müller J. (2014) Auditory brainstem implants in neurofibromatosis Type 2: is open speech perception feasible? *J Neurosurg.* 120:546-58.

Nowak J, Alkonyi B, Rutkowski S, Homola GA, Warmuth-Metz M. (2013) Hypertrophic olivary degeneration with gadolinium enhancement after posterior fossa surgery in a child with medulloblastoma. *Childs Nerv Syst.* [Epub ahead of print].

Warmuth-Metz M, Bison B, Gerber NU, Pietsch T, Hasselblatt M, Frühwald MC. (2013) Bone Involvement in Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors of the CNS. *AJNR Am J Neuroradiol.* 34:2039-42.



Prof. Dr. med. Andreas K. Buck
(Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-35001
Fax: 0931/201-635000
E-mail: buck_a@ukw.de
www.nuklearmedizin.ukw.de

Prof. Dr. rer. nat. Michael Lassmann
Tel.: 0931/201-35410

Prof. Dr. rer. nat. Samuel Samnick
Tel.: 0931/201-35080

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin verwendet offene radioaktive Stoffe am Menschen zur Diagnostik und Therapie von überwiegend onkologischen, kardiologischen und neurologischen Erkrankungen. Mit 1 64-Zeilen PET/CT Scanner, 1 PET, 1 SPECT/CT, 3 Gammakameras, 3 Ultraschallgeräten sowie 2 Knochendichtemaschinen und 1 Ganzkörperzähler werden jährlich etwa 16.000 Untersuchungen durchgeführt. Hinzu kommen über 850 stationäre Behandlungen und 150 ambulante Therapien von entzündlichen Gelenkerkrankungen.

Forschungsschwerpunkte

Experimentelle Nuklearmedizin - Radiochemie/Radiopharmazie
(AG S. Samnick, AG A. Schirbel)

Für die translationale Forschung werden innovative Biomarker entwickelt, die für eine molekulare Bildgebung mit PET/CT und SPECT/CT sowie für radionuklidbasierte The-

rapien eingesetzt werden können. Mit der neuen Möglichkeit zur Entwicklung und Produktion innovativer Radiopharmaka unter GMP-Bedingungen konnten in den letzten 2 Jahren u.a. folgende Forschungsprojekte unterstützt bzw. initiiert werden: SFB688 „Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System“ (DFG), „FDG-PET and Iodo-Metomidate Imaging for Adrenocortical Tumors (FAMIAN)“ (DFG), Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg „Prevention of heart failure and its complications“ (BMBF), „Therapieeinheit Multiples Myelom“ (Wilhelm Sander-Stiftung), „Erforschung neuer rekombinanter Vaccinia Viren und Radiotracer zur Anwendung in der molekularen PET-Diagnostik und Therapie von Tumoren (Mo-BiVir)“ (BMBF), „Imaging Dyskinesia in People with Parkinson's Disease“ (The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research), „Imaging of molecular biomarkers for clinical heterogeneity and disease progression in Parkinson's disease“ (IZKF Würzburg).

Präklinische Bildgebung/Kardiologie
(AG T. Higuchi)

Von der Arbeitsgruppe Radiochemie entwickelte Radiotracer werden in einem translationalen Ansatz mit μ -PET *in vivo* evaluiert. Einen besonderen Schwerpunkt bildet die kardiologische Bildgebung, die durch die Rekrutierung von Prof. Dr. T. Higuchi als Leiter der präklinischen Bildgebung bedeutend gestärkt werden konnte. Es wurden bereits zahlreiche Projekte initiiert, u.a. zur Untersuchung der myokardialen Innervation und des Remodeling nach Myokardischämie. Untersuchungen zur Regulation des kardialen Metabolismus beim Typ 2-Diabetes wurden durchgeführt sowie Studien zur Klärung der Bedeutung der Transmembranprotease Fibroblast-Activation-Protein α für die Wundheilung und Fibrosereaktion nach Infarkt. Darüber hinaus werden Kleintier-PET Untersuchungen im Schlaganfall- und Neurotraumamodell sowie in onkologischen Tiermodellen durchgeführt.

Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
(AG P. Schneider / J. Biko)

Im Mittelpunkt der klinischen Forschung steht das Schilddrüsenkarzinom, das in einem regionalen Tumorregister in Zusammenarbeit mit dem Comprehensive Cancer Center Mainfranken geführt wird. Die Therapie und Nachsorge strahleninduzierter kindlicher Schilddrüsenkarzinome erfolgt in Ko-

operation mit Partnerinstitutionen in Minsk und Nagasaki. Die Klinik nimmt an Zulassungsstudien neuer Medikamente für das Schilddrüsenkarzinom teil (u.a. E7080). Das von Prof. Buck und Prof. Schneider initiierte Würzburger Schilddrüsenzentrum (WSZ) fördert die Außenwirkung und die interdisziplinäre Forschungsnetzwerk zum besseren Verständnis von Krankheitsursachen und Etablierung neuer Ansätze zur Prävention, Therapie und Rehabilitation.

Medizinische Physik/Strahlenschutz/Biodosimetrie
(AG M. Lassmann)

Der Arbeits- und Forschungsschwerpunkt liegt auf dem Gebiet des Strahlenschutzes, der Personendosimetrie, physikalischer und biodosimetrischer Verfahren sowie der Verbesserung dosimetrischer Verfahren bei Therapien mit offenen radioaktiven Substanzen. In Zusammenarbeit mit einer norwegischen Firma wurden erste Daten zur Dosimetrie für einen neuen CD37-spezifischen Antikörper erhoben. Dieser soll mit dem Betastrahler ^{177}Lu markiert und im Rahmen einer Phase I Studie zur Therapie des Non-Hodgkin-Lymphoms eingesetzt werden. Von Juni 2011 bis Ende 2013 wurden im Rahmen des BMBF-Verbundprojektes NUKDOS zusammen mit der Universität Ulm und dem Bundesamt für Strahlenschutz Methoden zur Standardisierung der Dosimetrie mit offenen radioaktiven Stoffen entwickelt.

Onkologie
(AG A.K. Buck / K. Herrmann)

Das Spektrum von Radiopharmaka wurde um zahlreiche neuartige Imaging-Biomarker, u.a. Radiopeptide (^{68}Ga -PSMA, ^{68}Ga -CPC4-2) erweitert. Es besteht eine enge

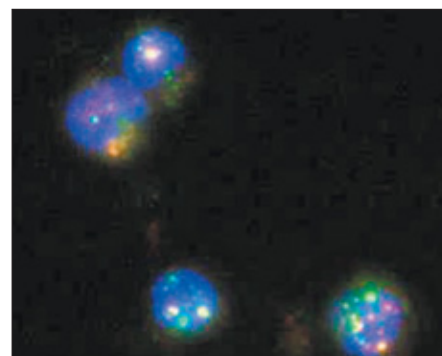


Abb. 1: Gamma-H2AX-Foci (grün) und 53BP1-Foci (rot) im Zellkern (blau) von Lymphozyten nach interner *in-vitro* Bestrahlung mit I-131 im Vollblut.

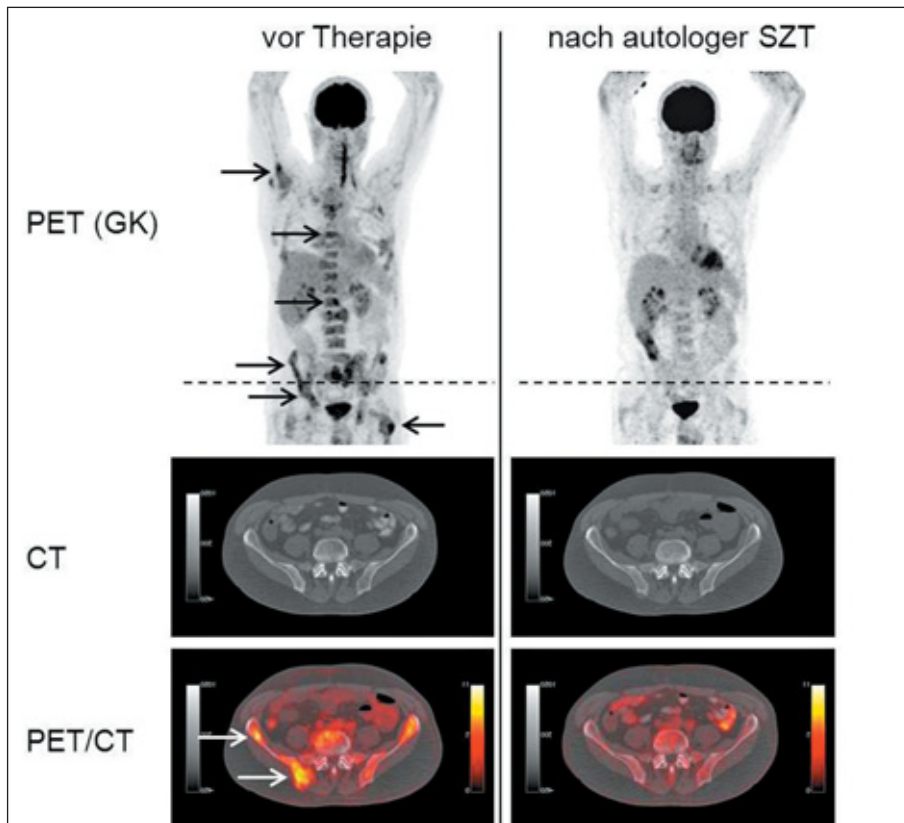


Abb. 2: Mit molekularer Bildgebung wird eine frühzeitige Bestimmung des Ansprechens auf eine Tumorthherapie ermöglicht. Dargestellt ist eine PET/CT-Verlaufsuntersuchung bei einem Patienten mit Multiplem Myelom. Vollständige Remission der multiplen ossären Manifestationen (Pfeile) nach autologer Stammzelltransplantation.

Kooperation mit dem CCC, den operativen und konservativen Disziplinen des UKW und regionalen Krankenhäusern sowie Grundlagenswissenschaftlern.

Bei Patienten mit Tumoren der Nebenniere wird zunehmend das Radiopharmakon ¹²³I-Iodmetomidat eingesetzt, mit dem Tumoren der Nebennierenrinde aufgrund der spezifischen Anreicherung in Geweben mit ¹¹ β -Hydroxylase-Aktivität nachgewiesen werden können. Ein mit der Abt. Endokrinologie beantragtes Forschungsprojekt zur klinischen Evaluation des Tracers bei Patienten mit unklaren Raumforderungen der Nebenniere (FAMIAN) wurde kürzlich von der Deutschen Forschungsgemeinschaft bewilligt. In einem von der Wilhelm Sander-Stiftung geförderten Projekt werden im Rahmen der „Therapieeinheit Multiples Myelom“ innovative und etablierte Radiopharmaka zur Charakterisierung der individuellen Tumorerogenität untersucht.

Neurologie/Psychiatrie/Kinder- und Jugendpsychiatrie (AG I. Isaías)

Der Forschungsschwerpunkt „Neuroimaging“ wird von Herrn Prof. Isaías geleitet,

der auch das IZKF-geförderte Programm „Imaging of molecular biomarkers for clinical heterogeneity and disease progression in Parkinson's disease“ leitet. In Kooperation mit der Neurologischen Klinik wird u.a. die Dopamintransporter-Szintigraphie bei M. Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen mit klinisch-neurologischen Parametern korreliert. Die Gruppe wird u.a. von der Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research gefördert.

Neuromuskuläres-Skelettales System (AG P. Schneider)

Im Rahmen der Forschung an der Biomechanik des Muskuloskelettalen Systems mittels einer Groundreaction Force Plate wurden zwei Patente erteilt: „Ergometer, Laufschuh und Fahrradpedal“ (Pat.-Nr. 10 206 032 081) sowie „Kraftauswertevorrichtung und Kraftauswerteverfahren zur Bestimmung von Gleichgewichtskenngrößen“ (Pat.-Nr. EP 1 763 656 B1). Eine prospektive kontrollierte, 3-armige Kohortenstudie ergab einen fehlenden Einfluss einer medikamentösen Therapie mit Schilddrüsenhormonen auf das Muskuloskelettale System.

WHO REMPAN Zentrum (AG C. Reiners / R. Schneider)

Die Arbeitsschwerpunkte des 2013 erneut für 4 Jahre akkreditierten Kollaborationszentrums für medizinische Vorsorge und Hilfe bei Strahlenunfällen innerhalb des REM-PAN (Radiation Emergency Medical Preparedness Assistance Network) Netzwerks der WHO liegen in der Förderung der medizinischen Strahlenunfallvorsorge und der fachlichen Beratung und Unterstützung bei der Bewältigung von Strahlenunfällen.

Lehre

Zusätzlich zu den Lehrveranstaltungen im „Querschnittsbereich bildgebende Verfahren, Strahlenbehandlung und Strahlenschutz“ beteiligt sich die Nuklearmedizinische Klinik an interdisziplinären Lehrveranstaltungen (u.a. „interdisziplinäre Onkologie“, „Kommunikation in der Onkologie“). Der Unterricht an der Berufsfachschule für MTRA wird ebenso durchgeführt wie dedizierte Ausbildungsprogramme für Assistenzärzte (Praxis-Workshop „Sonographie der Schilddrüse“). Seit 2012 wird das Weiterbildungsprogramm „Forum Nuklearmedizin Würzburg“ angeboten, seit 2013 das Programm „Radiologie und Nuklearmedizin im Dialog“.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Lückerath K, Lapa C, Spahmann A, Jörg G, Samnick S, Rosenwald A, Einsele H, Knop S, Buck AK. (2013) Targeting para-protein biosynthesis for non-invasive characterization of myeloma biology. *PLoS One* 8:e84840.

Dörr JR, Yu Y, Milanovic M, Beuster G, Zasada C, Däbritz JH, Lisec J, Lenze D, Gerhardt A, Schleicher K, Kratzat S, Purfürst B, Walenta S, Mueller-Klieser W, Gräler M, Hummel M, Keller U, Buck AK, Dörken B, Willmitzer L, Reimann M, Kempa S, Lee S, Schmitt CA. (2013) Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy. *Nature* 501:421-5.

Yamane T, Park MJ, Richter D, Nekolla SG, Javadi MS, Lapa C, Samnick S, Buck AK, Herrmann K, Higuchi T. (2014) Small-Animal PET Imaging of Isolated Perfused Rat Heart. *J Nucl Med*. 55:495-9.

Preylowski V, Schlögl S, Schoenahl F, Jörg G, Samnick S, Buck AK, Lassmann M. (2013) Is the image quality of I-124-PET impaired by an automatic correction of prompt gammas? *PLoS One* 8:e71729.

Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenschel H, Bock S, Verburg FA, Knoedler P, Lang K, Reiners C, Buck AK, Allohio B, Schirbel A. (2013) Functional characterization of adrenal lesions using [123I]MIBI-SPECT/CT. *J Clin Endocrinol Metab*. 98:1508-18.



Prof. Dr. med. Michael Flentje
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-28891
Fax: 0931/201-28396
E-mail: flentje_m@ukw.de
www.strahlentherapie.uk-wuerzburg.de

Allgemeine Information

Die Klinik für Strahlentherapie (18.5 Ärzte, 12 Medizinphysiker, 19 MTRAs, 16 Krankenschwestern) benutzt fünf Linearbeschleuniger (einschließlich IGRT mittels Kegelstrahl-CT am Bestrahlungsgerät) und auch Afterloader zur ferngesteuerten Einlage radioaktiver Präparate. Die Patienten werden in einer Poliklinik, einer Bettenstation mit 20 Betten und einer Tagesklinik mit 10 Behandlungsplätzen betreut. Die Palliativstation des Klinikums mit weiteren 10 Betten (4 Ärzte, 11 Schwestern, 1 Psychologin, 1 Sozialarbeiterin) ist an die Strahlentherapie gekoppelt. Ein Spiral-CT Ultraschallgeräte, sowie in Kooperation Untersuchungen am MR-Tomographen des Instituts für Röntgendiagnostik und PET-CT Untersuchungen in der Nuklearmedizin stellen die anatomischen und physikalischen Basisdaten für die computergestützte Bestrahlungsplanung zur Verfügung. Sowohl die Bestrahlungsplanung und Dosisberechnung, als auch die Kalibrierung und Qualitätssicherung der Bestrahlungsgeräte wird von der Abteilung Medizinphysik durchgeführt. Ca. 2200 Patienten werden pro Jahr behandelt. Aufgrund der Verfügbarkeit einer Tagesklinik

kann Hospitalisation auch während intensiver Phasen der Therapie, z.B. bei gleichzeitiger Chemotherapie, in vielen Fällen vermieden werden. Zusätzlich zum typischen Spektrum der Strahlentherapie werden die cranielle und extracranielle Strahlenchirurgie, Ganzkörperbestrahlung vor Stammzelltransplantation, Kontaktbestrahlung von Tumoren am Auge, interstitielle Brachytherapie für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, der Prostata, der Mamma und der Extremitäten durchgeführt.

Forschungsschwerpunkte

Entwicklung von hochkonformen Bestrahlungstechniken

Die Optimierung der zeitlichen und räumlichen Dosisverteilung mit dem Ziel der Konzentration der Wirkung im Tumorgewebe mit optimaler Schonung der umgebenen Risikoorgane ist ein Forschungsschwerpunkt. Die Weiterentwicklung der extrakraniellen Körperstereotaxie, die inverse Bestrahlungsplanung und die Integration von räumlichen und zeitlichen Unsicherheitsfaktoren während der Behandlungsserie sind Angriffspunkte.

Medizinische Physik

(O. Sauer)

Medizinphysikalisch erfordert dies die Entwicklung und Einführung immer komplexer

rer Techniken, die Berechnung und Messung komplexer Dosisverteilungen mit hoher Genauigkeit, sowie ein hohes Niveau der Qualitätssicherung für jede Bestrahlung. Daraus ergaben sich Forschungsarbeiten im Bereich bildgeführter Strahlentherapie (IGRT), der Optimierung und Adaption bei intensitätsmodulierter Strahlenbehandlung (IMRT) und der Dosimetrie ionisierender Strahlung. Schwerpunkte sind: -Berechnung tomographischer Bilder des Patienten in Behandlungsposition, Bildregistrierung, Lageverfolgung und Bewegungsausgleich von beweglichen Tumoren, -Berechnung der akkumulierten Dosis bei Tumorbewegung, -Entwicklung von Kompensationsstrategien zum Ausgleich der Tumorbewegung, -Adaption der intensitätsmodulierten Strahlenbehandlung (IMRT), insbesondere für schnelle Applikationsverfahren (Volumetric Arc Therapy „VMAT“), Entwicklung von non-coplanaren Bestrahlungstechniken für den Körperstammbereich, -Dosismessung und Berechnung unter Nicht-Gleichgewichtsbedingungen von Sekundärelektronen, insbesondere bei kleinen Strahlenfeldern und online-Dosimetrie.

Strahlenbiologie

(T. Djuzenova)

Im radiobiologischen Labor (4 Wissenschaftler, 3 technische Assistentinnen, Drittmittelstellen) wurden in den letzten Jahren u.a. verschiedene Substanzen mit Eingriff in die Signaltransduktion der Zelle untersucht. Im Berichtszeitraum wur-

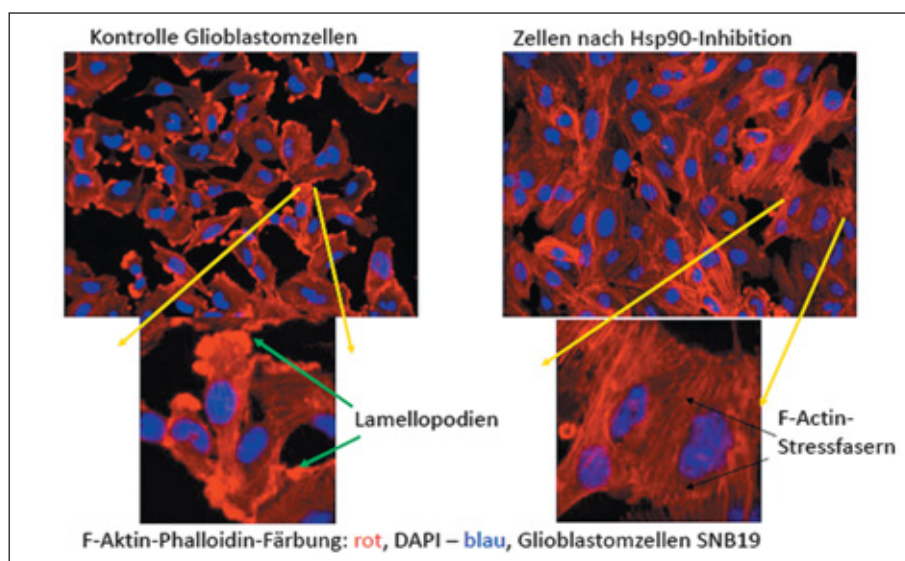


Abb. 1: Anhand der Fluoreszenzfärbung des Aktin-Zytoskeletts nach Hsp90-Inhibition konnte eine höhere Dichte an Stressfasern (rechts) in den Glioblastomzellen (SNB19) sowie eine geringere Anzahl an Zellfortsätzen wie Lamellipodien und Filopodien beobachtet werden [Hartmann et al., 2013].

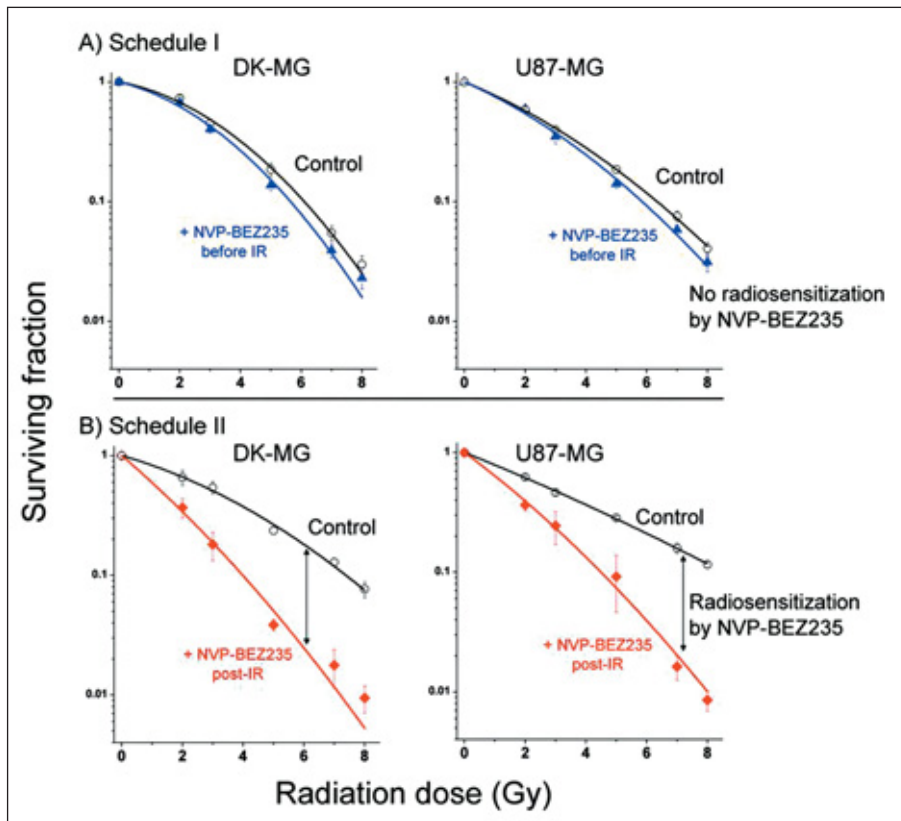


Abb. 2: Überlebenskurven von 2 Glioblastom-Zelllinien jeweils mit und ohne PI3K/mTOR-Inhibition im Vergleich. Die Substanz wurde entweder 24 Std vor (obere Reihe) oder sofort (untere Reihe) nach Bestrahlung für 24 Std zugegeben. Die Koloniezahl wurde aus mindestens 2 Einzelversuchen errechnet, die Fehlerbalken sind die zugehörigen Standardabweichungen [Teil der Abbildung aus Kuger et al., 2013].

de die radiosensibilisierende Wirkung von zwei neuartigen Hsp90-Inhibitoren, NVP-AUY922 und NVP-BEP800 weiter bearbeitet. Abhängig vom Mutationshintergrund (p53 und PTEN) der untersuchten Zelllinien, Hsp90-Inhibition in Kombination mit Bestrahlung finden sich entweder apoptotische Wirkungen oder sehr stark erhöhte Radiosensibilisierung durch massiven Zellzyklusarrest, DNA-Schäden und -Reparaturverzögerung usw. hervorrufen kann (Niewidok et al., 2012).

Zudem beeinflusst die Hsp90-Inhibition in Kombination mit Bestrahlung das Aktin-Zytoskelett der Tumorzellen stark (Abb. 1) und damit die Motilität der Tumor-Zellen unter Normoxie als auch unter der akuten Hypoxie (0.1% O₂) (Hartmann et al., 2013). Eingriffe in den onkogenen PI3K/AKT/mTOR-Pathway können ebenfalls die Strahlenempfindlichkeit von Glioblastomzellen *in-vitro* stark erhöhen. Der duale PI3K/mTOR-Inhibitor NVP-BEZ235 wirkt allerdings nur radiosensibilisierend, wenn er *kurz* vor Bestrahlung zugegeben wurde (Abb. 2, untere Reihe). Bei größerem Intervall löst die Substanz nur zytostatische Wirkung aus (Kuger et al., 2013).

Klinische Studien und Qualitätssicherung

Die Klinik ist verantwortlich für die Konzeption und Durchführung nationaler und internationaler Therapiestudien bei Kopf-Hals- und Lungentumoren. Zwei randomisierte Multicenter-Studien zur Organerhaltung bei Larynx/Hypopharynxkrebs (Delos 2) und zur simultanen Radio-Chemo-Therapie beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom (GILT-CRT) wurden 2012 erfolgreich abgeschlossen und werden derzeit publiziert. Die Klinik ist federführend in nationalen und internationalen Konsortien zur Dosisescalation durch Präzisionsstrahlentherapie (Spine, Synergy-Konsortium, AG Stereotaxie der Degro). Der Klinikdirektor leitet die Ärztliche Stelle § 83 StrSchV bei der Bayerischen Landesärztekammer und ist Mitglied der Strahlenschutzkommission beim Bundesministerium für Umwelt.

Ein weiterer Schwerpunkt der Klinik ist die palliative Strahlentherapie. 2013 wurden die Ergebnisse zur Prognose adaptierten Strahlentherapie von Lungentumoren publiziert. Derzeit wird ein Projekt für bedarfsgerechten Zugang zu spezialisierten palli-

ativmedizinischen Behandlungsangeboten durchgeführt.

Lehre

Außer den Pflichtveranstaltungen zur Radiologie werden von den Arbeitsgruppen Seminare für Assistenzärzte, für Medizinphysiker und für Biologen abgehalten und Promotions-, Diplom- und Bachelorarbeiten sowohl medizinischer, als auch naturwissenschaftlicher Thematik betreut.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hartmann S, Günther N, Biehl M, Katzer A, Kuger S, Worschech E, Sukhorukov VL, Krohne G, Zimmermann H, Flentje M, Djuzenova CS. (2013) Hsp90 inhibition by NVP-AUY922 and NVP-BEP800 decreases migration and invasion of irradiated normoxic and hypoxic tumor cell lines. *Cancer Lett.* 331:200-10.

Guckenberger M, Klement RJ, Allgauer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, Holy R, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Semrau S, Sterzing F, Wittig A, Andrasschke N, Flentje M. (2013) Applicability of the linear-quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol.* 109:13-20.

Wilbert J, Baier K, Hermann C, et al. (2013) Accuracy of Real-time Couch Tracking During 3-dimensional Conformal Radiation Therapy, Intensity Modulated Radiation Therapy, and Volumetric Modulated Arc Therapy for Prostate Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 85:237-242.

Guckenberger M, Saur G, Wehner D, Thalheimer A, Kim M, Germer CT, Flentje M. (2013) Long-term quality-of-life after neoadjuvant short-course radiotherapy and long-course radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. *Radiother Oncol.* 108:326-30.

Polat B, Wohlleben G, Katzer A, Djuzenova CS, Technau A, Flentje M. (2013) Influence of osteopontin silencing on survival and migration of lung cancer cells. *Strahlenther Onkol.* 189:62-7.

3.18 Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Rudolf Hagen
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-21701
Fax: 0931/201-21248
E-mail: Hagen_R@ukw.de
www.hno.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Norbert Kleinsasser
Tel.: 0931/201-21322

Aufgaben und Struktur

Der HNO-Klinik (28 ärztliche, 5 wissenschaftliche Mitarbeiter, aktuell 8 Drittmittelstellen für Forschung) stehen 92 Planbetten mit 6 Intensivbetten zur Verfügung. Neben der kompletten Grundversorgung im Bereich der HNO bestehen folgende klinische Schwerpunkte: Apparative und operative Versorgung von Hörstörungen aller Art mit speziellen Diagnostik-Verfahren, konventionellen Mittelohroperationen, neuartigen Mittelohrimplantaten und implantierbaren Hörhilfen, sowie Cochlea-Implantaten (internationales Referenzzentrum). Interdisziplinäre Schädelbasischirurgie (Tumoren, Traumata) in Kooperationen mit den anderen Kopffächern. Diagnostik und Therapie von Kopf-Hals-Tumoren mit Schwerpunkt funktionserhaltender mikrochirurgischer Techniken und plastisch-rekonstruktiver Verfahren (z.B. Kehlkopfersatz). Nationales Referenzzentrum für die chirurgische Therapie von kindlichen Weichteilsarkomen im Kopf-Hals-Bereich. Phoniatrie (mit Phono-chirurgie) und Pädaudiologie, Allergologie, Schlafmedizin (apparative und operative Versorgung), Neurootologie, plastische und ästhetische Eingriffe der Gesichtsregion. Betreuung von ausländischen Kliniken in allen Kontinenten über Auslandsdozenten mit praktischer Ausbildung von Gast-

ärzten. Nationale und internationale Operationskurse mit 3D-Video-Live-Operationsübertragung

Forschungsschwerpunkte

Mittelohrbiologie

(R. Mlynski, M. Schmidt, A. Radeloff, R. Hagen)

Untersuchungen von histologischen Veränderungen und Oberflächenmerkmalen an Mittelohrimplantaten. Immunologie und Immunhistologie von Cholesteatomen als Grundlage zur Entstehung und Unterhaltung der chronischen Otitis media. Expression von bone morphogenetic protein-2, MMP-9 und Cytokinen in Zellen von Cholesteatomen. Entwicklung beschichteter Elektroden für medikamentöse Therapie des Mittel- und Innenohres.

Biophysik des Mittelohres

(S. Schraven, S. Brill, F. Kraus, R. Hagen)

Laser-vibrometrische Messungen der Mittelohrmechanik an Felsenbeinen. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit EDV-gestützter Dokumentation von Mittelohrimplantaten und Transplantaten. Intraoperative Monitoring zur Übertragungsfunktion aktiver Mittelohrprothesen.

Innenohrbiologie

(K. Rak, J. Völker, S. Frenz, R. Mlynski in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Neurobiologie, M. Sendtner)

Nachweis und Funktionsbestimmung neuronaler Stammzellen im Nucleus cochlearis von Ratten. Postnatale dynamische Veränderungen im neurogenen Potential des Nucleus cochlearis der Ratte. Auswirkungen definierter Gen-Mutationen (z.B. TBCE-Gen) auf die Innenohrstrukturen am Beispiel der pmn/pmna Maus. Interaktionen von neuronalen Strukturen mit Halbleiternmaterialien.

Einsatz von Stammzellen in der geschädigten Cochlea

(A. Radeloff, P. Schenzielorz)

Verbesserung des Ganglienzellüberlebens nach Ertaubung durch lokale Stammzellenapplikation in der Cochlea des Meerschweinchens. Entwicklung stammzellbeschichteter Elektroden für die Optimierung der funktionellen Anbindung von Cochlea-Implantaten.

Pädaudiologische Testverfahren und universelles Neugeborenen-Hörscreening

(W. Shehata-Dieler, D. Ehrmann-Müller, R. Keim in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen, K. Wermke)

Neuentwicklung objektiver Testverfahren zur frequenzspezifischen Testung Neugeborener. Untersuchung vorsprachlicher Lautentwicklung bei Säuglingen als neues objektives Verfahren in der Pädaudiologie.

Cochlear- und Hirnstammimplantate

(R. Mlynski, W. Shehata-Dieler, A. Radeloff, S. Brill, S. Kaulitz in Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Klinik, C. Matthies und der Univ. Innsbruck)

Evaluation neuer Stimulationsstrategien zur Verbesserung der Sprachverständlichkeit nach Implantation von Cochlea- und auditorischen Hirnstamm-Implantaten. Entwicklung verbesserter intraoperativer Telemetrie- und Monitoring-Systeme.

Experimentelle Audiologie

(M. Cebulla, R. Keim, W. Harnisch)

Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung. Objektivierung des binauralen Hörvermögens bei Normalhörenden und Hörgeschädigten

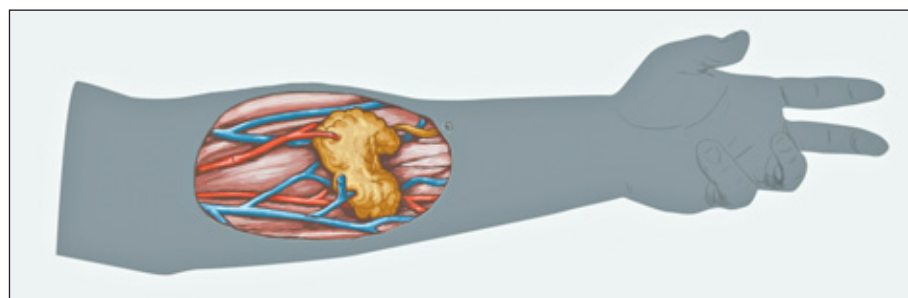


Abb. 1: In den Unterarm verpflanzte Glandula submandibularis.

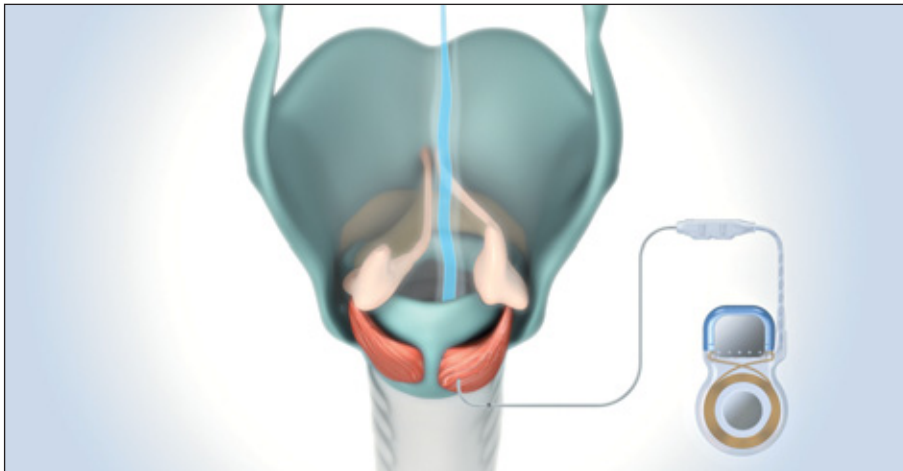


Abb. 2: Schema Kehlkopfschrittmacher.

Elektrophysiologische Hörforschung

(M. Vollmer, A. Wiegner in Zusammenarbeit mit der University of California San Francisco, R. Beitel, und der Ludwig-Maximilians Universität München, B. Grothe)

Elektrophysiologische Grundlagenforschung zur zentral-neuronalen Verarbeitung akustischer und elektrischer Stimulation der Hörbahn im Tiermodell.

Tumorbiologie und Rehabilitation nach Tumoroperationen

(R. Hagen, M. Schmidt, M. Scheich)

Molekularbiologische Untersuchungen an Hals-Kopf-Tumoren. Induzierte Expression einer Deletionsmutante von Pseudomonas Exotoxin A in Kopf-Hals-Tumor-Zellen. Entwicklung eines neuen Kontrollplasmids durch Subklonierung (pGeneA-EGFP). Untersuchungen zur Chemotaxis und Angiogenese von Tumorzellen. Effekte pflanzlicher Antitumorextrakte auf Paclitaxel-sensitiver und -resistenter Plattenepithelkarzinom-Zelllinien des Kopf-Hals-Bereiches. Neuentwicklung plastischer Rekonstruktionsverfahren für Kehlkopf und Trachea.

Ökogenotoxikologie des oberen Aerodigestivtraktes

(N. Kleinsasser, C. Köhler, C. Ginzkey, S. Hackenberg, G. Steussloff)

Ökogenotoxikologische Untersuchungen zur Tumorentstehung in humanen Gewebekulturen des oberen Aerodigestivtraktes, Charakterisierung von genotoxischen Effekten von Tabakrauch und Umweltgiften (Stickstoffdioxid) auf Miniorgankulturen des oberen Aerodigestivtraktes.

Tissue Engineering für die Laryngologie

(K. Frölich, A. Scherzed, M. Burghartz in Zusammenarbeit mit der orthopädischen Klinik, König-Ludwig-Haus, U. Nöth)

Etablierung stabiler Knorpelkonstrukte mit unterschiedlichen Trägermaterialien. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Funktionalität von stammzellbasiertem Gewebeersatz.

Funktionelle Elektrostimulation des Larynx

(R. Hagen, W. Harnisch in Zusammenarbeit mit den Universitätskliniken Innsbruck und Jena und der HNO-Klinik Gera, C. Potoschnik, O. Guntinas-Lichius, A. Müller, Firma Medel Innsbruck)

Neuentwicklung eines Kehlkopfschrittmachers zur Behandlung des ein- und beidseitigen Stimmlippenstillstandes.

Einsatz von Nanomaterialien in der Tumorthherapie

(S. Hackenberg, C. Ginzkey, A. Scherzed in Zusammenarbeit mit der Univ.-Hautklinik, R. Houben, Fraunhofer Institut für Silikatforschung, C. Gellermann, Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin der Universität, H. Walles, Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe in der Medizin der Universität, J. Groll)

Aufbau einer interdisziplinären Arbeitsgruppe zum Einsatz von Nano-Materialien in der Tumorthherapie

Speicheldrüsenersatz nach Radiatio

(M. Burghartz, N. Kleinsasser, R. Hagen in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin der Universität, H. Walles)

Entwicklung eines Zell-basierten Speicheldrüsenersatzes in dezellularisiertem Schweinedarm (BioVasc®). Pilotstudie zur zweizeitigen Autotransplantation der Glandula submandibularis.

Lehre

Die habilitierten Mitarbeiter der Klinik nehmen an der Hauptvorlesung sowie an den entsprechenden klinischen Kursen zur Ausbildung der Medizinstudenten und zur Weiterbildung der Studenten im Praktischen Jahr teil. Es werden Dissertationen im experimentellen sowie im klinischen Bereich vergeben und betreut. Jährlich finden an der Klinik deutsch- und englischsprachige Operationskurse für die Mikrochirurgie des Ohres und für Schädelbasischirurgie, für Pharyngochirurgie und rekonstruktive Larynxchirurgie, für endonasale Nasennebenhöhlenchirurgie mit live-3D-Operationsdemonstrationen und praktischen Übungen für Fachärzte statt. Den Partner-Kliniken stehen neben klinikeigenen Auslandsreferenten (DAAD) jeweils 4 Gastarztplätze zur praktischen Ausbildung zur Verfügung (aktuell Kollegen aus Peru, Afghanistan, China und Syrien). Für Fachärzte wird ein Hospitationstag in der Klinik (ganztäglich) angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Radeloff A, Shehata-Dieler W, Scherzed A, Rak K, Harnisch W, Hagen R, Mlynski R. (2012) Intraoperative monitoring using cochlear microphonics in cochlear implant patients with residual hearing. *Otol Neurotol* 33:348-354.

Schmidt M, Polednik C, Roller J, Hagen R. (2013) Cytotoxicity of herbal extracts used for treatment of prostatic disease on head and neck carcinoma cell lines and non-malignant primary mucosal cells. *Rep* 29:628-636.

Hackenberg S, Scherzed A, Technau A, Frölich K, Hagen R, Kleinsasser N. (2013) Functional responses of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to metal oxide nanoparticles in vitro. *J Biomed Nanotechnol* 9:1-10.

Rak K, Völker J, Frenz S, Scherzed A, Radeloff A, Hagen R, Mlynski R. (2013) Dynamic changes of the neurogenic potential in the rat cochlear nucleus during post-natal development. *Exp Brain Res*. 226:393-406.

Ginzkey C, Scheich M, Harnisch W, Bonn V, Ehrmann-Müller D, Shehata-Dieler W, Mlynski R, Hagen R. (2013) Outcome on hearing and facial nerve function in microsurgical treatment of small vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 270:1209-16.



Prof. Dr. med. Dr. h.c. Franz Grehn
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-20601
Fax: 0931/201-20245
E-mail: k-auge@augenklinik.uni-wuerzburg.de
www.augenklinik.ukw.de

Prof. Dr. med. Heimo. Steffen
Tel.: 0931/201-20487

Aufgaben und Struktur

Die Universitäts-Augenklinik betreut mit 36 Ärzten und 89 nicht-ärztlichen Mitarbeitern jährlich etwa 20.000 Patienten ambulant und etwa 5.700 Patienten im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. Im Jahr 2012 wurden etwa 6.900 Operationen und etwa 1.600 Lasereingriffe durchgeführt. Mit insgesamt 68 Betten ist die Augenklinik eine der größten Augenkliniken Deutschlands, in der das gesamte Leistungsspektrum der konservativen und chirurgischen Augenheilkunde angeboten wird.

In der Betreuung von Erwachsenen und Kindern mit Glaukomerkrankungen ist die Augenklinik ein überregionales Zentrum. Im Schwerpunkt für Retinologie werden Erkrankungen der Netzhaut und des Glaskörpers konservativ und mikrochirurgisch behandelt und schwerste Augenverletzungen versorgt. Erkrankungen der Bindehaut und der Hornhaut, der Lider und der Orbita wer-

den von spezialisierten Teams diagnostiziert und behandelt. Die Klinik hat einen Schwerpunkt Strabologie / Neuroophthalmologie, wo Augenbewegungsstörungen, Sehstörungen im Kindesalter und neurologische Störungen im Bereich der Augen konservativ und chirurgisch betreut werden. Entsprechend umfassend sind auch die Kompetenzen der Labors für Funktionsdiagnostik und Morphometrie. Unter Berücksichtigung der neuesten Qualitätskriterien wurde zuletzt die bestehende Hornhautbank ausgebaut und im Jahr 2013 wiedereröffnet.

Zunehmend werden in der Klinik Patienten betreut, die neben ihrer Augenerkrankung an vielfältigen Allgemeinerkrankungen leiden und daher im Rahmen ambulanter Einrichtungen nicht versorgt werden können. Zugleich wird der Bereich der ambulanten chirurgischen Versorgung weiter ausgebaut.

Forschungsschwerpunkte

Klinische Forschung

Vorderer Augenabschnitt

In den Schwerpunktbereichen Glaukom und Cornea werden Verfahren zur Behandlung von Oberflächenerkrankungen, moderne Formen der Hornhauttransplantation, neue Operationsverfahren zur Senkung des Augeninnendruckes bei kindlichem Glaukom (z. B. 360°-Trabekulotomie, siehe Abb. 2), Methoden zur Hemmung der Narbenbildung nach Glaukomoperationen und prädisponierende genetische Faktoren bei Glaukomerkrankungen untersucht. Zudem ist die Klinik an der Entwicklung neuer Methoden

zur Augeninnendruckmessung und von Verfahren zur europaweit vernetzten Befunddokumentation maßgeblich beteiligt.

Die Messung der peripapillären Nervenfaserschicht ist mittlerweile Standard in der Glaukomdiagnostik. Die Einführung der hochauflösenden Spectral Domain OCT-Technik erlaubt darüber hinaus, die Ganglienzellschicht von anderen Netzhautschichten zu trennen und für die quantitative Glaukomdiagnostik nutzbar zu machen.

Retinologie und bildgebende Verfahren im hinteren Augenabschnitt

Die optische Kohärenztomographie (OCT) ist als nicht-invasives Verfahren zur Diagnostik bei unterschiedlichsten Erkrankungen der zentralen Netzhaut wie Makulaödemen verschiedener Genese, vitreoretinalen Traktionssyndromen oder altersabhängiger Makuladegeneration gut etabliert. Sie liefert einen optischen Schnitt durch die Netzhaut vergleichbar dem B-Bild im Ultraschall, nur mit mindestens 20-fach höherer Auflösung.

Grundlagenforschung

Zellbiologie

Im zellbiologischen Labor der Augenklinik werden derzeit zwei Forschungsprojekte verfolgt: die Erforschung von okulären Vernarbungsreaktionen sowie Zellregeneration am Auge.

Vernarbungsreaktionen nehmen eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie verschiedener Augenerkrankungen ein, wie z.B. die Kontraktur der Netzhaut bei einer proliferativen Vitreoretinopathie oder die postope-

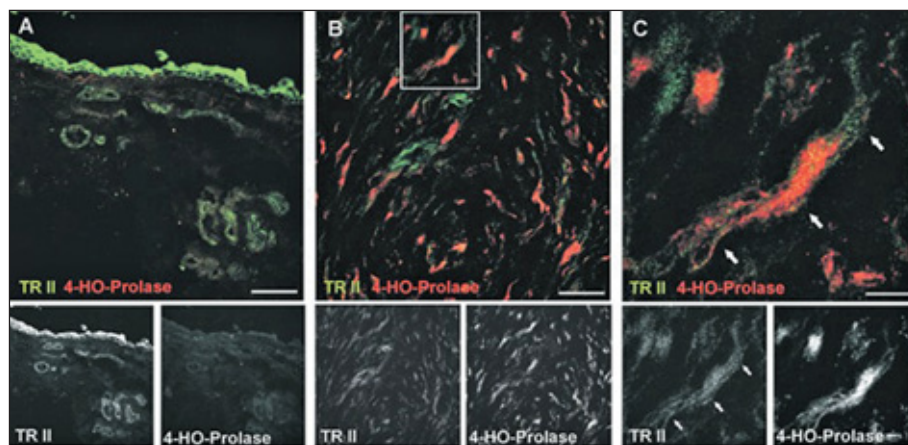


Abb. 1: Im Gegensatz zu nativer Bindehaut (Bild A) zeigt Bindehaut nach postoperativer Vernarbung (Bild B, C) vermehrt 4-HO-Prolase positive Fibroblasten (rot), welche eine vermehrte TGF- β -Rezeptor II Expression (grün) aufweisen. (Bild : Dr. T. Meyer-ter-Vehn und Dr. D. Kampik, Leiter der Zellbiologischen Arbeitsgruppen).

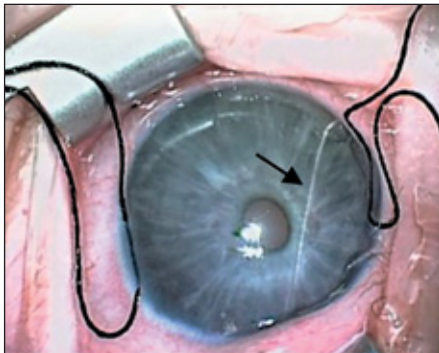


Abb. 2: Intraoperativer Situs während einer 360°-Trabekulotomie, eines modernen glaukomchirurgischen Verfahrens zur Therapie des kongenitalen Glaukoms. Ein Mikrokatheter, der über den Schlemm'schen Kanal zirkulär eingeführt wurde, wird zur Eröffnung des Trabekelmaschenwerks über 360° eingesetzt. Im Bild hat der Katheter bereits 270° eröffnet. (Bild: Prof. Dr. T. Klink Leiter der Arbeitsgruppe Innovative Glaukomchirurgie).

rative Bindehautvernarbung nach Glaukomchirurgie, dem Hauptgrund für ein langfristiges Versagen dieser Operationen. Hierfür wurde ein Zellkulturmodell mit primären Bindehautfibroblasten etabliert (Abb. 1). Hierbei konnten wesentliche Schritte wie die Transdifferenzierung von Fibroblasten zu kontraktilen Myofibroblasten simuliert werden. Anhand dieser Zellkulturmodelle konnten wir einzelne biochemische und zellbiologische Aspekte näher charakterisieren sowie durch selektive Inhibition einzelner zellulärer Signalmoleküle eine Modulation der Wundheilung erzielen. Vielversprechende Substanzen zur Wundheilungsmodulation werden derzeit in einem Tiermodell weiter untersucht.

Verschiedene, für das Sehen essentielle Zelltypen sind nicht regenerationsfähig und degenerieren mit zunehmendem Al-

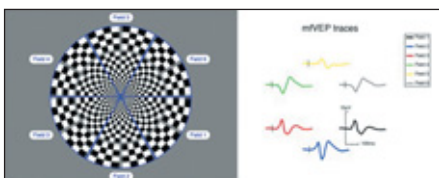


Abb. 3: Durch multifokale Ableitetechniken können die kortikalen mfVEP-Antworten verschiedener Gesichtsfeldbereiche (rechts) auf ein invertierendes Schachbrettmuster (links) simultan abgeleitet werden. Aufgrund der gewundenen Cortexoberfläche zeigen mfVEP-Signale der oberen und unteren Gesichtsfeldbereiche eine invertierte Polarität. (Bild: PD Dr. Th. Meigen, Leiter des Elektrophysiologischen Labors).

ter. Dennoch besitzen manche Zellen unter bestimmten Bedingungen das Potential zur Zellteilung. Das Projekt verfolgt das Ziel, Mechanismen der Regeneration in diesen Zellverbänden anzuregen. Dies wird an Zellen des retinalen Pigmentepithels getestet, wo durch Aktivierung oder Überexpression Zellzyklus-regulierender Transkriptionsfaktoren die Proliferation gefördert wird. In Kooperation mit der Hornhautbank der Augenklintik und dem Institut für Tissue Engineering wird dies auch auf Endothelzellen der Hornhaut angewandt.

Biometrie und Optik

Die korrekte Bestimmung intraokularer Distanzen ist die entscheidende Grundlage zur Auswahl geeigneter Kunstlinsenimplantate bei Kataraktoperationen. Das Labor für Biometrie und Intraokularlinsenberechnung arbeitet neben der klinischen Routine an der Verbesserung, Weiter- sowie Neuentwicklung von Messverfahren zur okulären Biometrie. Hierzu gehört insbesondere die Laserinterferenzbiometrie, an deren Entwicklung und klinischer Einführung das Labor wesentlich beteiligt war und ist. Aus der Zusammenarbeit mit Carl Zeiss Meditec AG, Jena, entstanden zwei klinische Messgeräte, die mittlerweile zum Goldstandard bei der Planung von Kunstlinsenimplantation und anderen refraktiven Eingriffen geworden sind. Ebenso werden optische Berechnungsverfahren für verschiedene Intraokularlinsen entwickelt, in einem weltweit vernetzten Programm validiert und im Internet zur Berechnung von Spezialfällen zur Verfügung gestellt.

Elektrophysiologie

Die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden der Augenheilkunde erlauben eine selektive Funktionsprüfung der verschiedenen neuronalen Strukturen der Sehbahn. Schwerpunkte der Forschungsaktivitäten sind die Entwicklung und Validierung neuer Messmethoden und deren Anwendung in der ophthalmologischen Diagnostik. Zuletzt wurden diese Verfahren eingesetzt, (a) um die Funktion der retinalen Ganglienzellen mit Muster-ERG Ableitungen zu untersuchen, was eine Glaukom-Früherkennung erlaubt, (b) um mit multifokalen Techniken die Signale der Retina und des visuellen Cortex abzuleiten, wobei die Antworten verschiedener Gesichtsfeldbereiche simultan abgeleitet werden können (Abb. 3) und (c) um eine objektive Prüfung der Sehschärfe zu ermöglichen.

Lehre

In der studentischen Ausbildung bietet die Augenklintik neben Vorlesung, Praktika und Wahlfachveranstaltungen zahlreiche Seminare an und beteiligt sich an interdisziplinären Veranstaltungsreihen. Die Augenklintik unterstützt mit freiwilligen Zusatzkursen die praxisorientierten Kurse der Lehrklintik (Funduskopiekurs, Mikrochirurgischer Präparierkurs). Zur Fort- und Weiterbildung dienen tägliche Falldemonstrationen und eine wöchentliche zertifizierte Fortbildungsreihe mit festem Curriculum, zu der auch Gäste herzlich eingeladen sind. Zudem werden jährlich vier mehrstündige Fortbildungsseminare angeboten, die insbesondere auch niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen zugeordnet sind. Überregionale und internationale Tagungen runden das Angebot ab.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Matlach J, Freiberg FJ, Leippi S, Grehn F, Klink T. (2013) Comparison of phacotrabeculectomy versus phacocanaloplasty in the treatment of patients with concomitant cataract and glaucoma. *BMC Ophthalmol.* 13:1.

Matlach J, Nowak J, Goebel W. (2013) A novel technique for choroidal fluid drainage in uveal effusion syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 44:274-7.

Kampik D, Ali RR, Larkin DF. (2012) Experimental gene transfer to the corneal endothelium. *Exp Eye Res.* 95:54-9.

Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, Meigen T, Viswanathan S. (2012) ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol* 126:1-7.

Haigis W. (2012) Intraocular lens calculation after refractive surgery. *Eur Oph Rev.* 6:21-24.



Prof. Dr. med. Ralf-Ingo Ernestus
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-24800
Fax: 0931/201-24635
E-mail: linik@nch.uni-wuerzburg.de
ww2.uk-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/nch/content.html

Prof. Dr. Anna-Leena Sirén
Tel.: 0931/201-24579

Prof. Dr. med. Cordula Matthies
Tel.: 0931/201-24805

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie beschäftigt 29 Ärzte, 3 Wissenschaftler, 96 Pflegekräfte und 8 Technische Assistenten. Sie verfügt über 70 Betten einschließlich einer Intensivmedizinischen Einheit von 17 Betten zur umfassenden Behandlung kranialer und spinaler Traumen, vaskulärer Malformationen, spontaner Blutungen, bei Hirn-, Rückenmarks- und Wirbelsäulenchirurgie sowie zur neurologischen Frührehabilitation. Im Operationstrakt (5 Operationssäle mit einem Saal für ambulante Patienten und Notfallversorgung) wurden 2012 bis 2013 3.300 Patienten operiert und 12.000 Patienten in der Poliklinik behandelt. In dieser erfolgen Beratung und Behandlung aller neurochirurgischen Erkrankungen sowie Spezialsprechstunden für Hirntumoren, degenerative Wirbelsäulen- und Bandscheibenerkrankungen, Schmerzsyndrome, periphere Nervenläsionen, Hypophysentumoren, neurovaskuläre Erkrankungen, Schädelbasistumoren und Bewegungsstörungen. Kleinkinder und Kinder mit angeborenen Malformationen des Nervensystems und des Schädels oder der Wirbelsäule, Kinder mit Neoplasien oder nach Trauma werden

durch die Sektion Pädiatrische Neurochirurgie behandelt.

Das gesamte Gebiet der Neurochirurgie wird vertreten mit modernster neurochirurgischer Operationstechnik und mit aktuellen technischen Einrichtungen (Neuronavigation, Neuroendoskopie, intraoperativem Ultraschall, Mikrodopplersonographie, kontinuierlichem neuroanästhesiologischem und neurophysiologischem Monitoring). Spezielle interdisziplinäre Behandlungsprotokolle sind etabliert für Patienten mit vaskulären Malformationen (Neuroradiologie), Hirntumoren (Radiotherapie, Neuroonkologie), und Schädelbasisläsionen (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde). Spinale Chirurgie für komplexe Neoplasien und neurovaskuläre Läsionen sowie für degenerative Erkrankungen wird in hoher Zahl durchgeführt. Regelmäßige Qualitätssicherungskonferenzen garantieren einen anhaltend hohen Standard bei Routineeingriffen ebenso wie bei schwierigsten Operationen.

Die Sektion Experimentelle Neurochirurgie führt Studien zu den Forschungsschwerpunkten der Klinik aus.

Forschungsschwerpunkte

Neuro-Onkologie

(M. Löhr, C. Hagemann, C. Matthies, R.-I. Ernestus)

Patienten mit himeigenen Tumoren werden im nach DKG zertifizierten neuroonkologischen Tumorzentrum der Neurochirurgischen Klinik interdisziplinär nach Richtlinien des zertifizierten Comprehensive Cancer Centers Mainfranken behandelt. Aus den intraoperativ gewonnenen Tumorproben werden Primärzellkulturen angelegt, die im tumorbiologischen Forschungslabor auf spezifische molekulare biologische Eigenschaften untersucht werden. Zudem sind verschiedene Tierversuchsmodelle, Zelllinien und funktionelle Assays etabliert, mit deren Hilfe Fragen der Tumorummunologie, Tumorzellinvasion und Zellzyklusregulation bearbeitet werden.

Insbesondere für die Mutationsanalyse bei gutartigen Tumoren wie den Schwannomen und Meningeomen bestehen Kooperationen mit nationalen und internationalen Arbeitsgruppen. Eine wichtige Voraussetzung für die klinische Wissenschaft und Grundlagenforschung sind Spezialsprechstunden für die verschiedenen neuroonkologischen Schwerpunkte, welche für Schädelbasistumoren, Neurofibromatose und himeigene Tumoren in der Neurochirurgischen Klinik etabliert sind und so Langzeituntersuchungen zu funktionellen Ergebnissen und Lebensqualität er-

möglichen. Ferner werden in wissenschaftlicher Kooperation mit dem Lehrstuhl für Tissue Engineering Schwannome, Neurofibrome und Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) (Prof. Walles, Dr. Nietzer) rekonstruiert und in ihrem Wachstums- und Infiltrationsverhalten sowie Ansprechen auf Medikamente untersucht mit dem langfristigen Ziel einer individualisierten adjuvanten Therapie.

Funktionelle Neurochirurgie und Neurostimulation

(C. Matthies, V. Sturm)

Die funktionelle Mikrochirurgie zielt durch die verfeinerte mikrochirurgische Operationstechnik und kontinuierliches neurophysiologisches Monitoring auf die mikrochirurgische Behandlung von Tumorerkrankungen der Schädelbasis, des Hirnstamms, Rückenmarks und funktionell relevanter Regionen. Für die Neurostimulationsbehandlung bei retrocochleärer Ertaubung oder angeborener Aplasie der Hörnerven ist die Neurochirurgie in Kooperation mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ein ausgewiesenes Zentrum für „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ (NUB) in der Anwendung auditorischer Hirnstammimplantate. Mithilfe ausgefeilter Mikro-Mapping-Technik und Registrierung bio-elektronischer Hirnstammopotenziale der Hörbahn sind signifikante Verbesserungen der Hörqualität erreicht worden, so dass Patienten, nach 30 Jahren stagnierender Forschung auf diesem Gebiet, nunmehr unbekannten Text auch ohne Lippenablesen verstehen können. Für Patienten mit Bewegungsstörungen wird die Neurostimulationstherapie in Kooperation mit Neurologie, Psychiatrie und Neuroradiologie angewendet. Spezielle Schwerpunkte sind die Optimierung der Bildgebung zur Zielpunktplanung und Elektrodenkontrolle, die stereotaktische intraoperative Mikroablenkung in den Basalganglien (Aktivitätsmuster, lokale Feldpotenziale) sowie die exakte Dokumentation und Analyse der motorischen, kognitiven und psychischen Befundentwicklung der Patienten im Langzeitverlauf. Hierzu dient auch die Anwendung eines Neurostimulationssystems mit sogenannter Sensing-Einheit, das über die implantierten Hirnelektroden Signale aufzeichnen und potentiell durch die Stimulation ausgelöste Veränderungen erfassen kann. Hierdurch werden Erkenntnisse zum Bedarf und Muster der notwendigen Stimulation erwartet.

Neurovaskuläre Erkrankungen

(J.-Y. Lee, E. Kunze, C. Stetter, T. Westermaier)

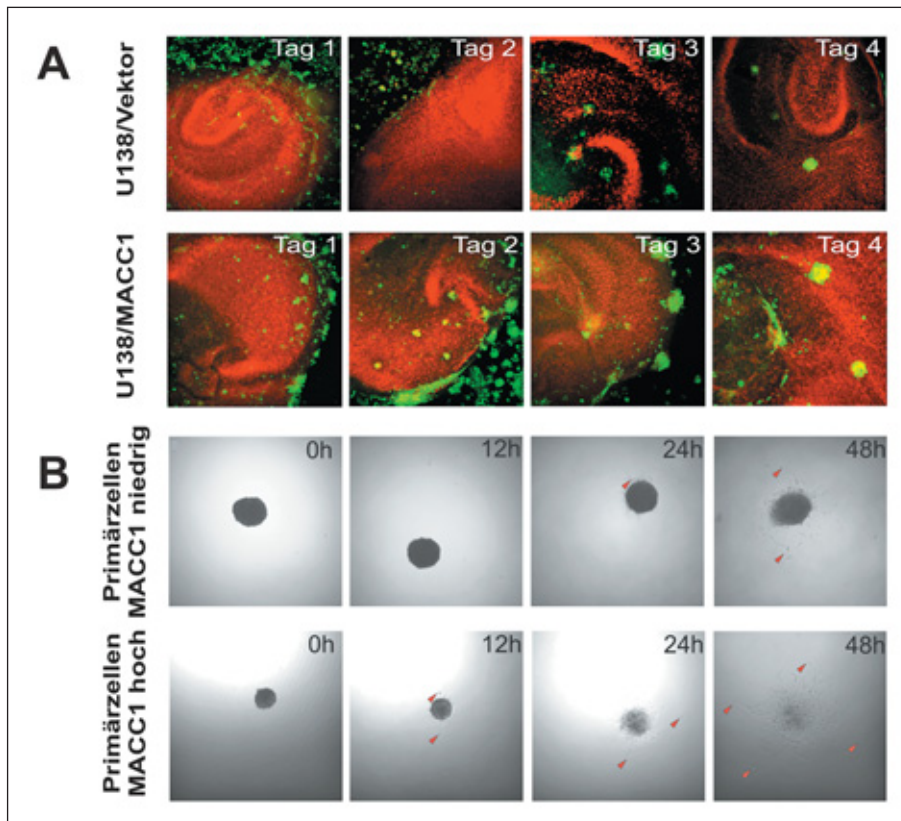


Abb. 1: MACC1 Überexpression fördert Glioblastomzellinvasion, Tumorbildung und Glioblastomzellmigration. A) Transiente Überexpression von MACC1 in der Glioblastomzelllinie U138 fördert Zellinvasion und Tumorbildung in einem Maus-Gehirnschnittkulturmodell (modifiziert nach Hagemann et al., Neuro-Oncol. 15, 2013). B) Primärzellen aus Patientenglioblastomgewebe mit hoher MACC1 Expression migrieren früher und schneller aus einem Zellsphäroiden aus, als jene mit niedriger endogener MACC1 Expression (unpublizierte Daten).

Der Fokus liegt in der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze und Aufklärung der Pathomechanismen des frühen Hirnschadens und des zerebralen Vasospasmus nach aneurysmatischer Subarachnoidalblutung sowie Monitoring und Aufrechterhaltung der zerebralen Oxygenierung und des Hirnmetabolismus bei akuter Hirnerkrankung. Neben invasivem Monitoring werden transkraniale Dopplersonographie und Perfusionsbildgebung zur Kontrolle der vaskulären Dynamik klinisch und in Tiermodellen eingesetzt. Diese Untersuchungen werden kombiniert mit elektrophysiologischen Techniken mit dem Ziel der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen.

Translationale Neurotraumaforschung (A.-L. Sirén)

Der Fokus liegt in Mechanismen der Neuroprotektion und -regeneration nach Hirnverletzung und der Übertragung dieses Wissens auf neue therapeutische Ansätze für menschliche Hirnerkrankung. Unter Nut-

zung von Zellkulturen sowie transgenen und experimentellen Traumamodellen wird die Regeneration mittels Wachstumsfaktoren und Stammzellbasierten Therapien sowie auf Veränderungen der Plastizität von Synapsenstrukturen und deren Bedeutung für die sekundäre Verschlechterung nach Hirnverletzung untersucht.

Kraniofaziale Malformationen (T. Schweitzer, J. Krauß)

Eine kooperative Gruppe von Neuropädiatern, Neuroradiologen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und sieben weiteren Disziplinen führt die Behandlung von Kindern mit kraniofazialen Missbildungen durch und betreut in Langzeituntersuchungen über 800 Kinder bundesweit. Untersuchungsziele sind die zugrundeliegenden Krankheitsursachen, eine Verfeinerung der phänotypischen Klassifikation, molekulargenetische Diagnostik, Sekundärerkrankungen und die Weiterentwicklung der chirurgischen Operationstechnik. Longitudinale Studien unter-

suchen Morphometrie und Entwicklungsverläufe bei Kraniosynostosen und Lagerungsdeformitäten.

Lehre

Wöchentliche Hauptvorlesung und assoziierter bettseitiger Unterricht werden für alle klinischen Studienjahre angeboten. Studenten des dritten und vierten Studienjahres erhalten eine Einführung in die neurologisch-neurochirurgische Anamneseerhebung und Untersuchung sowie die Neurointensivmedizin in einem kooperativen Unterrichtsprogramm der Neurologischen und Neurochirurgischen Kliniken. Auf neuroonkologischem Gebiet sind Dozenten der neurochirurgischen Klinik an mehreren interdisziplinären Vorlesungsreihen beteiligt. Ganzjährig nehmen Studenten im Praktischen Jahr und Famulanten die Neurochirurgie als Wahlfach wahr. Diese werden in den ärztlichen Aufgabenbereich integriert und von Fach- und Oberärzten weitergebildet. Ferner werden Seminare und Kolloquien zu Schwerpunktthemen der Klinik durchgeführt. Dissertations- und Diplomstudenten und Post-Doc Kollegen arbeiten in zahlreichen experimentellen und klinischen Projekten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ahmad R, Wolber W, Eckardt S, Koch P, Schmitt J, Semechkin R, Geis C, Heckmann M, Brüstle O, McLaughlin JK, Sirén AL, Müller AM. (2012) Functional neuronal cells generated by human parthenogenetic stem cells. PLoS One. 7:e42800.

Hagemann C, Fuchs S, Monoranu CM, Herrmann P, Smith J, Hohmann T, Grabiec U, Kessler AF, Dehghani F, Löhr M, Ernestus RI, Vince GH, Stein U. (2013) Impact of MACC1 on human malignant glioma progression and patients' unfavorable prognosis. Neuro Oncol 15:1696-709.

Matthies C, Brill S, Kaga K, Morita A, Kumakawa K, Skarzynski H, Claassen A, Hui Y, Chiong C, Müller J, Behr R. (2013) Auditory brainstem implantation improves speech recognition in neurofibromatosis type II patients. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec 75:282-95.

Schweitzer T, Böhm H, Linz C, Jäger B, Gerstl L, Kunz F, Stellzig-Eisenhauer A, Ernestus RI, Krauß J, Meyer-Marcotty P. (2013) Three-dimensional analysis of positional plagiocephaly before and after molding helmet therapy in comparison to normal head growth. Childs Nerv Syst [Epub ahead of print].

Westermaier T, Pham M, Stetter C, Willner N, Solymosi L, Ernestus RI, Vince GH, Kunze E. (2013) Value of Transcranial Doppler, Perfusion-CT and Neurological Evaluation to Forecast Secondary Ischemia after Aneurysmal SAH. Neurocrit Care [Epub ahead of print].



Prof. Dr. med. Jens Volkmann
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-23751
Fax: 0931/201-23946
E-mail: nl_direktion@ukw.de
www.klinik.neurologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Christoph Kleinschnitz
Tel.: 0931/201-23755

Prof. Dr. rer. nat. Rudolf Martini
Tel.: 0931/201-23268

Prof. Dr. med. Karlheinz Reiners
Tel.: 0931/201-23758

Prof. Dr. med. Claudia Sommer
Tel.: 0931/201-23763

Prof. Dr. med. Guido Stoll
Tel.: 0931/201-23769

Aufgaben und Struktur

Die Neurologische Klinik deckt das gesamte Spektrum des Fachgebietes ab. Mit insgesamt 86 Planbetten, darunter 8 auf der Stroke Unit und 10 auf der eigenen Intensivstation, werden jährlich etwa 4000 stationäre, über 9000 ambulante Patienten (darunter 4500 Fälle auf der Neuro-Notaufnahme, Aufnahmequote 65%) und 2500 Konsilfälle des Klinikums versorgt. Die klinischen Schwerpunkte der Klinik umfassen den Morbus Parkinson und andere Bewegungsstörungen einschließlich deren Behandlung mittels tiefer Hirnstimulation, neuroimmunologische Erkrankungen, die Schlaganfallmedizin, neuromuskuläre Erkrankungen mit spezieller Neurophysiologie und Nerv-/Muskelpathologie, Epilepsie, Schmerz und die neurologische Intensivmedizin. Integriert sind die Klinische Forschungsgruppe Multiple Sklerose und Neuroimmunologie mit Liquorlabor und die Experimentelle Entwicklungsneurobiologie mit Elektronenmikroskopie. Gemeinsam mit der Psychiatrischen Klinik wird eine neurogerontopsychiatrische Tagesklinik betrieben, in der bis zu 18 geriatrische Patienten mit neuropsychiatrischen Störungen interdisziplinär behandelt werden können. Neurologischer Schwerpunkt der Tagesklinik ist die multimodale Behandlung von Patienten mit Parkinson-(plus-) Krankheit.

Die Klinik beschäftigt im ärztlich/wissenschaftlichen Bereich 36 Mitarbeiter/-innen auf Planstellen, 93 im Pflegedienst, 23 im medizinisch-technischen Dienst und 10 im Funktions- und Verwaltungsdienst. Hinzu kommen 13 aus Drittmitteln finanzierte wissenschaftliche Stellen. In 2013 wurde eine vom IZKF-geförderte interdisziplinäre Nachwuchsgruppe „Imaging for molecular biomarkers for clinical heterogeneity and disease progression in Parkinson's disease“ unter Leitung von Dr. Dr. Ioannis Isaias in Kooperation mit der Nuklearmedizinischen Klinik eingerichtet. Die Klinik ist darüber hinaus am Sonderforschungsbereich 688 (bis 2017), in verschiedenen Verbundprojekten zum FP7 Programm der EU und dem BMBF-geförderten Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), Würzburg, beteiligt.

Forschungsschwerpunkte

Morbus Parkinson und neurodegenerative Erkrankungen

(J. Volkmann, F. Steigerwald, S. Klebe, C.W. Ip, I.U. Isaias, in Kooperation C. Matthies, Neurochirurgie und A. Buck, Nuklearmedizin)

Tiefe Hirnstimulation: Klinisch neurophysiologische und tierexperimentelle Untersuchungen zu den Wirkmechanismen, akute und chronische (Brainradio) intrakranielle Ableitungen bei Bewegungsstörungen, Entwicklung verbesserter Stimulationsmethoden; Kinematiklabor: Objektivierung von Therapieeffekten bei Bewegungsstörungen, Untersuchungen zur Pathophysiologie von Gangstörungen; Pathogenese der Dystonie an Nagermodellen; Haut als histologischer Marker der Parkinson-Krankheit; Molekulares Imaging (PET; SPECT) bei Bewegungsstörungen; Genetik seltener Bewegungsstörungen

Multiple Sklerose und Neuroimmunologie (Klinische Forschungsgruppe) mit Neuroimaging und Liquorlabor

(G. Stoll, M. Buttmann, C. Kleinschnitz, A. Weishaupt unter Beteiligung der Arbeitsgruppe Experimentelle Entwicklungsneurobiologie)

Neuroimaging: Entwicklung und Validierung von neuen Methoden zur in-vivo Darstellung von Entzündungsprozessen im Nervensystem mittels MRT und PET (in Kooperation mit Prof. P. Jakob, Physik V, und Prof. S. Samnick, Nuklearmedizin). Pathogenese der Multiplen Sklerose und Polyneuropathie an Modellen. Molekulare Mechanismen der Störung der Blut-Hirn-Schranke. Molekulare Biomarker der Multiplen Sklerose. Internationale Therapiestudien. Untersuchungen zur Bedeutung von autoreaktiven Antikörpern in der Diagnostik und Prognose neurologischer Erkrankungen.

Schlaganfall

(C. Kleinschnitz, W. Müllges, G. Stoll)

Untersuchung der molekularen Mechanismen der Thrombenbildung beim experimentellen Schlaganfall und deren Bezug zur Inflammation („Thromboinflammation“). Entwicklung neuer risikoärmerer Methoden der Thrombozytenhemmung und Antikoagulation. Mechanismen und Prävention der Hirnödembildung beim Schlaganfall und Hirntrauma (Kooperation Prof. A.-L. Sirén, Neurochirurgie). Funktionelle und zelluläre Schlaganfallbildgebung mit 17,6 T Hochfeld-MRT (Kooperation Physik V). Kognitive Störungen und Wechselwirkungen zwischen Herz- und Hirnfunktion bei Herzinsuffizienz und Schlaganfall (DZHI). Etablierung eines überregionalen Schlaganfall-Telemedizinnetzwerks (Start 2014). Internationale Schlaganfall-Therapiestudien. Schlaganfallzentrum am UKW, neurovaskuläres Board und zerebrovaskuläre Ambulanz.

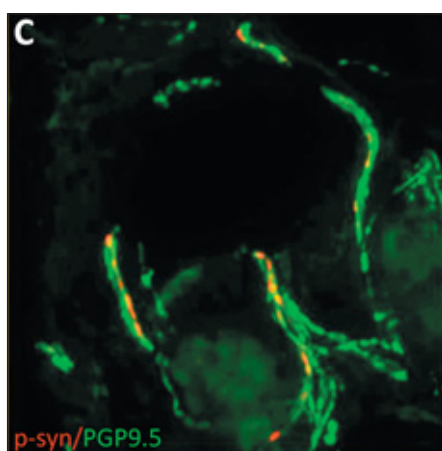
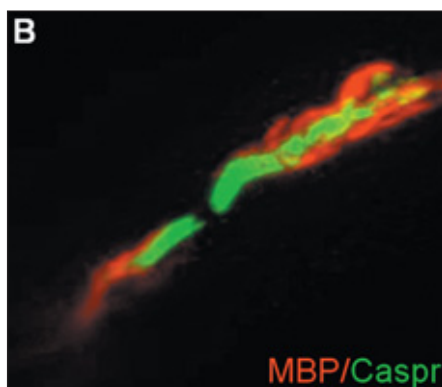
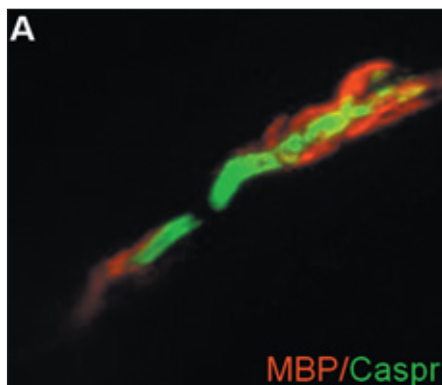


Abb. 1 Die Hautbiopsie als diagnostisches Werkzeug in der Neurologie. (A,B) Färbung humaner myelinisierter Nervenfasern in Hautstanziopsien vom lateralen Zeigefinger mit MBP, einem Myelinmarker, (rot) und Caspr, einem paranodalen Protein (grün). (A) zeigt die kompakte Lokalisation von Caspr paranodal und spiralförmig entlang des Mesaxons bei einer gesunden Kontrollperson. In (B) ist eine pathologische Verbreiterung der Caspr-Färbung über die Paranodien hinaus bei einem Patienten mit demyelinisierender Polyneuropathie zu sehen. (C) Nachweis von Alpha-Synuclein-Ablagerungen (rot) in Hautnerven (PGP9.5=axonaler Marker, grün) eines Patienten mit Morbus Parkinson (Quelle: Doppler/Sommer).

Neuromorphologie, Schmerzforschung und Antikörper-assoziierte Erkrankungen

(C. Sommer, N. Üçeyler)

Pathophysiologie neuropathischer und chronisch-generalisierter Schmerzen mit Fokus auf der neuro-immunen Interaktion und deren molekularer Regulation. Untersuchung der Schnittstelle Haut-Nerv. Pathophysiologie der neurologischen Beteiligung bei M. Fabry. Pathophysiologie Antikörper-assoziiierter Erkrankungen des ZNS und PNS. Internationale Schmerz- und Neuropathie-Therapiestudien.

Experimentelle Entwicklungsneurobiologie

(R. Martini)

Erforschung der Pathomechanismen bei genetisch-bedingter Demyelinisierung im zentralen und peripheren Nervensystem sowie von neurodegenerativen Erkrankungen, unter Zuhilfenahme spontaner und teilweise selbst generierter Mausmutanten, mit Schwerpunkt auf der Beteiligung des Immunsystems als „disease amplifier“. Immunmodulation als Therapieoption von gemeinsamen Krankheitsendstrecken in Mausmodellen der Multiplen Sklerose, leukodystrophischen und Speicher-Erkrankungen, sowie erblichen peripheren Neuropathien. Analyse der Schädigung der Glia, des axonalen Transportes und von Synapsen mittels konfokaler und Elektronenmikroskopie.

Klinische Neurophysiologie und Neuromuskuläres Zentrum (NMZ); Motoneuronerkrankungen

(K. Reiners, D. Zeller, S. Klebe, M. Buttman)

Diagnostik bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems mit über 25.000 Einzeluntersuchungen im Jahr. Koordination des NMZ und Mitwirkung im Muskuloskelettalen Centrum Würzburg (MCW). Entwicklung neurophysiologischer Parameter zur Erfassung des Krankheits- und Therapieverlaufs bei Multipler Sklerose und Motoneuronerkrankungen. Grundlagenwissenschaftlich orientierte molekulargenetische Untersuchungen befassen sich mit der Aufdeckung von Erkrankungsmodulatoren bei sporadischer und familiärer ALS (im Verbindung mit dem Institut für Klinische Neurobiologie, Prof. M. Sendtner).

Lehre

Vorlesung und Kurs der Allgemeinen Neurologie mit scheinpflichtigem praktischem Unterricht. Die dort erworbenen Kenntnisse werden unter gleichzeitiger Vertiefung der neurologischen Untersuchungstechniken in kleinen Gruppen am Krankenbett angewandt. Zahlreiche interdisziplinäre Seminare (Anatomie, Physiologie, Tumorzentrum, Schmerz-Curriculum, International Graduate School of Life Sciences). Seminare Neurologische Differenzialdiagnose und Nerv-Muskelpathologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

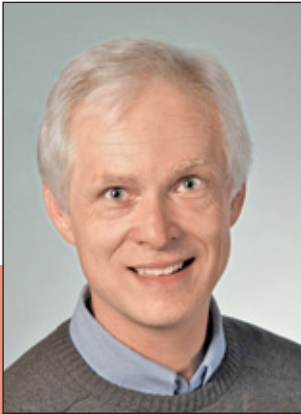
Groh J, Kühl TG, Ip CW, Nelvagal HR, Sri S, Duckett S, Mirza M, Langmann T, Cooper JD, Martini R. (2013) Immune cells perturb axons and impair neuronal survival in a mouse model of infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Brain* 136:1083-101.

Groppa S, Herzog J, Falk D, Riedel C, Deuschl G, Volkmann J. (2014) Physiological and anatomical decomposition of subthalamic neurostimulation effects in essential tremor. *Brain* 137:109-21.

Kleinschnitz C, Kraft P, Dreykluft A, Hagedorn I, Göbel K, Schuhmann MK, Langhauser F, Helluy X, Schwarz T, Bittner S, Mayer CT, Brede M, Varallyay C, Pham M, Bendszus M, Jakob P, Magnus T, Meuth SG, Iwakura Y, Zernecke A, Sparwasser T, Nieswandt B, Stoll G, Wiendl H. (2013) Regulatory T cells are strong promoters of acute ischemic stroke in mice by inducing dysfunction of the cerebral microvasculature. *Blood* 121:679-91.

Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, et al. (2013) Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med* 368:610-22.

Üçeyler N, Zeller D, Kahn AK, Kewenig S, Kittel-Schneider S, Schmid A, Casanova-Molla J, Reiners K, Sommer C. (2013) Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain* 136:1857-67.



Prof. Dr. med. Michael Sendtner
(Vorstand)

Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-44000
Fax: 0931/201-44009
E-mail: Sendtner_M@ukw.de
<http://neurobiologie.uk-wuerzburg.de/>

Prof. Dr. rer. nat. Carmen Villmann
Tel.: 0931/201-44035

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Klinische Neurobiologie wurde im Jahr 2000 als eigenständiges Forschungsinstitut am Universitätsklinikum Würzburg gegründet. Das Institut ist zum überwiegenden Teil grundlagenwissenschaftlich tätig, und klinisch in die Betreuung einer Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen an der Neurologischen Universitätsklinik eingebunden, um den Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Anwendung zu ermöglichen und sicherzustellen. Das Institut ist seit 2010 in Laborräumen des ehemaligen Instituts für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung im Gebäude E4 untergebracht.

Forschungsschwerpunkte

Zentrale Themen der Forschung des Instituts für Klinische Neurobiologie sind Zelltodmechanismen bei Motoneuronen, Signaltransduktionsmechanismen für die Aufrechterhaltung und Plastizität von axonalen Fortsätzen dieser Zellen, die Etablierung und Analyse von Tiermodellen für Motoneuronerkrankungen, sowie die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose und der spinalen Muskelatrophie, den häufigsten Motoneuronerkrankungen im Erwachsenen- und Kindesalter.

Ein weiteres Forschungsfeld ist die Untersuchung von Signaltransduktionswegen für die Differenzierung neuraler Stammzellen. So soll geklärt werden, wie Signalmoleküle im Nervensystem, insbesondere neurotrophe Faktoren Differenzierung, Überleben sowie Neuritenwachstum beeinflussen. Durch die Generierung und Analyse von Gen-Knockoutmäusen wird untersucht, welche Signalwege an der Vermittlung der Effekte neurotropher Faktoren bei Nervenzellen beteiligt sind. So konnte kürzlich gezeigt werden, dass Aktivierung des TrkB Rezeptors für die Wanderung neu entstandener Nervenzellen in der subkortikalen Zone der embryonalen Gehirnrinde beteiligt ist. Der Rezeptor wird jedoch nicht durch seinen Liganden aktiviert, sondern durch Aktivierung des Rezeptors für Epidermal Growth Factor (EGF) transaktiviert. Zurzeit wird untersucht, ob dieser Mechanismus auch bei der Wanderung und Metastasierung von Tumorzellen eine Rolle spielt.

Ein dritter Schwerpunkt der Forschung ist die Analyse der Pathophysiologie der spinalen Muskelatrophie, der häufigsten Motoneuronerkrankung im Kindesalter. Die Arbeitsgruppen des Instituts für Klinische Neurobiologie beschäftigen sich insbesondere mit den Mechanismen gestörten Axonwachstums sowie gestörter neuromuskulärer Übertragung. Diese Störungen sind bedingt durch eine Defekt des Transports von mRNAs und auch nichtkodierenden RNAs (ncRNAs) in axonalen Fortsätzen bei Motoneuronen. Die dadurch verursachten Störungen decken sich mit den klinischen Beobachtungen an Patienten mit spinaler Muskelatrophie. Auf der Basis dieser Untersuchungen können nun neue Therapien für diese Erkrankung entwickelt werden.

Die im Jahr 2012 gegründete Arbeitsgruppe von Frau Prof. Villmann beschäftigt sich mit molekularen Pathomechanismen bei motorischen Bewegungsstörungen, die durch Störungen in der glycinergen Neurotransmission verursacht sind. Mutationen im humanen GLRA1 Gen, welches für die Glycinrezeptor Alpha1 Untereinheit des adulten inhibitorischen GlyR-Komplexes kodiert, führen zur neurologischen Erbkrankheit Hyperekplexie (Startle Disease, Stiff-Baby Syndrom, OMIM #149400). Ausgelöst durch taktile oder akustische Reize ist Hyperekplexie durch die typische Startle Reaktion gekennzeichnet, die zu einem kompletten Verlust der Haltungskontrolle und Muskelsteifheit im frühen Kindesalter führt. Neben der humanen Hyperekplexie sind auch verschiedene Mausmodelle mit ähnlichen phänotypischen Symptomen beschrieben,

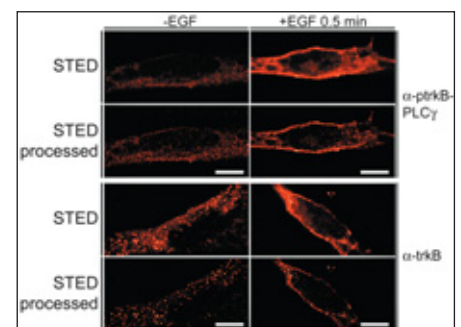


Abb. 1: Die Translokation des TrkB-Rezeptors aus dem Endoplasmatischen Retikulum an die Zelloberfläche von Nervenzellen wird durch Epidermal Growth Factor stimuliert. Dieser Translokationsmechanismus steuert die subzelluläre Verteilung und so die Wanderung der jungen Neuronen von der subventrikulären Zone in die Hirnrinde, die so Netzwerke in den verschiedenen Schichten bilden können (aus Pühringer et al., Nat. Neurosci. 2013).

die ebenfalls auf eine Mutation in einer Untereinheit des Glycinrezeptors (Gla1 oder Glrb Gen) beruhen (spastic, spasmodic und oscillator). Diese Mauslinien eignen sich als hervorragende Modelle, um GlyR-Kanalerkrankungen und die mit ihnen assoziierten motorischen Bewegungsstörungen zu untersuchen und besser zu verstehen. Ziel ist es, diese molekularen Pathomechanismen bei Hyperekplexie aufzuklären und damit einhergehend die physiologische Rolle der verschiedenen Glycinrezeptoruntereinheiten sowie deren interagierenden Proteinen in der synaptischen Inhibition im Hirnstamm und Rückenmark zu verstehen. Dafür werden verschiedene Ansätze verfolgt, die sich von der Mutagenese bis hin zu transgenen Mausmodellen erstrecken und somit eine umfangreiche proteinbiochemische, immunzytochemische, immunhistochemische und elektrophysiologische Charakterisierung der beteiligten inhibitorischen Glycinrezeptorkomplexe erlauben.

Zentrale Technologien am Institut sind neben modernen Zellkulturmethoden für primäre Motoneurone und der Generierung von Mausmodellen mikroskopische Verfahren (konfokale Mikroskopie, 2-Photonen-Mikroskopie, Life Imaging), mit denen Störungen der Struktur und Funktion von Nervenzellen in Zellkultur untersucht werden können.

Lehre

Das Institut für Klinische Neurobiologie ist an der Ausbildung von Studierenden der Medizin im Wahlpflichtfach Klinische Neurobiologie, sowie an der Ausbildung von Biologen im Bachelor- und Masterstudium beteiligt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Ausbildung von Studierenden der Biomedizin sowie von Studierenden der Klasse „Nerowissenschaften“ der Graduiertenschule für Lebenswissenschaften. Weitere Lehrveranstaltungen werden für Studierende des Studiengangs Molekulare Medizin angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ferraiuolo L, Kirby J, Grierson AJ, Sendtner M, Shaw, PJ. (2011) Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 7:616-30.

Horos R, Ijspeert H, Pospisilova D, Sendtner R, Andrieu-Soler C, Taskesen E, Nieradka A, Cmejla R, Sendtner M, Touw IP, von Lindern M. (2012) Ribosomal deficiencies in Diamond-Blackfan anemia impair translation of transcripts essential for differentiation of murine and human erythroblasts. *Blood* 119:262-72.

Selvaraj BT, Frank N, Bender FLP, Asan E, Sendtner M. (2012) Local axonal function of STAT3 rescues axon degeneration in the pmn model of motoneuron disease. *J Cell Biol.* 199:437-51.

Subramanian N, Wetzel A, Dombert B, Yadav P, Havlicek S, Jablonka S, Nasar MA, Blum R, Sendtner M. (2012) Role of Nav1.9 in activity-dependent axon growth in motoneurons. *Hum Mol Genet* 21:3655-3667.

Puehringer D, Orel N, Subramanian N, Hermann T, Chao MV Sendtner M. (2013) EGF transactivation of Trk receptors regulates the migration of newborn cortical neurons. *Nat. Neurosci.* 16:407-15.



Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
(Direktor)

Füchslleinstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77010
Fax: 0931/201-77020
E-mail: Beyer_V@klinik.uni-wuerzburg.de
www.zentrum-fuer-psychische-gesundheit.
ukw.de/startseite.html

Prof. Dr. med. Katharina Domschke
Tel.: 0931/201-77100

Prof. Dr. med. Helmut Heinsen
Tel.: 0931/201-76551

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
(Lehrstuhl für Molekulare Psychiatrie)
Tel.: 0931/201-77610

Prof. Dr. med. Andreas Reif
Tel.: 0931/201-77210

Prof. Dr. med. Martin Krupinski
(Leiter der Abteilung für Forensische Psychiatrie)
Tel.: 0931/201-77500

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (PPP) als Teil des Zentrums für Psychische Gesundheit des UKW Würzburg (UKW) bietet ein umfassendes ambulantes, teilstationäres und stationäres diagnostisches und therapeutisches Angebot für alle psychischen (psychiatrischen und psychosomatischen) Erkrankungen an. Behandlungsschwerpunkte sind vor allem affektive Erkrankungen und Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, aber auch dementielle und Suchterkrankungen, sowie Angststörungen und das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) des Erwachsenenalters. Neben Spezialambulanzen im Rahmen der Poliklinik und Institutsambulanz und 51 Behandlungsplätzen der psychiatrischen, psychosomatischen und neurogerontopsychiatrischen Tageskliniken werden hierfür 144 Behandlungsplätze im stationären Bereich mit zwei Intensivbehandlungsstationen und Spezialstationen für affektive Erkrankungen (bipolare Störung und therapieresistente Depressionen), Suchterkrankungen und Psychotherapie vorgehalten. Spezielle Diagnose- und Therapieangebote werden durch das Labor für Therapeutisches Drug Monitoring und das Labor für Psychophysiologie ermöglicht. Angegliedert ist die Abteilung für Forensische Psychiatrie.

Forschungsschwerpunkte

Die wissenschaftliche Tätigkeit der Klinik ist gekennzeichnet durch ihre Interdisziplinarität – sie wird neben ÄrztInnen getragen von PsychologInnen und BiologInnen – und Internationalität, die sich nicht nur in den Kooperationen, sondern auch den Mitarbeitern der Klinik widerspiegelt, an der u. a. Wissenschaftler aus den Niederlanden, Estland, Spanien, Italien, Bosnien-Herzegowina, der Türkei, Brasilien, Japan und China arbeiten. Innerhalb des UKW und der Universität bestehen enge Kooperationen im Rahmen des SFB 581, des GK 1253, der GSLS, dem IZKF und dem DZHI, auf nationaler Ebene durch Kooperation mit Instituten der Max-Planck-Gesellschaft und der Helmholtz-Gesellschaft sowie Teilnahme an BMBF-Netzen für Panikstörung, ADHS und Frontotemporale Lobärdegeneration, der SHIP-Studie und dem im Berichtszeitraum verlängerten Transregio-SFB TRR 58 Furcht, Angst und Angststörungen. Auf internationaler Ebene kooperiert die PPP eng mit ausländischen Forschungseinrichtungen

wie dem NIMH und nimmt teil an DAAD- und EU-Programmen, internationalen Forschungsverbünden wie IMPACT, IMAGE2, dem ADHD Molecular Genetics Network, PANIC, ANGST, ConLiGen, dem Psychiatric GWAS Consortium sowie EU-Netzen zu Suizidalität, Angststörungen und Impulsivität. In- und ausländische Drittmittelgeber sind u. a. die DFG, das BMBF und die EU. Die Interdisziplinarität und auch die Internationalität wurde formalisiert durch die Einrichtung des Zentrums für Psychische Gesundheit mit Mitgliedern des UKW Würzburg und der Universität Würzburg und einem wissenschaftlichen Beirat (Abbildung 1).

Methodische Ansätze auf der Grundlage einer differenzierten klinischen und neuropsychologischen Diagnostik reichen von psychophysiologischen und modernen Bildgebungsverfahren wie Nahinfrarotspektroskopie und funktioneller Kernspintomografie (in Kooperation mit der Neuroradiologie und dem Forschungszentrum Magnet-Resonanz-Bayern e.V. und der Psychologie I) über moderne Methoden der Genomik und Proteomik wie Hochdurchsatz-Genotypisierung (Core Facility Genetik in Kooperation mit dem Institut für Klinische Biochemie, dem IZKF und der Humangenetik, Abbildung 2) und deren Kombination in Form des *Imaging Genomics* bis zu Zellkultur- und Tiermodellen, bei denen ein besonderer Schwerpunkt auf *knockout* und transgenen Mausmodellen liegt (in Kooperation mit dem Institut für Klinische Neurobiologie, dem ZEMM und dem Biozentrum).

Für klinische Untersuchungen entsprechend GCP-Grundsätzen steht eine Studienambulanz mit ausgebildetem Fachpersonal (J. Deckert, K. Domschke, C. Jacob, T. Polak, S. Unterecker, B. Warrings) zur Verfügung, die eng mit dem ZKS zusammenarbeitet. Charakteristisch ist die enge Vernetzung der Labore für Psychobiologie, Psychiatrische Neurobiologie und Funktionelle



Abb. 1: Zentrum für Psychische Gesundheit des UKW Würzburg und der Julius-Maximilians-Universität.



Abb. 2: Hochdurchsatzgenotypisierung mittels MALDI-ToF (Foto von A.Reif) .

Genomik der PPP (K.-P. Lesch, A. Reif, K. Domschke), Morphologische Hirnforschung und Neurochemie (H. Heinsen, A. Schmitt, P. Riederer) und Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung (M.J. Herrmann) mit den klinischen Arbeitsgruppen der Klinik einerseits und *Core Facilities* des UKW und externen Forschungseinrichtungen andererseits. Inhaltlich werden klinische Fragen zur Therapie insbesondere auch Psychotherapie von psychischen Erkrankungen, translationale Fragen zur Ätiopathogenese psychischer Erkrankungen einschließlich der funktionellen Charakterisierung der identifizierten Pathomechanismen mittels moderner Bildgebungsverfahren und Tiermodellen bis hin zu Grundlagenfragen wie emotionalen und kognitiven Verarbeitungsprozessen, Gen-Umwelt-Interaktionen unter besonderer Berücksichtigung epigenetischer Mechanismen und regulatorischer mikroRNA, neuronale Plastizität, adulte Neurogenese und induzierte pluripotente Stammzellen bearbeitet.

Der Forschungsschwerpunkt Angst- und affektive Erkrankungen im Rahmen des SFB TR 58, des GK1253 und des DZHI wurde nach der Einrichtung und Besetzung des Lehrstuhls für Molekulare Psychiatrie mit K.P.Lesch weiter gestärkt durch die rasche Wiederbesetzung der durch den Ruf von A. Fallgatter auf die W3 –Professur in Tübingen freigewordene W2-Professur mit K. Domschke und die Besetzung einer IZKF-Nachwuchsgruppe mit L.Hommers.

Im Einzelnen stellen sich die Forschungsschwerpunkte wie folgt dar:

- Frühdiagnosemarker und innovative Therapieansätze bei affektiven Erkrankungen, Angsterkrankungen. ADHS, Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis, und dementiellen Erkrankungen (J. Deckert, K.-P. Lesch, K. Domschke,

ke, B. Warrings, S. Unterecker, A. Reif, C. Jacob, G. Stöber, B. Pfuhlmann, T. Polak, M. Lauer).

- Identifikation morphologischer und neurochemischer Veränderungen bei Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis und neurodegenerativen Erkrankungen (H. Heinsen, A. Schmitt, P. Riederer, E. Grünblatt, M. Fischer).
- Identifikation genetischer Ursachen affektiver Erkrankungen, Angsterkrankungen. ADHS und Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis (K.-P. Lesch, J. Deckert, K. Domschke, A. Reif, L. Hommers, G. Stöber, M. Gawlik).
- Bildgebung emotionaler und kognitiver Verarbeitungsprozesse bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (M.J. Herrmann, K.-P. Lesch, A. Reif, K. Domschke, J. Deckert).
- Gen-Umwelt-Interaktionen, neuronale Plastizität, adulte Neurogenese und induzierte pluripotente Stammzellen beim Menschen und im Tiermodell (K.-P. Lesch, J. Deckert, A. Reif, K.Domschke, A. Schmitt, S. Kittel-Schneider).

Lehre

Vorlesung und Kurs Psychiatrie und Psychosomatik werden unter Federführung der PPP in Kooperation mit der KJPPP und anderen Kliniken und Instituten integriert durchgeführt. E-Learning-Angebote wurden in Zusammenarbeit mit der VHB Bayern entwickelt (M.Lauer). Spezielle Seminarangebote gibt es für Studierende im Praktischen Jahr und Studierende, die sich für spezielle Aspekte der Psychiatrie und Psychosomatik interessieren. Neben der curricularen Lehre für Medizinstudierende bietet die PPP auch curriculare Lehre für Studierende der Biomedizin, Psychologie und der Biologie an. Darüber hinaus gibt es extracurriculare Vorlesungs- und Kursangebote für die Doktoranden der Klinik aus der Medizin, experimentellen Medizin, Biologie und Psychologie. In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Psychologie und der Psychologie I wurde aus Studiengebühren finanziert universitätsweit ein Angebot zur Effizienten Prüfungsvorbereitung entwickelt. J.Deckert wirkte bei der Entwicklung der Orpheus-AMSE-WMFE Richtlinien für MDPhD Programme mit.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Reif A, Richter J, Straube B, Höfler M, Luken U, Gloster AT, Weber H, Domschke K, Fehm L, Ströhle A, Jansen A, Gerlach A, Pyka M, Reinhardt I, Konrad C, Wittmann A, Pfeleiderer B, Alpers GW, Pauli P, Lang T, Arolt V, Wittchen HU, Hamm A, Kircher T, Deckert J. (2014) MAO-A and mechanisms of panic disorder revisited: from bench to molecular psychotherapy. *Mol Psychiatry* 19:122-8.

Schartl M, Walter RB, Shen Y, Garcia T, Catchen J, Amores A, Braasch I, Chalopin D, Volff JN, Lesch KP, Bisazza A, Minx P, Hillier L, Wilson RK, Fuerstenberg S, Boore J, Searle S, Postlethwait JH, Warren WC. (2013) The genome of the platyfish, *Xiphophorus maculatus*, provides insights into evolutionary adaptation and several complex traits. *Nat Genet* 45:567-72.

Richter J, Hamm AO, Pané-Farré CA, Gerlach AL, Gloster AT, Wittchen HU, Lang T, Alpers GW, Helbig-Lang S, Deckert J, Fydrich T, Fehm L, Ströhle A, Kircher T, Arolt V. (2012) Dynamics of defensive reactivity in patients with panic disorder and agoraphobia: implications for the etiology of panic disorder. *Biol Psychiatry* 72:512-20.

Menke A, Domschke K, Czamara D, Klenget T, Hennings J, Lucae S, Baune BT, Arolt V, Müller-Myhsok B, Holsboer F, Binder EB. (2012) Genome-wide association study of antidepressant treatment-emergent suicidal ideation. *Neuropsychopharmacology*. 37:797-807.

Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, Thapar A, O'Donovan MC, Owen MJ, Holmans P, Kent L, Middleton F, Zhang-James Y, Liu L, Meyer J, Nguyen TT, Romanos J, Romanos M, Seitz C, Renner TJ, Walitza S, Warnke A, Palmason H, Buitelaar J, Rommelse N, Vasquez AA, Hawi Z, Langley K, Sergeant J, Steinhausen HC, Roeyers H, Biederman J, Zaharieva I, Hakonarson H, Elia J, Lionel AC, Crosbie J, Marshall CR, Schachar R, Scherer SW, Todorov A, Smalley SL, Loo S, Nelson S, Shtir C, Asherson P, Reif A, Lesch KP, Faraone SV. (2012) Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry*. 169:195-204.



Prof. Dr. med. Marcel Romanos
(Direktor)

Füchslinstr 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-78000
Fax: 0931/201-78040
E-mail: info@kjp.uni-wuerzburg.de
www.kjp.ukw.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie versorgt Patienten bis zum 18. Lebensjahr mit Erkrankungen aus dem gesamten Spektrum psychischer und psychosomatischer Störungen. Die Klinik besteht aus 2 offenen Stationen mit jeweils 16 Betten, der Institutsambulanz, der Intensivereinheit und Klinik am Greinberg (Trägerschaft Bezirk Unterfranken; 12 Betten bzw. 15 Betten) sowie der Tagesklinik (14 Plätze). Integriert ist der Elternpavillon (Trägerschaft Verein MenschensKinder), ab Mitte 2014 wird das Sternstunden-Therapiehaus fertiggestellt sein. Die Klinik ist vernetzt mit der Schule für Kranke (Trägerschaft Diakonie Würzburg e.V.). Wissenschaftliche Einrichtungen umfassen ein neurobiologisches Labor sowie das Labor für Therapeutisches Drug-Monitoring als gemeinsame Einrichtungen mit der Erwachsenenpsychiatrie. Therapeutisch wird angeboten: systemische Familientherapie, kognitive Gesprächstherapie, Verhaltenstherapie, Ergotherapie, Physiotherapie, Motopädie, Logopädie, Musiktherapie und Heilpädagogik, Kunsttherapie, Tier-gestützte Therapie. In der Klinik sind etwa 140 Personen beschäftigt, darunter 24 Ärzte, 14 Psychologen, 6 medizinisch-technische Mitarbeiter, 13 im therapeutischen Funktionsdienst, 11 im Verwaltungsdienst sowie 72 im Pflege- und Erziehungsdienst. Der Nutzungsgrad liegt in allen Bereichen über 100%.

jedoch fehlen bislang Biomarker mit diagnostischem oder therapeutischem Nutzen. Mittels quantitativer Realtime-PCR wird mRNA Expression von Kandidatengenen im Vollblut bestimmt. Auf Proteinebene wurde die Plasma-Oxytocinkonzentration mittels eines standardisierten und validierten Radioimmunoassays quantifiziert und zusätzlich mit Hilfe proteomanalytischer Verfahren hypothesengenerierend nach möglichen weiteren pathophysiologischen Kandidaten der ASS gesucht. Zusätzlich soll der Einfluss von Genvarianten auf die peripheren mRNA- und Proteinkonzentrationen der Kandidaten bestimmt werden. Die Studienprojekte erfolgten in Kooperation mit der Klinik für Psychiatrie Rostock, der KJP Zürich, dem Institute of Life Science, Swansea (Wales) und dem Proteom Center Bochum.

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)

(M. Romanos, J. Geissler, M. Gerlach, T. Jans)

Im Rahmen der Klinischen Forschergruppe KFO 125 wurden ein Vielzahl Studien zur genetischen und neurobiologischen Ätiologie der ADHS durchgeführt, deren Fortsetzung und Weiterentwicklung aktuell durch verschiedene Antragsstellungen verfolgt wird. Neben der neurobiologischen Erforschung der ADHS liegt ein weiterer Schwerpunkt der Klinik in der Psychotherapieforschung (s. Forschungsbericht BMBF Psychotherapienetzwerk ADHS).

Forschungsschwerpunkte

Angststörungen

(M. Romanos, J. Oechsner)

Das Zentralprojekt Z02 ist sowohl zentrales Rekrutierungsprojekt im SFB TRR 58 wie auch eigenständiges wissenschaftliches Projekt: 500 gesunde Kinder zwischen 8 und 12 Jahren nehmen an einer Studie zur Furchtgeneralisierung teil, während derer neben Valenz und Arousal physiologische Daten wie Hautleitfähigkeit und Herzrate zur Identifikation von psychologischen und genetischen Einflüssen gemessen werden.

Autismus-Spektrumsstörungen (ASS)

(R. Taurines, T. Jans, J. Geissler, B. Martin)

Die Kernsymptome autistischer Störungen sind auf eine neuropsychiatrische Entwicklungsstörung des Gehirns zurück zu führen,

Biomarker

(M. Gerlach, M. Romanos, R. Taurines)

Ein „biologischer Marker“ ist definiert als ein charakteristisches Merkmal, das - nach der Validierung - der objektiven Messung normaler biologischer und pathogenetischer Prozesse oder der pharmakologischen Ansprechbarkeit auf eine therapeutische Intervention dient. Mithilfe verschiedener Verfahren (Real-time PCR, Proteomics, Riechtestungen, transcranielle Sonografie) werden potenzielle Messparameter als Biomarker evaluiert, um eine wesentliche Verbesserung der Diagnostik und eine personalisierte Therapie von psychiatrischen Krankheiten zu erreichen.

Depression

(M. Gerlach, K. Gellner, M. Romanos)

Der bei Erwachsenen etablierte Zusammenhang zwischen depressiver Störung und ge-

steigertem kardiovaskulären Risiko ist bei Kindern und Jugendlichen bislang kaum untersucht. Unter der Annahme gestörter Regulationsvorgänge des autonomen Nervensystems, welche die Herzfrequenzregulation ungünstig beeinflussen, werden mittels 24h-EKG-Ableitung die Herzfrequenzvariabilität sowie die Veränderung der „Stressachse“ durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems (Cortisolanstieg) bei Kindern und Jugendlichen mit einer depressiven Störung im Vergleich zu gesunden und ADHS-Kindern untersucht. Diese Untersuchungen erfolgen im UKW in Kooperation mit dem DZHI und dem Institut für klinische Epidemiologie.

Entwicklungsabhängige Psychopharmakologie

(K. Egberts, M. Romanos, S.-Y. Dang, S. Reichert, R. Taurines, M. Gerlach)

Steigende Verordnungszahlen von Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter stehen im Kontrast zu den erheblichen Unsicherheiten in Bezug auf die Arzneimittelsicherheit und die Beurteilung der Wirksamkeit mangels klinischer Studien. Das Multicenter-Projekt „Pharmakovigilanz bei Patienten im Kindes- und Jugendalter (TDM-VIGIL)“ unter Leitung der KJPPP Würzburg (BfArM- Geschäftszeichen: 73.05/3832-397285/12) erfasst systematisch das Verordnungsverhalten von Psychopharmaka, evaluiert das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen und minimiert Risiken durch Anwendung von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM).

Neurobiologie von Aufmerksamkeitsnetzwerken bei Angst und Angsterkrankungen (IZKF N262)

(S. Neufang)

In dem vom IZKF geförderten Kooperationsprojekt zwischen der KJPPP (Dr. Susanne Neufang), der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Prof. Dr. Dr. Katharina Domschke) und der Abteilung für Neuroradiologie (Dr. György Homola) wird mittels einer Verknüpfung von neuropsychologischen Methoden sowie funktioneller Magnetresonanztomographie (fMRT), die Effizienz der verschiedenen Komponenten des Aufmerksamkeitsnetzwerks und deren (Neurotransmitter-abhängiger) neuronaler Korrelate unter Verwendung des Attention Network Tests (ANT) erstmals bei Patienten mit Angststörungen und gesunden Kontrollen vergleichend un-

tersucht. Weiterhin sollen in einem ‚Imaging (Epi)Genetics‘ Ansatz (epi)genetische Marker identifiziert werden, die einem dysfunktionalen Aufmerksamkeitsnetzwerk zugrunde liegen, den Therapieerfolg prädictieren oder auf epigenetischer Ebene einen neurobiologischen Mechanismus des Therapieerfolgs darstellen.

Developmental Neuroimaging

(S. Neufang, J. Geissler, A. Akrif)

Die AG Developmental Neuroimaging beschäftigt sich mit Prozessen der hirnganischen Reifung sowie der Entwicklung von kognitiven Fähigkeiten. Als Untersuchungsmethoden dienen dafür funktionelle Bildgebungsmethoden wie z.B. fMRT (task- und resting-state fMRT) und strukturelles MRT (morphometrische Untersuchungen, DTI). Bei Gesunden sowie Patienten mit affektiven Störungen wird überprüft, wie z.B. emotionale Reize die Aufmerksamkeit im Entwicklungsverlauf beeinflussen können und welche Rolle das Pubertätshormon Östrogen sowie Serotonin-modulierende Gene dabei spielen. In einer anderen Studie wird die pathophysiologische Rolle von Eisen bei dopamin-assoziierten Bewegungsstörungen im Rahmen neuropsychiatrischer Erkrankungen untersucht.

Entwicklungspsychiatrische Neurobiologie

(C. Drepper)

Mit der neu eingerichteten AG Entwicklungspsychiatrische Neurobiologie soll die Entwicklung von biologischen Modellen neuropsychiatrischer Erkrankungen vorangetrieben werden. Durch die zunehmende Identifizierung von krankheitsassoziierten Genvarianten im Menschen wird die funktionale Charakterisierung dieser Varianten im Modellorganismus für das Verständnis der beteiligten Pathomechanismen essentiell sein. Schwerpunkte werden auf der Etablierung und funktionalen Charakterisierung von *in vitro* Modellen (Zellkultur), Zebrafischmodellen und Mausmodellen liegen. Hierbei soll von molekularen Veränderungen an einzelnen Zellen bis hin zu größeren Umstrukturierungen von Projektionen zwischen Hirnarealen eine breite Palette an unterschiedlichen Techniken zum Einsatz kommen.

Lehre

Die KJPPP ist als Schnittstellen-Fach involviert in die Ausbildung von Medizinern, Psychologen, Pädagogen, Biologen sowie Heil- und Pflegeberufe. Die interdisziplinäre curriculäre Vorlesung für Mediziner wird gemeinsam von der Erwachsenenpsychiatrie, KJPPP, Medizinischen Psychologie und den Medizinischen Kliniken bestritten. Für Medizinstudenten werden Wahlpflichtfächer, ein Praktikumsblock oder semesterbegleitende Praktika angeboten. Weiterhin wird umfangreich Lehrexport in Form von curriculären Vorlesungen mit Prüfungen zu Diplom bzw. Bachelor und Master bzw. Staatsexamen für die Studiengänge Psychologie und Sonderpädagogik sowie an der Fachhochschule für Studenten der Sozialen Arbeit durchgeführt. Die Klinik beteiligt sich an der Etablierung des neuen Masterstudienganges „Translational Neuroscience“ ab dem WS 2014/15. Ebenso ist ein Wahlpflichtfach für Biomedizinstudenten neu eingerichtet.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schecklmann M, Schwenck C, Taurines R, Freitag C, Warnke A, Gerlach M, Romanos M. (2013) A systematic review on olfaction in child and adolescent psychiatric disorders. *J Neural Transm.* 120:121-30.

Jans T, Graf E, Jacob C, Zwanzger U, Gross-Lesch S, Matthies S, Perlov E, Henninghausen K, Jung M, Rösler M, Schulte-Altdorneburg M, von Gontard A, Hänig S, Sobanski E, Alm B, Poustka L, Bliznak L, Colla M, Gentschow L, Burghardt R, Salbach-Andrae H, Becker K, Holtmann M, Freitag C, Warnke A, Philipsen A. (2013) A randomized controlled multicentre trial on the treatment for ADHD in mothers and children: enrolment and basic characteristics of the study sample. *Atten Defic Hyperact Disord* 5:29-40.

Schmitt J, Apfelbacher C, Heinrich J, Weidinger S, Romanos M. (2013) Association of atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder – meta-analysis of epidemiologic studies. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 41:35-44.

Taurines R, Burger R, Wewetzer C, Pfuhlmann B, Mehler-Wex C, Gerlach M, Egberts K. (2013) The relation between dosage, serum concentrations, and clinical outcome in children and adolescents treated with sertraline, a naturalistic study. *Ther Drug Monit.* 35:84-91.

Thome J, Ehls A-Ch, Fallgatter AJ, Krauel K, Lange K, Riederer P, Romanos M, Taurines R, Tucha O, Uzbekov M, Gerlach M. (2012) Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. *World J Biol Psychiatry* 13:379-400.



Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt
(Lehrstuhlinhaber)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Tel.: 0931/31-80405

Fax: 0931/31-804050

E-mail: bernhard.nieswandt@virchow.uni-wuerzburg.de
www.virchow.uni-wuerzburg.de/labpages/nieswandt/

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin - Schwerpunkt Vaskuläre Medizin wurde im Jahr 2008 neu am Rudolf-Virchow-Zentrum (RVZ), DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin eingerichtet und wird gemeinschaftlich mit dem Universitätsklinikum getragen. Der Lehrstuhl ist überwiegend grundlagenwissenschaftlich im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen tätig und in der studentischen und Postgraduierten-Ausbildung aktiv. Die Forschungsarbeiten sind größtenteils in den Sonderforschungsbereich SFB 688 (Sprecher Prof. B. Nieswandt) der Universität eingebunden.

Forschungsschwerpunkte

Die wissenschaftliche Arbeit des Lehrstuhls beschäftigt sich mit den Mechanismen der Thrombozyten- und Immunzellaktivierung in physiologischen und pathologischen Prozessen.

Eine Verletzung der Blutgefäßwand führt zur schnellen Anheftung und Aktivierung von Thrombozyten an der geschädigten Stelle sowie zur Aktivierung der Koagulationskaskade und nachfolgend der Bildung von fibrinhaltigen Thromben, welche die Verletzung abdichten. Diese Prozesse spielen

eine Schlüsselrolle für die Blutstillung (Hämostase), können aber in erkrankten Gefäßen zum kompletten Verschluss und somit zum Infarkt in lebenswichtigen Organen führen. Ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit des Lehrstuhls ist die Untersuchung der Funktion von thrombozytären Oberflächenrezeptoren und deren intrazellulären Signalwegen in der Blutstillung sowie in thrombotischen und entzündlichen Prozessen. Mit Hilfe von genetisch veränderten Mauslinien, die definierte Defekte in thrombozytären Rezeptoren oder Signalwegen aufweisen, untersuchen wir auf molekularer Ebene die Mechanismen, die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten steuern. Diese Experimente dienen als Basis für die Entwicklung neuer antithrombotischer Therapiestrategien, die anschließend in Infarkt- und Entzündungsmodellen *in vivo* geprüft werden. Daneben werden Signaltransduktionsprozesse in T-Zellen und Makrophagen *in vitro* und *in vivo* im Kontext autoimmun-entzündlicher Prozesse untersucht.

Thrombozytäre α -Granula spielen eine zentrale Rolle in Thrombose, Hämostase und Thrombo-Inflammation

α -Granula sind Thrombozyten-spezifische Speicherorganellen, die nach zellulärer Aktivierung eine Reihe von Proteinen freisetzen, die mutmaßlich an Hämostase, Thrombose und Wundheilung beteiligt sind, jedoch ist ihre *in vivo* Funktion bislang nicht belegt. Mutationen in *NBEAL2* wurden mit dem Gray Platelet Syndrome (GPS) in Verbindung gebracht, einer seltenen, erblichen Blutungserkrankung, die durch eine Makrothrombozytopenie und das Fehlen thrombozytärer α -Granula charakterisiert ist. Wir haben *Nbeal2*-defiziente Mäuse generiert und konnten zeigen, dass sie einen GPS-ähnlichen Phänotyp aufweisen, insbesondere Makrothrombozytopenie und α -Granula-Defizienz. *Nbeal2*-Defizienz hat-

te weder Einfluss auf die Megakaryozyten-differenzierung und *proplatelet*-Bildung *in vitro*, noch auf die Thrombozytenlebensspanne *in vivo*. *Nbeal2*^{-/-} Thrombozyten wiesen defekte Adhäsion, Aggregation und prokoagulatorische Aktivität *in vitro* auf, was sich in einen deutlichen Schutz vor arterieller Thrombusbildung und thrombo-inflammatorischem Hirninfarkt *in vivo* übersetzte (Deppermann *et al.*, *J Clin Invest* 2013). Diese Daten zeigten somit erstmalig, dass α -granuläre Komponenten nicht nur in der normalen Hämostase, sondern auch bei der Entstehung akut ischämischer Erkrankungen von zentraler Bedeutung sind.

Die Rolle von Rho-GTPasen in der Thrombozytogenese

Thrombozyten entstehen im Knochenmark aus Megakaryozyten (MK), die Protrusionen, sog. *proplatelets* bilden, die in Knochenmarksinusoide ragen. Für diese *proplatelet*-Bildung sind profunde Umstrukturierungen des Aktin- und Tubulin-Zytoskeletts notwendig. Rho-GTPasen wie RhoA, Rac1 und Cdc42 sind wichtige Regulatoren des Zytoskeletts, jedoch ist ihre Funktion in der Thrombozytogenese nicht verstanden. Wir haben diesen Prozess in Mäusen mit einer MK/Thrombozyten-spezifischen RhoA-Defizienz *in vitro* und *in vivo* untersucht. Wir fanden eine ausgeprägte Makrothrombozytopenie in den RhoA-defizienten Mäusen und die mutanten Thrombozyten wiesen eine veränderte Morphologie, aber nur eine geringfügig verkürzte Lebensspanne auf. Es zeigte sich, dass RhoA für die Degranulierung und Integrin-vermittelte Thrombuskontraktion *in vitro* und die normale Hämostase sowie arterielle Thrombusbildung *in vivo* von zentraler Bedeutung ist (Pleines *et al.*, *Blood* 2012). In einer weiteren Studie konnten wir zeigen, dass ein Rac1 und Cdc42 redundante Funktionen in der Thrombozytenentstehung und -funktion innehaben. So führte eine Doppeldefizienz beider Pro-

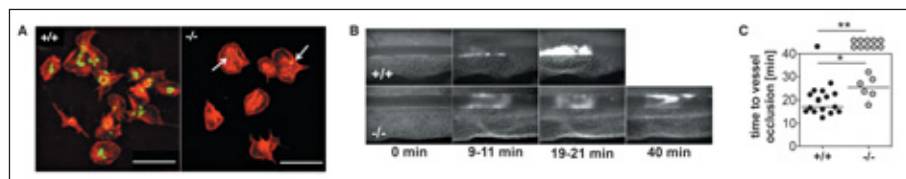


Abb. 1: (A) Konfokale Fluoreszenzmikroskopie von Wildtyp- und *Nbeal2*^{-/-}-Thrombozyten (Aktin: rot; vWF: grün). Hervorzuheben ist das fast vollständige Fehlen des α -granulären Markers von Willebrand Faktor (vWF). Balken: 7,5 μ m. (B) *Nbeal2*-defiziente Mäuse bilden instabile Thromben in *FeCl*₃-geschädigten Mesenterialarteriolen. Gezeigt sind intravitalmikroskopische Bilder fluoreszenzmarkierter Thrombozyten. (C) Zeit bis zur vollständigen Gefäßokklusion. Jedes Symbol entspricht einer Arteriole. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

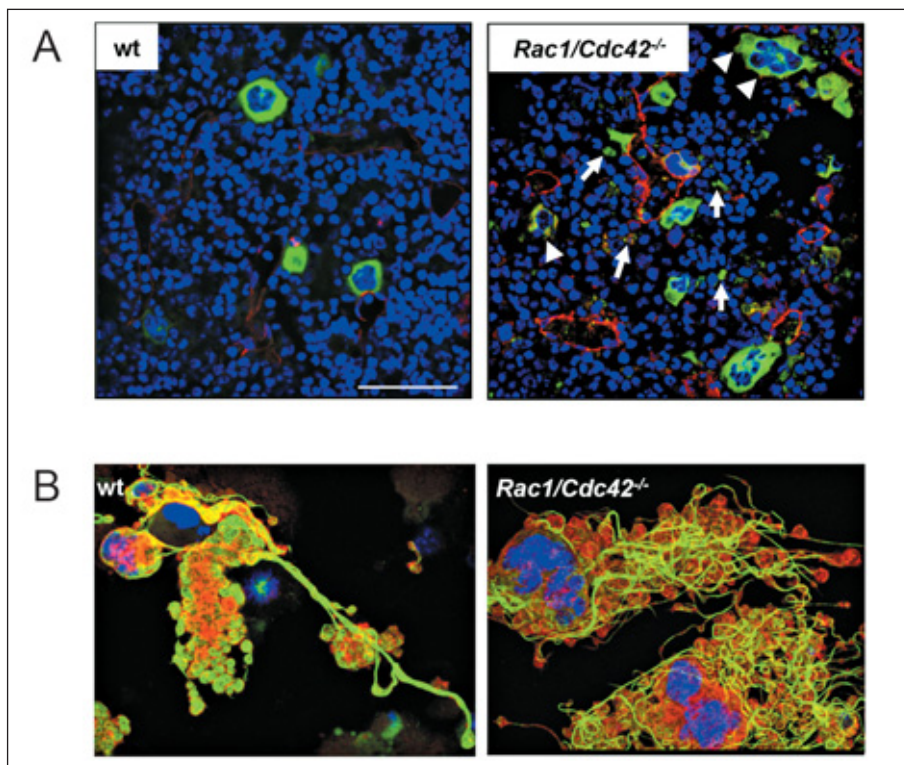


Abb. 2: Erhöhte MK-Anzahl und veränderte Tubulinstruktur in *Rac1/Cdc42^{-/-}* Mäusen. (A) MK-Anzahl und Morphologie visualisiert in immungefärbten Kryoschnitten des Knochenmarks. MK (grün); Endothelzellen (rot); Zellkerne (blau). Die Pfeile zeigen MK-Fragmentierung im Knochenmark, Pfeilspitzen die Pseudopoden-Bildung der MK. (B) Analyse der Aktin- und Tubulinstruktur in frühen proplatelet-bildenden MK mittels konfokaler Fluoreszenzmikroskopie. Die Tubulinstruktur ist deutlich verändert und abwesend in den proplatelet tips. Tubulin (grün); Aktin (rot); Zellkerne (blau).

teine – im Gegensatz zu den jeweiligen Einzeldefizienzen – zu einer dramatischen Makrothrombozytopenie sowie abnormaler Thrombozytenmorphologie und -funktion. Doppeldefiziente MK zeigten eine normale Differenzierung *in vitro*, wiesen aber eine veränderte Morphologie und unkontrollierte Fragmentierung auf. Im Einklang damit zeigten die doppeldefizienten Tiere stark eingeschränkte arterielle Thrombusbildung *in vivo*. Interessanterweise war dieser Phänotyp mit einer defekten Tubulin-Organisation verbunden, wohingegen die Aktin-Organisation weitgehend unbeeinflusst war. Zusammengefasst deuten diese Daten auf zentrale und redundante Funktionen von Rac1 und Cdc42 in der Tubulinregulation im Prozess der Thrombozytenentstehung hin (Pleines *et al.*, *Blood* 2013).

Mechanismen der Ca^{2+} -Signaltransduktion

Änderungen der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration regulieren fundamentale Prozesse in nahezu allen Zellen. In Thrombozyten sind die Mechanismen des Agonist-induzier-

ten Ca^{2+} -Einstroms nur unzureichend verstanden. Wir konnten eine zentrale Funktion von STIM1 und Orai1 in der Thrombozytenaktivierung und der nachfolgenden Thrombusbildung nachweisen. In weiteren Studien konnten wir eine wichtige Funktion des Ca^{2+} -Kanals TRPC6 in der Regulation der Thrombozytenaktivierung sowie ein molekulares Zusammenwirken von TRPC6 und Orai1 in diesen Zellen nachweisen.

Regulation und Funktion der Thrombozytenrezeptoren GPVI und CLEC-2

Thrombozytenaktivierung, -aggregation und Thrombusbildung sind komplexe Prozesse, bei denen zahlreiche Membranrezeptoren aktiviert und vielfältige Signalkaskaden induziert werden. Aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit stellen thrombozytäre Rezeptoren attraktive Angriffspunkte zur Entwicklung neuer antithrombotischer Therapie- strategien dar. Wir konnten bereits vor einigen Jahren zeigen, dass der aktivierende Kollagenrezeptor GPVI und das erst kürzlich entdeckte CLEC-2 durch anti-GPVI Antikörper (JAQ1) bzw. anti-CLEC-2 Antikörper in

zirkulierenden Thrombozyten in Mäusen depletiert werden können, was zu einem lange anhaltenden antithrombotischen Schutz bei gleichzeitig nur gering erhöhter Blutungsneigung führt. In weitergehenden Studien konnten wir nun zeigen, dass die gleichzeitige Deletion beider Rezeptoren einen markanten hämostatischen Defekt induziert, was auf redundante Funktionen der beiden Rezeptoren in der normalen Blutstillung hinweist. Weitere Studien erbrachten neue Erkenntnisse zu den Mechanismen der GPVI/CLEC-2 Herabregulierung, die als wichtige Basis für die Entwicklung von neuen antithrombotischen Therapien dienen könnten.

Lehre

Der Lehrstuhl ist eng in das Lehrangebot im Rahmen des Bachelor- und Masterstudiengangs Biomedizin eingebunden und führt Praktika, Seminare und Vorlesungen durch. Alle Doktoranden des Lehrstuhls gehören der Sektion „Biomedizin“ der „Graduate School of Life Sciences“ der Universität Würzburg an. Der Lehrstuhl wirkt regelmäßig an der Organisation von Symposien und Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler mit.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Deppermann C, Cherpokova D, Nurden P, Schulz JN, Thielmann I, Kraft P, Vögtle T, Kleinschnitz C, Dütting S, Krohne G, Eming SA, Nurden AT, Eckes B, Stoll G, Stegner D, Nieswandt B. (2013) Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in *Nbeal2*-deficient mice. *J Clin Invest*, 123:3331–42.

Pleines I, Dütting S, Cherpokova D, Eckly A, Meyer I, Morowski M, Krohne G, Schulze H, Gachet C, Debili N, Brakebusch C, Nieswandt B. (2013) Defective tubulin organization and proplatelet formation in murine megakaryocytes lacking Rac1 and Cdc42. *Blood*, 122:3178–87.

Morowski M, Vögtle T, Kraft P, Kleinschnitz C, Stoll G, Nieswandt B. (2013) Only severe thrombocytopenia results in bleeding and defective thrombus formation in mice. *Blood*, 121:4938–47.

Gupta S, Braun A, Morowski M, Premisler T, Bender M, Nagy Z, Hermanns H, Sickmann A, Bösl M, Nieswandt B. (2012) CLP36 is a negative regulator of GPVI signaling in platelets. *Circ Res* 111:1410–20.

Pleines I, Hagedorn I, Gupta S, May F, Chakarova L, van Hengel J, Offermanns S, Krohne G, Kleinschnitz C, Brakebusch C, Nieswandt B. (2012) Megakaryocyte-specific RhoA deficiency causes macrothrombocytopenia and defective platelet activation in hemostasis and thrombosis. *Blood*, 119:1054–63.



Prof. Dr. human. biol. Heike Walles
(Lehrstuhlinhaberin)

Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-88828
Fax: 0931/31-81068
E-mail: Heike.Walles@uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/
medizin/lehrstuehle/Lehrstuhl_
Tissue_Engineering_und_Regenerative_Medizin

Allgemeine Angaben und Struktur

Am Lehrstuhl TERM werden durch Methoden des **Tissue Engineering** Implantate aus körpereigenen Zellen hergestellt, die die Abstoßungsreaktion des Körpers minimieren. Die dabei aktivierten Selbstheilungskräfte führen zur Regeneration von Gewebe (**Regenerative Medizin**).

Neue Medikamente und Substanzen sind vor der Zulassung hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu testen. Untersuchungen im Tier jedoch sind aufgrund von Gesetzen oder artspezifischer Unterschiede nicht möglich. Wir entwickeln daher Gewebemodelle, sogenannte humane Testsysteme, als Alternativen zum Tierversuch. Sie spiegeln die komplexen Eigenschaften des Körpers wider und ermöglichen Untersuchungen nach ADME-Kriterien (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion). Zur Gewährleistung der In-vitro-Funktionalität der verwendeten Zellen werden gewebespezifische Bioreaktoren hergestellt (Abb. 1), worin Kulturbedingungen mit der natürlichen Mikroumgebung der Zelle im Körper geschaffen werden. Zur Erzeugung von vaskularisierten Geweben in vitro wird eine von Blutgefäßen durchzogene Trägerstruktur genutzt: Die BioVaSc (Biological Vascularized Scaffold; Abb. 2). Mit der Bi-

oVaSc werden Gewebemodelle, aber auch Modelle für verschiedene Erkrankungen wie Tumore oder Infektionskrankheiten aufgebaut. So können In-vitro-Mechanismen studiert, und regenerative Therapien entwickelt werden. Diese bereits erfolgreich angewandten Modelle sind Grundlage für zahlreiche Kooperationen mit Teams des Klinikums und der Universität Würzburg.

Forschungsschwerpunkte

In-vitro-Testsysteme

(F. Baur, G. Dandekar, C. Göttlich, S. Kurdyn, C. Lotz, M. Metzger, J. Nickel, S. Nietzer, A. Rossi, M. Schweinlin, M. Steinke, A. Stratmann, C. Tripp, S. Wilhelm)

Cornea

In diesem Ex-vivo-Testsystem können Substanzen an Augenhornhäuten, die im Schlachthof als Abfallprodukt anfallen, durch Anpassung der OECD Richtlinie 405 versuchstierfrei getestet werden. Die Auswirkung chemischer Substanzen oder mechanischer Reizungen auf die Oberfläche oder die tiefe Hornhaut wird auch im Hinblick auf chronische Veränderungen und Geweberegeneration analysiert. Für die Optimierung der Kulturbedingungen wurde ein spezieller Bioreaktor entwickelt.

Haut

Das patentierte 3D-Hautäquivalent (EP 1 290 145B1) wird mit der BioVaSc-Trägerstruktur kombiniert, um ein vaskularisiertes Vollhautmodell mit primären Zellen aufzubauen, das aus Unterhaut (Dermis), Oberhaut (Epidermis) und Blutgefäßstrukturen besteht. Dieses Modell eignet sich für Validierungstests zur Penetration von Substanzen und ihrer Wirkung im Hinblick auf Irritationen und Korrosion. In Kooperationen mit der Hämato-Onkologie werden Mechanismen bei Abstoßungsreaktionen von Implantaten analysiert.

Trachea

Dieses Testsystem bildet die humane Atemwegsschleimhaut mit respiratorischen Epithelzellen und darunterliegendem Bindegewebe ab. Die biologische Trägerstruktur BioVaSc wird in Kombination mit primären Epithelzellen und Fibroblasten verwendet. In diesem komplexen Testsystem können Infektionsstudien human-obligater Erreger wie Bordetella Pertussis (Keuchhustenerreger) in Zusammenarbeit mit dem Schwerpunktpro-

gramm für Infektionskrankheiten der Universität Würzburg durchgeführt werden.

Darm

Mittlerweile stehen sowohl organoide Gewebekulturen als auch intestinale Barriermodele aus primären murinen und humanen Zellen als Darm-Testsysteme zur Verfügung. Humane Zellen werden aus Biopsien gewonnen und kommen auf der BioVaSc-Trägerstruktur zum Einsatz. Die Kultivierung der Zellen in Bioreaktoren verbessern die Differenzierung der Zellen und die Ausbildung der physiologischen Barrierefunktion. In den BMBF Projekten PeTrA und LipoTrans wird ein humanes Darm-Testsystem eingesetzt, um Nanomaterial-basierte Formulierungen zum verbesserten Transport von Wirkstoffen (z.B. Anästhetika, Tumorstoffe) zu entwickeln.

Lungentumor

Im Lungenkarzinommodell konnte die Invasion durch TGF α angeregt, und daraufhin Testungen in fortgeschrittenen Tumorstadien simuliert werden. Ein In-silico-Modell mit wichtigen Signalkaskaden und ihre Vernetzung wurde zur Vorhersage einer Tumorantwort auf bestimmte Blockaden oder Stimuli im vom IZKF geförderten Projekt BD-247 und mit dem Lehrstuhl Bioinformatik entwickelt. Es konnte bereits eine zielgerichtete klinische Therapie in vitro und in silico erfolgreich simuliert werden.

Biomaterialien

(A. Appelt-Menzel, D. Fecher, S. Graiff, S. Kress, J. Reboredo, A. Schwab, H. Walles)

Im Rahmen des EU Projektes HydroZONES wird ein osteochondrales Testsystem entwickelt, das zur Testung von Biomaterialien geeignet ist. Durch eine Defektsetzung in einem osteochondralen Plug können Zell-Bi-



Abb. 1: Gewebespezifische Bioreaktoren und Inkubatoren im Labor des Lehrstuhls TERM.

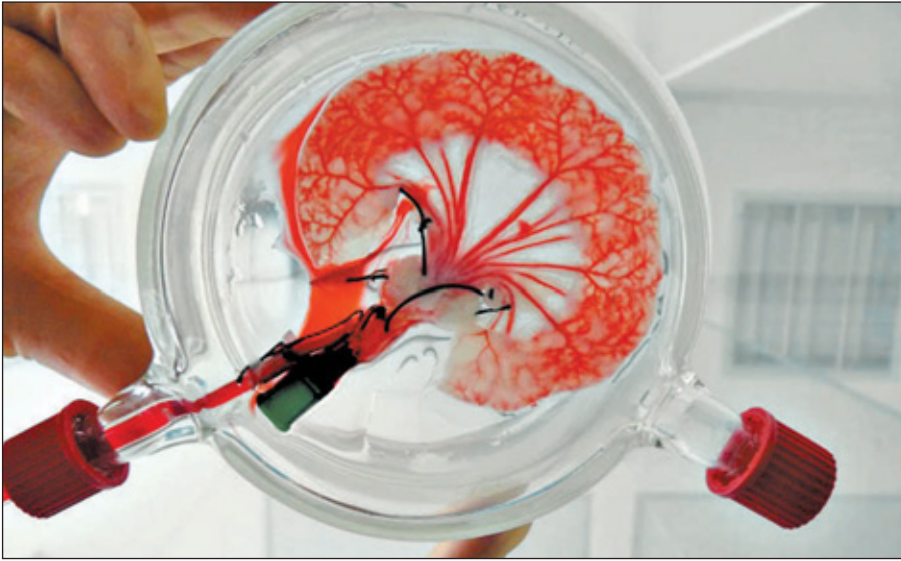


Abb. 2: Biologische vaskularisierte Trägerstruktur BioVaSc®, die zum Aufbau autologer Implantate und von Testsystemen eingesetzt wird.

omaterial-Interaktionen untersucht werden. Des Weiteren werden unterschiedliche Organe (z.B. Lunge, Darm, Herz) im Labor dezellulärisiert, die dann als Trägerstruktur zum Aufbau von 3D-Gewebeersatzmodellen oder für das Elektrospinning verwendet werden. Die Elektrospinning-Methode erlaubt die Herstellung von Faserscaffolds mit angepassten Eigenschaften, wie z.B. die Faserausrichtung oder die Porengröße. Durch die Möglichkeit eines Schichtaufbaus können Gewebestrukturen nachgebildet werden, die Stammzellen zum Differenzieren anregen.

Bioreaktoren

(J. Hansmann, M. Jannasch, S. Krzimirski, H. Walles)

Zu den am TERM verfügbaren Kultivierungssystemen gehören computergesteuerte Perfusionbioreaktoren zur Simulation des physiologischen Blutflusses, der Atmung oder des Transportes von Speisebrei im Darm. Zur verbesserten und einfacheren Bedienbarkeit der Bioreaktorsysteme, die mit wachsenden Anforderungen an die Kultivierungsbedingungen stark an Komplexität zunehmen, werden parallel periphere Systeme entworfen. Diese Systeme umfassen auch Inkubatoren für die Implantatherstellung unter GMP-Bedingungen, um eine optimale Integration von Bioreaktoren zu ermöglichen.

Implantate

(C. Amrehn, C. Beck, M. Haddad-Weber, M. Leistner, M. Metzger, C. Moll, M. Mühlemann, S. Murawicki, O. Pullig, J. Reboredo, C. Rücker, M. Steinke, H. Walles)

Für die Herstellung von Implantaten werden (autologe) Zell-Matrix-Produkte auf Basis der BioVaSc-Technologie entwickelt. So können komplexe Gewebe mit erhaltener Gefäßstruktur und verbesserter Integrationsfähigkeit in vitro aufgebaut, und Projekte in unterschiedlichen (prä-)klinischen Entwicklungsstadien bearbeitet werden. Im EU Projekt IDEA werden analoge vaskuläre Gewebemodelle genutzt, um in vitro den Einfluss von Zellmarkierungen auf die Funktion und das Homing von Stammzellen zu untersuchen. Im Rahmen eines Start-up Projekts G des DZHI werden unterschiedliche adulte Gewebe als Quelle für die Generierung von funktionellen Kardiomyozyten untersucht. Diese werden nach der Isolation, Vermehrung und Differenzierung eingesetzt, um 3D-Herzmuskelgewebe herzustellen.

Nachwuchsgruppe »ETFace«

Durch eine Förderung im Rahmen der Ausschreibung NanoMatFutur wird seit Oktober 2013 die **Nachwuchsgruppe ETFace** am Lehrstuhl unter der Leitung von Jan Hansmann aufgebaut, die sich mit der Wechselwirkung von Zellen und Implantaten befasst.

Projektgruppe »Regenerative Technologien für die Onkologie«

(M. Metzger, T. Schwarz, M. Steinke, H. Walles)

Der Fokus der experimentellen Entwicklung liegt auf der Isolation und Charakterisierung humaner (Tumor-)Stammzellen aus dem Darm, einschließlich des enterischen Ner-

vensystems. Diese sollen genutzt werden, um komplexe humane vaskularisierte Tumorgewebe zu etablieren. Im Projekt Skinheal werden die etablierten Methoden genutzt, um ein vaskularisiertes humanes Haut-Melanom-Modell zu charakterisieren und für Untersuchungen zu Metastasierung und zirkulierenden Tumorzellen einzusetzen.

Lehre

Der ingenieurwissenschaftlich ausgerichtete Studiengang „Funktionswerkstoffe“ (FUN; bis SS 2011 TEC-FUN: „Technologie der Funktionswerkstoffe“) deckt alle Bereiche zur Entwicklung moderner Funktionswerkstoffe von der chemischen Synthese der Vorstufen, über die Bestimmung der physikalischen Eigenschaften bis hin zur Funktionalisierung von Oberflächen für die Anwendung auch regenerativer Therapien ab.

Das Studium wird gemeinsam mit der Medizinischen Fakultät (Walles H, Jakob F, KLH), der Fakultät für Physik und Astronomie, der Fachhochschule Würzburg-Schweinfurt, dem Fraunhofer Institut für Silicatforschung, dem Zentrum für Angewandte Energieforschung (ZAE) und dem Süddeutschen Kunststoffzentrum (SKZ) ausgerichtet. Die Veranstaltungen sind überdies Wahlveranstaltungen der Biologie, Biomedizin und Biochemie. Für Medizinstudierende wird ein integriertes Seminar (Wahlpflichtveranstaltung) angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Stratmann AT, Fecher D, Wangorsch G, Göttlich C, Walles T, Walles H, Dandekar T, Dandekar G, Nietzer SL. (2014) Establishment of a human 3D lung cancer model based on a biological tissue matrix combined with a Boolean in silico model. *Mol Oncol*. 8:351-65.

Reboredo J, Moll C, Schwarz T, Appelt A, Schürlein S, Walles H, Nietzer S. (2013) Tissue Engineering of a human 3D in vitro tumor test system. *Journal of Visualized Experiments* 78:e50460.

Zeplin PH, Maksimovikj NC, Jordan MC, Nickel J, Lang G, Leimer A, Römer L, Scheibel T. (2013) Spider silk coatings as a bioshield to reduce periprosthetic fibrous capsule formation. *AdvFunctMat* (in press).

Vörmann H, Groeber F, Walles H, Busch S, Beissert S, Walczak H, Kulms D (2013) Development of a human three-dimensional organotypic skin-melanoma spheroid model for in vitro drug testing. *Cell Death Dis*. 4:e719.

Jakob F, Ebert R, Ignatius A, Matsushita T, Watanabe Y, Groll J, Walles H. (2013) Bone tissue engineering in osteoporosis. *Maturitas* 75:118-24.

4.1 Einführung

Als „Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit“ des Universitätsklinikums werden vier Kliniken und eine Abteilung zusammengefasst:

- die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Direktor: Prof. Dr. Bernd Klaiber
Abteilungsleiter Parodontologie: Prof. Dr. Ulrich Schlagenhauf
- die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler
- die Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
Direktor: Prof. Dr. Dipl.-Ing. Ernst-Jürgen Richter
- die Poliklinik für Kieferorthopädie
Direktorin: Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer
- weiterhin gehört zur Zahnklinik die Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde
Leiter: Prof. Dr. Jürgen Groll

Die Leiter der Kliniken bzw. Abteilungen bilden das Direktorium des Zentrums für

Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit, dem z. Zt. eine Geschäftsführende Direktorin (Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer) vorsteht.

Am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit studieren ca. 600 Zahnmedizinstudenten, etwa die Hälfte im klinischen Bereich. Für die Ausbildung der Studenten, Forschung und die Krankenversorgung stehen 171,65 Stellen zur Verfügung, davon sind 70,42 wissenschaftlich Beschäftigte. Durch Drittmittelstellen und Teilzeitbeschäftigung liegt die Zahl der Bediensteten jedoch bei ca. 265. Neben der Ausbildung der Studierenden, Forschung und Krankenversorgung gehören die Fortbildung der Assistenten und Zahnärzte sowie die Weiterbildung zu Fachärzten und Fachzahnärzten zu den Aufgaben des Zentrums für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit. Im Jahre 2012 wurden im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kiefergesundheit ca. 29500 Patienten ambulant versorgt und ca. 1720 Patienten im stationären Bereich behandelt.

Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer
Geschäftsführende Direktorin



Prof. Dr. med. dent.
Angelika Stellzig-Eisenhauer
(Direktorin)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-73320
Fax: 0931/201-73300
E-mail: Stellzig_A@klinik.uni-wuerzburg.de
www.kfo.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Kathleen Wermke
Tel.: 0931/201-73310

Aufgaben und Struktur

In der Poliklinik für Kieferorthopädie sind unter der Leitung der Direktorin, Frau Prof. Dr. Stellzig-Eisenhauer, neun wissenschaftliche Mitarbeiter in der Patientenversorgung, der Forschung und der studentischen Lehre tätig.

Die Krankenversorgung an der Poliklinik für Kieferorthopädie umfasst das gesamte Spektrum der kieferorthopädischen Anomalien. Dazu zählen im Kindes- und Jugendalter (1) die Prophylaxe von Zahn- und Kieferfehlstellungen, (2) die Therapie von Kieferfehlagen durch Ausnützung und Steuerung des körpereigenen Wachstums und (3) die Korrektur von Zahnfehlstellungen. Ein besonderer Schwerpunkt der Poliklinik für Kieferorthopädie ist die Behandlung von erwachsenen Patienten unter Anwendung spezifischer festsitzender Behandlungstechniken aufgrund der besonderen parodontalen und prothetischen Situation.

Darüber hinaus ist die Krankenversorgung an der Poliklinik für Kieferorthopädie durch die interdisziplinäre Kooperation mit den zahnmedizinischen/medizinischen Nachbarfächern geprägt. Mittels kieferorthopädischer Intervention kann die Behandlung anderer Disziplinen erleichtert bzw. ermöglicht

werden. Im Speziellen besteht eine enge klinische Zusammenarbeit mit der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie zur Versorgung von Patienten mit komplexen kraniofazialen Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Syndrome), ausgeprägten Kieferfehlstellungen (Dysgnathien) und Kiefergelenkfortsatzfrakturen. Patienten mit lagerungsbedingten Plagiozephalus werden konservativ durch funktionsorthopädische Wachstumsfreigabe mittels einer individuellen Kopforthese in enger Zusammenarbeit mit der pädiatrischen Neurochirurgie sowie der Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie in der Poliklinik für Kieferorthopädie betreut.

In Zusammenarbeit mit der Zahnärztlichen Prothetik und der Zahnerhaltungskunde/Parodontologie wird die Reorientierung der Zähne durchgeführt. Diese Therapiemaßnahme ist als Vorbereitung vor einer restaurativen Rehabilitationen des gesamten stomatognathen Systems indiziert.

Behandelt werden in der Poliklinik jährlich ca. 1.500 Patienten aller Altersstufen mit 3-6 wöchigen Kontrollterminen. Rund 600 Patienten suchen die Poliklinik pro Jahr zu einer kieferorthopädischen Beratung auf.

Forschungsschwerpunkte

Dreidimensionale stereophotogrammetrische Diagnostik des Schädels und

Verlaufsanalyse bei Kindern mit Lagerungsplagiozephalus oder Sagittalnahtsynostose unter Berücksichtigung der psychomotorischen Entwicklung. Etablierung und 3-D-Evaluierung eines non-invasiven dynamischen Behandlungsverfahrens mittels individuell angepasster Kopforthese.

(P. Meyer-Marcotty (Kieferorthopädie), H. Böhm, C. Linz (Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie), T. Schweitzer (Neurochirurgie))

In Kooperation der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und der Poliklinik für Kieferorthopädie ist im Rahmen eines klinischen Forschungsprojektes eine valide, non-invasive Methode entwickelt worden, um Form und Entwicklung von Kinderschädeln dreidimensional zu erfassen und auszuwerten. Das interdisziplinäre Projekt wurde von 2010-2013 durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung der Universität gefördert. Die Resultate sollen zur Klärung offener Fragen hinsichtlich der Therapie von Kindern mit Schädelneurogenen (mit/ ohne Operation bzw. mit/ ohne Helmtherapie) beitragen.

Der Beitrag der Poliklinik für Kieferorthopädie ist hierbei erstmals der Aufbau einer longitudinalen 3D-Datenbank morphometrisch, standardisierter 3D-Normwerte des Neuro- und Viszerokraniums bei gesunden

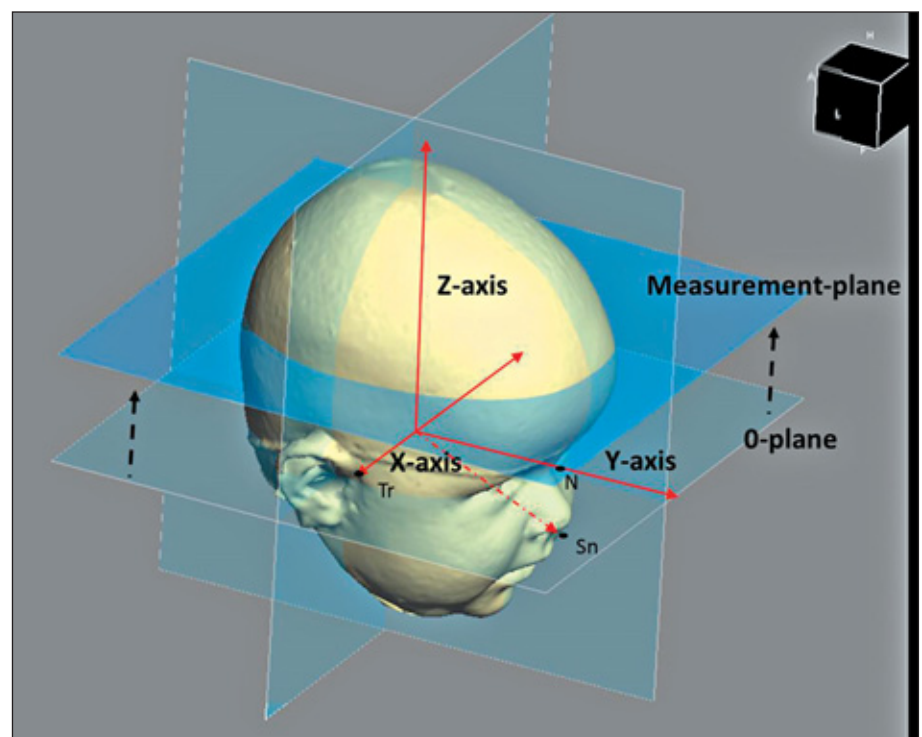


Abb. 1: Dreidimensionale Analyse eines Säuglingskopfes.

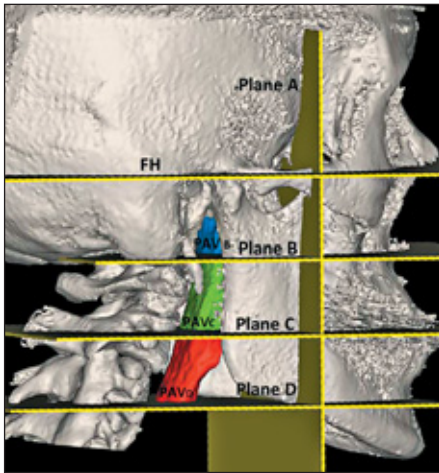


Abb. 2: 3D-Rekonstruktion einer DVT mit Analyse des nasopharyngealen Raumes.

Kindern sowie Kindern mit Schädeldeformitäten. Dieses Projekt wurde 2011 mit dem 1. Wissenschaftspreis der Deutschen Gesellschaft für Kieferorthopädie ausgezeichnet.

Aktuell wird im Rahmen eines weiteren drittmittelgeförderten Projektes (Forschungsförderung durch die Deutsche Gesellschaft für Kieferorthopädie) die longitudinale Wachstumsanalyse des Säuglingskopfes ohne Asymmetrie innerhalb des ersten Lebensjahres aufgezeichnet, um mittels Morphometrie dreidimensionale Daten als Normwerte der Wachstumsprozesse zu etablieren.

Erfassen der vorsprachlichen bzw. frühen sprachlichen Entwicklung bei Kindern mit und ohne Schädeldeformationen

(K. Wermke in Kooperation mit der Kinderklinik und dem Lehrstuhl für Pädagogische Psychologie)

Dreidimensionalen Analyse der Gesichtsseichteile und der skelettalen Anteile des Gesichtsskelettes in der Kieferorthopädie vor und nach kieferverlagernder Umstellungsosteotomien

(J. Kochel, P. Meyer-Marcotty, A. Stellzig-Eisenhauer)

In vorangegangenen Studien wurde die dreidimensionale kephalometrische Analyse in der Diagnostik und Therapie etabliert, sowie die 3-D Analysen von Gesichtssymmetrien vor und nach orthognathen Chirurgie durchgeführt. Aktuell ist die Analyse des Gesichtsskelettes sowie des nasopharyngealen Raumes in allen drei Ebenen nach Umstellungsostotomie etabliert worden.

Die Primäre Durchbruchsstörung („primary failure of eruption - PFE“) – klinische und molekulargenetische Analyse

(A. Stellzig-Eisenhauer in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik)

Die molekulare Basis einer Störung im Durchbruchmechanismus von primär nicht ankylosierter Zähnen war bislang nicht bekannt. Im Rahmen einer interdisziplinären klinischen und molekulargenetischen Studie konnten erstmals drei heterozygote Mutationen im PTHR1-Gen bei erkrankten Patienten beschrieben werden. Teile dieser Arbeit wurden 2011 mit der besten Publikation des Jahrgangs 2010 aus dem „Journal of Orofacial Orthopedics“ aus der Hochschule prämiert.

In einer aktuell IZKF-geförderten Studie in Zusammenarbeit mit dem Physiologischen Institut und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie wird die Parathormon-regulierte Signaltransduktion bei Patienten mit primärer Zahndurchbruchsstörung und heterozygoten PTHR1-Rezeptormutationen untersucht.

Klinisch-funktionelle Untersuchung des Kiefergelenks von Patienten mit Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) im Vergleich zu bildgebender Diagnostik mittels Ultraschall und MRT

(P. Meyer-Marcotty, M. Rieckert, A. Stellzig-Eisenhauer, H. Neubauer, A. Holl-Wieden, M. Prelog)

In Kooperation mit der Universitäts-Kinderklinik, dem Institut für Röntgendiagnostik, der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und der Poliklinik für Kieferorthopädie wird derzeit untersucht, welche pathologischen Veränderungen im Kiefergelenk bei der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA) und der rheumatoiden Arthritis auftreten. Ziele ist die frühzeitige Abgrenzung von Risikopatienten für eine Kiefergelenksarthritis mittels adäquater bildgebender und klinischer Funktionsdiagnostik zu ermöglichen.



Abb. 3: Multibracketapparat in situ.

Lehre

Die kieferorthopädischen Lehrveranstaltungen sollen Kenntnisse über Art, Umfang und Entstehung der Stellungsfehler der Zähne und der Kiefer vermitteln und Möglichkeiten der Prophylaxe und der kieferorthopädischen Behandlung aufzeigen.

In der Vorlesung „Einführung in die Kieferorthopädie“ soll eine Übersicht über Art, Umfang und Entstehung der verschiedenen Kieferanomalien vermittelt werden.

Der Schwerpunkt in der Hauptvorlesung „Kieferorthopädie I und II“ liegt in der Vorbereitung der Studenten auf die Behandlung am Patienten.

Der „Kursus für Kieferorthopädische Technik“ soll Kenntnisse über Art, Indikation, Wirkungsweise und Herstellung der kieferorthopädischen Behandlungsmittel vermitteln.

Im „Kursus für Kieferorthopädische Behandlung I und II“ werden die theoretischen Kenntnisse in Kleingruppen und begleitenden Seminaren vertieft. Darüber hinaus werden am Patienten diagnostische Unterlagen erstellt und die Behandlungsgeräte eingesetzt und kontrolliert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Meyer-Marcotty P, Böhm H, Linz C, Kochel J, Stellzig-Eisenhauer A, Schweitzer T. (2013) Three-dimensional analysis of cranial growth from six to twelve month of age. Eur J Orthod. accepted.

Kochel J, Linz C, Müller-Richter U, Stellzig-Eisenhauer A, Meyer-Marcotty P. (2013) Changes in the posterior airway space after bimaxillary surgery in skeletal Class III Malocclusion - a retrospective 3D-study. J Orofac Orthop. accepted.

Pilz P, Meyer-Marcotty P, Eigenthaler M, Weber BHF, Stellzig-Eisenhauer A. (2013) Differentialdiagnostik der primären Durchbruchsstörung (PFE) mit und ohne Nachweis einer krankheitsassoziierten Mutation im PTHR1-Gen. J Orofac Orthop. accepted.

Roth H, Fritsche LG, Meier C, Pilz P, Eigenthaler M, Meyer-Marcotty P, Stellzig-Eisenhauer A, Proff P, Kanno CM, Weber BHF. (2013) Expanding the spectrum of PTH1R mutations in patients with primary failure of tooth eruption. Clinical Oral Investigations DOI 10.1007/s00784-013-1014-3

Meyer-Marcotty P, Rieckert M, Stellzig-Eisenhauer A, Neubauer H, Holl-Wieden A, Prelog M. (2013) Interdisziplinäre Diagnostik von Risikopatienten mit Kiefergelenksbeteiligung im Rahmen einer juvenilen idiopathischen Arthritis. Journal of Craniomandibular Function 2013;S4-S44



Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll
(Lehrstuhlinhaber)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72610
Fax: 0931/201-73500
E-mail: office@fmz.uni-wuerzburg.de
www.fmz.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde ist ein Materialforschungslehrstuhl, der in den Zahnkliniken angesiedelt ist. Seine Aufgabe besteht vor allem in der Neuentwicklung innovativer biokompatibler und bioaktiver Materialien und Werkstoffe für Anwendungen in der biomedizinischen Grundlagenforschung sowie im klinischen Bereich, mit Fokus auf regenerativen Materialien und Therapien. Dementsprechend arbeitet am Lehrstuhl ein interdisziplinäres Team aus Biologen, Chemikern, Pharmazeuten und Physikern zusammen mit klinischen Anwendern und verschiedenen universitären Kooperationspartnern an der Realisierung des Abteilungsleitbildes „Höhere Lebensqualität durch innovative Materialien“. Die Forschungsarbeiten orientieren sich jeweils an den anwendungsortabhängigen Anforderungen und gliedern sich in die fünf Schwerpunkte maßgeschneiderte Biogrenzflächen, bioaktive anorganische Gerüste, Nano-Biotechnologie, künstliche Extrazellulärmatrix und (mikro-)biologische Testung. Die Arbeiten der Abteilung wurden in den letzten beiden Jahren und werden derzeit vom Interdiszi-

plinären Zentrum für Klinische Forschung des Universitätsklinikums Würzburg, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dem Bundesministerium für Bildung und Forschung sowie der Europäischen Union (FP7) finanziell unterstützt.

Forschungsschwerpunkte

Maßgeschneiderte Biogrenzflächen

Metallische Werkstoffe für lasttragende Anwendungen treten in erster Linie über die physikochemischen Eigenschaften ihrer Oberfläche mit dem Biosystem in Wechselwirkung. Die ideale Implantatoberfläche sollte eine exzellente Biokompatibilität aufweisen und gleichzeitig antimikrobielles Potential besitzen, um somit das postoperative Infektionsrisiko zu reduzieren und das schnelle Einwachsen des Implantats zu unterstützen. In der Arbeitsgruppe für maßgeschneiderte Biogrenzflächen werden schwerpunktmäßig zwei Ansätze zur funktionellen Oberflächenbeschichtung beforscht: Mit Hilfe der elektrochemisch gestützten und der elektrophoretischen Abscheidung werden Refraktärmetalloberflächen mit Calcium- und Magnesiumphosphatbeschichtungen versehen, die zusätzlich mit biologisch aktiven bzw. bakteriziden Metallionen ausgerüstet sind. Des Weiteren kommt die physikalische Dampfphasenabscheidung zum Einsatz, um mehrphasige Schichtsysteme aus Refraktärmetallen und deren Oxiden und Nitriden zu erzeugen. Weitere Funktionalisierungen dieser Schichten erfolgen zum Einen chemisch durch die Dotierung mit Fremdionen (z.B. Silber, siehe Abb. 1) und zum Anderen durch elektrochemische Nanostrukturierung und Sauerstoffdiffusionshärtung zur Optimierung der Oberflächeneigenschaften.

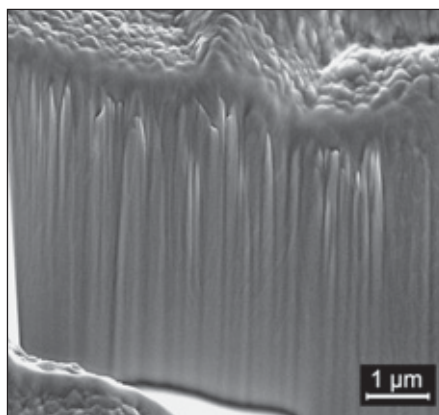


Abb. 1: FIB-Schnitt durch eine silberdotierte Titanbeschichtung.

Bioaktive Anorganische Gerüste

Die Entwicklung keramischer Trägerstrukturen für den Knochenersatz erfolgt am Lehrstuhl aus reaktiven Zementpulvern von Calcium- und Magnesiumphosphaten, die mit einer wässrigen Phase abbinden und ohne Sinterung ein stabiles Implantat bilden. Die Knochenzemente werden in neuen Anwendungsformen weiterverarbeitet, hinsichtlich ihrer chemischen, physikalischen und biologischen Eigenschaften untersucht und für die gewünschte Therapieform optimiert. Je nach Einsatzgebiet ist die Anwendung der biodegradierbaren Knochenersatzwerkstoffe in Form von Pasten, einfachen Formkörpern oder Granulaten von Vorteil. Die Übertragung der Zementsysteme auf den 3D-Pulverdruck erlaubt dabei die Herstellung patientenspezifischer Implantate. Alle Anwendungsformen resultieren in mikroporösen und dadurch bioaktiven Zementgefügen. Die Verarbeitung bei Raumtemperatur bietet zudem die Möglichkeit, organische Modifikationen wie Antibiotika oder Proteine in die Werkstoffe einzubringen. Die lokale Freisetzung der Wirkstoffe aus der Zementmatrix in den Knochen ermöglicht die kontrollierte Freisetzung pharmakologisch wirksamer Mengen ohne systemische Nebenwirkungen. Neben dem Einsatz proteinbasierter Wachstumsfaktoren wird auch die Ausstattung der Keramiken mit bioaktiven Ionen wie Sr^{2+} oder Cu^{2+} erforscht. Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Herstellung sphärischer Granulate aus bioresorbierbaren Zementpasten mittels eines Emulsionsverfahrens, die aufgrund ihrer Form ein sehr geringes inflammatorisches Potential aufweisen.

Nano-Biotechnologie

Nanopartikel sind groß genug, um biologisch aktive Substanzen aufzunehmen und zu transportieren, aber auch klein genug, um von Zellen aufgenommen zu werden und sich aktiver biologischer Transportprozesse zu bedienen. Dies eröffnet ein enormes Potential zum gesteuerten Transport empfindlicher Wirkstoffe über Barrieren im Körper in das Zielgewebe. Am Lehrstuhl werden Nanopartikel für unterschiedliche Zwecke erforscht. Zum einen stellen systematische grundlegende Studien zum Einfluss von Form, Größe und Oberflächenchemie der Nanopartikel auf die Wechselwirkung mit Zellen einen Kernbereich dar (Abbildung 2). Unsere Ergebnisse zeigten, dass selbst geringe Änderungen der Oberflächenchemie von Nanopartikeln das Verhalten von menschlichen Immunzellen beeinflussen.

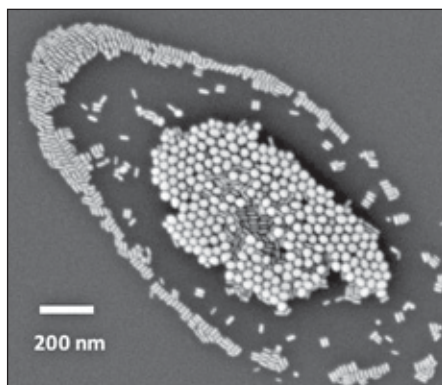


Abb. 2: Elektronenmikroskopische Aufnahme sphärischer und stäbchenförmiger Gold-Nanopartikel.

Dies eröffnet die Möglichkeit der Einflussnahme auf Entzündungs- und Heilungsprozesse beispielsweise nach Implantationen. Ein spezielles Arbeitsfeld bilden kolloidale partikuläre Hydrogele, so genannte Nanogele. Diese kombinieren die Charakteristika von Hydrogelen, wie Biokompatibilität, hohen Wassergehalt und einstellbare chemische und mechanische Eigenschaften, mit den Merkmalen von Nanopartikeln, nämlich große Oberfläche und Dimensionen im Bereich von Zellkompartimenten. Dies macht sie zu faszinierenden Kandidaten, um bioaktive Moleküle einzuschließen und diese durch Bereitstellung einer hydrophilen Umgebung vor der Degradation zu schützen. Die oxidative Vernetzung von thiofunktionellen Polymeren beispielsweise führt zu Nanogelen, welche im extrazellulären Raum im Körper und im Blut stabil sind, nach Aufnahme in die Zielzelle im reduktiven Zellinneren jedoch schnell degradieren und eingeschlossene Wirkstoffe effizient freisetzen. Die Anwendung dieser speziellen Nanopartikel für den zielgerichteten Wirkstofftransport stellt einen momentanen Schwerpunkt der Forschungen dar.

Künstliche Extrazellulärmatrix

In ihrer natürlichen Umgebung werden Zellen unterstützt von einer Extrazellulären Matrix (EZM), welche das Überleben der Zellen gewährleistet und ihre Adhäsion, Proliferation, Migration, Differenzierung und Funktion maßgeblich beeinflusst und kontrolliert. Die Hauptkomponenten der EZM sind Hydrogele und unlösliche Polymerfasern, die sowohl als Bindungsstellen und mechanisches Gerüst der Zellen dienen, sowie reversibel gebundene Wachstums- und Differenzierungsfaktoren freisetzen. Neben der gewebespezifischen 3D Matrix kennen wir im Körper auch dünne Basalmembranen,

die als Trennschichten zwischen Geweben und für das gerichtete Wachstum, wie zum Beispiel der Haut verantwortlich sind.

Eine Kernaktivität des Lehrstuhles besteht in der Synthese, Verarbeitung und Charakterisierung von bioabbaubaren Materialien, um so Strukturen zu generieren, die die EZM in ihrer Morphologie, ihrer biochemischen Funktion und ihrem hierarchischen Aufbau bestmöglich nachahmen können. Hierzu werden sowohl modifizierte Biopolymere als auch biokompatible funktionale Polymere verwendet, die für Beschichtungen, Hydrogele und Nanofaserkonstrukte eingesetzt werden. Um aus diesen Materialien gezielt Strukturen aufzubauen, werden Methoden wie das elektrostatische Verspinnen von Lösungen und Schmelzen, sowie rapid-prototyping Techniken angewandt. In jüngeren Arbeiten wurde eine neue und international einzigartige Methode etabliert, mit der sich Fasergerüste mit einer kontrol-

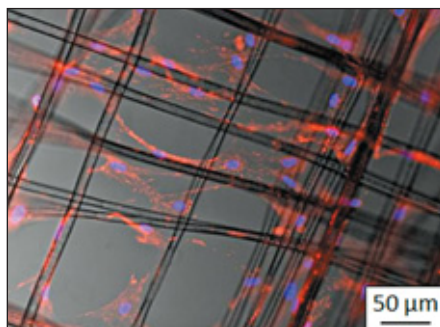


Abb. 3: Wachstum von Zellen auf schmelzversponnenen Faservliesen.

lierten Positionierung individueller Fasern im Mikrometermaßstab herstellen lassen. Die Kombination solcher Faserstrukturen mit funktionalen Polymeradditiven für biomimetische *in vitro* Zellkulturen und klinische Anwendungen wird derzeit intensiv erforscht (Abbildung 3).

(Mikro-)Biologische Testung

Dieser Schwerpunktbereich beschäftigt sich mit der Reaktion unterschiedlicher, prokaryotischer sowie eukaryotischer, hier zumeist humaner Zelltypen, sowohl primärer Zellen als auch Zelllinien, mit den Biomaterialien und Werkstoffen, die in den anderen Schwerpunkten des Lehrstuhles erforscht werden. Im Bereich Mikrobiologie werden antimikrobielle Eigenschaften neu entwickelter Implantatmaterialien, wie z.B. eine Beschichtung aus Ti(Ag)N, getestet. Weitere Themen sind Zell-Oberflächen-Wechselwirkungen, wobei neben den Oberflächen-

eigenschaften in 2D sowie in 3D auch Effekte wie Porengröße in einem Gerüstmaterial, z.B. Gele und Fasern, auf Zelldifferenzierungen analysiert werden. Des Weiteren sind die Interaktion von Zellen mit Nanomaterialien sowie Kokultursysteme Gegenstand der Forschung.

Zudem ist dieser Plattform ein akkreditiertes und von der ZLG anerkanntes Testlabor angegliedert, in dem Zytokompatibilitätstests nach DIN EN ISO 10993-5 auch im Auftrag externer Kunden durchgeführt werden können.

Lehre

Die Lehraktivität umfasst Vorlesungen zu Werkstoffen für die Anwendung im menschlichen Körper sowie deren Wechselwirkungsmechanismen mit dem biologischen Umfeld, Lehrveranstaltungen über Qualitätsmanagement-Systeme und Risikoanalysen von Medizinprodukten, die Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen sowie praxisorientierte Messtechniken für die Werkstoffanalytik und allgemeine Polymerchemie. Zielgruppen sind Studenten der Zahnheilkunde, des Masterstudiengangs Biomedizin sowie – zusammen mit der Fakultät für Physik – Studenten der Nanostrukturtechnik. Insbesondere steht bei den Lehraktivitäten der interdisziplinäre und transformativ Bachelor- und Masterstudiengang Funktionswerkstoffe im Fokus.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Singh S, Topuz F, Hahn K, Albrecht K, Groll J. (2013) Embedding of Active Proteins and Living Cells in Redox-Sensitive Hydrogels and Nanogels through Enzymatic Cross-Linking. *Angewandte Chemie International Edition* 52:3000–3003.

Vorndran E, Geffers M, Ewald A, Lemm M, Nies B, Gbureck U. (2013) Ready-to-use injectable calcium phosphate bone cement paste as drug carrier. *Acta Biomaterialia* 9:9558–9567.

Schmitz T, Hertl C, Werner E, Gbureck U, Groll J, Moseke C. (2013) Oxygen diffusion hardening of tantalum coatings on cp-titanium for biomedical applications. *Surface & Coatings Technology* 216:46–51.

Bartneck M, Heffels KH, Pan Y, Bovi M, Zwadlo-Klarwasser G, Groll J. (2012) Inducing healing-like human primary macrophage phenotypes by 3D hydrogel coated nanofibres. *Biomaterials* 33:4136–4146.

Kettel MJ, Hildebrandt H, Schaefer K, Möller M, Groll J. (2012) Tenside Free Preparation of Nanogels with High Functional β -Cyclodextrin Content. *ACS Nano* 6:8087–8093.

4.4 Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie



Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Alexander Kübler
(Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72720
Fax: 0931/201-72700
E-mail: mkg@mail.uni-wuerzburg.de
www.mkg.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik verfügt über 40 Planbetten und deckt das gesamte Spektrum der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie und der regionalen plastischen Operationen ab. Hierbei liegt ein Schwerpunkt auf der rekonstruktiven Chirurgie durch mikrochirurgischen Gewebetransfer. Neben der stationären Versorgung von ca. 1400 Patienten pro Jahr werden in der Poliklinik jährlich etwa 18.000 Patienten ambulant behandelt. Darüber hinaus wird eine umfangreiche konsiliarärztliche Betreuung im Rahmen der interdisziplinären Notfallversorgung und Intensivmedizin sowie in der Kinderklinik (cranio-faciale Fehlbildungen, Spaltbildungen) sichergestellt. Mit den benachbarten Fachrichtungen, insbesondere der Kieferorthopädie, der Neurochirurgie, der Kinderheilkunde sowie der HNO-Heilkunde, erfolgt die interdisziplinäre Versorgung von Patienten mit komplexen Fehlbildungen und Traumata. Die Klinik ist Teil des CCC-Mainfranken und als Organzentrum für Kopf-Hals-Tumoren zertifiziert. Weiterhin ist sie Teil des Muskuloskelettalen Zentrums Würzburg (MCW) und des Cranio-facialen Zentrums Würzburg (CFCW).

Im Rahmen der stationären Behandlung sowie in unseren Spezialsprechstunden erfolgt die Betreuung von Patienten mit:

- Neoplasien im Kopf- und Halsbereich (Tumorthherapie und funktionell-ästhetische Rekonstruktion inklusive mikrochirurgischem Transfer von Knochen und Weichgeweben)
- Verletzungen im Kiefer- und Gesichtsschädelbereich
- cranio-facialen Fehlbildungen (Dysgnathien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Craniosynostosen)
- Gesichtsdefekten zur plastisch-ästhetischen Rekonstruktion
- dento-alveolären Erkrankungen wie Zysten, Abszessen, Osteomyelitiden, Zahnverlagerungen
- Dentalimplantaten, einschließlich aller Verfahren zur Verbesserung des Knochenangebotes
- Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen
- Kiefergelenkerkrankungen
- Schmerzsyndromen und Erkrankungen oder Schädigungen von Nerven im Kiefer- und Gesichtsbereich

Forschungsschwerpunkte

Forschungsgruppe Tumorbio-logie beim oralen Plattenepithelkarzinom

(U. Müller-Richter, S. Hartmann, R. Brands, C. Linz, A. Seher, A. Kübler)

Der Schwerpunkt der Forschung liegt in der Charakterisierung der Cancer/Testis-Antigen Subgruppe MAGE-A beim oralen Plattenepithelkarzinom. Hierbei werden die Antigene hinsichtlich ihrer klinischen Prognose- und Therapierelevanz untersucht. Insbesondere werden die Auswirkungen auf die Ansprechrate der adjuvanten Therapien wie Radiatio und medikamentöse Tumorthherapie betrachtet. Ebenso werden Signaltransduktionswege (Sonic Hedgehog) charakterisiert, um neue Angriffspunkte für die Tumorthherapie zu etablieren und die personalisierte Tumorthherapie zu verbessern. Ein weiteres Projekt in dieser Gruppe ist die Nutzung von microRNA zur Individualisierung der Tumorthherapie beim oralen Plattenepithelkarzinom. Die Identifikation neuer microRNA-Marker mittels der Affymetrix-Array-Technologie ist Ziel der durchgeführten Untersuchungen (Microarray Core Unit, IZKF Würzburg). Eine bioinformatische Analyse soll prognostische oder stadium-deskriptive Tumormarker detektieren.

Klinische Forschungsgruppe zur Differentialdiagnostik von Mundschleimhautläsionen

(U. Müller-Richter, M. Freitag, A. Kübler)

Ziel der Forschung ist die Etablierung neuer Marker, die zur Prognoseabschätzung von verschiedenen Läsionen der Mundschleimhaut geeignet sind. Dadurch soll die Früherkennung maligner Läsionen bzw. die Diagnitätsbeurteilung verbessert und entsprechende Screeningverfahren etabliert werden. Hierbei werden auch neuere Diagnoseverfahren wie die orale Bürstenbiopsie untersucht.

Klinische Forschungsgruppe für Bisphosphonat-induzierte Kiefernekrosen

(T. Bittner, U. Müller-Richter, A. Kübler)

In Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut erfolgt die histologische Charakterisierung der unter Bisphosphonat-Medikation klinisch gehäuft auftretenden Kiefernekrosen sowie die Korrelation mit dem Präparat, der Dosierung und den Begleiterkrankungen der Patienten.

Mittels prospektiver und retrospektiver Betrachtungen sollen Risikofaktoren und eine mögliche Prävention erarbeitet werden.

Forschungsgruppe Mundschleimhaut-Geweberegeneration

(U. Müller-Richter, C. Linz, A. Kübler, J. Groll (Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe in Medizin und Zahnmedizin))

Ein Projekt ist die Herstellung elektrogesponnener Membranen zur Guided Tissue und Guided Bone Regeneration. Durch Konstruktion einer bipolar funktionalisierten und bakterienresistenten Membran, wird an ihrer Oberseite die Adhäsion und das Wachstum von Fibroblasten und Keratinozyten gefördert und zeitgleich auf der Gegenseite eine kontinuierliche Antibiotika-Abgabe ermöglicht. Das Risiko des Transplantatverlustes bei Exposition der Membran zur Mundhöhle wird dadurch maßgeblich verringert.

Diagnostik und Evaluierung der Therapie bei Kindern mit kraniofazialen Fehlbildungen

(H. Böhm, C. Linz, P. Meyer-Marcotty (Poliklinik für Kieferorthopädie), T. Schweitzer (Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie))

Im Rahmen verschiedener Studien werden Kinder mit einem frühzeitigen Verschluss der Schädelnähte und Kinder mit lagerungsbedingten Plagiozephalus untersucht. Ziele des Forschungsvorhabens ist unter anderem die Etablierung der dreidimensionalen Stereophotogrammetrie als non-invasives bildgebendes Verfahren in der Diagnostik und Verlaufskontrolle kindlicher Schädeldeformitäten. Zum anderen werden unterschiedliche diagnostische und therapeutische Konzepte (bei Kindern mit prämaternen Nahtsynostosen sowie bei Kindern mit Lagerungsplagiozephalus: mit und ohne individuell gefertigter CAD/CAM Koporthese) untersucht und hinsichtlich der morphologischen Veränderungen des Schädels und der neuropsychologischen Entwicklungsverläufe verglichen. Hierzu werden zu definierten Zeitpunkten die vorsprachliche und frühe sprachliche Entwicklung, ebenso wie entwicklungsneurologische Parameter hinsichtlich der intellektuellen Entwicklung longitudinal erfasst und analysiert. Langfristiges Ziel ist es, die Diagnostik und Therapie von Kindern von Kindern mit cranio-facialen Anomalien zu verbessern.

Forschungsgruppe Knochenregeneration und Knochenersatz

(U. Klammert, U. Gbureck und E. Vorndran (Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe in Medizin und Zahnmedizin))

Neuartige Knochenersatzmaterialien mit Kalzium-/Magnesiumphosphat-Chemie, welche im Rapid Prototyping Verfahren des 3D-Pulverdruckes hergestellt wurden, werden hinsichtlich ihrer physikochemischen Eigenschaften und ihrer biologischen Eignung charakterisiert. Die Materialien erhalten in einer CAD/CAM Prozesskette eine defektspezifische Formgebung und werden auf ihre Eignung als individuelle Schädelimplantate untersucht. Darüber hinaus erfolgt eine Modifizierung der biologischen Eigenschaften durch Zusatz von Polymeren zur Steuerung des Degradationsverhaltens und durch Zusatz von Wirkstoffen (z.B. Knochenwachstumsfaktoren) zur Etablierung osteoinduktiver Implantatstrukturen.

Forschungsgruppe moderne Bildgebung

(C. Linz, C. Blümel (Nuklearmedizin), U. Müller-Richter, A. Kübler)

Die diagnostische Spezifität und Sensitivität des Lymphknotenstaging am Hals kann durch das FDG-PET/CT erhöht werden. Ziel ist die Verbesserung der Diagnostik, die frühzeitige Entdeckung von Rezidiven oder Zweitumoren und die Reduktion der Strahlenbelastung für betroffene Patienten. Weiter erfolgt die studienbasierte 3D-gestützte Sentinellymphknoten-Diagnostik und -biopsie bei Kopf-Hals-Tumoren. Eine Darstellung der Wächterlymphknoten (sentinel lymph node, SLN) ermöglicht die Darstellung der ersten drainierenden Lymphknotenstationen. Das declipseSPECT-System (Firma SurgicEye) dient der radioaktivitätsgestützten, intraoperativen 3D-Bildgebung, welche eine Navigation mit dreidimensionaler Orientierung in Echtzeit ermöglicht. Die Visualisierung erfolgt durch die Positionsbestimmung der akustischen Gammasonde im Raum mittels Infrarotsignal und einer Videokamera, welche den gesamten OP-Bereich abbildet. Ziel ist die Verringerung der Morbidität und Mortalität durch eine selektivere Lymphknotenentfernung.

Lehre

Die Klinik nimmt sowohl theoretische als auch praktische Lehrverpflichtungen im Rahmen des Humanmedizin- sowie des Zahnmedizinstudiums wahr. Im Rahmen

des Humanmedizinstudiums ist hierbei vor allem die Beteiligung innerhalb der Querschnittsfächer und des Praktischen Jahrs zu nennen. Zusätzlich werden im Rahmen von onkologischen Ringvorlesungen charakteristische tumoröse Krankheitsbilder des Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereiches einschließlich deren Behandlung und plastisch-rekonstruktiver Möglichkeiten vorgestellt. In der zahnmedizinischen Ausbildung werden die Bereiche orale Strukturbio-logie, -Physiologie und -Pathologie, Oralchirurgie und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gelehrt. Ferner beinhaltet die Lehre die zahnärztliche Radiologie und die lokalen zahnärztlichen anästhesiologischen Verfahren. Die einzelnen Bereiche werden sowohl theoretisch als auch in praktischen Kursen und Hospitationen vermittelt. Die Klinik engagiert sich darüber hinaus in der Fort- und Weiterbildung für bereits approbierte Kollegen. Dies findet seinen Ausdruck in zertifizierten Fortbildungen und Kursen wie z.B. dem Würzburger Herbst-Symposium für Zahnmedizin, einem internationalen Dysgnathie-Operationskurs sowie praktischen Kursen für augmentative und implantologische Verfahren.

Linz C, Lapa C, Bluemel, Mottok A, Müller-Richter UD, Kübler AC, Schneider P, Czernin J, Buck A, Herrman K. (2014) Three-phase Bone Scintigraphy for Imaging Osteoradionecrosis of the Jaw, *Clin Nucl Med.* 39:21-5.

Hartmann S, Kriegebaum U, Küchler N, Brands RC, Linz C, Kübler AC, Müller-Richter UD. (2014) Correlation of MAGE-A tumor antigens on the efficacy of various chemotherapeutic agents in head and neck carcinoma cells. *Clin Oral Investig.* 18:189-97.

Klammert U, Ignatius A, Wolfram U, Reuther T, Gbureck U. (2011) In vivo degradation of low temperature calcium and magnesium phosphate ceramics in a heterotopic model. *Acta Biomater* 7:3469-3475.

Krauss E, Rauthe S, Gattenlöhner S, Reuther T, Kochel M, Kriegebaum U, Kübler AC, Müller-Richter UD. (2011) MAGE-A antigens in lesions of the oral mucosa. *Clin Oral Investig* 15:315-320.

Müller-Richter UD, Doweiko A, Peters S, Rauthe S, Reuther T, Gattenlöhner S, Reichert TE, Driemel O, Kübler AC. (2010) MAGE-A antigens in patients with primary oral squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig* 14:291-296.



**Prof. Dr. med. dent. Dipl.-Ing.
Ernst-Jürgen Richter**
(Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg,
Tel.: 0931/201-73020
Fax: 0931/201-73000
E-mail: richter_e@ukw.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/prothetik

Prof. Dr. med. dent. Alfred Renk
Tel.: 0931/201-73060

Aufgaben und Struktur

Die Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik (zurzeit 51 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter) ist eine von fünf Abteilungen der Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Die Hauptaufgabe der Klinik besteht in der Ausbildung der Studierenden der Zahnheilkunde – zum Einen in der theoretischen und praktischen vorklinisch-propädeutischen sowie materialkundlichen Zahnmedizin und zum Anderen auf klinisch-praktischen zahnmedizinischen Gebieten. Das Spektrum der ambulanten Patientenbehandlung erstreckt sich über alle Teilbereiche der prothetisch-restaurativen Zahnmedizin. Hierbei spannt sich der Bogen von traditionellen prothetischen Verfahren wie Kronen-, Brücken-, Teil- und Totalprothetik über die aktuellen Techniken der metallfreien, der Adhäsiv-, der Implantat- und Perio-prothetik bis hin zur Kiefer-Gesichtsprothetik sowie der Funktionslehre und der Therapie von Patienten mit myofascialen Gesichtschmerzen und Erkrankungen des Kiefergelenks.

Forschungs- schwerpunkte

Klinisch-wissenschaftliche und labortechnische Studien zur zahnärztlichen Implantologie sind Schwerpunkte der Forschungsarbeit. So beschäftigen sich Mitarbeiter mit Interimsimplantaten und - verstärkt seit einem Jahr – mit kurzen Implantaten. Bei der klinischen Anwendung wird besonders auf Handhabung und Fraktureigenschaften dieser Implantate geachtet. Weiterhin nach-untersucht werden die anguliert ausgegerichteten Implantate und die sogenannten „strategischen Implantate“ in Verbindung mit herausnehmbarem Zahnersatz. Dabei wird besonders evaluiert, welcher Verankerungsmechanismus besonders verschleißarm ist.

Eine fakultätsübergreifende Arbeitsgruppe (Lehrstuhl für Experimentelle Physik V, Prof. Dr. P. Jakob) beschäftigt sich mit der Entwicklung der dentalen Magnetresonanztomographie (dMRT). Langfristiges Ziel dieser Untersuchungen ist der Ersatz von Röntgenstrahlung in der zahnärztlichen Diagnostik sowie das Etablieren von MRT-gestützten therapeutischen Maßnahmen. So können zum Beispiel die Anatomie der Zähne und des Alveolarfortsatzes sowie das Knochenangebot und dessen Dichte bei chirurgischen Fragestellungen erfasst werden. Die seit 2004 entwickelten Protokolle für hoch- (bei diagnostischer Anwendung) und

ultrahochauflösende MRT (z.B. digitale Abformung) wurden weiter verfeinert. Insbesondere wurde ein Methodenvergleich zur Abbildung des Unterkiefer-Nervkanals durchgeführt, in der das Standard-VIBE-Verfahren durch eine TSE-Messung ersetzt wurde. Der Vorteil in diesem Verfahren besteht in einer verbesserten Abbildung von Grenzflächen (z.B. kompaktem Knochen), der die Segmentierung der Datensätze vereinfacht und somit einen Zeitgewinn bringt (Abb. 1).

Eine Verbesserung des Verfahrens bei der digitalen Abformung reduziert die Wahrscheinlichkeit von negativer Interaktion von Weichteilen mit den darzustellenden Zahnstümpfen bei ungünstiger Anatomie.

Bewegungsartefakte vermindern die Qualität von MR-Messungen. Es wurde eine markergestützte Methode zur quasi-prospektiven Bewegungskorrektur sowie einem Postprocessing entwickelt, was beim Messen mit 3D-TSE-Sequenzen erprobt wird.

Da Ganzkörpertomographen wegen ihres großen Leistungsspektrums und der ausgedehnten infrastrukturellen Anforderungen einen hohen Anschaffungspreis haben, wurden in einer internationalen Zusammenarbeit zwischen der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik und der Universität Sheffield Evaluationen für einen speziellen MR-Scanner durchgeführt. Das Herz dieses Gerätes ist ein 0,2T Permanentmagnet, der die Kosten eines solchen Scanners auf etwa 15% der Summe eines herkömmlichen Tomogra-

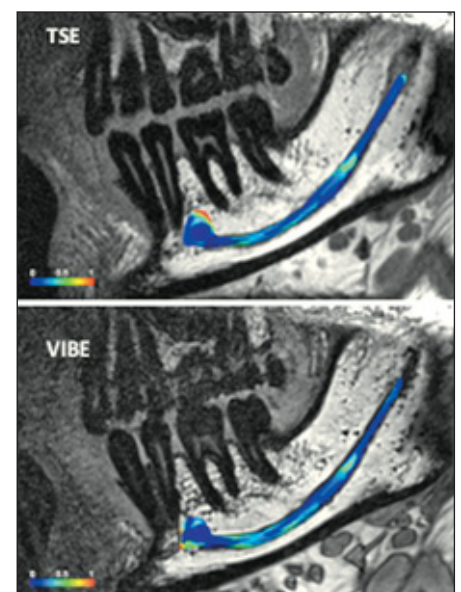


Abb. 1: MRT eines Unterkiefer-Nervkanals, oben die neue, unten die alte Meßsequenz. Die farbkodierten Abweichungen zeigen, dass trotz eines anderen Meß- und Segmentierungsverfahrens der N. alveolaris inferior deutlich dargestellt wird.

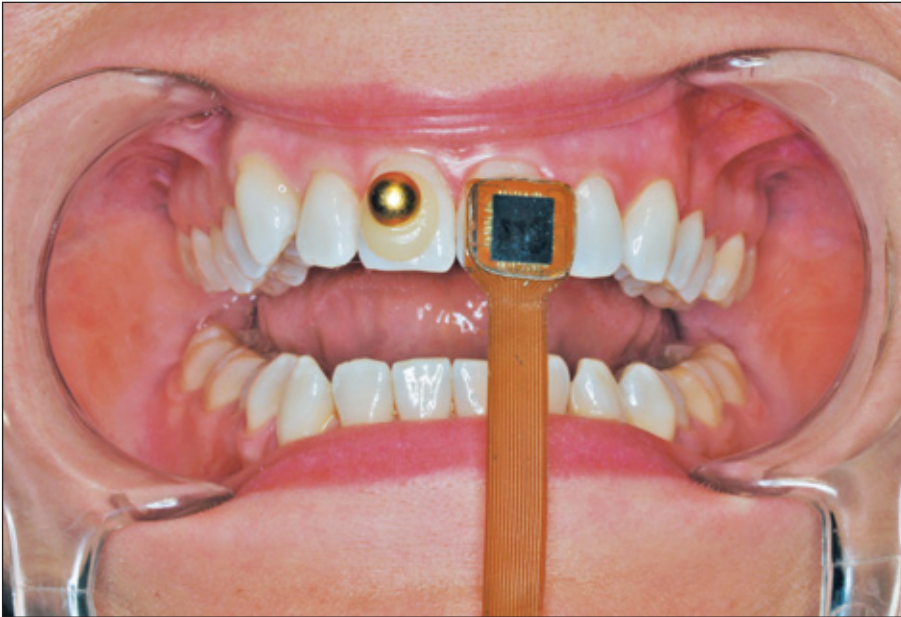


Abb. 2: Neuartiger Aufbau zur Messung der Zahnbeweglichkeit. Links ist ein kugelförmiger Magnet auf den Zahn aufgeklebt, rechts daneben ein Hallsensor, der die Relativbewegung mißt.

phen mit supraleitendem Magneten senkt. Es wurden Messreihen ausgeführt, in denen das Signal-Rausch-Verhältnis sowie die Auflösung eines gegebenen Volumens in einer bestimmten Messzeit untersucht wurden. Vor dem Hintergrund des Fehlens einer gerichtsverwertbaren Altersbestimmung von jugendlichen Menschen wird in einer fachübergreifenden Kooperation mit dem Ludwig-Boltzmann-Institut in Graz Grundlagenforschung zur forensischen Altersbestimmung durchgeführt. Dabei werden verschiedene dentale Parameter in konventionellen Röntgenbildern und Magnetresonanztomographien derselben Patienten erhoben und statistisch ausgewertet. Bislang sind über 250 Datensätze in diese Untersuchung eingeflossen.

Der in der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik entwickelte „Würzburger Stift“, der seit 2006 kommerziell vertrieben wird, wird im Rahmen einer Langzeitstudie weiterhin nachuntersucht. Zwischen Mai 2005 wurden bis Dezember 2013 fast 400 derartiger Anker eingegliedert. Das neue Konzept hat sich im klinischen Einsatz als sinnvolle Alternative zum „klassischen“ Stift-Stumpf-Aufbau erweisen und wird mittlerweile bei frakturierten Teleskopen als Standardversorgung eingesetzt. Ein Nachuntersuchung mit anschließender statistischer Auswertung und Publikation ist für Mitte 2014 geplant.

Untersuchungen zur Zahnbeweglichkeit wurden bislang mit einem optischen Verfahren durchgeführt: dabei wurde auf einen Zahn eine Punktlichtquelle und auf den Nach-

barzahn eine kleine CCD-Kamera geklebt. Durch die Lichtfleckverschiebung konnten Rückschlüsse auf die Relativbewegung der Zähne gezogen werden. 2013 wurde in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer Institut für Integrierte Schaltungen ein neuer Messstand entwickelt, bei dem an die Stelle eines optischen Verfahrens eine Magnetfeldmessung tritt (Abb. 2). Diese Methode ist verbunden mit einer höheren Ortsauflösung sowie einer vereinfachten Auswertung durch weiterentwickelte Software. Weiterhin wird das System durch Wahrscheinlichkeitsberechnungen beschleunigt, was die Zeitauflösung erhöht.

Lehre

In der vorklinischen Ausbildung werden 2 Kurse (Zahnärztliche Propädeutik (60 Teilnehmer) sowie der Phantomkurs I (60)) jedes Semester mit kursbegleitenden Vorlesungen (Prof. Dr. A. Renk) abgehalten. Der 6-wöchige Phantomkurs II (120) findet einmal pro Jahr während des Sommersemesters in der vorlesungsfreien Zeit statt. 2013 waren in den praktischen Kursen insgesamt etwa 360 Studenten zu betreuen. Für den praktischen Unterricht stehen 8 Lehrfilme, 4 Kursanleitungen und zwei Werkstoffkunde-Skripts zur Verfügung, die sämtliche Lehrangebote unterstützen. Die Vorlesung „Zahnärztliche Werkstoffkunde“ erstreckt sich über zwei Semester. Sämtliche schriftlichen und visuellen Lehrmaterialien stehen

den Studierenden als digitale Downloads zur Verfügung. Ferner wird seit dem Sommersemester 2010 das Lehrangebot durch ein E-Learning-Projekt (konzipiert mit der virtuellen Hochschule Bayern) ergänzt.

Im klinischen Studienabschnitt werden zwei Behandlungskurse (8. und 9. Semester) angeboten, bei denen die Studierenden eigene Patienten behandeln und dabei von erfahrenen Zahnärzten, Oberärzten und Professoren betreut werden. Pro Kurs werden ca. 53 Studierende ausgebildet. Kursbegleitend werden in der Hauptvorlesung *Zahnärztliche Prothetik* (Prof. Dr. Dipl.-Ing. E.-J. Richter, Prof. Dr. P. Pospiech) alle bildungsrelevanten Gebiete des Fachs behandelt. Darüber hinaus werden in Sondervorlesungen spezielle Gebiete der Prothetik (Prof. Dr. P. Pospiech) abgehandelt. Die Vorlesungen werden im 2-Semesterrhythmus abgehalten.

Im Schnitt werden pro Kurs und Student 2-3 Zahnersatzkonstruktionen eingegliedert, die einzeln benotet werden müssen. 2013 waren also etwa 600 prothetische Rehabilitationen in den Kursen sowie ca. 400 in den zweimal jährlich stattfindenden Staatsexamina, die jeweils 10 Tage dauern, zu betreuen und zu benoten. In jedem Kurs finden 2 bzw. 1 Klausure statt. 2013 waren 6 Klausuren zu erstellen und damit etwa 300 Klausuren zu korrigieren!

Hinsichtlich der Unterrichtsmaterialien verfügt die Klinik über 8 Filme zu klinisch-praktischen Arbeitsgängen, 4 Kursanleitungen und 2 Werkstoffkundeskripten. Alle Vorlesungen stehen den Studierenden als PDF-Dateien zur Verfügung. Alle Filme können heruntergeladen und auch zu Hause gesehen werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Boldt J, Knapp W, Proff P, Rottner K, Richter EJ. (2012) Measurement of tooth and implant mobility under physiological loading conditions. *Ann Anat*, 194:185-189.

Tymofiyeva O, Proff PC, Rottner K, Düring M, Jakob PM, Richter EJ. (2013) Diagnosis of dental abnormalities in children using 3-dimensional magnetic resonance imaging. *J Oral Maxillofac Surg*. 71:159-69.

Tymofiyeva O, Vaegler S, Rottner K, Boldt J, Hopfgartner AJ, Proff PC, Richter EJ, Jakob PM. (2013) Influence of dental materials on dental MRI. *Dentomaxillofac Radiol*. 42:20120271.

Hopfgartner AJ, Tymofiyeva O, Ehses P, Rottner K, Boldt J, Richter EJ, Jakob PM. (2013) Radial golden ratio-based dynamic MR imaging of the TMJ under physical load. *Dentomaxillofac Radiol*. 42:20120436.



Prof. Dr. med. dent. Bernd Klaiber
(Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72420
Fax: 0931/201-72400
E-mail: klaiber@mail.uni-wuerzburg.de
www.zahnerhaltung.ukw.de/startseite.html

Aufgaben und Struktur

Die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie (16 Zahnärztinnen/-ärzte, davon 4 in der Abt. Parodontologie, 12,5 Zahnmedizinische Assistentinnen, davon 2,5 in der Abt. Parodontologie, 2 Zahntechniker) verfügt über 10 zahnärztliche Behandlungseinheiten (davon 3 in der Abt. Parodontologie), 2 zahntechnische Laborarbeitsplätze sowie Einrichtungen zur Anfertigung von Zahnfilmröntgenaufnahmen. Für die praktische Ausbildung der Zahnmedizinistudierenden stehen 24 zahnärztliche Behandlungseinheiten, 40 zahntechnische Laborarbeitsplätze sowie 55 Phantomarbeitsplätze zur Verfügung.

Das Aufgabengebiet der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie umfasst die Prävention, Diagnostik und Therapie der Erkrankungen der Zahnhartsubstanz (Karies, Abrasion, Erosion, Trauma), der Zahnpulpa (Pulpitiden) sowie des Zahnhalteapparates (Parodontitiden) und der jeweiligen Folgeerkrankungen. Jährlich werden ca. 4.000 Patienten ambulant behandelt. In Zusammenarbeit mit der Kinderklinik, der Klinik für Anästhesiologie sowie der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie werden auch Zahnsanierungen bei Kindern mit schweren Allgemeinerkrankungen in Intubationsnarkose durchgeführt.

Bei der Patientenversorgung liegt ein besonderer Schwerpunkt in der minimal invasiven Restaurationstechnik. Mittels Adhäsivtechnik kann durch die Erzielung einer mikromechanischen Verankerung der Restaurationen am konditionierten Zahnschmelz bzw. am Dentin auf die Präparation makromechanischer Retentionselemente und somit auf die zusätzliche Opferung gesunder Zahnhartsubstanz verzichtet werden. Ein weiterer Schwerpunkt ist im Bereich der ästhetischen Zahnheilkunde angesiedelt. Mit noninvasiven oder minimalinvasiven Maßnahmen lassen sich Korrekturen von Form-, Farb- und Stellungsanomalien der Zähne durchführen, ohne dass die Zähne wie bei einer Voll- oder Teilüberkronung abgeschliffen werden müssen. Der Erhalt gesunder Zahnschubstanz und der Verzicht auf laborgefertigte Restaurationen sind in biologischer und finanzieller Hinsicht unübersehbare Vorteile (Abb.1).

Forschungsschwerpunkte

Forschungsschwerpunkt der Poliklinik für Zahnerhaltung sind materialkundliche Untersuchungen und klinische Studien zu Werkstoffen, Hilfsmitteln und Geräten für die zahnerhaltende Therapie.

Die im Rahmen der Werkstoffkunde bearbeiteten Fragestellungen beinhalten Wech-



Abb. 1: Ästhetische Korrektur im Frontzahnbereich mittels noninvasiver direkter Komposittechnik.

selwirkungen zahnärztlicher Werkstoffe mit der Zahnhartsubstanz sowie zahnärztlicher Werkstoffe untereinander. Zur Durchführung wissenschaftlicher Untersuchungen steht eine Statische Prüfmaschine mit Versuchsaufbauten zur Bestimmung klassischer Materialparameter (Druckfestigkeit, Biegefestigkeit, Verbundfestigkeit im Zug-, Scher- und Durchstoßversuch) zur Verfügung. Induktive Wegaufnehmer und Messverstärker ermöglichen die Erfassung der Verformung von Zähnen unter Belastung und während der Lichtpolymerisation von Kompositfüllungen. Weitere Versuchsaufbauten erlauben die Bestimmung sowohl des Schrumpfungsverlaufs als auch der Temperatur während der Polymerisation zahnärztlicher Komposite, sowie die Bestimmung der Strahlungsflusssdichte und des Emissionsspektrums zahnärztlicher Lichtpolymerisationsgeräte (Abb.2).

Die Randdichtheit von Restaurationen in vitro wird durch funktionelle Verfahren (Farbstoffpenetration) überprüft; die Ergebnisse werden dabei EDV-gestützt durch Bildauswerteverfahren dokumentiert. Zur morphologischen Randanalyse von Restaurationen in vitro und in vivo wird gemeinsam mit anderen Kliniken und Polikliniken der Zahnmedizin ein Rasterelektronenmikroskop eingesetzt.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde der Universität Würzburg wird ab dem Jahr 2000 ein Rasterkraftmikroskop eingesetzt. Hierbei soll insbesondere der Übergangsbereich zwischen Zahnschmelze und Restaurationen untersucht werden.

Die klinischen Studien haben zum Ziel, Neuerungen im Bereich der zahnärztlichen Werkstoffe und Hilfsmittel mit dem bisherigen Goldstandard zu vergleichen. Teilweise können Studenten in den Behandlungskursen in diese Studien mit einbezogen werden, so dass sie während ihres Studiums mit den verschiedenen Aufgabenbereichen einer Universitätsklinik in Berührung kommen.

In den letzten zwei Jahren wurden Wurzelkanalfüllungen aus den studentischen Behandlungskursen klinisch und röntgenologisch nach einem Zeitraum von zehn Jahren nachuntersucht. Eine solche Untersuchung ist bisher bundesweit einzigartig.

Weiterhin wurde eine klinische Studie zur Akzeptanz des Kofferdams (Hilfsmittel zur Trockenlegung des Arbeitsfeldes) durchge-

führt. Die generelle Akzeptanz durch Patienten und Behandler in der Klinik war groß. Dieses Ergebnis steht in starkem Kontrast zu den bisher publizierten Ergebnissen aus Praxen.

In einer anderen klinischen Studie wird ein weiterentwickeltes Komposit für den Frontzahnbereich vier Jahre lang anhand standardisierter klinischer Kriterien evaluiert.

Klaiber B. (2012) Teilkronen im Seitenzahnbereich: Gold oder Keramik? Quintessenz 63:1539-1548.

Wirsching E. (2013) Komposite im Frontzahnbereich für Formkorrekturen – eine dauerhafte Therapieform? Dtsch Zahnärztl Z 67:11-16.

Wirsching E, Meyer-Marcotty P. (2013) Die interdisziplinäre Behandlung der kongenitalen Nichtanlage lateraler Inzisivi mittels non-invasiver Komposit-Klebebrücken. Dtsch Zahnärztl Z 68:728-735.

Wirsching E. (2013) Direkte Kompositrestaurationen vor, während und nach kieferorthopädischer Behandlung. Quintessenz 64:145-152.

Wirsching E. (2013) Noch Füllung oder schon Krone? – Grenzen der Adhäsivtechnik. Quintessenz Team 14:75-81.

4.6.1 Abteilung für Parodontologie



Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf
(Leiter)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72630
Fax: 0931/201-72680
E-mail: schlagenhauf@klinik.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/AbteilungfrParodontologie/content.html

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung für Parodontologie ist Teil der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie. Sie verfügt neben dem Leiter Prof. Dr. U. Schlagenhauf über weitere drei wissenschaftliche Mitarbeiter sowie drei zahnärztliche Fachangestellte auf Planstellen und bildet eine zentrale Anlaufstelle für ambulante Patienten aus Unterfranken und angrenzenden Gebieten, deren komplexe parodontale Erkrankung die übliche parodontologische Kompetenz eines niedergelassenen Zahnarztes überschreitet. Insbesondere die Behandlung aggressiver Verlaufsformen der Parodontitis sowie die Therapie gingivoparodontaler Manifestationen systemischer Erkrankungen bilden einen besonderen Schwerpunkt der Fachkompetenz der Abteilung. In Kollaboration mit dem Institut für Mikrobiologie wurden antiinfektiöse Strategien zur Therapie aggressiver Parodontopathien und periimplantärer Knochenentzündungen entwickelt, sowie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrie ein Behandlungskonzept zur Therapie oraler Manifestationen der juvenilen Hypophosphatasie erstellt. Auch parodontalchirurgische Eingriffe zur minimalinvasiven Korrektur und Regeneration parodontaler Hart- und Weichgewebsdefekte gehören zu den etablierten Optionen im Leistungsspektrum der Abteilung.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung für Parodontologie sind nachfolgend aufgelistet und werden teilweise in Kollaboration mit anderen Instituten oder Kliniken bearbeitet.

Adjuvante systemische Antibiose in der Therapie chronischer und aggressiver parodontaler Erkrankungen

(U. Schlagenhauf, Y. Jockel, M. Bechtold)

Die adjuvante Gabe systemisch wirksamer Antibiotika im Rahmen der etablierten mechanischen Entfernung bakterieller Biofilme von exponierten Wurzeloberflächen zeigte in eigenen klinischen Untersuchungen, die in Kollaboration mit dem Institut und Hygiene der Universität Würzburg durchgeführt wurden, eine vorhersagbare Elimination manifester parodontaler Entzündungen auch in sehr weit fortgeschrittenen parodontalen Läsionen. Dies ermöglichte den langfristigen Erhalt selbst parodontal sehr stark vorgeschädigter Zähne, die nach traditionellen Therapiekonzepten bislang meist im Rahmen der initialen Behandlungsphase entfernt werden mussten. Die Abteilung für Parodontologie war mit einer Kohorte von mehr als 100 parodontal erkrankten Patienten an einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten klinischen Multicenter-Studie (ABPARO) zum adjuvanten Einsatz systemischer Antibiose beteiligt, deren Realisierung von der DFG finanziell unterstützt wurde.



Abb. 1: Manifeste parodontale Entzündung bei hereditärem Plasminogenmangel.



Abb. 2: Ausgeprägte plaqueinduzierte gingivale Entzündung bei insuffizient kontrolliertem, insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

Parodontale Erkrankungen und kardiovaskuläre Gesundheit

(Y. Jockel, G. Ertl, C. Angermann, U. Schlagenhauf)

In Kollaboration mit der Klinik für Innere Medizin I durchgeführte Untersuchungen zeigten, dass parodontal erkrankte Patienten im Vergleich zu alterskorrelierten parodontal gesunden Kontrollen eine signifikant erhöhte vaskuläre Augmentation aufweisen und somit nicht nur parodontale sondern häufig auch signifikante vaskuläre Gesundheitsprobleme aufweisen. Erste Ergebnisse einer klinischen Studie, die ebenfalls in Kollaboration mit der Klinik für Innere Medizin I und mit Unterstützung der DFG durchgeführt wurde, zeigen, dass die therapeutisch bedingte Elimination parodontaler Entzündungen von einer signifikanten Reduktion entzündungskorrelierter kardiovaskulärer Parameter begleitet wird.

Socket Preservation nach Zahnextraktion

(S. Fickl)

Nach Extraktion eines Zahnes zeigt der umgebende alveoläre Knochen eine ausgeprägte Resorptionstendenz, die eine funktionelle und ästhetisch unauffällige Wiederherstellung der Kaufunktion durch Eingliederung einer Brücke oder Insertion eines enossalen Zahnimplantates in vielen Fällen beeinträchtigt oder ohne zusätzliche knochenaugmentative Eingriffe unmöglich macht. Erste Untersuchungen belegten, dass ein möglichst dichter Verschluss des alveolären Knochendefektes mittels eines freien Schleimhauttransplantates signifikant die beobachtete alveoläre Resorption reduziert. Die Identifizierung weiterer Faktoren, die zur Stabilisierung des alveolären Knochenniveaus beitragen, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Lehre

Die studentische Ausbildung im zahnärztlichen Grundstudium umfasst praxisorientiert die klinisch wesentlichsten Aspekte parodontaler Diagnostik und Therapie und orientiert sich an den Guidelines der European Federation of Periodontology (EFP) aus dem Jahre 2009 für eine Verbesserung und Vereinheitlichung der parodontologischen Aus- und Weiterbildung in Europa. Basierend auf einer intensiven Vermittlung der theoretischen Grundlagen in Vorlesungen und Seminaren werden zunächst am Phantommodell und nachfolgend unter fachlicher Aufsicht direkt am Patienten diagnostische Verfahren, nicht-chirurgische minimalinvasive Behandlungstechniken sowie die Erstellung interdisziplinärer Behandlungspläne praktisch erlernt und eingeübt. Parodontalchirurgische Techniken werden ebenfalls theoretisch dargestellt und am Schweinekiefermodell praktisch geübt. Zahnärztlich approbierte wissenschaftliche Mitarbeiter der Abteilung für Parodontologie können in einer dreijährigen universitären Ausbildung nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP) die Anerkennung als Spezialist für Parodontologie der DGP® erlangen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Fickl S, Jockel-Schneider Y, Lincke T, Bechtold M, Fischer KR, Schlagenhauf U. (2013) Porcine dermal matrix for covering of recession type defects: a case series. *Quintessence International* 44:243-246.

Fickl S, Kebschull M, Schupbach P, Zuhr O, Schlagenhauf U, Hürzeler MB. (2011) Bone loss after full-thickness and partial-thickness flap elevation. *J Clin Periodontol*. 38:157-162.

Valenza G, Veihelmann S, Peplies J, Tichy D, Roldan-Pareja Mdel C, Schlagenhauf U, Vogel U. (2009) Microbial changes in periodontitis successfully treated by mechanical plaque removal and systemic amoxicillin and metronidazole. *Int J Med Microbiol*. 299:427-438.

Im Rahmen dieses Kapitels sollen wissenschaftliche Institutionen, Verbünde und Zentren vorgestellt werden, die von der Medizinischen Fakultät getragen bzw. wesentlich mitgetragen werden. Informiert wird über drei Sonderforschungsbereiche

und fünf Transregios, sowie über eine Klinische Forschergruppe und drei Graduiertenkollegs, deren Aktivitäten gemeinsam mit Instituten anderer Fakultäten, insbesondere der Biologischen Fakultät, gestaltet werden.

Weiterhin werden insgesamt zwölf Forschungszentren und Zentren für Forschung und Behandlung, sowie elf nationale und internationale Forschungsverbünde und die Graduate School of Life Sciences (GSLs) vorgestellt.

5.1 Forschungszentren und Zentren für Forschung und Behandlung

5.1.1 Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin



Prof. Dr. med. Martin Lohse
(Sprecher)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-80330
Fax: 0931/31-87321
E-mail: rvz@virchow.uni-wuerzburg.de
www.virchow-zentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Roland Benz (bis 2013)
(Membranbiophysik)

Dr. Shashi Bhushan (bis 2013)
(Strukturelle Untersuchung der Proteinsynthese)

Prof. Dr. Utz Fischer (ab 2010)
(RNA-Metabolismus und neuronale Krankheiten)
Tel.: 0931/31-84029

Prof. Dr. Antje Gohla
(HAD Phosphatasen)
Tel.: 0931/31-80099

Dr. Katrin Heinze
(Biophotonik)
Tel.: 0931/31-84214

Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Heisenberg (ab 2010)
(Gehirn und Verhalten)
Tel.: 0931/31-84451

PD Dr. Heike Hermanns
(Signalprozesse entzündungsfördernder Zytokine)
Tel.: 0931/31-80362

Prof. Dr. Carsten Hoffmann (ab 2012)
(G-Protein-gekoppelte Rezeptoren)
Tel.: 0931/31-48304

Dr. Asparouh Iliev (bis 2013)
(Membran/Zytoskelett Interaktionen)

Prof. Dr. Caroline Kisker
(DNA Reparatur und Drug Design)
Tel.: 0931/31-80381

Dr. Stephan Kissler (bis 2012)
(Signalprozesse von Immunzellen)

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt
(Vaskuläre Biologie)
Tel.: 0931/31-80406

Allgemeine Angaben und Struktur

Im ersten, bundesweiten Wettbewerb der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) für Forschungszentren im Jahre 2001 war die Universität Würzburg unter 80 eingereichten Konzepten mit ihrem Rudolf-Virchow-Zentrum erfolgreich. Nach Baumaßnahmen für die provisorische Unterbringung wurde das Zentrum 2002 gegründet. Im Juli 2009 zogen Wissenschaftler des Rudolf-Virchow-Zentrums sowie des Zentrums für Infektionsforschung gemeinsam in ein neues Gebäude, die frühere Chirurgische Klinik. Fast 10.000 Quadratmeter Fläche mit hervorragender Ausstattung stehen nun für Forschung, Lehre und Ausbildung sowie öffentliche Veranstaltungen zur Verfügung. Das Zentrum wurde als Forschungszentrum 12 Jahre lang von der DFG gefördert; seit Juli 2013 wird es als Zentrale Einrichtung der Universität mit Mitteln des Freistaats Bayern, der Universität und der Medizinischen Fakultät fortgeführt.

Das Zentrum ist als Zentrale Einrichtung der Universität fakultätsübergreifend und untersteht der Hochschulleitung; seine Arbeitsgruppenleiter sind, soweit sie Professoren sind, Mitglieder der Medizinischen Fakultät und ggf. in einer Doppelmitgliedschaft in weiteren Fakultäten. Das Rudolf-Virchow-Zentrum umfasst verschiedene Forschungs- und Lehrbereiche. Im Fokus der interdisziplinären Forschung stehen so genannte Schlüsselproteine – „target proteins“, die auf verschiedenen Ebenen vom Molekül bis hin zur Krankheit untersucht werden.

Das Rudolf-Virchow-Zentrum hat sich die Aufgabe gestellt, neue Strukturen an der Universität zu erproben. Hierzu gehört ein Nachwuchsgruppeninstitut, in dem junge Wissenschaftler unabhängig an Projekten arbeiten können, exzellente Gruppenleiter können mittels temporärer Forschungsprofessuren gehalten werden (tenure track). Im Kernzentrum sind dauerhaft eingerichtete Arbeitsgruppen zusammengefasst, die neue oder besondere Methoden nutzen. Mit den Forschungsprofessuren – nach dem Vorbild der amerikanischen Howard-Hughes-Professuren – sollen exzellente etablierte Wissenschaftler die Möglichkeit bekommen, sich für fünf Jahre auf ein high-risk Forschungsprojekt zu konzentrieren. Mit seinen Seniorprofessuren bietet das Zentrum die Möglichkeit, dass Wissenschaftler auch nach ihrer Emeritierung weiterhin forschen; die Forschungsprogramme dieser Wissenschaftler bewegen sich im Bereich der Arbeiten des Rudolf-Virchow-Zentrums, werden aber im Wesentlichen durch Drittmittel gefördert. Das Zentrum für Biologische Bildgebung („Bio-Imaging Center“) umfasst Arbeitsgruppen, die Land und Universität als Grundausstattung in das Rudolf-Virchow-Zentrum einbringen und die biologische Probleme mit optischen Methoden untersuchen. Zur Förderung von Kooperationsprojekten mit Einrichtungen der Universität wurde das RVZ Netzwerk gegründet. Auch der neue Studiengang Biomedizin, der seit dem Wintersemester 2001/02 an der Universität Würzburg angeboten wird, wurde im Zusammenhang mit dem Rudolf-Virchow-Zentrum konzipiert und wird von hier koordiniert.

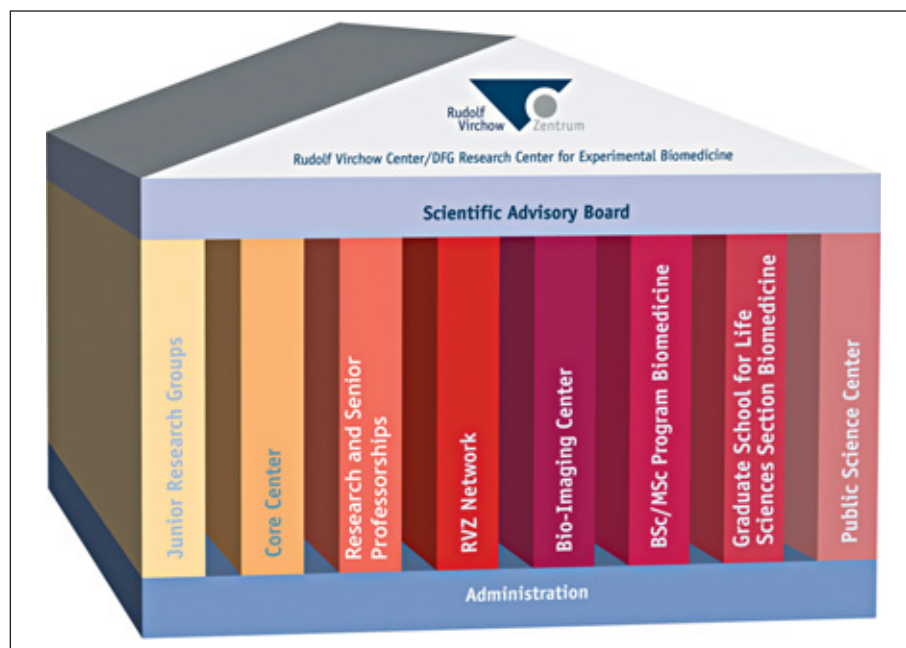


Abb. 1: Die Struktur des Rudolf-Virchow-Zentrums.

Prof. Dr. Hermann Schindelin
(Proteinstruktur und Funktion)
Tel.: 0931/31-80382

Prof. Dr. Andreas Schlosser
(Massenspektrometrische Analyse posttranslationaler Proteinmodifikationen)
Tel.: 0931/31-86888

Dr. Grzegorz Sumara (ab 2013)
(Hormonregulation des Metabolismus)
Tel.: 0931/31-89263

Dr. Ingrid Tessmer
(Einzelmolekülstudien der DNA-Reparatur)
Tel.: 0931/31-80425

Dr. Ann Wehman
(Membranbiologie)
Tel.: 0931/31-81906

Prof. Dr. Alma Zernecke (bis 2013)
(Immunpathogenese der Arteriosklerose)
Tel.: 0931/31-80373

niert. Auch an den neueren Studiengängen Biochemie (BSc/MSc), Experimentelle Medizin (MSc), und dem FOKUS-Studiengang "Life Sciences" ist das Zentrum beteiligt. Für die Ausbildung von Doktoranden ist zunächst eine „Graduate School“ für Biomedizin entstanden, aus der sich in mehreren Schritten schließlich eine universitätsweite Einrichtung entwickelt hat. In der seit Herbst 2006 durch die Exzellenzinitiative geförderten „Graduate School of Life Sciences“ bildet das Rudolf-Virchow-Zentrum den Nukleus der Sektion „Biomedizin“. Schließlich führt das Rudolf-Virchow-Zentrum in der Öffentlichkeitsarbeit mit seinem Public Science Center Projekte und Veranstaltungen für die Öffentlichkeit durch, vor allem in zahlreichen Schülerkursen und -projekten.

Forschungsschwerpunkte

Zum Zeitpunkt der Berichterstattung umfasst das Zentrum 15 Arbeitsgruppen. Alle Arbeitsgruppen forschen auf dem Gebiet der „target proteins“. Dabei lässt sich die Grundlagenforschung am Zentrum in vier Forschungsbereiche aufteilen: (1) Proteinstruktur und deren Funktion, (2) die Einbindung in zelluläre Signalwege, (3) Nukleinsäurebindungsproteine, und (4) Zell-Zell-Interaktionen und Fortbewegung. Der Schwerpunkt der meisten Projekte auf liegt dabei auf Oberflächenrezeptoren, Signalproteinen und Nukleinsäure-Bindeproteinen.

Membranbiophysik

(R. Benz)

Ziel des Projekts ist das Studium der Wirkung membranaktiver prokaryontischer Toxine sowie des Transports bakterieller Toxine in eukaryontische Zielzellen. Diese Toxine bilden Poren in Membranen, die zu einem Kollaps der Membranstruktur und zur Dissipation des Membranpotentials führen. In der Arbeitsgruppe werden neben dem Toxintransport auch andere membranaktive Moleküle mit Hilfe der Methode der künstlichen Bilayer Membranen untersucht.

Strukturelle Untersuchung der Proteinsynthese

(S. Bhushan)

Unsere Gruppe untersucht die dreidimensionale Struktur von makromolekularen Zellmaschinen wie dem Ribosom. Ribosomen produzieren einerseits alle Proteine, die Zelle und Organismus brauchen. Andererseits sind sie auch der Angriffspunkt verschiedener Antibiotika. Kryo-Elektronenmikroskopie, kombiniert mit der Rekonstruktion einzelner Teilchen, ist unsere wesentliche Methode, um die verschiedenen funktionalen Zustände des translatierenden Ribosoms zu untersuchen.

RNA-Metabolismus und neuronale Krankheiten

(U. Fischer)

Die Herstellung und Translation von eukaryontischen mRNAs hängt vom Zusammenspiel trans-agierender Faktoren ab. Diese Faktoren sind in funktionellen Einheiten organisiert, welche die Schritte des mRNA-Metabolismus katalysieren und zeitlich koordinieren. Unsere Gruppe untersucht die Funktion und Dynamik von Schlüsselkomponenten des mRNA-verarbeitenden Apparates, wobei ein Hauptaugenmerk auf der Spleißmaschinerie und dem Ribosom liegt. Wir interessieren uns auch für die Frage, wie es durch Defekte im mRNA-Metabolismus zu menschlichen Krankheiten kommt.

HAD Phosphatasen

(A. Gohla)

Phosphatasen vom HAD-Typ sind eine noch sehr wenig erforschte Klasse von Enzymen mit wichtigen Funktionen für Transkription, Metabolismus und Zytoskelett-Dynamik. Unser Ziel ist es, die Struktur, Regulation und (patho)physiologischen Eigenschaften

der von uns entdeckten HAD-Phosphatasen Chronophin und AUM zu verstehen. Ein Schwerpunkt unserer Forschung liegt auf der Rolle dieser Phosphatasen für die Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen und maligner Tumoren.

Biophotonik

(K. Heinze)

In einem interdisziplinären Ansatz kombinieren wir hochauflösende Konzepte der Fluoreszenzmikroskopie mit Kniffen aus den Materialwissenschaften. Unser Ansatz umfasst die Konzeption und Nanofabrikation so genannter Metamaterialien, die einen negativen Brechungsindex aufweisen können. Solche Metamaterialien können in der Mikroskopie als modifizierte Probenträger dienen, die schließlich Fluoreszenzaufnahmen biologischer Oberflächen mit sowohl hoher zeitlicher als auch hoher örtlicher Auflösung erlauben.

Gehirn und Verhalten

(M. Heisenberg)

Verhaltensleistungen der Taufliege *Drosophila melanogaster* werden charakterisiert und durch genetische Manipulation von Molekülen und Netzwerken im Gehirn zu ihrem neuronalen Substrat in Beziehung gesetzt. Dabei steht die initiale Aktivität des Verhaltens im Vordergrund, die sich z.B. im operanten Lernen, der selektiven Aufmerksamkeit und in wechselnden Wahrnehmungshypothesen zeigt. Gesucht wird u. a. nach den neuronalen Quellen der Aktivität im Gehirn und nach den Regeln, denen sie unterliegt. Die Studien sollen zu einem ersten Verständnis der allgemeinen Arbeitsweise des Gehirns beitragen.

Signalprozesse entzündungsfördernder Zytokine

(H. Hermanns)

Falsch regulierte Zytokin-Signalwege sind die Ursache verschiedener Erkrankungen wie chronischer Entzündungen, Autoimmunerkrankungen und Krebs. Eine große Zahl dieser Zytokine gibt Signale über Oberflächenrezeptoren weiter, die multimeren Komplexe mit z.T. gleichen Rezeptoruntereinheiten bilden. Das erklärt, warum viele Signalkaskaden für verschiedene Zytokine gleich sind, aber lässt die Frage offen wie Signale spezifisch weitergeleitet werden. Die Gruppe untersucht diese Fragestellung anhand der Familie der Interleukin-6-Typ Zytokine.

G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (C. Hoffmann)

Der Schwerpunkt unserer Arbeiten liegt in der Erforschung der Mechanismen zur Aktivierung und Deaktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren (GPCR). Dazu werden FRET-basierte Sensoren für GPCRs entwickelt, die es erlauben Konformationsänderungen dieser Rezeptoren mit einer zeitlichen Auflösung im Millisekundenbereich zu messen. Mit Hilfe solcher Methoden können Liganden direkt am Rezeptor untersucht werden. Dadurch können die Effekte potentieller Arzneimittel an diesen Proteinen im Detail studiert und mit Effekten auf nachgeschaltete Signalwege korreliert werden.

Membran/Zytoskelett Interaktionen (A. Iliev)

Das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* ist verantwortlich für die häufigste Form der bakteriellen Meningitis. Der Hauptvirulenzfaktor von *S. pneumoniae* ist das porenbildende Toxin Pneumolysin. Pneumolysin induziert konzentrationsabhängig eine rasche Zellyse oder Apoptose. Trotz der ernsten Folgen einer Pneumokokken-Meningitis finden dabei aber relativ wenige Zelltod-Ereignisse statt. Ziel ist es, die molekularen Schritte aufzuklären, mit denen Pneumolysin die kleinen GTPasen aktiviert, die Umordnung des Zytoskeletts bewirkt und zu einer veränderten Signalgebung in den neuronalen Zielzellen führt.

Strukturbiologie: DNA-Reparatur und strukturbasiertes Drug-Design (C. Kisker)

Der Großteil der menschlichen Krebsarten ist auf eine Schädigung der DNA zurückzuführen. Unter den verschiedenen DNA Reparaturmechanismen, die der Zelle zur Verfügung stehen, ist das zelluläre Nukleotid Excision-Repair System (NER) besonders interessant, da es eine Vielzahl verschiedener Schädigungen erkennt und repariert. Die Gruppe möchte den fundamentalen Mechanismus der pro- und eukaryotischen-NER Maschine verstehen und damit klären, wie es von der Schadens-Erkennung/Verifizierung zur Entfernung und der Reparatur des geschädigten DNA-Stranges kommt. Ein zweiter Schwerpunkt der Gruppe ist das strukturbasierte Drug-Design, um neue Medikamente gegen Infektionskrankheiten zu entwickeln.

Immuntoleranz (S. Kissler)

Obwohl unser Immunsystem normalerweise nur auf gefährliche Krankheitserreger reagiert, springt das Immunsystem bei einer großen Anzahl von Menschen krankhaft auf körpereigene Antigene an. Die Gruppe sucht nach genetischen Polymorphismen, die eine Prädisposition für diese Autoimmunerkrankungen angeben und untersucht die regulatorischen Signalwege, die bei Ausbruch der Krankheit gestört sind. Ziel ist die genetische Manipulation von Modellorganismen durch RNA Interferenz und damit die Ausschaltung einzelner Zielgene. Dazu nutzt die Gruppe die lentivirale Transgenese für das Modell des Diabetes Typ 1.

Signalprozesse von Rezeptoren (M. Lohse)

Die zyklischen Nukleotide zyklisches AMP (cAMP) und zyklisches GMP (cGMP) gehören zu den meist verbreiteten intrazellulären Botenstoffen. Beide werden auf multiple Stimuli hin produziert, wirken auf mehrere Zielstrukturen in den Zellen und regulieren eine große Zahl biologischer Funktionen. Trotz ihrer enormen Bedeutung ist nur wenig über die zeitlichen und räumlichen Muster ihrer Bildung und Wirkweise bekannt. Um dies zu verstehen, entwickelt die Gruppe Methoden, um sekundäre Botenstoffe in intakten Zellen bildlich darstellen und die intrazellulären Signale räumlich wie zeitlich auflösen zu können.

Vaskuläre Biologie (B. Nieswandt)

Im Falle einer Gefäßschädigung kommen Blutplättchen mit der subendothelialen extrazellulären Matrix in Kontakt, die deren Aktivierung steuert und die Ausbildung eines hämostatischen Verschlusses auslöst. Dieser Prozess ist lebenswichtig, um post-traumatischen Blutverlust zu verhindern, kann aber auch zur pathologischen Thrombusbildung führen, der Ursache von Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Gruppe nutzt verschiedene genetisch modifizierte Mauslinien in Kombination mit Krankheitsmodellen, um neue Strategien zu entwickeln, welche die thrombotische und entzündungsfördernde Aktivität der Zellen hemmen, aber ihre hämostatische Funktion erhalten.

Strukturbiologie: Proteinfaltung, -funktion und -degradation (H. Schindelin)

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

AG Benz:
Bárcena-Uribarri I, Thein M, Maier E, Bonde M, Bergström S, Benz R. (2013) Use of nonelectrolytes reveals the channel size and oligomeric constitution of the *Borrelia burgdorferi* P66 porin. *PLoS One*. 8: e78272.

AG Bhushan:
Singh R, Kraft C, Jaiswal R, Sejwal K, Kasaragod VB, Kuper J, Bärger J, Mielke T, Lührink J, Bhushan S. (2014) Cryo-Electron Microscopic Structure of SecA Bound to the 70S Ribosome. *J Biol Chem*. 2014 Jan 17. [Epub ahead of print].

AG Fischer:
Grimm C, Chari A, Pelz JR, Kuper J, Kisker C, Diederichs K, Stark H, Schindelin H, Fischer U. (2013) Structural basis of assembly chaperone-mediated snRNP formation. *Mol Cell*. 49:692-703.

AG Gohla:
Seifried A, Knobloch G, Duraphe PS, Seeger G, Manhard J, Schindelin H, Schultz J, Gohla A. (2013) Evolutionary and Structural Analyses of Mammalian Haloacid Dehalogenase-type Phosphatases AUM and Chronophin Provide Insight into the Basis of Their Different Substrate Specificities. *J Biol Chem*. Epub 2013 Dec 13.

AG Heinze:
Elsayad K, Urich A, Tan PS, Nemethova M, Small JV, Unterrainer K, Heinze KG. (2013) Spectrally coded optical nanosectioning (SpecON) with biocompatible metal-dielectric-coated substrates. *PNAS U S A*. 110:20069-74.

AG Heisenberg:
Yang Z, Bertolucci F, Wolf R, Heisenberg M. (2013) Flies cope with uncontrollable stress by learned helplessness. *Curr Biol*. 23:799-803.

AG Hermanns:
Drechsler J, Grötzinger J, Hermanns HM. (2012) Characterization of the rat oncostatin M receptor complex which resembles the human, but differs from the murine cytokine receptor. *PLoS One*. 7:e43155.

AG Hoffmann:
Hoffmann C, Nuber S, Zabel U, Ziegler N, Winkler C, Hein P, Berlot CH, Bünemann M, Lohse MJ. (2012) Comparison of the activation kinetics of the M3 acetylcholine receptor and a constitutively active mutant receptor in living cells. *Mol Pharmacol*. 82:236-45.

AG Iliev:
Wippel C, Maurer J, Förtsch C, Hupp S, Bohl A, Ma J, Mitchell TJ, Bunkowski S, Brück W, Nau R, Iliev AI. (2013) Bacterial cytolysin during meningitis disrupts the regulation of glutamate in the brain, leading to synaptic damage. *PLoS Pathog*. 9: e1003380.

AG Kisker:
Kuper J, Wolski SC, Michels G, Kisker C.

Die Gruppe untersucht die Proteinfaltung im endoplasmatischen Retikulum (ER) und den Abbau fehlgefalteter Proteine durch die Ubiquitin-vermittelte Proteindegradation. Außerdem erforscht sie die Verankerung inhibitorischer Neurotransmitterrezeptoren an der postsynaptischen Membran und deren Transport. Dabei nutzt sie neben der Röntgenkristallographie verschiedene biochemische und biophysikalische Techniken. Falsch gefaltete und aggregierte Proteine, die zum Beispiel auf Defekten des ER-assoziierten Degradationswegs beruhen, führen zu einer Vielzahl von Erkrankungen, wie den neurodegenerativen Störungen Alzheimer und Parkinson.

Massenspektrometrische Analyse posttranslationaler Proteinmodifikationen (A. Schlosser)

Der Schwerpunkt unserer Forschung ist die Analyse posttranslationaler Proteinmodifikationen mittels massenspektrometrischer Methoden. Wir entwickeln neue Methoden für die qualitative und quantitative Analyse von Proteinmodifikationen, u.a. für Phosphorylierung, Ubiquitinierung, Deamidierung, ADP-Ribosylierung, Hydroxylierung, Methylierung und Acetylierung. Außerdem entwickeln wir neue Methoden für die Proteinspaltung, die Trennung und Anreicherung von Peptiden, und für die Analyse von massenspektrometrischen Daten.

Hormonregulation des Metabolismus (G. Sumara)

Um zu überleben, müssen sich Organismen an Schwankungen in der Verfügbarkeit von Nährstoffen anpassen können. Die spezifischen Antworten verschiedener Organe auf Hunger oder Nahrungsaufnahme werden durch ein komplexes Zusammenspiel von Hormonsignalen reguliert. Störungen in der Wahrnehmung von Nährstoffen führen zu Stoffwechselkrankheiten, inklusive Typ-2-Diabetes. Wir kombinieren genetische und biochemische Ansätze, um die komplexen Signale in verschiedenen Organen bei Hunger, Nahrungsaufnahme und anderen physiologischen Zuständen zu verstehen.

Einzelmolekülstudien der DNA-Reparatur (I. Tessmer)

Wir nutzen die Rasterkraftmikroskopie (atomic force microscopy; AFM) in Verbindung mit anderen biophysikalischen und biochemischen Ansätzen zur Untersuchung von Protein-DNA-Komplexen, die in der DNA-Reparatur

involviert sind. AFM ermöglicht es uns, molekulare Anordnungen auf der Ebene einzelner Moleküle direkt sichtbar zu machen. Wir interessieren uns für verschiedene Erkennungsstrategien, welche sich bei den unterschiedlichen Reparaturmechanismen für die verschiedenen DNA-Defekte entwickelt haben, und deren pathologische Veränderungen.

Membranbiologie (A. Wehman)

Damit ein Organismus koordiniert auf Reize antworten kann, müssen die einzelnen Zellen untereinander kommunizieren. In extrazellulären Vesikeln können Zellen Signale freisetzen, die Differenzierungsziele oder die Immunantwort ändern. Wir wollen herausfinden, wie diese Vesikel an der Oberfläche von Zellen entstehen und inwieweit dieser Vorgang mit der viralen Knospung vergleichbar ist. Dies ist ein entscheidender erster Schritt, um eines Tages die Entstehung von extrazellulären Vesikeln verstärken oder unterdrücken zu können und so den Schweregrad einer Erkrankung zu überwachen oder zu beeinflussen.

Immunpathogenese der Arteriosklerose (A. Zerneck)

Die Arteriosklerose gehört zu den Haupttodesursachen in der westlichen Welt. Das Immunsystem spielt bei dieser Erkrankung eine wichtige Rolle. Dennoch ist die genaue Bedeutung und Funktion bestimmter Immunantworten noch unverständlich. Die Gruppe befasst sich daher mit der Rolle verschiedener Immunzellen bei der Arteriosklerose, indem sie spezifische Zytokine und microRNAs untersucht. Das Verständnis des komplexen Gleichgewichts und Wechselspiels zwischen verschiedenen Immunzellen ist Voraussetzung für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze.

Lehre

Alle Arbeitsgruppen bieten Praktika und Vorlesungen für Studenten des Bachelor- und Master-Studiengangs Biomedizin und weiterer Studiengänge an. Vom Zentrum werden regelmäßig Symposien und Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler veranstaltet. Alle Doktoranden am Zentrum sind im Graduierten-Programm „Virchow Graduate Program“ organisiert und gehören der Klasse Biomedizin der „Graduate School of Life Sciences“ an.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

(2012) *Functional and structural studies of the nucleotide excision repair helicase XPD suggest a polarity for DNA translocation*. EMBO J. 31:494-502.

AG Kissler:
Zheng P, Kissler S. (2013) PTPN22 silencing in the NOD model indicates the type 1 diabetes-associated allele is not a loss-of-function variant. Diabetes. 62:896-904.

AG Lohse:
Calebiro D, Rieken F, Wagner J, Sungkaworn T, Zabel U, Borzi A, Cocucci E, Zürn A, Lohse MJ. (2013) Single-molecule analysis of fluorescently labeled G-protein-coupled receptors reveals complexes with distinct dynamics and organization. PNAS U S A. 110:743-8.

AG Nieswandt:
Deppermann C, Cherpokova D, Nurden P, Schulz JN, Thielmann I, Kraft P, Vögtle T, Kleinschnitz C, Dütting S, Krohne G, Eming SA, Nurden AT, Eckes B, Stoll G, Stegner D, Nieswandt B. (2013) Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice. J Clin Invest. pii: 69210.

AG Schindelin:
Sander B, Tria G, Shkumatov AV, Kim EY, Grossmann JG, Tessmer I, Svergun DI, Schindelin H. (2013) Structural characterization of gephyrin by AFM and SAXS reveals a mixture of compact and extended states. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 69:2050-60.

AG Schlosser:
Haaf E, Schlosser A. (2012) Peptide and Protein Quantitation by Acid-Catalyzed 18O-Labeling of Carboxyl Groups. Anal Chem. 84:304-11.

AG Sumara:
Sumara G, Sumara O, Kim J, Karsenty G. (2012) Gut-derived serotonin is a multifunctional determinant to fasting adaptation. Cell Metabolism. 16:588-600.

AG Tessmer:
Buechner CN, Heil K, Michels G, Carell T, Kisker C, Tessmer I. (2013) Strand-specific Recognition of DNA Damages by XPD Provides Insights into Nucleotide Excision Repair Substrate Versatility. J Biol Chem. Epub 2013 Dec 14.

AG Wehman:
Wehman AM, Poggioli C, Schweinsberg P, Grant BD, Nance J. (2011). The P4-ATPase TAT-5 inhibits the budding of extracellular vesicles in C. elegans embryos. Curr Biol. 21:1951-9.

AG Zerneck:
Manthey HD, Cochain C, Barnsteiner S, Karshovska E, Pelisek J, Koch M, Chaudhari SM, Busch M, Eckstein HH, Weber C, Koenen RR, Zerneck A. (2013) CCR6 selectively promotes monocyte mediated inflammation and atherogenesis in mice. Thromb Haemost. 110:1267-77.



Prof. Dr. rer. nat. Jörg Vogel
(Sprecher)

Josef Schneider Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82064
E-mail: jessica.dickerson@uni-wuerzburg.de
www.zinf.uni-wuerzburg.de

Jessica Dickerson
(Sekretariat)
Tel.: 0931/31-82064

Allgemeine Aufgaben und Struktur

Das Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) ist eine Zentrale Einrichtung der Universität Würzburg die sich interdisziplinär und fakultätsübergreifend der Erforschung von Infektionskrankheiten widmet. Am ZINF beteiligt sind vier Lehrstühle aus der Medizinischen Fakultät, die Medizinische Klinik und Poliklinik II, sowie fünf Lehrstühle aus der Biologischen Fakultät und der Fakultät für Chemie und Pharmazie. Den Kern des ZINF bilden vier Nachwuchsgruppen, die sich mit aktuellen Problemen der Infektionsforschung befassen und organisatorisch mit dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie (IMIB) assoziiert sind. Das ZINF trägt zu zahlreichen drittmittelgeförderten interdisziplinären Forschungsverbünden bei und bietet ein lebendiges Forum für Veranstaltungen, wissenschaftlichen Austausch und gemeinsame Forschungsaktivitäten. Das wissenschaftliche Potential des Zentrums und die Qualität der Forschungsvorhaben, insbesondere das Nachwuchsgruppenprogramm, sind beispielgebend für die erfolgreiche Förderung junger Wissenschaftler. In 2013 waren drei Nachwuchsgruppen besetzt, und mit Dr. Christian Perez wurde zusammen mit dem IZKF ein neuer Nachwuchsgruppenleiter mit Beginn in 2014 gewonnen

Forschungsschwerpunkte

Kleine regulatorische RNAs in den Humanpathogenen *Helicobacter pylori* und *Campylobacter jejuni*

(C. M. Sharma, seit 2010)

Etwa 50% der Weltbevölkerung ist mit *Helicobacter pylori* infiziert. Dieses Gram-negative Epsilonproteobakterium kann Gastritis, Ulkus und auch Magenkrebs verursachen. Das verwandte Pathogen, *Campylobacter jejuni*, ist die derzeit häufigste Ursache von bakteriellen Lebensmittelvergiftungen.

Mittels Hochdurchsatz-Sequenzierung (RNA-seq) haben wir die Transkriptome dieser weit verbreiteten Krankheitserreger untersucht und eine Vielzahl von kleinen regulatorischen RNAs (sRNAs) identifiziert. Solche bakterielle sRNAs wirken zumeist auf der post-transkriptionalen Ebene als Regulatoren der Genexpression. Unsere Forschung konzentriert sich nun auf die funktionale Charakterisierung von kleinen RNAs und assoziierten RNA-Bindeproteinen in Epsilonproteobakterien sowie die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen. Insbesondere sind wir an der Rolle von sRNAs in der Pathogenität und Stressantwort in *Helicobacter* und *Campylobacter* interessiert. Unser Ziel ist es, *Helicobacter* und *Cam-*



Abb. 1: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *Campylobacter jejuni*.

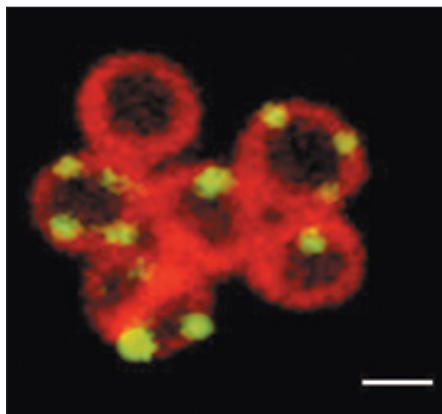


Abb. 2: Lokalisierung von Lipid rafts mit gfp markiertem Flotillin (grün) in *S. aureus* Zellen (Zellwand in rot).

pylobacter als neue Modellorganismen für RNA-Regulation in pathogenen Bakterien zu etablieren, um somit die Mechanismen von post-transkriptionaler Genexpressionsregulation und Virulenzkontrolle in diesen wichtigen Erregern besser verstehen zu können.

Epigenetische Genregulation in *Trypanosoma brucei*

(N. Siegel, seit 2012)

Bei Trypanosomen handelt es sich um eukaryontische Einzeller, die seit über 300 Millionen Jahren parasitär in Insekten, Vögeln, Fischen und Säugern leben. Neben einer Mehrzahl an nicht-pathogenen Spezies von *Trypanosoma* existieren auch einige pathogene Arten: Während *Trypanosoma brucei* die Schlafkrankheit in subsaharischen Ländern Afrikas verursacht, ist *Trypanosoma cruzi* für die Chagas-Krankheit in Zentral- und Südamerika verantwortlich. Bis heute sind viele Aspekte der Biologie von Trypanosomen nur wenig verstanden. Dazu zählt auch die Regulation der Genexpression von Trypanosomen, der Forschungsschwerpunkt unserer Gruppe. Unser besonderes Interesse besteht darin, wie Veränderungen in der Chromatinstruktur zur Antigenvariation führen, die der Parasit nutzt, um der Immunantwort des Säugers zu entkommen. Hierbei kommen u.a. Methoden wie die Hochdurchsatz-Sequenzierung von DNA und RNA zum Einsatz. Unsere Gruppe untersucht, auf welche Weise epigenetische Faktoren wie posttranslationalen Histonmodifikationen, Histonvarianten und nicht-codierende RNAs (ncRNAs) interagieren.

Bakterielle Zelldifferenzierung

(D. Lopez, seit 2010)

Ein klassisches Beispiel für ein "bakterielles Gemeinwesen" sind Biofilme. In Biofilmen sind Bakterien in eine selbstproduzierte extrazelluläre Matrix eingehüllt, die es ihnen erlaubt, aneinander und an Oberflächen zu haften. Diese schützende Matrix wird nur von einer Subpopulation der Bakterien synthetisiert, während andere motil bleiben und die Produktion anderer wichtiger Faktoren übernehmen. Solche Biofilme spielen bei Infektionen eine wichtige Rolle.

Wir benutzen Biofilmmodelle, um diese Differenzierungen während des Infektionsprozesses auf molekularer Ebene zu verstehen. Dabei sind wir an den molekularen Mechanismen interessiert, die Bakterien zur Organisation als multizellulären Aggregaten befähigen. Unser wichtigster Modellorganismus ist der opportunistische Erreger *Staphylococcus aureus*. Die Arbeiten konzentrieren sich insbesondere darauf, wie mikrobielle Gemeinschaften sich in distinkte Subpopulationen differenzieren, welches eine intensive "chemische Kommunikation" der Bakterien untereinander erfordert. Einzelne Signalmoleküle lösen dabei definierte Genexpressionsprogramme aus, während andere die Genexpression unterdrücken.

Gegenwärtig arbeiten wir an der detaillierten Aufklärung dieser Signaltransduktionswege mit dem Ziel, die Differenzierung von Bakterienpopulationen zu verhindern und so Infektionen zu bekämpfen.

Lehre

Die Nachwuchsgruppen bieten Praktika und Vorlesungen für Studenten der Biologie, Medizin und Biomedizin an. Vom Zentrum werden regelmäßig Seminare, Kolloquien und infektiologisch relevante Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler veranstaltet. Darüber hinaus beteiligen sich die Gruppen an der Graduiertenausbildung und der Ausbildung von PhD Studenten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Dugar G, Herbig A, Förstner KU, Heidrich N, Reinhardt R, Nieselt K, Sharma CM. (2013) High-resolution transcriptome maps reveal strain-specific regulatory features of multiple *Campylobacter jejuni* isolates. *PLoS Genet* 9:e1003495.

Mielich-Süss B, Schneider J, Lopez D. (2013) Overproduction of Flotillin Influences Cell Differentiation and Shape in *Bacillus subtilis*. *MBio* 1. pii:e00719-13.

Lopez-Rubio JJ, Siegel TN, Scherf A. (2013) Genome-wide Chromatin Immunoprecipitation-Sequencing in *Plasmodium*. *Methods Mol Biol* 923:321-33.

Nguyen TN, Muller LS, Park SH, Siegel TN, Gunzl A. (2013). Promoter occupancy of the basal class I transcription factor A differs strongly between active and silent VSG expression sites in *Trypanosoma brucei*. *Nucleic Acids Research*, Epub ahead of print.

Pernitzsch SR, Sharma CM. (2013) Transcriptome complexity and riboregulation in the human pathogen *Helicobacter pylori*. *Front Cell Infect Microbiol* 21:2:14.

Sharma CM, Heidrich N. (2012) Small RNAs and virulence in bacterial pathogens. *RNA Biology* 9:361-363.

Audretsch C, Lopez D, Srivastava M, Wolz C, Dandekar T. (2013) A semi-quantitative model of Quorum-Sensing in *Staphylococcus aureus*, approved by microarray meta-analyses and tested by mutation studies. *Molecular Biosystems* 9:2665-80.

Chene A, Vembar SS, Riviere L, Lopez-Rubio JJ, Claes A, Siegel TN, Sakamoto H, Scheidig-Benatar C, Hernandez-Rivas R, Scherf A. (2012) PfAlbas constitute a new eukaryotic DNA/RNA-binding protein family in malaria parasites. *Nucleic Acids Research* 40:3066-77.

Schneider J, Yepes A, Garcia-Betancur JC, Westedt I, Mielich B, López D. (2012) Streptomycin-induced expression in *Bacillus subtilis* of YtnP, a lactonase-homologous protein that inhibits development and streptomycin production in *Streptomyces griseus*. *Appl Environ Microbiol* 78:599-603.

Yepes A, Schneider J, Mielich B, Koch G, García-Betancur JC, Ramamurthi KS, Vlamakis H, López D. (2012) The biofilm formation defect of a *Bacillus subtilis* flotillin-defective mutant involves the protease FtsH. *Mol Microbiol* 86:457-71.

5.1.3 Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)



Prof. Dr. rer. nat. Thomas Hünig
(Sprecher)

Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-47413
Fax: 0931/201-47414
E-mail: izkf@uk-wuerzburg.de
www.izkf.ukw.de

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-40001

Dr. Andrea Thelen-Frölich
(Geschäftsführerin)
Tel.: 0931/201-47794

- die Einrichtung von Core Facilities und die Etablierung flexibler Förderinstrumente zur Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen vor Ort (Strukturförderung).

Peer Review Verfahren und transparente Mittelverwaltung bilden die Voraussetzungen für das interne Forschungsmanagement des Zentrums. Die Organe des Zentrums bestehen aus

- der Zentrumskonferenz (Mitgliederversammlung),
- dem Vorstand, dem die Koordination der Programme sowie die Förderentscheidungen unterliegen sowie
- dem externen wissenschaftlichen Beirat, der die Aktivitäten des Zentrums begleitet und an der Begutachtung jedes Projektantrags beteiligt ist.

Das IZKF Würzburg wurde 1996 im Rahmen des BMBF-Programms „Gesundheitsförderung 2000“ eingerichtet und ist 2004 vollständig in die Finanzierung des Freistaates Bayern übergegangen. Die Verabschiedung der 2010/2011 überarbeiteten Statuten dokumentieren die Weiterentwicklung der Ziele, Aufgaben, Förder- und Entscheidungsstrukturen des Zentrums im Umfeld neuer struktureller und wissenschaftlicher Herausforderungen an der Fakultät.

Forschungsschwerpunkte – Projektförderung

Die Forschungsschwerpunkte spiegeln sich vor allem in der IZKF-Projektförderung. Ziel dieser themenfokussierten Förderung ist es,

die vorhandenen wissenschaftlichen Schwerpunkte der Fakultät stärker sachbezogen aufeinander auszurichten sowie neue Themenfelder aufzugreifen und weiterzuentwickeln. Für die Projekte ist eine Kooperation von klinischen Forscherinnen und Forschern mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus der biomedizinischen Grundlagenforschung Voraussetzung für die Förderung.

Nach einer bis zu dreijährigen IZKF-Förderung wird erwartet, dass die Projekte in eine externe Drittmittelförderung überführt werden. Alle IZKF-Projekte werden auf Basis einer internen und externen Begutachtung ausgewählt. 2012 wurden im Rahmen der Antragstellung 31 Projektanträge eingereicht, wovon 15 Projekte eine Förderung erhielten und in 2013 ihre Arbeit aufnahmen. Insgesamt förderte das Zentrum 2013 30 Einzelvorhaben in 6 Projektbereichen mit einer Beteiligung von insgesamt 43 Kliniken und Instituten.

Projektbereich A: Pathophysiologie von Entzündungsreaktionen

Eine Arbeitsgruppe aus der Virologie und der Medizinischen Klinik II beschäftigt sich damit, wie sich die Kontrolle des Transkriptionsfaktor C/EBP β für die Aktivierung von B-Zellen und deren Differenzierung zur Plasmazelle für die Infektabwehr und bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen auswirkt. Die funktionelle Rolle des Interleukin-Rezeptor-Crosstalks in der Pathogenese der Steatohepatitis untersuchen Wissenschaftler aus der Neurologie und der Medizinischen Klinik II. Weitere Forschungsvorhaben untersuchen

Aufgaben und Struktur

Das IZKF Würzburg ist das interne Forschungsförderinstrument der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg. Ziel ist die Stärkung der klinischen Forschung auf der Basis interdisziplinärer Kooperationen zwischen klinischer Forschung und biomedizinischer Grundlagenforschung. Das Gesamtfinanzvolumen betrug 2013 rund 5 Millionen Euro.

Drei Säulen charakterisieren die Arbeit des Zentrums:

- die Unterstützung interdisziplinär orientierter Forschungsvorhaben im Rahmen der wissenschaftlichen Schwerpunkte (Projektförderung)
- der Ausbau der systematischen Nachwuchsförderung in der Medizin (Nachwuchsförderung)

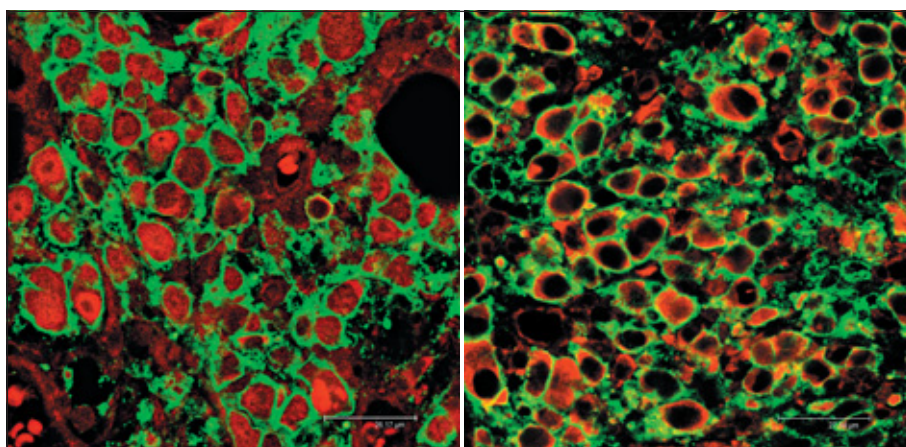


Abb.1: A (links): Konfokalmikroskopisches Bild eines Beckenkamltrepanates mit dichter Infiltration durch maligne Plasmazellen (CD138; grün). Die Tumorzellen zeigen zudem eine kräftige, aberrante nukleäre Reaktivität für cMYC (rot). B (rechts): Konfokalmikroskopie eines Beckenkamltrepanates zeigt ausgedehnte Infiltrate eines multiplen Myeloms (CD138; grün). Die Tumorzellen sind zudem zytoplasmatisch positiv für YB-1 (rot). Projekt B-188, Kooperation von Mottok, Rosenwald (Pathologie) und Chatterjee, Steinbrunn (Medizinische Klinik II).

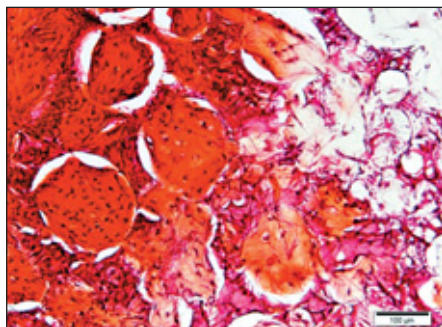


Abb. 2: Züchtung von lebendem Knorpel als Gewebeersatz - Ein schwammartiger Zellträger (runde Porenstruktur) wird mit Stammzellen besiedelt. Die Stammzellen werden so stimuliert, dass sie die Funktion von Knorpelzellen übernehmen (Produktion von Extrazellulärmatrix, im Bild rot). Projekt D-218/D-219, Kooperation Blunk, Unfallchirurgie, und Meinel, Pharmazeutische Technologie, Photo: Martin Krähnke).

die Verbesserung der Biokompatibilität alloplastischer Materialien durch eine Beschichtung mit biotechnologisch hergestellter Spinnenseide, die Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wie der multiplen Sklerose und die pathophysiologische Rolle von T Zellen bei Schädel-Hirn-Trauma. Es wurden sieben Projekte gefördert.

Beteiligte Einrichtungen (8): Frauenklinik, Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Regenerative Medizin, Medizinische Klinik II sowie Neurochirurgische Klinik, Pathologie, Neurologie und Rudolf-Virchow-Zentrum.

Projektbereich B: Maligne Transformation und Tumor/Wirt-Interaktion

Im Fokus der Einzelvorhaben steht das verbesserte Verständnis der molekularen Mechanismen maligner Erkrankungen mit dem Ziel der Entwicklung neuer Therapiestrategien. So untersuchten die Forscherinnen und Forscher u.a. die Bedeutung des Hitzeschockproteins HSP90 für die Strahlenempfindlichkeit maligner Zellen, die synthetische Letalität in APC- oder FBW7-mutierten Kolonkarzinomen zur Identifizierung neuer molekularer Zielstrukturen oder sie evaluierten Onkogene als prognostische Marker für das multiple Myelom. Außerdem wurde Chlamydia trachomatis als möglicher Risikofaktor für das endometrioides Ovarialkarzinom untersucht und die Grundlagen des Senescence Escape nach Onkogenstimulation und Zytostatikbehandlung charakterisiert. Gefördert wurden sechs Projekte. **Beteiligte Einrichtungen (10):** Biozentrum, Frauenklinik, Chirurgie I, Hautklinik, Strah-

lenthherapie, Herz-Thorax-Chirurgie, Lehrstuhl für Regenerative Medizin, Medizinische Klinik II, Pathologie und der Lehrstuhl für Bioinformatik.

Projektbereich D: Transplantation und Tissue Engineering

In den Kooperationsvorhaben arbeiteten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler schwerpunktmäßig an der Entwicklung spezifischer Stammzelltherapien. Im Bereich Tissue Engineering wurde die Wirkung von vaskularisiertem Meniskusgewebe mit einer neuartigen Biomatrix erforscht. Neurogenese und regeneratives Potential von induzierten pluripotenten Stammzellen, stammzellbasierte Behandlungsstrategien zur Stimmrippenaugmentation und laryngealen Defektrekonstruktion und die Expression von Tumorantigenen während der Schwangerschaft waren weitere Forschungsvorhaben. Insgesamt wurden zehn Projekte gefördert. **Beteiligte Einrichtungen (14):** Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung, Institut für Pharmazie und LMC, Chirurgie I und II, Herz-Thorax-Chirurgie, Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde, Lehrstuhl für Regenerative Medizin, Medizinische Klinik II, Neurochirurgie, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Pathologie, Lehrstuhl für Bioinformatik und das Zentrum für Infektionsforschung.

Projektbereich E: Vaskulopathien und Myokarderkrankungen

Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus den drei Forschungsvorhaben des Projektbereichs E beschäftigten sich mit der pathophysiologische Bedeutung depolarisierender Transporter im S3-Segment des proximalen Tubulus für die Nierenschädigung nach Ischämie, mit Isoprostanen und kardialem Gefäßwachstum sowie mit der Komorbidität beim ischämischen Schlaganfall.

Beteiligte Einrichtungen (4): Anatomie, Medizinische Klinik I, Neurologie und das Rudolf-Virchow-Zentrum.

Projektbereich F: Neue diagnostische und bildgebende Verfahren

Der Projektbereich F umfasst den ganzen Bereich der biologischen Bildgebung. Forscherinnen und Forscher aus diesem Bereich arbeiten vor allem mit MR- und PET-Bildgebungsverfahren zum Verständnis

pathophysiologischer Vorgänge und zur Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Ansätze. Untersucht wurden u.a. die akute Hirnschädigung nach Subarachnoidalblutung sowie die subzelluläre Lokalisation von Autoantikörpern. Außerdem entwickelten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine funktionelle 3D MR-basierte Diagnostik der intestinalen Obstruktion. Es wurden fünf Projekte gefördert.

Beteiligte Einrichtungen (9): Chirurgie I, Institut für Mathematik, Institut für Röntgendiagnostik, Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Neurochirurgie, Neurologie, Nuklearmedizin, Physiologie und die Strahlentherapie.

Projektbereich N: Klinische und experimentelle Neurobiologie

Insgesamt sieben Projekte psychiatrischer, neurologischer und sinnesphysiologischer Ausrichtung werden hier bearbeitet. Erforscht werden u.a. die Plastizität nach experimentellem Schädel-Hirn-Trauma, der axonale Mechanismus der Tiefenhirnstimulation und die Auswirkung von positiven Umwelteinflüssen während der Schwangerschaft auf die Resilienz.

Beteiligte Einrichtungen (12): Anästhesiologie, Anatomie, HNO, Humangenetik, Klinische Neurobiologie, Strahlenkunde, Neurochirurgie, Neurologie, Pathologie, Physiologie, Psychiatrie und Rechtsmedizin.

Lehre – Nachwuchsförderung

Ziel der IZKF-Nachwuchsförderung ist es, direkt über ein spezifisches Förderinstrumentarium eine forschungsorientierte gezielte Zusatzausbildung mit besonderem Augenmerk auf eine möglichst frühe Verzahnung von klinischer und biomedizinischer Forschung zu jedem Zeitpunkt der medizinischen Laufbahn anzubieten. Neben diesen direkten Nachwuchsförderprogrammen unterstützt das IZKF junge motivierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an der Medizinischen Fakultät mittels der IZKF-Projektförderung.

Besonders hervorzuheben im Bereich der Nachwuchsförderung sind die IZKF-Forschungsgruppen.

Die IZKF-Forschungsgruppen sind integrativer Bestandteil im Portfolio der Karriere-

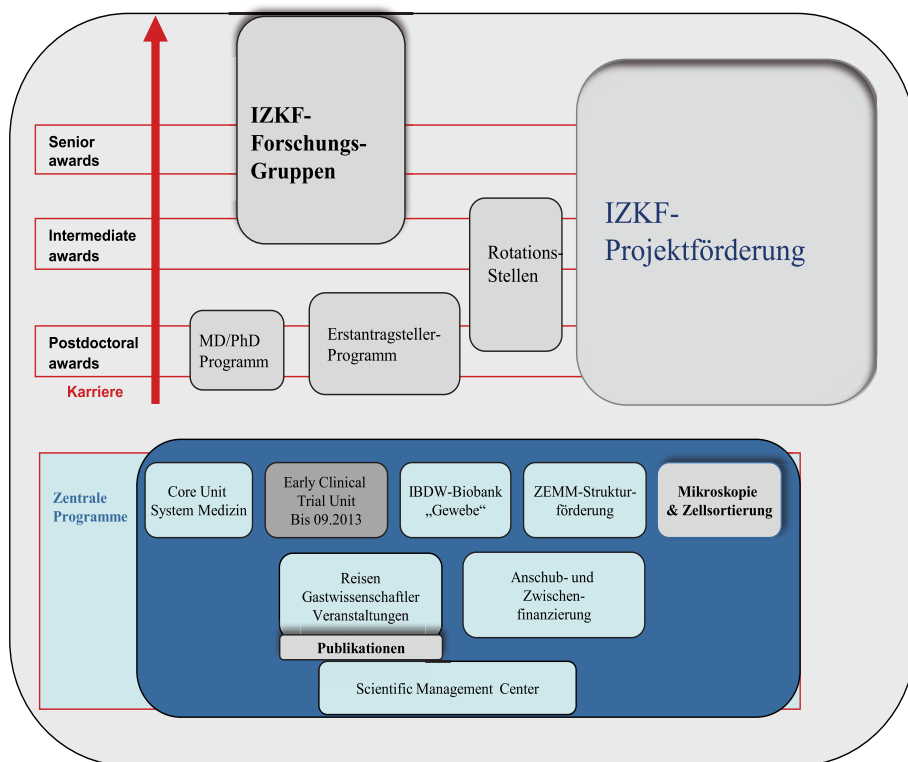


Abb. 3: Schaubild Forschungsförderung IZKF.

förderung im IZKF. Sie sorgen aber auch für eine langfristige und nachhaltige Stärkung der Forschung in den Kliniken durch zielgerichtete neue wissenschaftliche und strukturelle Impulse. Damit tragen sie zur Profilbildung der Forschungsschwerpunkte der Fakultät maßgeblich bei. 2010 hat der Vorstand die Umbenennung der IZKF-Nachwuchsgruppen in IZKF-forschungsgruppen beschlossen, um damit zum Ausdruck zu bringen, dass grundsätzlich auch bereits etablierte Forscher und Forscherinnen diese Förderung einwerben können, zum Beispiel in Verbindung mit einer Forschungsprofessur (in Anlehnung an die Heisenberg-Professuren). Bei den Gruppen steht die Vereinbarkeit von Forschung und Klinik durch kreative Lösungen im Vordergrund. Insgesamt werden die Gruppen über maximal fünf Jahre gefördert. Die Gruppenleiter werden im Rahmen einer internationalen Ausschreibung ausgewählt und vom externen wissenschaftlichen Beirat begutachtet und bestätigt. Die ersten drei IZKF-forschungsgruppen mit Kooperationen aus der Psychiatrie und Medizinischen Klinik I, der Kinderklinik und der Medizinischen Klinik II sowie der Neurologie und der Nuklearmedizin haben ihre Arbeit bereits aufgenommen. Die vierte Gruppe, eine Kooperation mit dem Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) steht kurz vor dem Start.

Die Forschungsgruppen im Einzelnen:



Forschungsgruppe I

„Common pathways of Cardiovascular and Neuropsychiatric Diseases“, gefördert als gemeinsame Gruppe des IZKF und des DZHI, Psychiatrie und Medizinische Klinik I, Leitung: Dr. Leif Hommer; bewilligt August 2012.

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems (kardiovaskuläre Erkrankungen) und psychische (neuropsychiatrische Erkrankungen) stellen gegenwärtig die häufigsten Ursachen für verlorene erkrankungsfreie Lebensjahre dar, insbesondere dann, wenn sie zusammen auftreten. Die IZKF/DZHI-forschungsgruppe „Gemeinsame Signalwege von kardiovaskulären und Neuropsychiatrischen Erkrankungen“ erforscht grundlegende molekulare Prozesse, um das Verständnis von Gemeinsamkeiten kardiovaskulärer und neuropsychiatrischer Erkrankungen zu erweitern und neue Perspektiven in der Entwicklung von Therapieansätzen zu gewinnen.

Forschungsgruppe II

In vivo Imaging in preclinical models to develop, establish and validate novel concepts in immune- and tumor therapies“, Medizi-



nische Klinik II und Kinderklinik, Leitung: Dr. Andreas Beilhack; bewilligt April 2012. Der wissenschaftliche Schwerpunkt der Forschungsgruppe von Dr. Andreas Beilhack liegt in den Bereichen Tumormimmunologie, Infektionsimmunologie und Transplantationsimmunologie. Um komplexe Immunprozesse aufzuklären, entwickelt die IZKF-Forschungsgruppe neue Bildgebungs- und Mikroskopiertechniken. Ziel ist die Entwicklung, Etablierung und Validierung neuer Konzepte in der Immun- und Krebstherapie.



Forschungsgruppe III

“Imaging for molecular biomarkers for clinical heterogeneity and disease progression in Parkinson’s disease“, Neurologie und Nuklearmedizin, Leitung: Dr. Ioannis Isaias; bewilligt Mai 2013.

Parkinson ist die zweit häufigste neurodegenerative Erkrankung nach der Alzheimer Erkrankung und betrifft schätzungsweise 0,3 Prozent der Gesamtbevölkerung mit ungefähr 8-18 Neuerkrankungen pro 100.000 Personen im Jahr. Die Forschungsgruppe unter Dr. Isaias untersucht bei speziellen Untergruppen von Patienten mit Parkinson (PD) Muster von Neurodegenerationen, kompensatorischen Mechanismen und Biomarkern, die für das Voranschreiten der Krankheit verantwortlich sind.

Karriereprogramme für junge Medizinerinnen und Mediziner

- Das Würzburger **MD/PhD Programm** wurde 1997 gegründet. Es richtet sich an Ärztinnen und Ärzte, die bereits eine experimentelle medizinische Promotion abgeschlossen haben. Ziel ist die Etablierung einer exzellenten postgraduiert fachspezifischen Qualifizierung für den wissenschaftlichen akademischen Nachwuchs in der Medizin durch den Erwerb des Dr. rer. nat. bzw. PhD nach der Promotionsordnung der Graduiertenschule für Lebenswissenschaften (GSLs). 34 Absolventen zählte das Programm bis 2013. Im Jahr 2012 wurde das MD/PhD-Programm vollständig in die Graduate School of Life Sciences (GSLs) integriert. Seit 2013 besteht für die Stipendiaten im letzten Jahr zusätzlich die Möglichkeit einer Klinikrotation

bei anteiliger Finanzierung der entsprechenden Klinik.

- Das **Erstantragsteller-Programm (EAST)** ermöglicht jungen Medizern und Medizinerinnen nach der Promotion durch die IZKF-Förderung eigene Forschungsansätze in einer eigens dafür eingerichteten Arbeitsgruppe über zwei Jahre auszubauen und diese mit Unterstützung eines Mentors in eine externe Drittmittelförderung zu überführen. Das EAST wird alle zwei Jahre neu ausgeschrieben. Die ersten sieben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wurden bei der Einführung des Programms 2008 gefördert. 2010 erhielten drei Forscherinnen und fünf Forscher eine Förderung, 2012 konnten fünf Medizinerinnen und drei Mediziner gefördert werden. Drei weitere Antragsteller erhielten eine Rotationsstelle.
- Mit den **IZKF-Rotationsstellen** können junge Medizinassistentinnen und -assistenten, die in der Klinik arbeiten, für einen begrenzten Zeitraum von den Aufgaben der Krankenversorgung befreit werden, um in der Forschung zu arbeiten. Fünf Stellen reserviert das IZKF jährlich für diese Maßnahme. 2012 und 2013 wurden hier 12 Medizinerinnen und Mediziner aus elf Kliniken unterstützt.

Sonstige Aktivitäten – Strukturförderung und Infrastruktur

Zur Verbesserung der Infrastruktur vor Ort unterstützte das IZKF vier Core Facilities:

- Die Förderung der **Early Clinical Trial Unit**, eine 2007 bewilligte und hoch spezialisierte Einheit für experimentelle Tumorthherapie am Universitätsklinikum Würzburg, lief im August 2013 aus. Die Einrichtung dient der Katalysierung der translationalen onkologischen Forschung und der Entwicklung neuer Medikamente und Therapieansätze unter optimierten Bedingungen. Die ECTU bleibt integraler Bestandteil des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken und steht damit in enger Kooperation mit allen CCC-assoziierten Kliniken und Instituten. Die ECTU wird inzwischen über den Lehrstuhl für Translationale Onkologie finanziert.
- Die 2001 als Microarray-Unit etablierte Core facility hat 2011 als „**IZKF-Serviceeinheit für Microarrayanwendungen und bioinformatische Analysen von Hochdurchsatzmethoden**“ das Spektrum des Dienstleistungsangebo-

tes erweitert und ist 2013 in die von der Fakultät direkt mitfinanzierten Core Unit „Systemmedizin“, übergegangen. Die Core Unit Systemmedizin unter der Leitung von Dr. Eberhard Krauß ist Servicepartner für Hochdurchsatzverfahren für Forscherinnen und Forscher an der Universität und des Universitätsklinikums Würzburg. Zurzeit besteht die Core Unit aus den Einheiten „Genom- und Transkriptomsequenzierung“ und der „Microarray-Unit“ mit angegliederter Bioinformatik. Weitere Einheiten wie „Single Cell Analysis“ und „RNAi/Chemical Screening“ werden in Kürze in Betrieb genommen.

- Verlängert wurde die Unterstützung des IZKF zur Infrastruktur **des Zentrums für experimentelle molekulare Medizin**. Diese Förderung ermöglicht den IZKF-Mitgliedern den Zugang zur zentralen Tierhaltung im ZEMM.
- In Förderung seit 2011 ist die **Biobank (Gewebe)**. Die IZKF-finanzierte Biobank ist eingebunden in das CCC Mainfranken und integraler Bestandteil der BMBF-geförderten „Interdisziplinären Biomaterial und Datenbank“ (IBDW).
- Neu dazugekommen ist die Einrichtung einer „**Serviceeinheit für konfokale Mikroskopie und Durchflusszytometrie-basierte Zellsortierung**“. Die Einheit dient dazu, beide Methoden auf höchstem Niveau mit Operator-Assistenz Interessenten vor Ort zur Verfügung zu stellen. Damit wird für die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des IZKF und der Fakultät eine langfristige und leistungsfähige Technologieplattform etabliert.

Das IZKF versteht sich als das interne Forschungsförderungsinstrument der Medizinischen Fakultät. Mit Anschub- und Zwischenfinanzierungen werden Projekte unterstützt, die kurz- bis mittelfristig das Potential für eine externe Drittmittelförderung vorweisen. Außerdem fördert das IZKF Gastwissenschaftler, unterstützt bei der Planung und Durchführung von Seminaren und Symposien und ermöglicht Mitgliedern Kongressteilnahmen.

Seit 2011 berät das IZKF mit dem Service „Scientific Management“ Forscherinnen und Forscher bei der Beantragung von externen Drittmittelförderungen. In der neu gegründeten Abteilung 3.4 des UKW : „Internes und externes Forschungsfördermittelmanagement (FoMM)“, bestehend aus dem Referat 3.4.1 Drittmittelangelegenheiten und dem Referat 3.4.2 IZKF/Interne Forschungsförderung werden zukünftig un-

ter der Leitung von Dr. Andrea Thelen-Frölich alle Angelegenheiten rund um die externe und interne Forschungsförderung und das Drittmittelmanagement koordiniert und administriert. Durch diese Umstrukturierung werden interne und externe Drittmittelprojekte von Forscherinnen und Forschern des UKW von den ersten Plänen der Antragstellung bis zum Schlussbericht unterstützt und begleitet. Dadurch wird der bereits bestehende Service des IZKF „Scientific Management“ sinnvoll erweitert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Siehe auch: Jahresberichte des IZKF (zu beziehen bei der IZKF-Geschäftsstelle)
Hofmann U, Beyersdorf N, Weirather J, Podolskaya A, Bauersachs J, Ertl G, Kerkau T, Frantz S. (2012) Activation of CD4+ T lymphocytes improves wound healing and survival after experimental myocardial infarction in mice. *Circulation* 125:1652-1663.

Hohenauer T, Berking C, Schmidt A, Haferkamp S, Senft D, Kammerbauer C, Frischka S, Graf S, Irmeler M, Beckers J, Flaig M, Aigner A, Höbel S, Hoffmann F, Hermeking H, Rothenfusser S, Endres S, Ruzicka T, Besch R. (2013) The neural crest transcription factor Brn3a is expressed in melanoma and required for cell cycle progression and survival. *EMBO Molecular Medicine* 5:919-34.

Singh S, Topuz F, Hahn K, Albrecht K, Groll, J. (2013) Einbau aktiver Proteine und lebender Zellen in redoxensitive Hydrogele und Nanogele durch enzymatische Vernetzung. *Angewandte Chemie* 125:3074-3077.

Hackenberg S, Scherzed A, Technau A, Froelich K, Hagen R, Kleinsasser N. (2013) Functional responses of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to metal oxide nanoparticles in vitro. *J Biomed Nanotechnol.* 9:86-95.

Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenscheid H, Bock S, Verburg FA, Knoedler P, Lang K, Reiners C, Buck AK, Allohio B, Schirbel A. (2013) Functional Characterization of Adrenal Lesions Using [123I]IMTO-SPECT/CT. *J Clin Endocrinol Metab.* 98:1508-18.

Jurowich CF, Rikkala PR, Thalheimer A, Wichelmann C, Seyfried F, Sander V, Kreissl M, Germer CT, Koepsell H, Otto C. (2013) Duodenal-jejunal bypass improves glycemia and decreases SGLT1-mediated glucose absorption in rats with streptozotocin-induced type 2 diabetes. *Ann Surg.* 258:89-97.

Rasche L, Duell J, Morgner C, Chatterjee M, Hensel F, Rosenwald A, Einsele H, Topp MS, Brändlein S. (2013) The natural human IgM antibody PAT-SM6 induces apoptosis in primary human multiple myeloma cells by targeting heat shock protein GRP78. *PLOS One* 8:e63414.

5.1.4 Interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg (ibdw)

Prof. Dr. med. Roland Jahns
(Direktor)

Straubmühlweg 2a
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-47000
Fax: 0931/201-647000
E-mail: ibdw@ukw.de
www.ibdw.ukw.de

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald
(Vorstand des Instituts für Pathologie)
Tel.: 0931/31-47777

Dr. sc. hum. Michael Neumann
(Leiter IT der ibdw)
Tel.: 0931/201-45040

Gabriele Hill-Gómez
(Sekretariat)
Tel.: 0931/201-47001

Allgemeine Angaben

Medizinische Forschung auf der Basis von biochemischen, histologischen und genetischen Untersuchungen an humanen Biomaterialien zusammen mit den zugehörigen klinischen Verlaufsdaten ist eine wesentliche Voraussetzung für den medizinischen Wissenszuwachs und – darauf aufbauend – für zukünftige Fortschritte in der Früherkennung, Diagnosestellung, Therapie und auch Vorbeugung multifaktorieller Erkrankungen. Zu diesem Zweck wurde – durch Fördermittel der *Nationalen Biobanken-Initiative* des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) unterstützt – an der hiesigen Medizinischen Fakultät die *interdisziplinäre Biomaterial- und Datenbank Würzburg* (ibdw) als eine von 5 zentralen Nationalen Biobanken aufgebaut. Die ibdw verfolgt das Ziel von allen Patienten der Würzburger Universitätskliniken auf freiwilliger Basis flüssige (z.B. Vollblut, Serum/Plasma, Urin) und feste Biomaterialien (z.B. Gewebeproben, Biopsien – in der ibdw/CCCM-Gewebekbank unter Federführung des Instituts für Pathologie) nach höchsten Qualitätsstandards langfristig aufzubewahren (OECD/ISBER-Richtlinien). Zudem stellt die ibdw als unabhängige und eigenständige Service-Einrichtung der Medizinischen Fakultät den Zugang zu den gespendeten Biomaterialien

und klinischen Daten der Patienten unter Beachtung aller datenschutz-rechtlichen Vorschriften und ethischen Grundsätze (Nationaler Ethikrat, Arbeitskreis Dt. Ethik-kommissionen) am Standort Würzburg sicher. Der fachübergreifend-integrative wie auch longitudinale Ansatz (u.a. zeitgleich gewonnene Gewebe- und Blutproben derselben Patienten zu jeweils verschiedenen Zeitpunkten) im Konzept stellt sicher, dass sich die ibdw für alle beteiligten Mediziner und Wissenschaftler in den kommenden Jahren zu einer sehr wertvollen Methoden- und Serviceplattform für international kompetitive medizinische Grundlagen- und klinische Forschung entwickeln kann.

Struktur und Forschungsschwerpunkte

Die ibdw ist eine eigenständige Einrichtung des Universitätsklinikums und der Julius-Maximilians-Universität Würzburg gemeinsam. Sie ist eine autonome, keinem Fachbereich spezifisch zugeordnete Service-Einrichtung. Die Organisationsstruktur der ibdw besteht aus drei zentralen Säulen (der Flüssig-Biobank, der Gewebekbank und der zugehörigen Datenbank) sowie einzelnen fachspezifischen dezentralen Biobanken, die jedoch alle den Regularien und Qualitätsvorschriften der ibdw unterliegen. Vor dem Hintergrund ihrer akademisch-wissenschaftlichen Ausrichtung verfolgt die

ibdw ein kooperatives Konzept: Biomaterialien (BM) und zugehörige pseudonymisierte klinische oder wissenschaftlich-analytische Informationen können nach Prüfung der datenschutzrechtlichen Unbedenklichkeit und der wissenschaftlichen Fragestellung zwischen ibdw und anderen akademischen Einrichtungen ausgetauscht werden. Zur besseren Standardisierung und weitgehenden Automatisierung der technischen Verarbeitungsprozesse kooperiert die ibdw bei flüssigen humanen BM (Blut, Serum, Urin) eng mit dem Zentrallabor des Klinikums, bei festen BM (Gewebe) eng mit den operativen Fächern im Zentrum für Operative Medizin (ZOM) und unterhält daher in direkter Nähe der Operations-Säle die ibdw/CCCM-Gewebekbank unter Leitung des Instituts für Pathologie (Abb.1).

Die Verwaltung der BM-identifizierenden, der BM-Analysedaten und die Abfrage der medizinischen Kontextdaten erfolgt über eine zentrale ibdw-Datenbank. Diese wird – unabhängig von den BM-lagernden Einrichtungen – gemeinsam mit dem Service-Zentrum für Medizininformatik (SMI, Abteilung Forschung & Lehre) des Universitätsklinikums betrieben. Auf virtuellen Servern wurde ein fakultätsweit verfügbares Biobank-Managementsystem (BBMS) mit festen Zugangsregeln eingerichtet, unter Einbindung des IT-System des Zentrallabors, des IT-Systems des Instituts für Pathologie und der Tumor-Datenbank des CCCM.



Abb 1: Gewebekbank der ibdw im Zentrum Operative Medizin (Grundriss Ebene -1) unter Federführung des Instituts für Pathologie. Bilder (gegen Uhrzeigersinn) zeigen das neu angeschaffte Kryotom, den Transport von Gewebeproben, und die neuen, online temperatur-überwachten Gewebe-Tiefkühlschränke (-80°C).

Die ibdw ist wichtiger Bestandteil der am Standort Würzburg in den letzten Jahren etablierten und gegenwärtig weiter ausgebauten Netzwerke im Bereich der molekularen biomedizinischen und klinischen Forschung; diese umfassen u.a. das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), das Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), das Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCM), und das Rudolf Virchow Zentrum, DFG-Forschungszentrum für experimentelle Biomedizin (RVZ).

Im Juni 2013 wurde die ibdw mit der offiziellen Schlüsselübergabe feierlich eröffnet (Abb. 2), gefolgt von einem „Tag der offenen Biobank“ zur Information der Bevölkerung im Einzugsbereich der Würzburger Universitätsklinik (Podiumsdiskussion, Abb. 3). Seit Dezember 2013 ist die ibdw mit dem Arbeitspaket Ethik/Öffentlichkeitsarbeit am Aufbau des BMBF-geförderten „Deutschen Biobank-knotens“ (German Biobank Node, GBN) als „Brückenkopf“ zur europäischen Biobank Infrastruktur (BBMRI-ERIC) beteiligt. Ziele des GBN sind die Koordinierung und Harmonisierung deutscher Biobank-Aktivitäten; dies umfasst die Harmonisierung von Datenerhebung und Datenaustausch (Interoperabilität von Datenformaten), die Standardisierung von Qualitäts- und Zertifizierungskriterien für deutsche Biobanken, sowie die nationale Abstimmung hinsichtlich der Aspekte Ethik, Datenschutz und Öffentlichkeitsarbeit. Dies sind sehr gute Voraussetzungen für die mittelfristig geplante Beteiligung der ibdw an europäischen und internationalen Biobank-Projekten.

Aufgaben/Grundprinzipien der ibdw umfassen:

- Etablierung von fakultätsweit harmonisierten Gewinnungs-/Prozessierungspfaden für flüssige und feste BM (einheitliche BM-Kodierung, Registrierung, Wegverfolgung, Lagerung und Wiederfindung, die z.B. später eine Parallel-Untersuchung zeitgleich gewonnener Blut- und Gewebeproben im Verlauf einer bestimmten Erkrankung ermöglichen).
- Kurzzeitlagerung von BM für 2-5 Jahre (-80°C, sofortiger Zugriff, rasches Auslesen und Zusammenstellen der Bioproben für Forschungsprojekte);
- Langzeitlagerung von BM >10 Jahre (-140°C, für besondere Fragestellungen (Proteomics, Metabolomics in der Gasphase von Flüssig-Stickstoff))
- Erarbeiten einheitlicher SOPs und Handling Guidelines für ibdw/universitäre Einrichtungen;
- Implementierung eines mehrstufigen Daten-Schutzkonzepts sowie eines besonders gesicherten Zugangskonzepts für BM und/oder Daten der ibdw;
- Erstellen harmonisierter fachübergreifender Annotations-Datensätze;
- Kompilieren des Basisdatensatzes und ggf. erweiterter krankheitsspezifischer Datensätze aus dem Klinikinformationssystem (KIS);
- Teilnahme am Nationalen Biobanken-Register und seit 12/2013 aktive Beteiligung am Deutschen Biobankknoten (German Biobank Node (GBN), Berlin);
- Projekt-basierte Kooperation mit der

Biobank des Bayerischen Blutspendedienstes (TMF-gefördertes Bio-KEP Projekt seit 09/2013);

- Projekt-basierte Netzwerkbildung auf nationaler, europäischer und internationaler Ebene.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Holthoff HP, Zeibig S, Boivin V, Bauer J, Schlipf A, Lohse MJ, Käbb S, Clauss S, Jahns R, Münch G, Ungerer M. (2012): Measurement of anti-beta1-AR autoantibodies in heart failure by a cellular ELISA. *Circ. Res.* 111:675-684.

Mindukshev I, Gambaryan S, Kehrler L, Schuetz C, Kobsar A, Rukoyatkin N, Nikolaev VO, Krivchenko A, Watson SP, Walter U, Geiger J. (2012) Low angle light scattering analysis: a novel quantitative method for functional characterization of human and murine platelet receptors. *Clin. Chem. & Lab. Med.* 50:1253-1262.

Richter J, Schlesner M, Hoffmann S, Kreuz M, Leich E, Burkhardt B, Rosolowski M, Ammerpohl O, Wagener R, Bernhart SH, Lenze D, Szczepanowski M, Paulsen M, Lipinski S, Russell RB, Adam-Klages S, Apic G, Claviez A, Hasenclever D, Hovestadt V, Hornig N, Korbel JO, Kube D, Langenberger D, Lawrenz C, Lisfeld J, Meyer K, Picelli S, Pischmarov J, Radlwimmer B, Rausch T, Rohde M, Schilhabel M, Scholtysik R, Spang R, Trautmann H, Zenz T, Borkhardt A, Drexler HG, Möller P, MacLeod RA, Pott C, Schreiber S, Trümper L, Loeffler M, Stadler PF, Lichter P, Eils R, Küppers R, Hummel M, Klapper W, Rosenstiel P, Rosenwald A, Brors B, Siebert R. (2012) Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nature Genetics* 44:1316-1320.

Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, Fu M, Heliö T, Heymans S, Jahns R, Klingel K, Linhart A, Maisch B, McKenna W, Mogensen J, Pinto YM, Ristic A, Schultheiss HP, Seggewiss H, Tavazzi L, Thiene G, Yilmaz A, Charron P, Elliott PM. (2013) Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur. Heart J.* 34:2636-2648.

Leich E, Weißbach S, Klein HU, Grieb T, Pischmarov J, Stühmer T, Chatterjee M, Steinbrunn T, Langer C, Eilers M, Knop S, Einsele H, Bargou R, Rosenwald A. (2013) Multiple myeloma is affected by multiple and heterogeneous somatic mutations in adhesion- and receptor tyrosine kinase signaling molecules. *Blood Cancer J.* 3:102-111.



Abb 3: Podiumsdiskussion zum Einwilligungs-Management und zur Datensicherheit auf der ibdw-Eventbühne beim „Tag der offenen Biobank“ 2013.

5.1.5 Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM)

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller
(Akademische Leitung)

Zinklesweg 10
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-45848
FAX: 0931/201-45147
E-mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de
www.zemm.uni-wuerzburg.de

Dr. med. vet. Heike Wagner
(Leitung Tierhaltung)
Tel.: 0931/201-44077

Prof. Dr. rer. nat. Michael R. Bösl
(Leitung Transgene Technologie)
Tel.: 0931/201-44078

Im Bereich der Tierhaltung stehen etwa 1.000 qm Tierhaltungsräume zur Verfügung, die in drei etwa gleich große Bereiche gegliedert sind: offene Tierhaltung, Zuchtbereich und SPF-Bereich für die Zucht und Haltung von Tieren unter besonders hohen Reinheitsanforderungen. An die Tierhaltungsräume sind umfangreiche Versorgungsbereiche und eine komplexe Lüftungs- und Klimaanlage angeschlossen, welche eine Tierhaltung unter höchsten Reinheitsansprüchen ermöglichen.

Die Tierhaltungseinrichtungen dienen der zentralen Zucht, Haltung und Bevorratung von nichtinfektiösen Versuchstieren der Hochschuleinrichtungen aus dem Bereich der Medizin und der Biomedizin. Weiterhin stehen den Wissenschaftlern mehrere Kleintier- und ein Großtieroperationssaal zur Verfügung. In den Tierhaltungsbereich des ZEMM werden Tiere übernommen, sofern besondere Fragestellungen des jeweiligen Tierversuchs nicht eine dezentrale Haltung notwendig machen.

Im Jahr 2013 beherbergte das ZEMM von 60 verschiedenen Nutzergruppen durchschnittlich 16.000 Mäuse. Diese sind rund 400 verschiedenen transgenen Mauslinien zuzuordnen. Im laufenden Jahr wurden an ca. 75 genehmigten Tierversuchsprojekten im ZEMM gearbeitet.

Das ZEMM beherbergt zudem rund 900 m² Büro- und Laborflächen, die antragsbasiert für Drittmittelprojekte vergeben werden. Momentan sind Arbeitsgruppen aus der Medizinischen Klinik I, der Medizinischen Klinik II sowie die Arbeitsgruppe Stammzellbiologie (Prof. Dr. Albrecht Müller) im ZEMM angesiedelt.

Transgene Technologie

Die Maus ist das wichtigste Säugetiermodell in der Grundlagen- und in der translationalen Forschung. Genetisch veränderte Mäuse sind unverzichtbare Werkzeuge für die funktionale Genomik, die angewandte biomedizinische Forschung sowie die Entwicklung von Modellen für Erkrankungen des Menschen.

Forschung mit genetisch veränderten Mausmodellen erfordert die Verfügbarkeit spezieller Technologien, eine hochspezialisierte Laborausstattung und ausgebildetes Personal. Die Transgene Technologie stellt die Laborinfrastruktur zur Verfügung für die Zucht und die Generierung transgener Mausmodelle und das komplette Repertoire des *Gene Targetings* und der Transgenese unter den spezifisch pathogenfreien (SPF) Bedingungen der ZEMM Tierhaltung. Das Labor bietet Unterstützung und Beratung in rekombinanter embryonaler Stammzell (ES-) Technologie, der *de novo* Etablierung von ES-Zelllinien der Maus und bei *Gene Targeting* Experimenten.

Als wissenschaftlichen Service führt die Transgene Technologie folgende Leistungen durch:

1. Die Rederivation von Mauslinien
2. Die Generierung von Mausmodellen durch *Gene Targeting*/Injektion rekombinanter ES-Zellen in Wirtsembryonen zur Herstellung chimärer Mäuse
3. Die Generierung von Mausmodellen durch additiven Gentransfer/Pronukleusinjektion
4. Die lentivirale Infektion von Eizellen
5. Die Kryokonservierung von Mauslinien

Aufgaben und Struktur

Als Einrichtung der Medizinischen Fakultät dient das ZEMM der experimentellen Forschung auf dem Gebiet der Molekularen Medizin. Das ZEMM ist in zwei organisatorische Bereiche gegliedert: einen Tierhaltungsbereich und einen Laborbereich. Die Laboren und Tierhaltungseinrichtungen ermöglichen Forschergruppen die Durchführung zeitlich und thematisch fest umrissener Forschungsvorhaben mit Tierhaltungsbezug.



Abb. 1: Blick in einen Tierhaltungsraum.

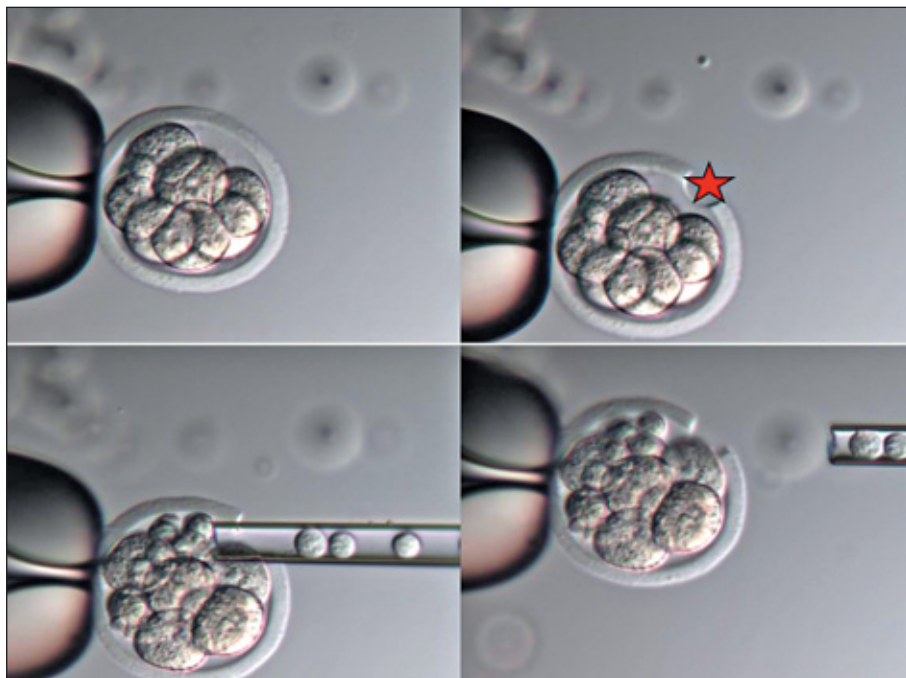


Abb. 2: Laser-assistierte Injektion rekombinanter ES-Zellen in 8-Zellembryonen.

Die Rederivation von Mauslinien

Jede Mauslinie, die in den Bereich II oder III der ZEMM Tierhaltung importiert wird, wird hygienisch saniert, um das hohe lokale Hygieniveau zu sichern. Nach ihrer Ankunft werden die Tiere im Bereich I gehalten. Die Männchen werden mit superovulierten Spenderweibchen verpaart, Embryonen werden gewonnen, gewaschen und in scheinträchtige Ammenmäuse unter SPF Bedingungen transferiert. Vor der endgültigen Aufnahme der Nachkommen in die SPF Tierhaltung wird ein Hygienemonitoring durchgeführt. Mit einem analogen Protokoll werden kryokonservierte Mausembryonen rederiviert. Die Rederivation kryokonservierter Spermien erfolgt in zwei Schritten: Durchführung einer *in vitro* Fertilisation und Transfer der 2-Zell-Embryonen in Ammenmäuse unter SPF Bedingungen.

Die Generierung von Mausmodellen durch Gene Targeting

Die Generierung chimärer Mäuse durch die Injektion rekombinanter ES-Zellen in Wirts-embryonen ist der Schlüsselschritt bei Gene Targeting Experimenten, um eine gezielte Genmodifikation von der molekular- und zellbiologischen Ebene in die Komplexität des höheren Organismus zu überführen. Diese erfordert eine hochspezialisierte Ausstattung. Unser Labor ist mit einer Laser-unterstützten Mikromanipulationsanlage ausgestattet, die 2013 im ZEMM installiert wurde. Die Laser-assistierte Mikromanipulation

von Mausembryonen erleichtert nicht nur die Standardinjektion von ES-Zellen in das Blastozystenstadium, sondern ist besonders hilfreich für die Injektion in 8-Zell-embryonen. Die 8-Zellinjektion hat den Vorteil, dass sie weitgehend unabhängig ist vom genetischen Hintergrund der verwendeten ES-Zell-/Wirts-embryonenkombination. Wir verwenden diese Technik erfolgreich, um ES-Zellklone im C57BL/6 Hintergrund in Albino-Auszucht-embryonen zu injizieren. Durch den Einsatz rekombinanter ES-Zellklone, die im Rahmen des Internationalen Knockout Mauskonsortiums generiert werden, profitieren wir zunehmend von dieser wertvollen wissenschaftlichen Ressource.

Die Generierung von Mausmodellen durch additiven Gentransfer/Pronukleusinjektion

Die klassische Methode des additiven Gentransfers durch die Injektion von DNA-Konstrukten in Vorkerne ist immer noch ein unverzichtbares Werkzeug in der Transgenese. 2013 wurde eine Mikromanipulationsanlage speziell für die Durchführung von Pronukleusinjektionen angeschafft. Als Eizellspender bieten wir standardmäßig die Stämme FVB/N, F1-Hybriden und C57BL/6N an.

Die lentivirale Infektion von Eizellen

Als Alternative zur Pronukleusinjektion werden befruchtete Eizellen mit rekombinanten

Lentiviren infiziert. Dies führt zu multiplen Integrationen des DNA-Konstrukts ins Genom, die in den nachfolgenden Generationen unabhängig segregieren können. Ein hochkonzentriertes Viruslysats wird in den Perivitellinraum der Eizelle injiziert, um die Eizelle zu infizieren. Hierfür steht eine Mikromanipulationsanlage in einem Labor mit der Sicherheitsstufe S2 innerhalb des SPF Bereichs zur Verfügung.

Die Kryokonservierung von Mauslinien

Die Kryokonservierung ist die Methode der Wahl, um ein Sicherheitssystem aufzubauen, das eine Mauslinie vor einer hygienischen oder genetischen Kontamination der Zuchtkolonie schützt. Sie dient zudem der Langzeiterhaltung von Linien, die nicht länger wissenschaftlich genutzt werden, ohne dass Zucht- und Haltungskosten sowie Tierverbrauch anfallen.

Der Goldstandard für wertvolle Linien ist die Kryokonservierung von Embryonen, die allerdings zeit- und materialaufwändig ist, dafür aber eine rasche und sichere Rederivation erlaubt, indem die Embryonen aufgetaut und direkt in Ammenmäuse transferiert werden. Hierfür wurde ein stabiles Protokoll mit kontrollierter Einfrierrate etabliert.

Eine schnellere und kostengünstigere Alternative ist die Kryokonservierung von Spermien. Jedoch ist die Rederivation durch *in vitro* Fertilisation aufwändiger und die Erfolgsrate wird stark beeinflusst durch den genetischen Hintergrund des Mausstammes, wobei der am häufigsten verwendete Stamm C57BL/6 besonders schwierig ist. Daher wird zurzeit ein verbessertes Protokoll adoptiert, das höhere Erfolgsraten mit dem Stamm C57BL/6 ergibt. Ende 2013 wurde ein Spermienanalysator angeschafft, um die Qualität von Spermienpräparationen und ihre Eignung für die *in vitro* Fertilisation zu beurteilen.

5.1.6 Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg



Dr. med. Andreas Beilhack
(Koordinator)

**IZKF-Forschergruppe für Experimentelle
Stammzelltransplantation**
Medizinische Klinik und Poliklinik II und Uni-
versitäts-Kinderklinik
Tel.: 0931/201-44040
E-mail: beilhack_a@ukw.de

Prof. Dr. rer. nat. Jörg Wischhusen
(Sprecher)

**Interdisziplinäres Zentrum für
Klinische Forschung**
Frauenklinik und Poliklinik
Tel.: 0931/201-25291
E-mail: Wischhusen_J@ukw.de

Dr. Andrea Thelen-Frölich
Maike Rothgang, M.A.
(Administration und Organisation)
Tel.: 0931/201-47407

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Würzburger Else-Kröner-Forschungskolleg für interdisziplinäre translationale Immunologie für junge Ärztinnen und Ärzte ist ein fachübergreifendes Forschungs- und Ausbildungsprogramm mit dem Ziel, eine strukturierte, kliniknahe und wissenschaftsorientierte Ausbildung auf dem Gebiet der Immunologie zu vermitteln. Unter Leitung von Dr. Andreas Beilhack (Medizinische Klinik und Poliklinik II) und Prof. Dr. Jörg Wischhusen (Universitäts-Frauenklinik) wird das Forschungskolleg zur Ausbildung von *clinician scientists* in den ersten drei Jahren seit 2012 mit einer Million Euro durch die Else-Kröner-Fresenius-Stiftung gefördert.

Das Else-Kröner-Forschungskolleg unterstützt eine optimale Karriereentwicklung junger Mediziner an der Schnittstelle zwischen ärztlicher Tätigkeit, klinischer und experimenteller Forschung. Einerseits werden den acht ausgewählten Kollegiaten ärztliche Fertigkeiten in der Ausbildung zum Facharzt im Rahmen dieses Programms bestmöglich vermittelt. Andererseits werden die Else-Kröner-Stipendiaten durch ein begleitendes Trainingsprogramm mit Mentoring, einer zwölfmonatigen experimentellen Forschungsphase und durch Einbeziehung in klinische Studien gefördert. Darüber hinaus können dank der externen Förderung die acht Else-Kröner-Fellows aus verschiedenen Kliniken in aktuelle Methoden der biomedizinischen Forschung eingeführt werden und einen vertieften Einblick in die im-

munbiologischen Grundlagen der Medizin erhalten. Auslandsaufenthalte, die diesem Zweck dienen, werden ebenfalls vom Else-Kröner-Kolleg unterstützt.

Zahlreiche Krankheitsbilder der klassischen medizinischen Fachdisziplinen sind entscheidend von (Fehl-)Funktionen des Immunsystems geprägt. Eine verbesserte Vernetzung der immunologischen Grundlagenforschung mit der klinischen Translation ist deshalb eine wichtige Voraussetzung für innovative therapeutische Ansätze. Weil sich die immunologische Ausbildung junger Mediziner nicht auf das Studium alleine beschränken darf, wird diese auch innerhalb der klinischen Weiterbildung forciert.

Das Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg berücksichtigt die Notwendigkeit zur patientenspezifischen Personalisierung vieler Immuntherapien. Da Regulationsmechanismen des Immunsystems, die für eine unzureichende Abwehrfunktion bei Krebs- und Infektionserkrankungen verantwortlich sind, gleichzeitig geeignet sein könnten, um überschießende Immunreaktionen bei Allergien, Autoimmun- und Abstoßungsreaktionen abzuschwächen, werden sämtliche dieser Themenkomplexe ins Forschungskolleg integriert, so dass die Kollegiaten Gemeinsamkeiten verschiedener Krankheiten über die klassischen Fachgrenzen hinweg kennen lernen.

Obwohl es sich noch um ein vergleichsweise neues Programm handelt, erwies sich das Else-Kröner-Forschungskolleg bereits als höchst geeignetes Förderinstrument,

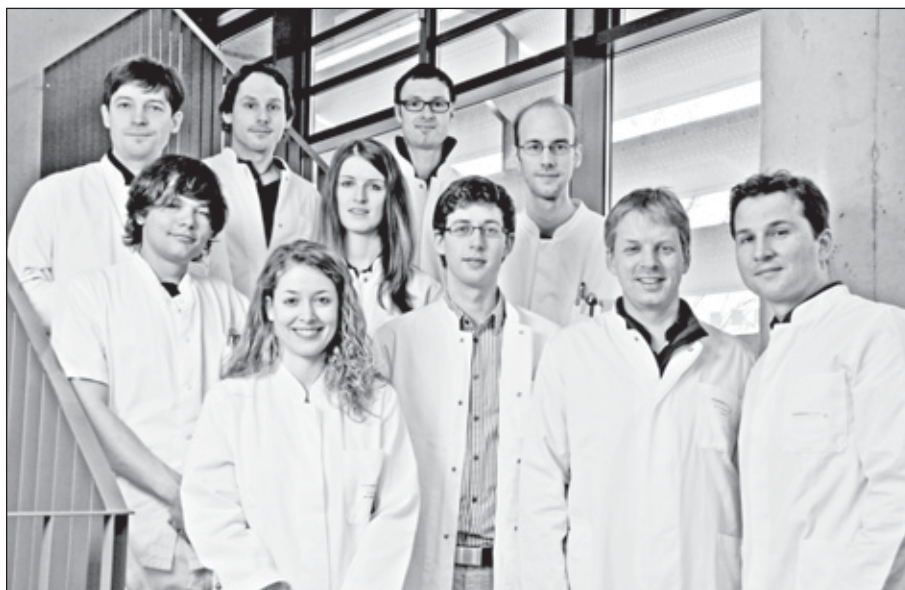


Abb. 1: Die erfolgreichen Else-Kröner-Fellows des Würzburger Else-Kröner-Forschungskollegs für interdisziplinäre translationale Immunologie.



Abb. 2: Im März 2012 organisierten die Else-Kröner-Fellows das erste Else-Kröner-Symposium für translationale Immunologie „From Target to Therapy“ an dem führende internationale Wissenschaftler teilnahmen.

mit dem auch langfristig die interdisziplinäre Zusammenarbeit gestärkt und die – im Bereich der Immuntherapie häufig mögliche – Übertragung therapeutischer Ansätze für neue Indikationen in anderen Zusammenhängen gefördert werden kann.

Klinikorientierte immunologische Forschung

Um eine gute Verknüpfung zwischen immunologischer experimenteller und klinischer Forschung garantieren, haben sich acht Würzburger Kliniken und Institute im Else-Kröner-Kolleg miteinander vernetzt.

Eine moderne, individualisierte Immuntherapie beginnt zwangsläufig bei der Identifizierung von Zielgenen, die u.a. am Institut für Pathologie, einem Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie, mittels modernster Sequenzierungstechniken analysiert werden (Leukemia and Lymphoma Molecular Profiling Project, International Cancer Genome Consortium).

Proteine, die eine besondere Bedeutung für Zellfunktionen und damit auch die Entstehung, Diagnose und Behandlung von Krankheiten haben, werden im Rudolf-Virchow-Zentrum mit verschiedensten Verfahren der höchstauflösenden Mikroskopie sowie mittels Röntgenstrukturanalyse charakterisiert.

In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I wurde u.a. gezeigt, dass Autoantikörper gegen $\beta 1/2$ -adrenerge Rezeptoren wesentlich zur Pathogenese der Herzinsuffizienz beitragen können. Die daraus entwickelten klinischen Konzepte werden im Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) weiterentwickelt, das an die an die Med. Klinik I angegliedert ist.

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II befasst sich schwerpunktmäßig mit innovativen Immuntherapien bei hämatologischen Tumoren. Sie hat die deutschlandweit einzigartige Early Clinical Trial Unit ins Leben gerufen und gemeinsam mit der Universitäts-Kinderklinik das Stammzelltransplantationszentrum aufgebaut, in dem neue Ansätze in der Stammzelltransplantation evaluiert werden. Die 2012 etablierte IZKF-Forscherguppe für Experimentelle Stammzelltransplantation testet in präklinischen Modellen neue immunologische Therapiekonzepte für Leukämien, solide Tumore und Infektionen sowie zur Verhinderung der Graft-versus-host Erkrankung nach Stammzelltransplantation.

Adoptive Immuntherapien können von einem in der Kinderklinik neu entwickelten Protokoll zur effizienten Generierung Tumorantigen-spezifischer T-Zellen unter GMP-Bedingungen profitieren. Ein weiterer Schwerpunkt der Kinderklinik liegt auf dem Gebiet der kindlichen Hirntumore, gegen

die auch Vakzinierungen mit dendritischen Zellen durchgeführt werden.

Das immunologische Ansprechen wird gemeinsam mit dem Institut für Virologie und Immunbiologie verfolgt, an dem neue Konzepte zur Regulation von Immunantwort über Zelloberflächenrezeptoren entwickelt werden. Dies umfasst auch die Erforschung von Regulationsmechanismen bei „ungewöhnlichen“ T-Zellpopulationen ($\gamma\delta$ T-Zellen und NK T-Zellen).

Die Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie hat in einer Klinischen Forschergruppe das Tumormikromilieu als Modulator und Zielstruktur anti-tumoraler Immunreaktionen erforscht und mit gutem Erfolg Peptid-basierte Vakzinierungsstudien gegen Tumor-Stroma-Antigene durchgeführt. Zudem wird durch die Neuberufung von Herrn Prof. Goebeler das Themengebiet der Allergologie gestärkt.

An der Universitäts-Frauenklinik und Poliklinik spielen Antikörper-basierte Therapien eine Schlüsselrolle beim Mammakarzinom. Wissenschaftlich steht die Untersuchung immunologischer Toleranzmechanismen in Tumoren sowie an der fetomaternalen Grenzzone im Zentrum des Interesses. Die Sektion für Experimentelle Tumorummunologie entwickelt zudem klinische Strategien zum immun-therapeutischen „Targeting“ von Tumorstammzellen. Ausgehend

von miRNA-Profilen in peripheren Blutlymphozyten wurden darüber hinaus neue diagnostische Ansätze entwickelt.

Strukturierte Ausbildung zum clinician scientist

Die Mitgliedschaft der ausgewählten Kollegiaten im Else-Kröner-Forschungskolleg umfasst drei Jahre, innerhalb derer die einzelnen Programmkomponenten zeitlich flexibel angeordnet werden können. Somit wird eine dem individuellen Karriereweg angepasste strukturierte und zielstrebige Ausbildung zum *clinician scientist* ermöglicht. Im Else-Kröner-Forschungskolleg Würzburg sind drei wesentliche Ausbildungskomponenten in die individuelle Karriereplanung der jungen Forscher verankert: Die klinische Ausbildung zum Facharzt, eine grundlagenwissenschaftliche Ausbildung in der biomedizinischen Forschung mit dem interdisziplinären Schwerpunkt Immunologie, sowie eine profunde Ausbildung in der Translation präklinischer Ergebnisse in klinischen Studien. Das Mentoring-Programm des Else-Kröner-Forschungskollegs soll junge *clinician scientists* bei der Bewältigung der vielfältigen Herausforderungen des Hochschul- und Klinikalltags unterstützen und ihnen helfen, ihre individuellen Karrierechancen zu optimieren.

Während des Orientierungssemesters wurden durch wöchentliche Gruppentreffen der Else-Kröner-Fellows mit Klinikern und Forschern ein schneller Programmüberblick und vor allem persönliche Kontakte mit Experten verschiedener Disziplinen begünstigt. Während des Orientierungssemesters absolvierten die Else-Kröner-Fellows einwöchige Laborrotationen in bis zu drei verschiedenen Arbeitsgruppen, um anschließend eine fundierte Entscheidung für das geplante Forschungsprojekt treffen zu können und zusätzlich konkrete Kollaborationsmöglichkeiten für ihr zukünftiges Projekt auszuloten. Anschließend erarbeitete der Fellow gemeinsam mit der Betreuungskommission ein individuelles Programm, das eine möglichst optimale Abstimmung des 12-monatigen Forschungsprojekts mit der klinischen Ausbildung ermöglichte. Ein externer Mentor begleitet die persönliche Karriereentwicklung des Fellows, ohne dass Interessenskonflikte mit der Fakultät oder Betreuungskommission berücksichtigt werden müssen. Auf Wunsch bestand zwar die Möglichkeit die Rotation ins Forschungslabor in mehrere kürzere Zeitintervalle zu unterteilen, jedoch wurde diese 12monatige geschützte Forschungszeit von allen Kolle-

giaten durchgängig in einem Turnus absolviert. Aus der Tatsache, dass die Else-Kröner-Fellows das aufnehmende Labor selber auswählen durften, ergab sich für die Projektleiter die Notwendigkeit, die spezifischen Bedürfnisse der Stipendiaten hinreichend zu berücksichtigen. Während dieser geschützten Zeit durften den Kollegiaten keine klinischen Verpflichtungen auferlegt werden. Zusätzlich werden im Rahmen des Ausbildungsprogramms, neben regelmäßigen (Gast-)Vorträgen, Schwerpunktseminare angeboten, die einen vertiefenden Einblick in relevante Themengebiete ermöglichen (Statistik, Bioinformatik, Methoden, Literatur, spezielle Immunologie, angewandte Immunologie, Studiendesign, Biobanking, Bioethik etc.). Durch Fortbildungen und Qualifizierungsprogramme werden berufsbezogene soziale Kompetenzen gefördert und Bewältigungsstrategien für Herausforderungen in Beruf und Privatleben erlernt. Hierdurch werden die Else-Kröner-Kollegiaten bei der erfolgreichen Bewältigung der täglichen Herausforderungen in Hochschul- und Klinikalltag unterstützt.

Als Perspektive wird die Umsetzung erzielter Forschungsergebnisse in Drittmittelanträge ausdrücklich angestrebt. Dies ist einzelnen Kollegiaten bereits gelungen. Darüber hinaus bietet sich das IZKF-Erstantragstellerprogramm an, über das IZKF Scientific Management Center wird aber auch eine Antragstellung bei externen Förderorganisationen unterstützt. Dies soll erfolgreichen Else-Kröner-Fellows den Aufbau einer eigenen Arbeitsgruppe ermöglichen.

5.1.7 Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (DZHI)

Deutsches Zentrum
für Herzinsuffizienz
Würzburg



Prof. Dr. med. Georg Ertl
(Sprecher)

Straubmühlweg 2a
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-46333
Fax: 0931/201-646333
E-mail: dzhi@klinik.uni-wuerzburg.de
www.dzhi.de

Prof. Dr. med. Peter Heuschmann
(stellvertretender Sprecher)
Institut für Klinische Epidemiologie und
Biometrie

Prof. Dr. med. Martin Lohse
(stellvertretender Sprecher)
Institut für Pharmakologie und Toxikologie /
Rudolf-Virchow-Zentrum

Mirko Kirschowski
(Geschäftsführer)
Tel.: 0931/201-46330

Prof. Dr. med. Stefan Frantz
(Wissenschaftlicher Geschäftsführer)
Medizinische Klinik und Poliklinik I / DZHI
Tel.: 0931/201-39013

Prof. Dr. med. Stefan Störk
(Wissenschaftlicher Geschäftsführer)
Medizinische Klinik und Poliklinik I / DZHI
Tel.: 0931/201-46362

Stellvertretend für den gesamten Vorstand:
Prof. Dr. Christiane Angermann, Medizinische Klinik und Poliklinik I / DZHI; Prof. Dr. Thorsten Bley, Institut für Röntgendiagnostik; Prof. Dr. Andreas Buck, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; Prof. Dr. Jürgen Deckert, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; Dr. Petra Eder-Negrin, Leiterin der Juniorgruppe; Prof. Dr. Matthias Frosch, Dekan der Medizinischen Fakultät; Prof. Dr. Takahiro Higuchi, Forschungsprofessur für Molekulare und Zelluläre Bildgebung; Prof. Dr. Thomas Hünig, Sprecher des IZKF Würzburg / Institut für Virologie und Immunbiologie; Prof. Dr. Peter M. Jakob, Institut für experimentelle Physik V; Prof. Dr. Herbert Köstler, Experimentelle Radiologie; Prof. Dr. Rainer Leyh, Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und

Thorakale Gefäßchirurgie; Prof. Dr. Paul Pauli, Lehrstuhlinhaber Psychologie I; Prof. Dr. Andreas Reif, Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie; Prof. Dr. Christoph Reiners, Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums; Prof. Dr. Guido Stoll, Neurologische Klinik und Poliklinik; Prof. Dr. Jens Volkmann, Neurologische Klinik und Poliklinik; Prof. Dr. Heike Walles, Lehrstuhlinhaberin Tissue Engineering & Regenerative Medizin; Prof. Dr. Christoph Wanner, Medizinische Klinik und Poliklinik I / Nephrologie; Prof. Dr. Frank Weidemann, Medizinische Klinik und Poliklinik I

Aufgaben und Struktur

Seit November 2010 wird das „Deutsche Zentrum für Herzinsuffizienz“ (DZHI) als eines von acht integrierten Forschungs- und Behandlungszentren vom Bundesministerium für Bildung und Forschung in Würzburg gefördert. Ziel der Einrichtung ist ein verbessertes Verständnis sowie eine optimierte Therapie der Herzschwäche und ihrer Komplikationen.

Herzschwäche ist eines der am raschesten wachsenden und sozioökonomisch drängendsten Gesundheitsprobleme. Aktuell leben rund zwei bis drei Millionen Patienten mit Herzinsuffizienz in Deutschland. Etwa jeder zehnte Mensch über 70 Jahre ist betroffen. Leistungsvermögen und Lebensqualität sind dabei oft erheblich eingeschränkt, lange Krankenhausaufenthalte häufig unvermeidbar. Die Krankheitsursachen sind vielfältig und die damit verbundenen Komplikationen betreffen den gesamten Organismus: Schlaganfall, zerebrale Dysfunktion, Niereninsuffizienz, kardiale Kachexie und der plötzliche Herztod sind mögliche Folgen. Sie machen die Herzinsuffizienz zu einer „Systemerkrankung“. Es wäre von entscheidender medizinischer, aber auch sozi-

oökonomischer Bedeutung, wenn es gelänge, effiziente Strategien zur Prävention der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen zu entwickeln. Doch dies kann nur mit Hilfe multidisziplinärer Ansätze in Forschung, Lehre und Patientenversorgung gelingen.

Um größtmögliche Synergieeffekte zu erzielen, reicht das Forschungsspektrum des DZHI von der Grundlagenforschung bis zur klinischen Anwendung. Theoretische Institute (u.a. Physik und Biophysik, Chemie und Biochemie, Biologie, Pharmakologie) kooperieren mit klinischen Einrichtungen (u.a. Kardiologie, Herz- und Thoraxchirurgie, Endokrinologie, Nephrologie, Psychiatrie, Psychologie, Neurologie, Radiologie, Epidemiologie), um gemeinsam innovative Konzepte für Diagnose und klinisches Management der Herzinsuffizienz und neue Strategien für die Therapie zu entwickeln, die bereits frühzeitig in die Heilungs- und Remodeling-Prozesse des Herzens eingreifen. Um diese Ziele zu erreichen, ist die Forschung am DZHI in acht Projektbereiche unterteilt, die die wichtigsten Untereinheiten für Forschung und Behandlung bilden. Sechs Core Facilities unterstützen die Projektbereiche mit Dienstleistungen von der Labordiagnostik, über Genanalysen, Tierhaltung, Analyse von Gewebeproben, Etablierung von Zelllinien bis hin zur Datenakquise und zu statistischen Auswertungen.

Die bereits bestehende Klinische Studieneinheit wurde als zentrale klinische Studieneinheit in das DZHI integriert und wird durch ein Zentrum für Biometrie, Studienkoordination und Studienmanagement (ZBSS) ergänzt. Das DZHI ist eng verzahnt mit bereits existierenden Forschungseinrichtungen der Universität sowie des Universitätsklinikums (u.a. SFBs, Rudolf-Virchow-Zentrum, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, International Graduate School of Life Sciences, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie). Enge Kooperationen bestehen auch



Abb. 1: Wissenschaftliche Mitarbeiter des DZHI beim Retreat 2013.

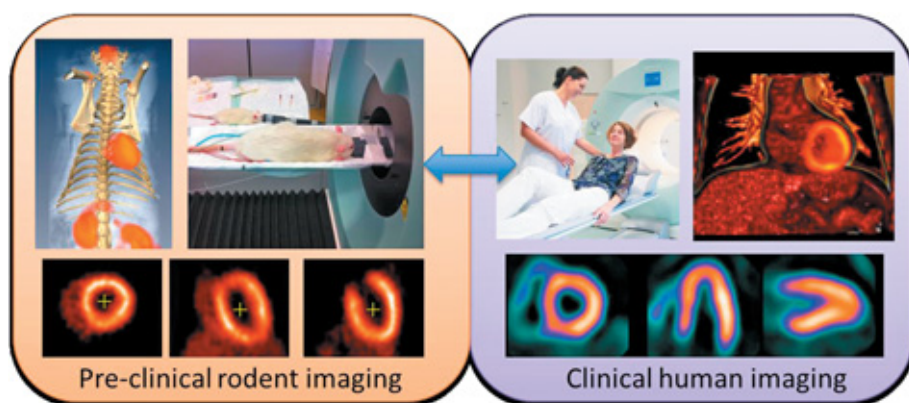


Abb. 2: Translationale Kardiale Molekulare Bildgebung am DZHI.

mit externen Partnern wie dem Kompetenznetz Herzinsuffizienz, dessen Geschäftsstelle sich seit 2012 in Würzburg befindet.

Das DZHI unterstützt exzellente Wissenschaftler auf allen Karriereleveln, u.a. mit Start-up Projekten, Rotationsstellen, Juniorguppen und Forschungsprofessuren. In enger Kooperation mit der "International Graduate School of Life Sciences" wurde ein Begleitstudiengang Klinische Forschung für Medizinstudenten, der auf einen Masterabschluss kurz nach Beendigung des Medizinstudiums angerechnet werden kann, ein Curriculum Klinische Forschung für Assistenzärztinnen und -ärzte, sowie ein PhD-Programm „Clinical Sciences“, welches erstmals 2013 startete, eingerichtet. Für 2015 ist der Start des Master-Studiengangs „Clinical Sciences and Epidemiology“ geplant.

Im Sommer 2013 wurde der geplante Forschungsneubau nach Art. 91b GG fürs DZHI in einem Kompetitiven Bewerbungsverfahren vom Wissenschaftsrat mit erster Priorität empfohlen und vom Bund und Land Bayern genehmigt, der erste Spatenstich erfolgt im Januar 2014.

Forschungsschwerpunkte

Acht Projektbereiche entwickeln, koordinieren und realisieren die interdisziplinären Forschungs- und Behandlungsstrategien am DZHI.

Projektbereich A: Verbesserung von Diagnostik und Management

(Koordinatoren: S. Störk, A. Reif, H. Faller)

Mit Hilfe bereits rekrutierter und neuer Patientenkollektive wertet der Projektbereich

A den Nutzen der vielfältigen diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten bei Herzinsuffizienz aus. Er beteiligt sich an der Erstellung neuer Leitlinien für Diagnostik und Therapie. Aufbauend auf dem Projekt A1 zur Charakterisierung des Verlaufs der Herzinsuffizienz und Determinanten der Krankheitsprogression werden in der STAB-Kohortenstudie die Häufigkeit sowie Einflussfaktoren auf die frühen Stadien A und B der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung der Region Würzburg untersucht. Die prospektive Kohortenstudie Rheuma und Herz (Assoziiertes Projekt A 3), sowie die Handheld BNP Studie (Assoziiertes Projekt A4) bringen als assoziierte Studien standardisierte serielle Datensätze und Biomaterialien ein. Einen zweiten Schwerpunkt bildet die Erforschung von Effektorkinasen als Zielproteine der myokardialen Hypertrophie (Projekt A2). In drei Rotationsstellen können junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zum Thema Herzklappenersatz und Herzchirurgie forschen.

Projektbereich B: Heilung, Remodeling, neue Therapien

(Koordinatoren: O. Ritter, R. Leyh, B. Nieswandt)

Eine der häufigsten Ursachen für eine Herzinsuffizienz ist die koronare Herzkrankheit. Häufig folgt auf einen akuten Myokardinfarkt ein chronisches Remodeling des Herzgewebes. Im Projektbereich B werden Mechanismen untersucht, die diesen Prozessen zugrunde liegen und therapeutische Angriffspunkte bilden könnten. Dazu gehört der Einfluss des Gerinnungsfaktors XIII auf den Heilungsprozess (Projekt B1), die Bedeutung natriuretischer Peptide (Projekt B11, Start November 2013) bzw. der Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und der Entwicklung sowie Progression der chronischen Herzinsuffizienz (Projekt B.12).

Projektbereich C: Seltene Herzerkrankungen

(Koordinatoren: R. Bargou, R. Jahns, M. Gessler)

Der Projektbereich C untersucht die pathophysiologisch relevanten Grundlagen, die genauen klinischen Verläufe sowie innovative neue Ansätze zur Prävention und Therapie seltener Herzkrankheiten. Neue potentiell kardiotoxische Anti-Krebsmittel (Projekt C2) werden in klinischen Studien getestet und die Kinetik von myokardialen entzündlichen Prozessen bei der Entwicklung von Herzschwäche in Tiermodellen und in einer ersten Machbarkeits-(Pilot-)Studie am Menschen untersucht (Projekt C6).

Projektbereich D: Herzinsuffizienz, Endokrinium und Metabolismus

(Koordinatoren: B. Alolio, H.-T. Pelzer)

Morbide Adipositas ist kausal mit einer diastolischen wie auch systolischen Herzinsuffizienz verknüpft. Erstmals versuchen Forscher im Rahmen einer randomisierten klinischen Studie (Projekt D1) die Wirkung einer bariatrischen Operation auf die kardiale

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Angermann CE, Störk S, Gelbrich G, Falter H, Jahns R, Frantz S, Loeffler M, Ertl G. (2012) Mode of Action and Effects of Standardized Collaborative Disease Management on Mortality and Morbidity in Patients with Systolic Heart Failure: The Interdisciplinary Network for Heart Failure (INH) Study. *Circ Heart Fail*, 5:25-35.

Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G, Jany B, Angermann CE, Störk S. (2013) Airway obstruction in systolic heart failure--COPD or congestion? *Int J Cardiol*. 168:1910-6.

Frantz S, Klaiber M, Baba HA, Oberwinkler H, Völker K, Ganer B, Bayer B, Abeer M, Schuh K, Feil R, Hofmann F, Kuhn M. (2013) Stress-dependent dilated cardiomyopathy in mice with cardiomyocyte-restricted inactivation of cyclic GMP-dependent protein kinase I. *Eur Heart J*. 34:1233-44.

Higuchi T, Yousefi BH, Kaiser F, Gärtner F, Rischpler C, Reder S, Yu M, Robinson S, Schwaiger M, Nekolla SG. (2013) Assessment of the 18F-Labeled PET Tracer LMI1195 for Imaging Norepinephrine Handling in Rat Hearts. *J Nucl Med*. 54:1142-6.

Krämer J, Niemann M, Liu D, Hu K, Machann W, Beer M, Wanner C, Ertl G, Weidemann F. (2013) Two-dimensional speckle tracking as a non-invasive tool for identification of myocardial fibrosis in Fabry disease. *Eur Heart J*. 34:1587-96.



Abb. 3: Neues Forschungsgebäude des DZHI ab 2016.

Funktion und die Lebensqualität interdisziplinär zu erfassen. Das Projekt D11 stellt in Tiermodellen die biochemischen, molekularen und hämodynamischen Parameter dieser Intervention dar. In einer prospektiven Kohortenstudie (Projekt D12) wird ein Register etabliert, um prognostische Faktoren zu identifizieren, die die kardiale Symptomatik und Funktion bei morbid adipösen Patienten vorhersagen können.

Projektbereich E: Herzinsuffizienz und Niere

(Koordinatoren: C. Wanner, V. Krane, F. Weidemann, P. Heuschmann)

Ein prärenales Nierenversagen ist eine häufige Komplikation der Herzinsuffizienz. Ursache für eine Niereninsuffizienz bei Herzinsuffizienz könnten Autoantikörper sein, die β 1-adrenerge Rezeptoren aktivieren. Das Projekt E1 untersucht diesen Zusammenhang. Patienten mit chronischer Nierenerkrankung weisen ein hohes Mortalitätsrisiko auf, das vor allem auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurückzuführen ist. Neue Risikofaktoren bezüglich Herzinsuffizienz und kardiovaskulären Komplikationen sollen bei nierenkranken Patienten mit Hilfe von genomweiten Assoziationsstudien bei Patienten der „Deutschen Diabetes Dialyse Studie“ (4D Studie) gewonnen werden (Projekt E5). Auch die Rotationsstelle in diesem Projektbereich befasst sich mit chronischer Herz – und Niereninsuffizienz und wertet Prävalenz und Risikofaktoren dieser Erkrankungen anhand der Daten der EUROASPIRE IV Studie aus. Im Start-Up Projekt (E6) wird der Zusammenhang zwischen COMT Enzymaktivität und klinischen Endpunkten nach herzchirurgischen Eingriffen in einer Pilotstudie untersucht.

Projektbereich F: Emotion, Kognition, Zerebrale Dysfunktion bei Herzinsuffizienz

(Koordinatoren: S. Frantz, G. Stoll, K.-P. Lesch, M. Heckmann)

Die Zusammenhänge zwischen chronischer Herzinsuffizienz und Depression, kognitiver Störungen, neurologischer Ausfallerscheinungen und Hirnveränderungen sind das Thema des Projektbereiches F. Im Projekt F1 wird experimentell untersucht, ob Mäuse nach Myokardinfarkten zu Ängstlichkeit und Depression neigen und ob eine Depression die Entwicklung der chronischen Herzinsuffizienz beschleunigt. Welche Auswirkungen eine chronische Herzinsuffizienz auf die Hirnfunktion hat, ist Thema des Projekts F2. Parallel zu den Humanstudien erfolgen tierexperimentelle Untersuchungen an Mäusen und Ratten zum Studium des Einflusses der chronischen Herzinsuffizienz auf die Gehirnmorphologie. In Projekt F5 werden die Wechselwirkungen zwischen kardialen Erkrankungen und Schlaganfall in Human- und Tierstudien untersucht.

Projektbereich G: Fortgeschrittene und terminale Herzinsuffizienz, Transplantation, Geweberegeneration und Tissue Engineering

(Koordinatoren: C. Angermann, I. Aleksic, H. Walles, A. Müller)

Im klinischen Teil des Projektbereiches G geht es um die systematische Daten- und Biomaterialiensammlung bei Patienten mit fortgeschrittener bzw. terminaler struktureller Herzerkrankung und klinisch manifester Herzinsuffizienz (Full Project G1). Wie Patienten nach der Implantation von Devices psychologisch mit Hilfe eines internetgestützten Präventionsprogramms (ICD-Forum) betreut werden können, ist Thema des Projekts G2. Das Projekt liefert empirische Daten, mit denen der Nutzen des Präventionsprogramms belegt werden kann und ermöglicht es, die Patientenversorgung als integralen Bestandteil des Deutschen Zentrums für Herzinsuffizienz Würzburg unmittelbar zu verbessern. Projekt G6 beabsichtigt die Entwicklung neuer Methoden und Technologien zur Neoangiogenese-Induktion innerhalb eines dreidimensionalen Kollagennetzwerks sowie die Erzeugung funktionell vaskularisierter, autologer Myokardpatches.

Core Facility Kardiologie Bildgebung

(Koordinatoren: W. Bauer, T. Bley, A. Buck, J. Deckert, G. Ertl, P. Jakob, H. Köstler, M. Lohse, S. Samnick, L. Solymosi, F. Weidemann)

Die Core Facility unterstützt die Studien am DZHI durch die Entwicklung und Durchführung optimierter Bildgebungsmethoden. Zu-

dem entwickeln Mitarbeiter der Core Facility in Start-Up Projekten modellbasierte Rekonstruktionstechniken für eine schnelle Datenakquisition für Magnetisierungstransfer-Kontrast (MTC) Messungen am Herzen (CF 1.8), untersuchen die Speicherung von Natrium im Herzmuskel bei primärem Hyperaldosteronismus (MyStIC Studie CF 1.9) und entwickeln neue Ansätze zur koronaren Magnetresonanztomographie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Nordbeck P, Beer M, Köstler H, Ladd ME, Quick HH, Bauer WR, Ritter O. (2012) Cardiac catheter ablation under real-time magnetic resonance guidance. *Eur Heart J*. 33:1977.

Ruppert C, Deiss K, Herrmann S, Vidal M, Oezkur M, Gorski A, Weidemann F, Lohse MJ, Lorenz K. (2013) Interference with ERK(Thr188) phosphorylation impairs pathological but not physiological cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110:7440-5.

Tonelli M, Wanner C; for the Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. (2013) Lipid Management in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M13-2453. [Epub ahead of print].

Tran-Gia J, Stüb D, Wech T, Hahn D, Köstler H. (2013) Model-based Acceleration of parameter mapping (MAP) for saturation prepared radially acquired data. *Magn Reson Med*. 70:1524-34.

Weidemann F, Krämer J, Dünig T, Lenders M, Canaan-Kühl S, Krebs A, González H., Sommer C., Üçeyler N, Niemann M, Störk S, Schelleckes M, Reiermann S, Stypmann J, Brand S-M, Wanner C, Brand E. (2013) Fabry Patients after Enzyme-Replacement-Therapy Dose Reduction Versus Compound Switch. *J Am Soc Nephrol*. [Epub ahead of print]

Ye YX, Basse-Lüsebrink TC, Arias-Loza PA, Kocosi V, Kampf T, Gan Q, Bauer E, Sparaka S, Helluy X, Hu K, Hiller KH, Boivin-Jahns V, Jakob PM, Jahns R, Bauer WR. (2013) Monitoring of Monocyte Recruitment in Reperfused Myocardial Infarction with Intramyocardial Hemorrhage and Microvascular Obstruction by Combined Fluorine-19 and Proton Cardiac MRI. *Circulation* 128:1878-88.

5.1.8 Comprehensive Cancer Center Mainfranken



Comprehensive Cancer Center
Mainfranken

Prof. Dr. med. Ralf Bargou
(Direktor)

Josef-Schneider-Straße 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-35150
Fax: 0931/201-35952
E-mail: anmeldung_CCC@klinik.uni-wuerzburg.de
www.ccc.uk-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Michael Flentje
(Stellv. Direktor)
Tel.: 0931/201-28890

Prof. Dr. phil. Martin Eilers
(Stellv. Direktor - Forschung)
Tel.: 0931/31 84111

Prof. Dr. med. Berthold Jany
(Stellv. Direktor – Zusammenarbeit mit der
Region)
Tel.: 0931/791-2811

PD Dr. rer. biol. hum. Jutta Riese
(Geschäftsführung)
Tel.: 0931/201-35151

Aufgaben und Struktur

Das CCC Mainfranken ist aus dem 1983 gegründeten „Interdisziplinären Tumorzentrum an der Universität Würzburg“ hervorgegangen. Im Jahr 2011 wurde es von der Deutschen Krebshilfe e.V. als Onkologisches Spitzenzentrum ausgezeichnet. In diesem integrativen Krebsbehandlungs- und Krebsforschungszentrum werden Patienten mit Tumor-Erkrankungen nach dem aktuellen Stand des Wissens behandelt. Hierzu kooperieren alle Fachdisziplinen eng miteinander, die an der Prävention, Diagnostik und Therapie onkologischer Erkrankungen beteiligt sind. Die klinischen Experten arbeiten eng mit Grundlagenwissenschaftlern unterschiedlicher Fachrichtungen zusammen, um die Krebsforschung auf internationalem Niveau weiter voranzutreiben. Somit organisiert das CCC MF als interdisziplinäres Zentrum im wesentlichen drei Schwerpunktbereiche: multidisziplinäre Krankenversorgung, translationale und

klinische Forschung sowie ein Versorgungsnetzwerk für die Region Unterfranken und angrenzende Regionen („Outreach“).

In 2010 wurde der Bereich Multi-disziplinäre Krankenversorgung als Onkologisches Zentrum (OZW: Onkologisches Zentrum Würzburg) durch die Deutsche Krebsgesellschaft erst-zertifiziert. Im November 2013 wurde das Zentrum erfolgreich rezertifiziert. Unter dem Dach des CCC und des OZW wurden in den letzten Jahren sieben Organkrebszentren als auch das Zentrum für Stammzelltransplantation, das Interdisziplinäre Palliativzentrum und das Zentrum für hereditären Brust- und Eierstockkrebs etabliert und erfolgreich zertifiziert:

- (1) Brustzentrum (Sprecher: Prof. M. Dietl)
- (2) Gynäko-Onkologisches Zentrum (Sprecher: Prof. M. Dietl)
- (3) Darmzentrum (Sprecher: Prof. C. Germer)
- (4) Pankreaszentrum (Sprecher: Prof. C. Germer)
- (5) Hautkrebszentrum (Sprecher: Prof. M. Göbeler)
- (6) Neuro-Onkologisches Zentrum (Sprecher: Prof. R.I. Ernestus)
- (7) Zentrum für Kopf-Halstumore (Sprecher: Prof. R. Hagen, Prof. A. Kübler)
- (8) Stammzell-Zentrum (Sprecher: Prof. H. Einsele, Prof. P.G. Schlegel)
- (9) Interdisziplinäres Palliativzentrum (Sprecher: Dr. B. v. Oorschot, Prof. Dr. M. Flentje)
- (10) Zentrum für hereditären Brust- und Eierstock-Krebs (Sprecher: Prof. T. Grimm, Prof. M. Dietl)

Multidisziplinäre Krankenversorgung

Die medizinische Betreuung und Beratung von Tumorkranken erfolgt an der Universitätsklinik Würzburg und den weiteren Einrichtungen des CCC Mainfranken gemeinsam und in interdisziplinären Teams. Das CCC Mainfranken bietet für diese Zusammenarbeit den strukturellen Rahmen. So finden wöchentlich 15 interdisziplinäre Tumorkonferenzen mit Experten aus allen an der Behandlung beteiligten Fachdisziplinen statt. Hier wird für jeden Patienten des CCC MF ein individueller Behandlungsplan erarbeitet, basierend auf Leitlinien, die den aktuellen Wissensstand für eine erfolgreiche Behandlung widerspiegeln.

In den letzten Jahren wurden zusätzlich zu den interdisziplinären Tumorkonferenzen neue interdisziplinäre Sprechstunden im Bereich GI-Tumore, endokrine Tumore, Prostatakarzinom, thorakale Tumore und Kopf-

Halstumore etabliert. Im Zentralgebäude des CCC (C16) befinden sich neben dem zentralen QM Team, das Tumorregister, die zentrale Studienambulanz, die interdisziplinäre Studienambulanz für solide Tumore (ISAST), die ambulante Sprechstunde für Psycho-Onkologie und Palliativversorgung und die interdisziplinäre onkologische Tagestherapieambulanz (IOT).

Weitere interdisziplinäre Einrichtungen und Angebote des CCC MF umfassen:

- Sozialberatung
- Informationen und Veranstaltungen von Selbsthilfegruppen
- Sportkurse und Ernährungsberatung für Tumorkranken
- Informationsveranstaltungen für Patienten, Angehörige und die interessierte Öffentlichkeit über unterschiedliche Themen aus den Bereichen Tumorbehandlung und Prävention.
- Schmerzzambulanz
- Beratung und Betreuung von Patienten und Angehörigen mit hereditären Tumorerkrankungen
- Zahlreiche Weiterbildungs- und Fortbildungsangebote für ärztliches und nicht-ärztliches Personal

Rosenfeldt MT, O'Prey J, Morton JP, Nixon C, MacKay G, Mrowinska A, Au A, Singh Rai T, Zheng L, Ridgway R, Adams P, Anderson KI, Gottlieb E, Sansom OJ, Ryan KM. (2013) p53 status determines the role of autophagy in pancreatic tumour development. *Nature* 504:296-300.

Brockmann M, Poon E, Berry T, Carstensen A, Deubzer HE, Rycak L, Jamin Y, Thway K, Robinson SP, Roels F, Witt O, Fischer M, Chesler L, Eilers M. (2013) Small molecule inhibitors of aurora-a induce proteasomal degradation of N-myc in childhood neuroblastoma. *Cancer Cell* 24:75-89.

Liu L, Ulbrich J, Müller J, Wüstefeld T, Aeberhard L, Kress TR, Muthalagu N, Rycak L, Rudalska R, Moll R, Kempa S, Zender L, Eilers M, Murphy DJ. (2012) Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK-related kinase 5. *Nature* 483:608-12.

Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klingler M, Neumann SA, Horst HA, Raff T, Viardot A, Stelljes M, Schaich M, Köhne-Volland R, Brüggemann M, Ottmann OG, Burmeister T, Baeuerle PA, Nagorsen D, Schmidt M, Einsele H, Riethmüller G, Kneba M, Hoelzer D, Kufer P, Bargou RC. (2012) Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 120:5185-7.

Um die interdisziplinäre Behandlung weiter zu verbessern wird zur Zeit ein Konzept für ein zentrales ambulantes Eingangsportal für alle Tumorpatienten mit nachgeschalteter interdisziplinärer Kernambulanz entwickelt.

Outreach/Regionales Versorgungszentrum

Neben den Kliniken und Instituten des Universitätsklinikums und der Universität gehören die Akademischen Lehrkrankenhäuser (Julius-Spital und Missionsärztliche Klinik in Würzburg sowie die Kliniken in Aschaffenburg und Schweinfurt) und weitere Krankenhäuser und die niedergelassenen Hämatologen/Onkologen der Region Unterfranken (Coburg, Rothenburg, Kitzingen, Lohr, Bad Neustadt, Bad Kissingen, Bad Mergentheim) zum regionalen Netzwerk des CCC Mainfranken. Um die Versorgung auch außerhalb des Universitätsklinikums weiter zu verbessern unterstützt das CCC MF die Zertifizierung von Onkologischen Zentren und Organkrebszentren in der Region (aktuell: 2 Onkologische Zentren, 5 Darmkrebszentren, 5 Brustkrebszentren, 2 Pankreas-krebszentren, 2 Zentren für gynäkologische Tumore, 1 Prostatakrebszentrum).

Zusätzlich organisiert das CCC MF gemeinsame Tumorboards und Videokonferenzen mit Einrichtungen und Ärzten in der Region. So wurden im Jahr 2013 mehr als 10.000 Tumorpatienten in Unterfranken im Rahmen des regionalen Versorgungsnetzwerkes in interdisziplinären Tumorboards besprochen, etwa 3700 Patienten davon in gemeinsamen einrichtungsübergreifenden Tumorboards. Des Weiteren organisiert das CCC MF ein regionales Studiennetzwerk, ein Trainings- und Ausbildungsprogramm für die Region und unterstützt verschiedene Einrichtungen der Region bei der Tumordokumentation und Qualitätskontrolle.

Translationale Forschung

In die Forschungsprogramme des CCC Mainfranken sind das Klinikum der Julius Maximilians-Universität, sowie die klinisch-theoretischen und die theoretischen Institute der Medizinischen Fakultät fest eingebunden. Darüber hinaus bestehen Forschungsverbünde mit anderen Fakultäten der Universität.

Hauptziel der translationalen Forschung am CCC MF ist die Identifizierung molekularer Zielstrukturen und darauf aufbauend die Entwicklung therapeutischer Ansätze ins-

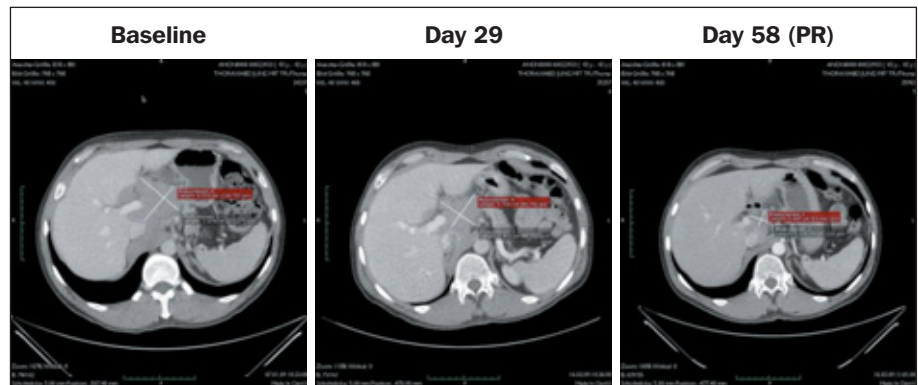


Abb. 1: Regression eines abdominalen Bulk-Tumors bei einem Patienten mit rezidivierendem Mantelzell-Lymphom nach Behandlung mit einem T-Zell rekrutierenden BiTE Antikörper im Rahmen einer Phase-I Studie.

besondere für genetisch instabile und komplex veränderte Tumore. Seit 2009 hat das CCC daher drei translational ausgerichtete Forschungsschwerpunkt-Programme entwickelt: (A) Identifizierung kritischer Regulatoren des Tumorzell-Stoffwechsels, (B) Tumormimmunologie und Immuntherapie und (C) zielgerichtete Radiotherapie und molekulares Imaging. In jüngster Zeit wurde die Tumorgenom-Sequenzierung als neues und viertes Schwerpunktprogramm etabliert (D).

In den letzten Jahren konnten Ergebnisse aus der präklinischen Forschung dieser Programme erfolgreich klinisch umgesetzt werden. Beispielsweise konnten Wissenschaftler des CCC MF weltweit zum ersten Mal in klinischen Studien zeigen, dass es mit Hilfe einer reinen T-Zell-basierten Immuntherapie möglich ist große Tumormassen zu eradizieren und Patienten mit chemotherapie-refraktärer Erkrankung zu heilen (Program B, Abb. 1).

Ein weiteres translationales Forschungshighlight ist die Identifizierung neuer molekularer Zielstrukturen, die es ermöglichen zentrale Onkogene, die bislang therapeutisch nicht beeinflussbar waren, einem pharmakologischen Behandlungsansatz zugänglich zu machen (Programm A). Teile dieses Forschungsprogrammes sind so weit fortgeschritten, dass sie bereits in klinischen Phase-I Studien getestet werden.

Das Genom-Sequenzierungsprogramm wurde bei einer Reihe unterschiedlicher Tumorentitäten (Lymphome, Melanom, multiples Myelom, endokrine Tumore, Wilms Tumore und Hirntumore) erfolgreich etabliert und führte in jüngster Zeit zur Identifizierung neuer pathogenetischer Pathways und neuer Zielstrukturen als Grundlage für die Entwicklung zielgerichteter und personalisierter Therapieansätze.

Im Bereich des Forschungsschwerpunktprogramms C (zielgerichtete Radiotherapie und molekulares Imaging) wurden in den letzten Jahren neue Therapieansätze insbesondere für endokrine Tumore und Bronchialkarzinome entwickelt.

Klinische Forschung

Zusätzlich zu den oben beschriebenen translationalen Forschungsprogrammen hat das CCC MF ein klinisches Forschungsprogramm initiiert. Dieses Programm fokussiert auf verschiedene Aspekte der Versorgungsforschung einschließlich Supportivtherapie, Outcome Research, Psycho-Onkologie, Palliativmedizin und Investigator-initiierte Therapie-Optimierungsstudien. Ziele dieser Forschung ist es die Versorgungsstandards von Tumorpatienten kontinuierlich weiter zu entwickeln und zu verbessern.

Outcome Research und das Klinisches Krebsregister

Ein wesentliches Instrument der Versorgungsforschung als auch der Qualitätssicherung ist das Tumorregister mit dem klinischen und dem epidemiologischen Krebsregister. Das Tumorregister sammelt Langzeit-Follow-up Daten der am CCC MF behandelten Tumorpatienten am Universitätsklinikum und der Region Unterfranken. Im Rahmen des Nationalen Krebsplanes wird die Datenerhebung für die Region in den nächsten Jahren weiter ausgebaut werden (www.krebsregister-bayern.de). Das Register erlaubt regionale und zeitliche Unterschiede von Krebsinzidenzen zu erfassen und ist ein wichtiges Element für Ursachenforschung und Outcome Research. So zeigt beispielsweise die Auswertung von Verlaufsdaten des Krebsregisters, dass sich

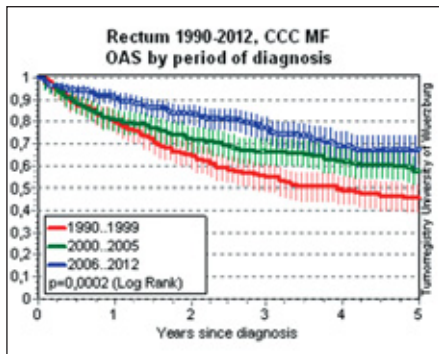


Abb. 2: Gesamtüberleben von Patienten des CCC MF mit Rektumkarzinom über drei Zeitabschnitte seit 1990 (95% Konfidenzintervall).

die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten des CCC MF mit Rektumkarzinom in den letzten Jahren kontinuierlich verbessert hat. (Abb. 2). Andere Projekte fokussieren auf die Identifizierung von Risikofaktoren, Prognosefaktoren und Biomarkern bei einer Reihe unterschiedlicher Tumorerkrankungen. So konnten in den letzten Jahren neue prognostische Faktoren und Biomarker für gastro-intestinale Tumore, das Blasenkarzinom und das Hochrisiko Prostatakarzinom identifiziert werden.

Klinische Studien

Die Studienzentrale des CCC Mainfranken bietet die gesamte Infrastruktur zur Planung und Durchführung von Phase-I, -II und -III Studien für alle Kliniken des Universitätsklinikums. Dies umfasst Studienassistenten, Dokumentationsunterstützung, Datenmanagement, Qualitätsmanagement sowie Fort- und Weiterbildung für Ärzte/Wissenschaftler und Studienassistenten.

Eine besondere Einrichtung des CCC Mainfranken ist die Early Clinical Trial Unit (ECTU, Phase-I Unit). In dieser Einrichtung werden klinische Studien der Phasen I und IIa/b mit neuesten Substanzen für Patienten mit zu meist fortgeschrittener Tumorerkrankung angeboten und durchgeführt. Die Phase I Unit war die erste Einrichtung dieser Art in Deutschland und ist eine der größten Phase-I Units des Landes. Seit Beginn der Etablierung dieser Einrichtung im Jahr 2007 konnten mehr als 30 Phase-I/II Studien initiiert und durchgeführt werden. Der Schwerpunkt liegt in der Entwicklung zielgerichteter molekularer und immunologischer Therapieansätze mit neuartigen Antikörpern, Radionuklidern, Tyrosinkinase-Inhibitoren, Hitzeschock-Protein-Inhibitoren, HDAC-Inhibitoren und anderen „small molecules“.

Die ECTU ist somit ein wichtiges Strukturelement zur Umsetzung translationaler Forschungsprojekte in die Klinik.

Zusätzlich zur Phase I Unit hat das CCC mit der interdisziplinären Studienambulanz für solide Tumore (ISAST) eine weitere neuartige Studieneinheit geschaffen. Die ISAST fokussiert auf die Initiierung von großen Phase-II und Phase III Studien im Bereich häufiger solider Tumore. Eine weitere Besonderheit ist, dass die ISAST-Studien im Rahmen multi-disziplinärer Prüfärzteams durchgeführt wurden. Somit stellt die ISAST ein komplementäres Strukturelement zur ECTU dar. Seit ihrer Gründung im Jahr 2013 hat die ISAST ein umfangreiches multidisziplinäres Studienprogramm im Bereich Bereich Gynäko-Onkologie, Uro-Onkologie, GI-Tumore, Thorakale und Lungentumore sowie Kopf-Hals Tumore etabliert.

Eine weitere wichtige Strukturmaßnahme zur Stärkung der klinischen Forschung ist der Aufbau eines regionalen Studiennetzwerkes. Hierbei werden Onkologen und Spezialisten aus unterschiedlichen Versorgungseinrichtungen der Region Unterfranken (Lehrkrankenhäuser, Kommunale Häuser, niedergelassene Ärzte) aktiv in klinische Forschungsprojekte und klinische Studien des CCC MF einbezogen. Dies hat die Rekrutierung von Patienten in klinische Studien in den letzten Jahren deutlich verbessert und ermöglicht für Patienten der Region auch außerhalb des Universitätsklinikums den Zugang zu neuesten Therapieansätzen. So wurden im Jahr 2012 weit mehr als 1000 Tumorpatienten im Einzugsgebiet des CCC Mainfranken im Rahmen klinischer Studien behandelt.

Basierend auf dieser Infrastruktur hat das CCC MF in den letzten Jahren ein umfangreiches Investigator-initiiertes Studien-Programm (IITs) in unterschiedlichen Feldern der klinischen Onkologie etabliert. Einige dieser Studien führten in jüngster Zeit zu Ergebnissen, die in Zukunft die Behandlungsstandards verschiedener Tumorerkrankungen weiter verbessern werden (practice changing). Aktuelle Schlüsselarbeiten des CCC MF dieser Art kommen aus den Bereichen Hämato-Onkologie, endokrine Tumore, Psycho-Onkologie und Supportivtherapie, gastro-intestinale Tumore und Nicht-Kleinzellige Bronchialkarzinome.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Brede C, Friedrich M, Jordán-Garrote AL, Riedel SS, Bäuerlein CA, Heinze KG, Bopp T, Schulz S, Mottok A, Kiesel C, Mattenheimer K, Ritz M, von Krosigk V, Rosenwald A, Einsele H, Negrin RS, Harms GS, Beilhack A. (2012) Mapping immune processes in intact tissues at cellular resolution. *J Clin Invest* 122:4439-46.

Guckenberger M, Klement RJ, Allgäuer M, Appold S, Dieckmann K, Ernst I, Ganswindt U, Holy R, Nestle U, Nevinny-Stickel M, Semrau S, Sterzing F, Wittig A, Andratschke N, Flentje M. (2013) Applicability of the linear-quadratic formalism for modeling local tumor control probability in high dose per fraction stereotactic body radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 109:13-20.

Dörr JR, Yu Y, Milanovic M, Beuster G, Zasada C, Däbritz JH, Lise C, Lenze D, Gerhardt A, Schleicher K, Kratzat S, Purfürst B, Walenta S, Mueller-Klieser W, Gräler M, Hummel M, Keller U, Buck AK, Dörken B, Willmitzer L, Reimann M, Kempa S, Lee S, Schmitt CA. (2013) Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy. *Nature* 501:421-5.

Richter J, Schlesner M, Hoffmann S, Kreuz M, Leich E, Burkhardt B, Rosolowski M, Ammerpohl O, Wagener R, Bernhart SH, Lenze D, Szczepanowski M, Paulsen M, Lipinski S, Russell RB, Adam-Klages S, Apic G, Claviez A, Hasenclever D, Hovestadt V, Hornig N, Korbel JO, Kube D, Langenberger D, Lawrenz C, Lisfeld J, Meyer K, Picelli S, Pischmarov J, Radlwimmer B, Rausch T, Rohde M, Schilhabel M, Scholtysik R, Spang R, Trautmann H, Zenz T, Borkhardt A, Drexler HG, Möller P, MacLeod RA, Pott C, Schreiber S, Trümper L, Loeffler M, Stadler PF, Lichter P, Eils R, Küppers R, Hummel M, Klapper W, Rosenstiel P, Rosenwald A, Brors B, Siebert R. (2012) ICGC MMML-Seq Project. Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nat Genet* 44:1316-20.

Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorbye H, Torpy DJ, Stepan V, Schteingart DE, Arit W, Kroiss M, Lebouilleux S, Sperone P, Sundin A, Hermesen I, Hahner S, Willenberg HS, Tabarin A, Quinkler M, de la Fouchardière C, Schlumberger M, Mantero F, Weismann D, Beuschlein F, Gelderblom H, Wilmsink H, Sender M, Edgerly M, Kenn W, Fojo T, Müller HH, Skogseid B, FIRM-ACT Study Group. (2012) Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 366:2189-97.

Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Küffner R. (2013) Effects of psychosocial interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 31:782-93.

5.1.9 Comprehensive Hearing Center Würzburg



Prof. Dr. med. Rudolf Hagen
(Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-21701
Fax: 0931/201-21248
E-mail: Hagen_R@klinik.uni-wuerzburg.de
www.hno.uni-wuerzburg.de

Dr. Heike Kühn
(Geschäftsführerin)
Tel.: 0931/201-21777

klinische Betreuung wird individuell mit kooperierenden Reha-Einrichtungen und Therapeuten auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmt.

Hörforschung

Grundlagenforschung und klinische Hörforschung liefern dem CHC aktuellste Ergebnisse. Diese nehmen bei der Versorgung von Hörstörungen direkten Einfluss auf die Behandlungsstrategien. Die Vernetzung mit lokalen aber auch internationalen Forschungspartnern gewährleistet den neuesten Wissensstand, der unmittelbaren Eingang in die Beratung Betroffener findet. Zur Stärkung dieses Forschungskonzeptes wird für das CHC eine eigene Stiftungsprofessur „Experimentelle Hörforschung“ eingerichtet. Das Würzburger CHC-Konzept hat zu einem weltweiten Verbund von Cochlea-Implantat-Zentren geführt, die unter dem internationalen Dach des „HEARRING“ (www.hearing.com) kooperieren.

Innovative Geräteentwicklung

Gemeinsam mit Partnern der Fachindustrie entwickelt das CHC patientenorientierte und praxisnahe Geräte. Das Spektrum reicht von neuen Diagnostikinstrumenten bis hin zu hochtechnischen Implantatsystemen. Die Möglichkeiten innovative Verfah-

ren und Geräte gezielt im klinischen Einsatz zu untersuchen macht das CHC attraktiv für neue Kooperationspartner.

Interdisziplinäre Behandlung

Funktionsstörungen des Hörorgans sind häufig nicht isoliert zu betrachten, sondern machen ein fachübergreifendes Diagnose- und Behandlungskonzept notwendig. Dies beginnt mit dem allerersten Hörtest bei Neugeborenen, schließt entwicklungsspezifische Aspekte ein und macht in manchen Fällen auch „fachfremde“ Unterstützung nötig. Ebenso ist das direkte Einbinden spezialisierter Versorgungsfirmen Teil des Behandlungskonzeptes.

Nachsorge und Rehabilitation

Oft genügt nicht nur der operative Eingriff, sondern es muss eine hoch spezialisierte Weiterbetreuung erfolgen, insbesondere bei Hörimplantaten. Das erste Anpassen der eingesetzten Geräte erfolgt üblicherweise in der implantierenden Klinik, für die weitere Nachsorge und intensive Rehabilitationsprogramme hat das CHC sehr enge Verbindungen zu den wichtigsten Einrichtungen bundesweit. Eine individuell ausgerichtete optimale therapeutische Betreuung mit regelmäßigem Feedback zum Hörzentrum ist somit gewährleistet.

Aufgaben und Struktur

Das Comprehensive Hearing Center Würzburg (CHC) ist ein interdisziplinäres, integratives Diagnostik-, Beratungs- und Forschungszentrum rund um das Thema Hören. Räumlich ist das CHC der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen am Universitätsklinikum zugeordnet. Personen mit Hörstörungen und ihren Angehörigen bietet das CHC eine umfassende Beratung zu allen aktuellen Diagnostik-Methoden und Therapie-möglichkeiten.

Die Vereinigung von diagnostischen und therapeutischen Einrichtungen unter Einbeziehung moderner Hörforschung, versorgungsaktiver Firmen und außerklinischen Rehabilitationsinstituten gewährleistet die umfassende Kompetenz des CHC zu allen Aspekten des Hörens.

Die Versorgung Betroffener erfolgt interdisziplinär, nach dem neuesten Stand der Wissenschaft und aktueller Technik. Die nach-

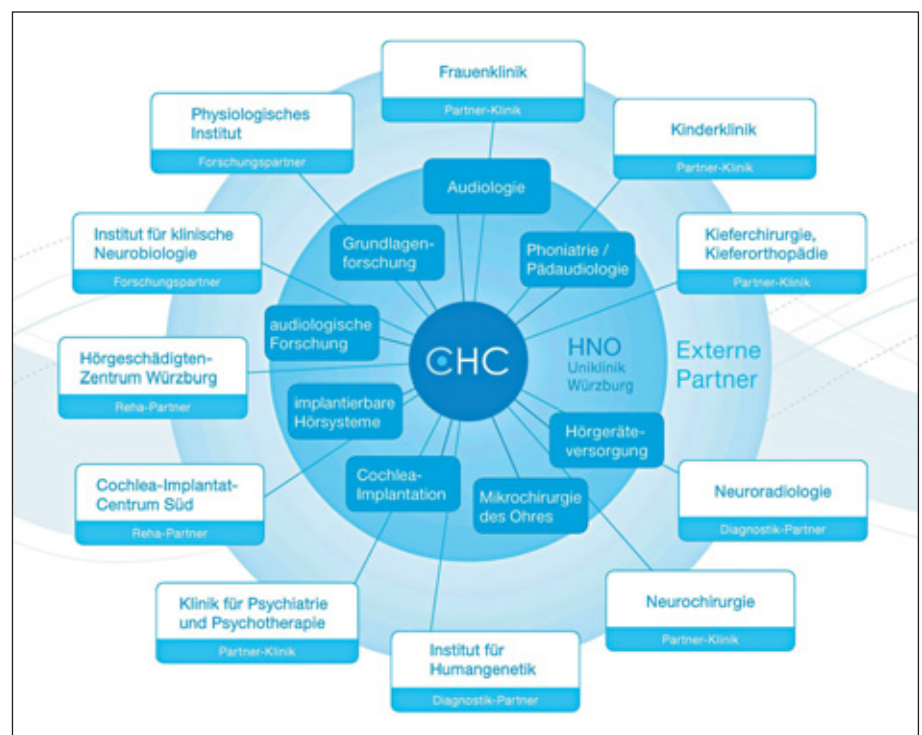


Abb. 1: Struktur des CHC.

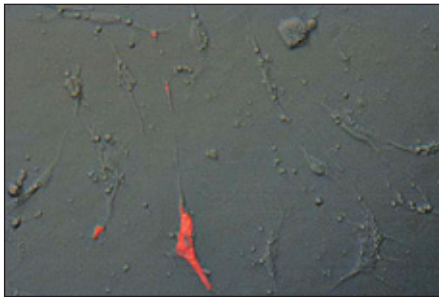


Abb. 2: Neuronale Ausdifferenzierung adulter Stammzellen für den Einsatz im Innenohr (Meerschweinchen).

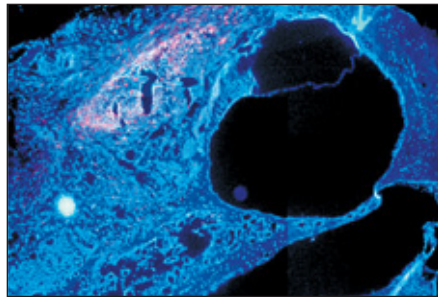


Abb. 3: Auswandern markierter Stammzellen (rosa) aus der basalen Cochleawindung (Meerschweinchen).

Forschungsschwerpunkte

Mittelohrbiologie

(R. Mlynski, M. Schmidt, A. Radeloff, R. Hagen)

Untersuchungen von histologischen Veränderungen und Oberflächenmerkmalen an Mittelohrimplantaten. Immunologie und Immunhistologie von Cholesteatomen als Grundlage zur Entstehung und Unterhaltung der chronischen Otitis media. Expression von bone morphogenetic protein-2, MMP-9 und Cytokinen in Zellen von Cholesteatomen. Entwicklung beschichteter Elektrodenträger zur medikamentösen Therapie des Mittel- und Innenohres.

Biophysik des Mittelohres

(S. Schraven, S. Brill, F. Kraus, R. Hagen)

Laser-vibrometrische Messungen der Mittelohrmechanik an Felsenbeinen. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit EDV-gestützter Dokumentation von Mittelohrimplantaten und Transplantaten. Intraoperative Monitoring zur Übertragungsfunktion aktiver Mittelohrprothesen.

Innenohrbiologie

(K. Rak, J. Völker, S. Frenz, R. Mlynski in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Neurobiologie, M. Sendtner)

Nachweis und Funktionsbestimmung neuronaler Stammzellen im Nucleus cochlearis von Ratten. Postnatale dynamische Veränderungen im neurogenen Potential des Nucleus cochlearis der Ratte. Auswirkungen definierter Gen-Mutationen (z.B. TBCE-Gen) auf die Innenohrstrukturen am Beispiel der pmn/pmn Maus. Interaktionen von neuronalen Strukturen mit Halbleitermaterialien.

Einsatz von Stammzellen in der geschädigten Cochlea

(A. Radeloff, P. Schenzielorz)

Verbesserung des Ganglienzellüberlebens nach Ertaubung durch lokale Stammzellen-Applikation in der Cochlea des Meerschweinchens. Entwicklung stammzellbeschichteter Elektrodenträger zur Optimierung der funktionellen Anbindung von Cochlea-Implantaten.

Pädaudiologische Testverfahren und universelles Neugeborenen-Hörscreening

(W. Shehata-Dieler, D. Ehrmann-Müller, R. Keim in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen, K. Wermke)

Neuentwicklung objektiver Testverfahren zur frequenzspezifischen Testung Neugeborener. Untersuchung vorsprachlicher Lautentwicklung bei Säuglingen als neues objektives Verfahren in der Pädaudiologie.

Cochlear- und Hirnstammimplantate

(R. Mlynski, W. Shehata-Dieler, A. Radeloff,

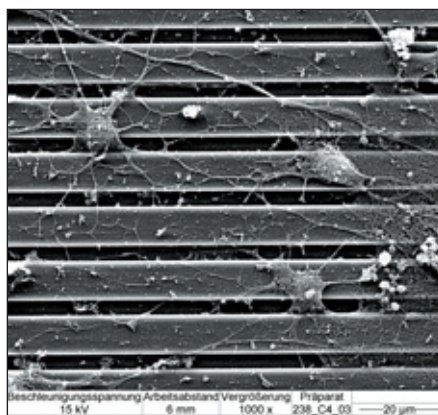


Abb. 4: Aussprossen von neuronalen Zellen auf Halbleiter-Materialien.

S. Brill, S. Kaulitz in Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Klinik, C. Matthies und der Univ. Innsbruck)

Evaluation neuer Stimulationsstrategien zur Verbesserung der Sprachverständlichkeit nach Implantation von Cochlea- und auditorischen Hirnstamm-Implantaten. Entwicklung verbesserter intraoperativer Telemetrie- und Monitoring-Systeme.

Experimentelle Audiologie

(M. Cebulla, R. Keim, W. Harnisch)

Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung. Objektivierung des binauralen Hörvermögens bei Normalhörenden und Hörgeschädigten

Elektrophysiologische Hörforschung

(M. Vollmer, A. Wiegner in Zusammenarbeit mit der University of California San Francisco, R. Beitel, und der Ludwig-Maximilians Universität München, B. Grothe)

Elektrophysiologische Grundlagenforschung zur zentral-neuronalen Verarbeitung akustischer und elektrischer Stimulation der Hörbahn im Tiermodell.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Radeloff A, Shehata-Dieler W, Scherzed A, Rak K, Harnisch W, Hagen R, Mlynski R. (2012) Intraoperative monitoring using cochlear microphonics in cochlear implant patients with residual hearing. *Otol Neurotol* 33:348-354.

Rak K, Völker J, Frenz S, Scherzed A, Radeloff A, Hagen R, Mlynski R. (2013) Dynamic changes of the neurogenic potential in the rat cochlear nucleus during post-natal development. *Exp Brain Res*. 226:393-406.

Ginzkey C, Scheich M, Harnisch W, Bonn V, Ehrmann-Müller D, Shehata-Dieler W, Mlynski R, Hagen R. (2013) Outcome on hearing and facial nerve function in microsurgical treatment of small vestibular schwannoma via the middle cranial fossa approach. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 270:1209-16.

Cebulla M, Shehata-Dieler W. (2012) ABR-based newborn hearing screening with MB11 BERAphone® using an optimized chirp for acoustical stimulation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 76:536-43.

Böheim K, Mlynski R, Lenarz T, Schlögel M, Hagen R. (2012) Round window vibroplasty: long-term results. *Acta Otolaryngol*. 132:1042-8.

5.1.10 Muskuloskelettales Centrum Würzburg (MCW)

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. med. Franz Jakob
(Sprecher)

Lehrstuhl Orthopädie
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg
Tel.: 0931/803-15822
Fax: 0931/803-1599
E-mail: mcw.klh@mail.uni-wuerzburg.de
www.mcw.medizin.uni-wuerzburg.de

Pflegebedürftigkeit. Erkrankungen von Knochen, Muskel und Gelenken beinhalten die Volkskrankheiten Osteoporose, Arthrose und das sich zur Volkskrankheit entwickelnde Problem des Muskelschwunds im Alter (Sarkopenie). Die Kerneinrichtungen für die interdisziplinäre klinische Versorgung der Patienten sind der Lehrstuhl für Orthopädie mit der Orthopädischen Klinik im König-Ludwig-Haus, die Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand, Plastische und Wiederherstellungschirurgie und die Klinik und Poliklinik für Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie. Problembezogen besteht eine intensive Interaktion mit den anderen Kliniken und Einrichtungen der Medizinischen Fakultät, insbesondere mit der Inneren Medizin, der Nuklearmedizin, der Kinderheilkunde, der Chirurgie und den Instituten für Pathologie und Genetik.

Die interdisziplinäre Grundlagenforschung und die translationale Forschung wird getragen von den Lehrstühlen für Tissue Engineering und Regenerative Medizin und Fraunhofer IGB, Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde, Technologie der Materialsynthese und Fraunhofer ISC, Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie, sowie von den Forschungseinheiten der Kernkliniken.

Unterstützung in der Netzwerkforschung erfährt der Verbund durch die Kooperation mit dem IZKF, dem ZEMM, der Biologie, der Biophysik, der Bioinformatik, sowie mit der Theologie und den Rechtswissenschaften für rechtliche und ethische Fragen. Die zentralen Anliegen des Verbunds im MCW sind die interdisziplinäre und fakultätsübergreifende Grundlagenforschung mit starker translationaler Ausrichtung, die interdisziplinäre Versorgung von Patienten nach dem allerneuesten Stand, und die Ausbildung und Weiterbildung in der Medizin und Medizintechnologie. Die schnelle Translation von Ergebnissen der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung wird durch die Etablierung eines Fraunhofer Translationszentrums durch die Bayerische Staatsregierung gestützt. Ziel dieser Einrichtung ist die Vernetzung zwischen Grundlagenwissenschaften und klinischer Medizin, die Ausbildung und Förderung von „Clinician Scientists“ und die Ausbildung klinischen Prüfpersonals im Sinne der Good Clinical Practice GCP in enger Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Klinische Epidemiologie und Biometrie. Intensive Forschungsarbeit im Interface zwischen Forschung, Entwicklung und industrieller Produktion bedingt die enge Zusammenarbeit mit der Fraunhofer-Gesellschaft und die Unterstützung von Ausgründungen.

Forschungsschwerpunkte

Die aktuellen Forschungsschwerpunkte sind die Erforschung der Prinzipien der Gewebe-Regeneration bei Muskuloskelettalen Erkrankungen und Verletzungen. Besondere Kompetenzen liegen in der Biologie und Alterung Mesenchymaler Stammzellen, in der Entwicklung und Translation zellbasierter Therapieverfahren, des Tissue Engineering, der

Entwicklung neuer Materialien, der Anwendung Pharmazeutischer Prinzipien und Entwicklung pharmazeutischer Arzneifreigabesysteme und der Synthese neuer Oberflächen. Wichtige Arbeitsgebiete sind die Regeneration von Knochen, Knorpel, Muskulatur, Fettgewebe, Sehnen und Bändern, die Translation neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Verletzungen und degenerativen Erkrankungen im Bereich Muskuloskelettaler Systeme inklusive der Mund- Kiefer- und Gesichtsregion. WissenschaftlerInnen des MCW organisieren und / oder sind beteiligt an lokalen, überregionalen und internationalen Forschungsverbünden: Therapieeinheit Multiples Myelom der Sanderstiftung, DFG-Forschergruppen FOR 793 und 1586, SFB630, BMBF-Konsortium DIMEOs, Deutsch-Französisches Konsortium OBELICS, EU-Konsortien ADIPOA, VASCUBONE, HydroZONES, STEP sowie am

Aufgaben und Struktur

Das Muskuloskelettale Centrum Würzburg MCW ist ein Zusammenschluss von 20 Kliniken und Lehrstühlen zur Versorgung Muskuloskelettaler Erkrankungen und Verletzungen. Muskuloskelettale Erkrankungen erlangen mit zunehmender Lebenserwartung und mit der Alterung der Gesellschaft eine immer größere Bedeutung. Derzeit verbrauchen Muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen 16 % unserer gesamten Aufwendungen für die Gesundheit. Sie sind die häufigste Ursache von Arbeitsunfähigkeit und Frühberentung und bedingen in höherem Alter oft Institutionalisierung und

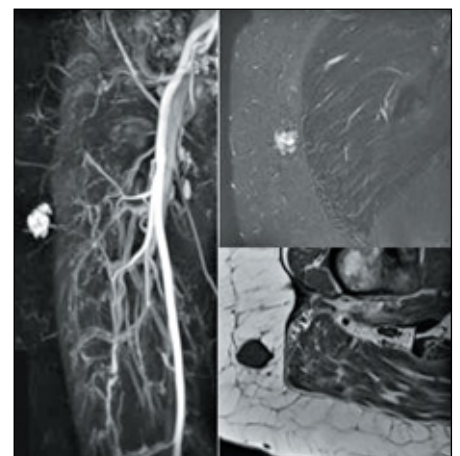


Abb. 1: Darstellung eines mesenchymalen Mischtumors im Fettgewebe des Oberschenkels, der eine Onkogene Osteomalazie mit Überproduktion von FGF-23 und Phosphatverlust-Syndrom verursacht (Patientenbetreuung in enger Kooperation zwischen Lehrstuhl für Orthopädie und Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Institut für Röntgendiagnostik, Klinik für Nuklearmedizin und Institut für Pathologie (Lapa et al., JCEM 2013)).

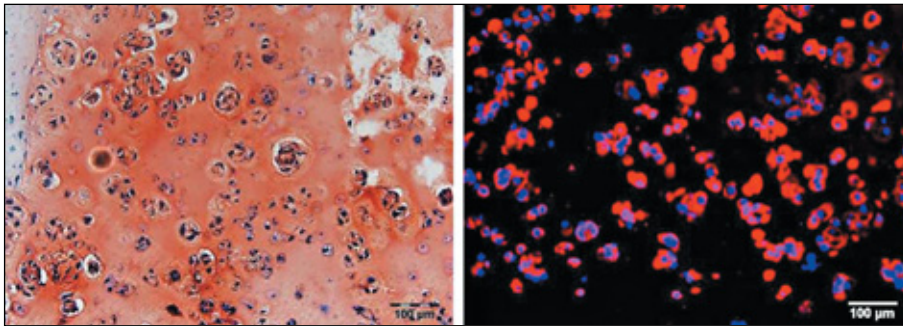


Abb. 2: Maßgeschneiderte Hyaluronsäure-basierte Hydrogele zur Knorpelregeneration. Hydrogele werden mit Stammzellen aus dem Knochenmark besiedelt. Nach chondrogener Stimulierung werden knorpeltypische Komponenten der Extrazellulärmatrix exprimiert. Links: Glykosaminoglykane (Safranin-O-Färbung, rot); rechts: Kollagen II (immunohistochemische Färbung, rot), Zellkerne (DAPI, blau). Im weiteren Projektverlauf sollen die Hydrogele zusätzlich mittels Anbindung biomimetischer Peptidsequenzen funktionalisiert werden. Ziel ist die Optimierung der chondrogenen Differenzierung und damit der Ausbau des klinischen Potenzials der Materialien. (Kooperation innerhalb des MCW, gefördert vom IZKF: AK Groll, Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnmedizin, AK Blunk, Unfallchirurgie, und AK Steinert, Orthopädie; Image: Thomas Böck.).

Konsortium der Bayerischen Forschungsförderung FORMOsA. Prof. Jürgen Groll erhielt 2013 einen ERC Consolidator Grant des European Research Council.

Lehre

In der Lehre wird neben der intensiv betriebenen curricularen Lehre der Kernkliniken innerhalb des Medizin- und Zahnmedizin-Studiums besonderer Wert gelegt auf die Beteiligung der Lehrstühle und assoziierten ProfessorInnen und DozentInnen an moder-

nen interdisziplinären fakultäts-übergreifenden Studiengängen. Besonders der Studiengang „Technologie der Funktionswerkstoffe“ wird in hohem Maße von Mitgliedern des MCW mit getragen. Die Beteiligung an der Ausbildung in Studiengängen wie „Biomedizin“ und „Life Science“ im Rahmen der Würzburger Graduate School of Life Sciences ist dem Centrum ein Anliegen. Die intensive Betreuung von Studentinnen und Studenten während ihrer Praktika, ihrer Bachelor- und Master-Arbeiten und im Rahmen des folgenden Promotionsstudiums ist in den Forschungseinrichtungen des MCW gelebte Praxis.

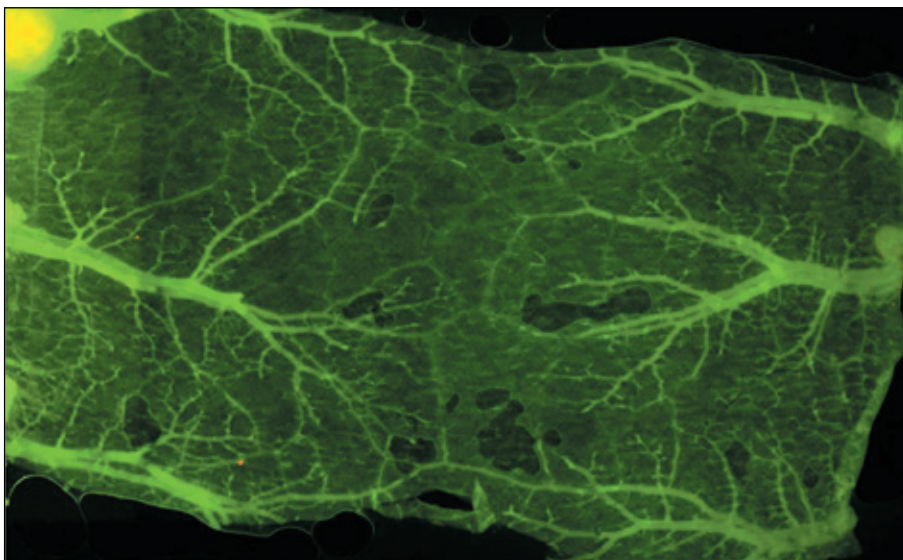


Abb. 3: Präparation einer BioVaSc (mBioVaSc). Die azellularisierte Gefäßstruktur wurde mit humanen dermalen mikrovaskulären Endothelzellen reendothelialisiert. Dargestellt ist ein overlay von vitalen (grün) und toten (rot) Zellen eines live/dead stainings. Die mBioVaSc wurde im Rahmen des Projekts FORMOsA als 3D-Zellträgerstruktur etabliert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Jakob F, Ebert R, Ignatius A, Matsushita T, Watanabe Y, Groll J, Walles H. (2013) Bone tissue engineering in osteoporosis. *Maturitas* 75:118-24.

Hansmann J, Groeber F, Kahlig A, Klein-hans C, Walles H. (2013) Bioreactors in tissue engineering - principles, applications and commercial constraints. *Biotechnol J*. 8:298-307.

Wittmann K, Storck K, Muhr C, Mayer H, Regn S, Staudenmaier R, Wiese H, Maier G, Bauer-Kreisel P, Blunk T. (2014) Development of volume-stable adipose tissue constructs using polycaprolactone-based polyurethane scaffolds and fibrin hydrogels. *J Tissue Eng Regen Med*. doi: 10.1002/term.1830.

Germershaus O, Werner V, Kutscher M, Meinel L. (2014) Deciphering the mechanism of protein interaction with silk fibroin for drug delivery systems. *Biomaterials* 35:3427-34.

Hartmann S, Kriegebaum U, Küchler N, Brands RC, Linz C, Kübler AC, Müller-Richter UD. (2014) Correlation of MAGE-A tumor antigens and the efficacy of various chemotherapeutic agents in head and neck carcinoma cells. *Clin Oral Investig*. 18:189-97.

Steinert AF, Weissenberger M, Kunz M, Gilbert F, Ghivizzani SC, Goebel S, Jakob F, Noth U, Rudert M. (2012) Indian hedgehog gene transfer is a chondrogenic inducer of human mesenchymal stem cells. *Arthritis Research & Therapy* 14:R168.

Frey SP, Dohrt S, Eden L, Dannigkeit S, Schuetze N, Meffert RH, Jansen H. (2012) Cysteine-rich matricellular protein improves callus regenerate in a rabbit trauma model. *Int Orthop*. 36:2387-93.

Kettel MJ, Hildebrandt H, Schaefer K, Moeller M, Groll J. (2012) Tenside-free preparation of nanogels with high functional α -cyclodextrin content. *ACS Nano* 6:8087-93.

Hofmann C, Liese J, Schwarz T, Kunzmann S, Wirbelauer J, Nowak J, Hamann J, Girschick H, Graser S, Dietz K, Zeck S, Jakob F, Mentrup B. (2013) Compound heterozygosity of two functional null mutations in the ALPL gene associated with deleterious neurological outcome in an infant with hypophosphatasia. *Bone* 55:150-7.

Holzappel BM, Reichert JC, Schantz JT, Gbureck U, Rackwitz L, Nöth U, Jakob F, Rudert M, Groll J, Hutmacher DW. (2013) How smart do biomaterials need to be? A translational science and clinical point of view. *Adv Drug Deliv Rev*. 65:581-603.

5.1.11 Transplantationszentrum (TPZ)

Prof. Dr. med. Ivan Aleksic
(Herztransplantationen)
Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und
Thorakale Gefäßchirurgie
Tel.: 0931/201-33030

Prof. Dr. med. Ingo Klein
(Lebertransplantationen)
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-,
Gefäß- und Kinderchirurgie
Tel.: 0931/201-31053

PD Dr. med. Kai Lopau
(Nierentransplantationen)
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Tel.: 0931/201-39032

Klinische Transplantationen

Das Transplantationszentrum Würzburg zählt zu den mittelgroßen deutschen transplantierenden Zentren. Im Nierentransplantationsprogramm konnte bis 2012 über eine stabile Transplantationsfrequenz von 35-49 Nierentransplantationen berichtet werden. Der Leberallokationsskandal im Sommer 2012 führte allerdings vor allem in Bayern zu einem deutlichen Rückgang der Organspenderraten und damit auch der Nierentransplantationen in Würzburg. Dieser konnte auch durch Lebendnierentransplantationen nicht wettgemacht werden. Bis Ende 2013 wurden in Würzburg insgesamt 106 Nieren von verwandten und nicht-verwandten Lebendspendern transplantiert. Insgesamt wurden seit Beginn der klinischen Nierentransplantation in Würzburg im Jahre 1984 bis zum Jahreswechsel 13/14 866 Nierentransplantationen von der Klinik für Urologie und Kinderurologie in Zusammenarbeit mit der Abteilung Nephrologie der Medizinischen Klinik I durchgeführt, dazu 13 kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantationen und zwei kombinierte Leber-Nieren-Transplantation durch die Chirurgische Klinik I in Kooperation mit der Urologischen Klinik sowie der Abteilung Nephrologie durchgeführt. Zum 31.12.2013 befanden sich 248 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation.

Seit 2008 wurden insgesamt 24 Herztransplantationen durch die Klinik für Herz-, Thorax- und thorakale Gefäßchirurgie in Zusammenarbeit mit der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I durchgeführt, davon 3 im vergangenen Jahr. Aktuell befinden sich 10 Patienten auf der Herzwarteliste.

Von 1992 bis 2010 wurden insgesamt 69 Lebertransplantationen durch die Chirurgi-

sche Klinik I zusammen mit den Abteilungen für Hepatologie / Infektiologie sowie Gastroenterologie der Medizinischen Klinik II durchgeführt. Auf Beschluss der Fakultät erfolgte die Reaktivierung des Lebertransplantationsprogramms im Jahre 2011. Hierzu wurden zwei W2 Professuren – für Hepatologie und für Hepatobiliäre- und Transplantationschirurgie – besetzt. Seither wurden 25 Lebertransplantationen durchgeführt. Das Ein-Jahres Transplantat- und Patientenüberleben liegen jeweils bei 96%. Nach externer Auditierung des Lebertransplantationsprogrammes durch die Prüfkommision der Bundesärztekammer und die von der bayerischen Staatsregierung eingesetzte „Mühlbacherkommission“ in der Folge des Transplantationsskandals wurde das Universitätsklinikum Würzburg im Mai 2013 als eines der drei zukünftigen Lebertransplantationsprogramme in Bayern ausgewählt. Gegenwärtig befinden sich 33 Patienten auf der Warteliste zur Lebertransplantation.

Die Nachbetreuung der transplantierten Patienten erfolgt in enger Kooperation der beteiligten Kliniken sowie mit den meist niedergelassenen Zuweisern. Daneben beteiligt sich auch die Universitäts- Hautklinik mit einer Hautsprechstunde für transplantierte Patienten.

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation betreibt aktiv und effizient die Aufklärungsarbeit zu den Themenkreisen Hirntod und Organentnahme bei Ärzten, Pflegepersonal und der Bevölkerung. Mit der Unterstützung der wichtigsten Spenderkrankenhäuser Aschaffenburg, Schweinfurt und Coburg sowie weiterer umliegender Krankenhäuser ist es gelungen, die Meldung potentieller Organspender zu optimieren und die Organspendebereitschaft im Raum Unterfranken insgesamt auf einem überdurchschnittlichen Niveau zu halten.

Klinische und experimentelle Transplantationsforschung

Alle vorgenannten Abteilungen nahmen im Berichtszeitraum an diversen multizentrischen Studien (Untersucher- sowie Industrie-initiiert) teil. Zahlreiche Habilitationen, Dissertationen und Publikationen sind aus den klinischen und experimentellen Arbeitsgruppen erschienen. Die Forschungsvorhaben sind sowohl extern - unter anderem von der DTG - und intern durch das IZKF gefördert.

Würzburg unterhält, die Xenotransplantation eingeschlossen, einen der wenigen Schwer-

punkte in Deutschland zur experimentellen Transplantationsforschung. Dazu zählt eine W2-Professur für experimentelle Transplantations-Immunologie und ein hochmoderner mikrochirurgischer Operationsraum für die Übertragung nahezu aller vaskularisierten Organe in den Experimentalmodellen Ratte und Maus. Es bestehen enge Kooperationen mit den Universitäten in Oxford / England, Boston, Seattle und San Francisco / USA, der LMU München und dem Prince of Wales Hospital in Sydney, Australien.

Sonstige Aktivitäten

Das Nierentransplantationsprogramm organisiert im bisher zweijährigen Turnus den Fränkischen Transplantations-Workshop mit Schwerpunkt auf den operativen und konservativen Aspekten der Nierentransplantation, dieser wurde zuletzt 2012 zum zwölften Mal im Festsaal des Knauf-Museums in Iphofen durchgeführt, die nächste Veranstaltung wird im Winter 2014 stattfinden. Bereits im Sommer des Jahres wird wieder das Arzt-Patienten-Seminar „Fit für danach“ des Nierentransplantationsprogramm unter dem Titel „Fit für danach“ ausgerichtet, bis zu 250 Patienten und Angehörige werden als Teilnehmer erwartet.

Kasike BL, Israni AK, Snyder JJ, Skeans MA on behalf of the Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) investigators. (2011) The relationship between kidney function and long-term graft survival after kidney transplantation. *Am J Kidn Dis* 57:466-475.

Eitner F, Hauser IA, Rettkowski O, Rath T, Lopau K, Pliquett R, Fiedler R, Guba M, Hilgers RD, Floege J, Fischereder M. (2011) Risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PcP) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 26:2013-2017.

Otto C, Heeg A, Kottenmeier S, Schneiker B, Gahn S, Germer C-T, Steger U. (2012) Immunisation with an allogeneic peptide promotes the induction of antigen-specific MHC IIpos, CD4+ rat T cells with immunostimulatory properties. *Transplant Immunol* 26:220-229.

Panther F, Strasen J, Czolbe M, Lazariotou M, Burkard N, Williams T, Lange V, Otto C, Ritter O. (2011) Inhibition of nuclear translocation of calcineurin suppresses T-cell activation and prevents acute rejection of donor hearts. *Transplantation* 91:597-604.

5.1.12 Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg (ZKSW)



Prof. Dr. med. Peter U. Heuschmann
(Leitung)

Klemens Hügen
(Geschäftsführer)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-39342
Fax: 0931/201-639342
E-mail: zksw@ukw.de
www.zksw.ukw.de

spezialisiert. Durch eine enge Kooperation und einen kontinuierlichen Dialog mit den verantwortlichen Untersuchern können unsere Angebote spezifisch auf die individuellen Bedürfnisse der Studie angepasst werden und umfassen, in Absprache mit den Projektleitern, die Betreuung der gesamten Studie oder auch nur von einzelnen Teilprozessen oder Abschnitten wie z.B. Datenmanagement und Biometrie. Die ZKSW ist Teil des Sponsor-Qualitätsmanagement (Sponsor-QA) des UKW, das z.B. die Bereitstellung von übergreifenden „Standard Operating Procedures“ (SOPs) für alle Aspekte klinischer Studien einschließt.

Die ZKSW kooperiert eng mit anderen klinischen Forschungseinrichtungen am UKW und der Universität Würzburg wie dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI), dem Comprehensive Cancer Center Main Franken (CCC MF), der Nephrologischen Studienzentrale (NSZ), dem Servicezentrum Medizininformatik (SMI) sowie dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie (IKE-B).

Die ZKSW unterstützt auch reguläre Trainingsaktivitäten im Bereich der klinischen Studien am Standort Würzburg in Kooperation mit anderen erfahrenen Partnern wie dem CCC MF, der NSZ oder dem DZHI. Hierbei werden z.B. wissenschaftlich orientierte Präfarztkurse, Studienassistentenkurse sowie Vorlesungen und Seminare zur klinischen Forschung angeboten.

Im folgenden Abschnitt wird das klinische Leistungsspektrum der ZKSW kurz vorgestellt.

Clinical Services

Folgende Leistungen bieten wir für die klinische Forschung an:

- Unterstützung bei der Protokollentwicklung
- Vorbereitung der Antragsunterlagen zur Einreichung bei den Ethikkommissionen und der Bundesoberbehörde
- Projektmanagement & On-Site Management
- Klinisches Monitoring
- Datenmanagement and Biostatistik
- Regulatorische Aktivitäten

Klinisches Projektmanagement & On-Site Management

Der Projektmanager ist der primäre Ansprechpartner für Projektleiter und Studienteam und unterstützt diese bei allen anstehenden Prozessen bei der Durchführung einer klinischen Studie. Er achtet auf die Einhaltung der GCP-konformen Umsetzung des Projektes und des Zeitplanes und kommuniziert sowohl proaktiv mit dem Studienteam als auch mit den Behörden oder anderen Einrichtungen. Er leistet Unterstützung bei der Vorbereitung von Audits und Behördeninspektionen.

Aufgaben und Struktur

Die Zentrale für Klinische Studien am Universitätsklinikum Würzburg (ZKSW), ursprünglich gegründet im Jahre 2003, wurde im Jahre 2012 neustrukturiert. Die ZKSW ist die akademische klinische Forschungsorganisation des Universitätsklinikums Würzburg (UKW) und hat die Aufgabe, alle Aspekte klinischer Studien am UKW wirksam zu unterstützen, klinikumsweite Standards zur Durchführung klinischer Studien zu implementieren und die Qualität der patientenorientierten klinischen Forschung zu gewährleisten. Die ZKSW unterstützt und betreut klinische Studien der Phase I-IV, beginnend mit deren Konzeption über ihre Planung und Durchführung bis hin zur Auswertung gemäß den Richtlinien der „guten klinischen Praxis“.

Die ZKSW hat sich auf die Durchführung akademisch initiiert klinischer Studien

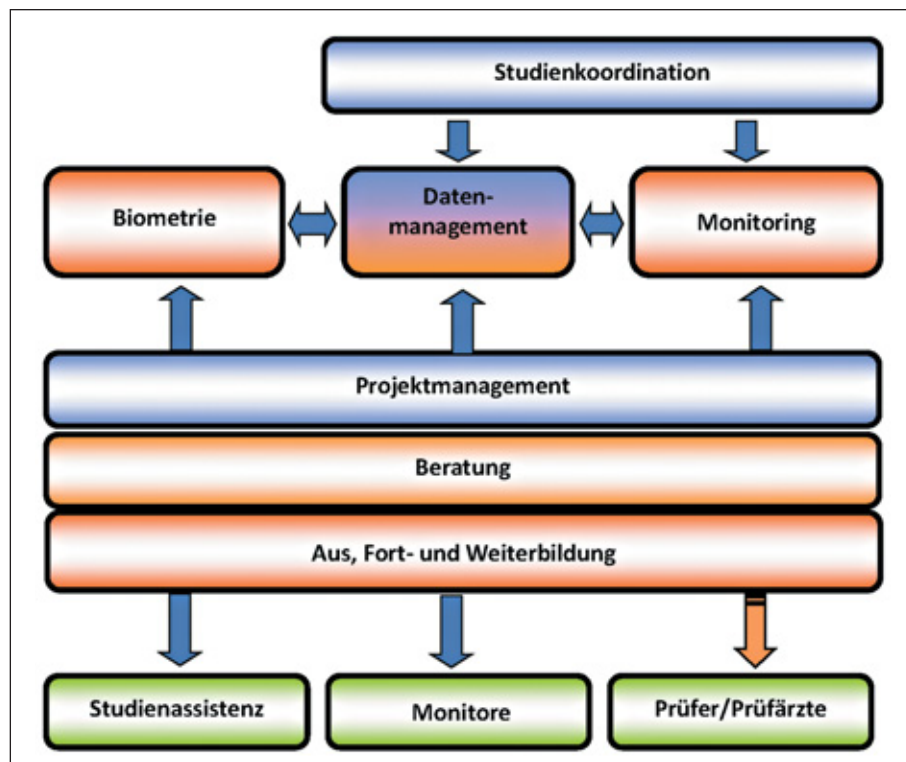


Abb. 1: Funktionelle Bereiche der ZKSW.

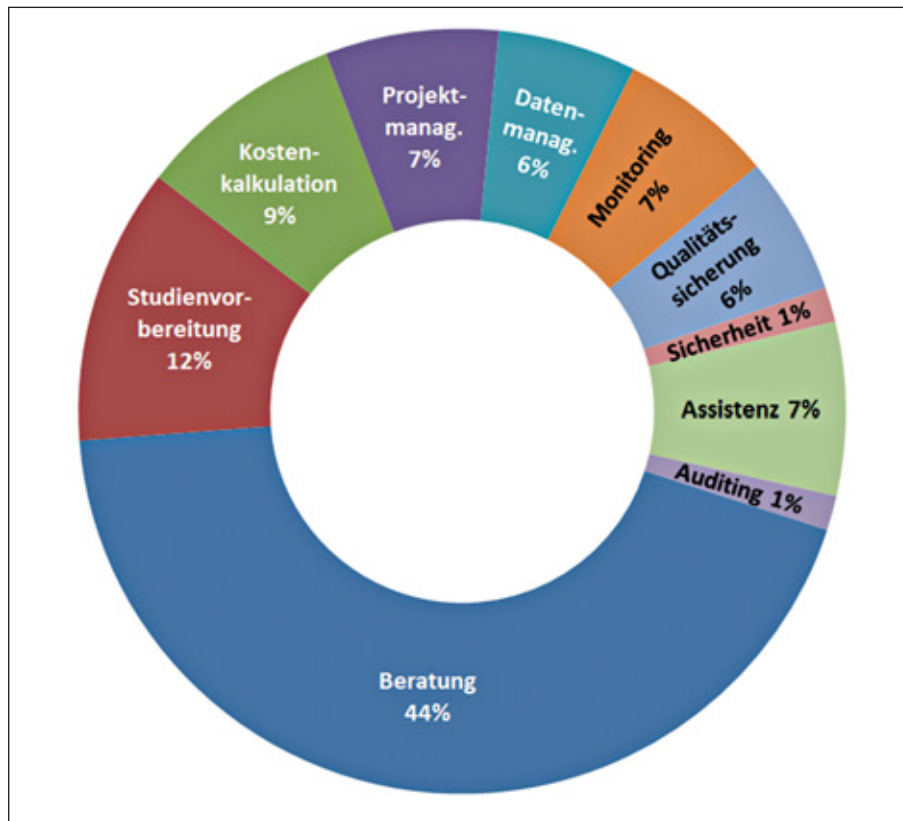


Abb. 2: Leistungen der ZKSW 2012/2013.

signs sowie die Analyse und der Nachweis der Wirksamkeit und der Sicherheit.

Biometrische Leistungen:

- Biometrischer Teil des Prüfplans einschl. Fallzahlplanung
- Statistischer Analyseplan
- Biometrische Auswertung
- Randomisierung, auch webbasiert
- Anwendung komplexer biometrischer Methoden

Klinisches Monitoring

Das Klinische Monitoring der ZKSW beinhaltet eine kontinuierliche Qualitätskontrolle, die sowohl vor, während als auch nach klinischen Prüfungen stattfindet. Der Monitor stellt vor einer klinischen Studie sicher, dass alle notwendigen Dokumente im Prüfzentrum vorliegen. Er führt regelmäßige Besuche im Prüfzentrum durch, bei denen die Protokoll- und GCP-gerechte Durchführung der klinischen Prüfung und die ordnungsgemäße Dokumentation der Studiendaten überprüft wird, was die Qualität der Studiendurchführung wesentlich unterstützt.

Das klinische Datenmanagement bietet folgende Leistungen an:

- Planung, Durchführung und Dokumentation von Monitoringvisiten an Prüfzentren
- Kontakt mit beteiligten Prüfzentren und externen kooperierenden Partnern
- Pflege und Überwachung der Studiendokumentation
- Unterstützung des Teams bei der Einhaltung der Standards nach GCP sowie weiterer regulatorischer Anforderungen
- Administrative Tätigkeiten innerhalb der Projektgruppe

Qualitätssicherung

- Audits
- Unterstützung bei Inspektionen

Operationales klinisches Management

- Übernahme von Sponsorpflichten in Vertretung des Universitätsklinikum Würzburg
- Genehmigungsanträge bei Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen
- Budget-, Ablauf- und Ressourcenplanung
- SAE-Management
- SUSAR-Reporting an Behörden, Ethikkommissionen und Prüfarzte
- Professionelle Vorbereitung von Audits und Inspektionen

Klinisches Datenmanagement (DM)

Das Datenmanagement befasst sich mit allen studienspezifischen und technischen Aspekten der Datenmodellierung, der Datenadministration, der Datentechnik und des datenbezogenen Benutzerservices entsprechend regulatorischer Standards. Das DM begleitet die klinische Prüfung von der Erstellung des Datenmanagementplans über das Query Management bis zur Schließung der Datenbank und Übergabe an die Biometrie. Das DM entwickelt Dokumentationsbögen (papierbasiert oder elektronisch), erstellt Berichte und spezifische SOPs und validiert die Daten um die bestmögliche Datenqualität für die Analyse bereitzustellen.

Das klinische Datenmanagement bietet folgende Leistungen an:

- CRF-Erstellung (papierbasiert oder RDE)
- Erstellung der Studiendatenbank
- Dateneingabe und Kodierung
- Query-Management und Datenvalidierung

Biometrie

In der Planungs- als auch in der Auswertungsphase von klinischen Studien hat die Biometrie die Funktion, Studienergebnisse mit Studienhypothesen mittels geeigneter statistischer Methodik zu verknüpfen. Eine zentrale Rolle spielt die richtige Wahl des Studiende-

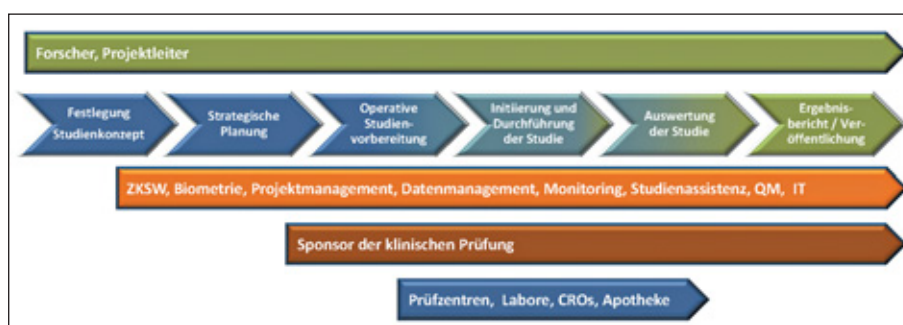


Abb. 3: Prozessverlauf einer klinischen Prüfung.

5.2 Sonderforschungsbereiche und klinische Forschergruppen

5.2.1 Sonderforschungsbereich 581, Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems



Prof. Dr. med. Michael Sendtner
(Sprecher)

Institut für Klinische Neurobiologie
Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-44000
Fax: 0931/201-44009
E-mail: Sendtner_M@ukw.de
www.sfb581.ukw.de/startseite.html

Sprechergremium
Prof. Dr. Esther Asan
Prof. Dr. Klaus V. Toyka
Prof. Dr. Manfred Heckmann
Prof. Dr. Rudolf Martini
Prof. Dr. Utz Fischer
Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch

Urveen Oberoi-Lehrieder
(Sekretariat)
Tel.: 0931/201-44001

Aufgaben und Struktur

Der SFB 581 „Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems“ wurde im Jahr 2000 an der Universität Würzburg eingerichtet und in einer letzten Förderperiode bis Juni 2012 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert. Im SFB 581 arbeiteten Gruppen der Medizinischen Fakultät aus dem Klinikums- und dem Institutsbereich sowie Arbeitsgruppen aus den Fakultäten für Biologie und Chemie. Gemeinsames wissenschaftliches Ziel war es, bei Erkrankungen des Nervensystems die Wechselwirkungen zwischen genetischen Grundlagen und Krankheitsphänotypen zu erforschen und komplexe Krankheitsmechanismen, die durch den Beitrag des Immunsystems und fehlgesteuerte Regenerations- und Kompensationsmechanismen bedingt sind, aufzuklären. Dazu wurden zwei inhaltliche Schwerpunkte gesetzt: Im Projektbereich A wurden Mechanismen entzündlicher Erkrankungen untersucht, im 2. Projektbereich molekulare Mechanismen degenerativer Erkrankungen. Diese beiden Projektbereiche wurden durch 2 Zentralprojekte zu Morphologie/Elektronenmikroskopie und modernen mikroskopischen Verfahren (konfokale und 2-Photonen-Mikroskopie) ergänzt.

Forschungsschwerpunkte

Wissenschaftliches Ziel des SFB 581 war es, komplexe Abläufe von primären und sekundären pathophysiologischen Prozessen zu erforschen, die von einer ursächlichen zellulären Dysfunktion zum Krankheitsphänotyp führen. Trotz großer Fortschritte im letzten Jahrzehnt durch die Genomprojekte für Mensch, Maus, Drosophila und andere Spezies, die zur Aufklärung weiterer Gen-

defekte bei monogenetischen neurodegenerativen Erkrankungen führten und eine Reihe von Risikogenen für häufige Krankheiten wie M. Alzheimer und M. Parkinson aufdeckten, ist es immer noch schwierig, die pathophysiologischen Schritte von primären Auslösern der Erkrankungen, z.B. Gendefekten, zum spezifischen Krankheitsphänotyp nachzuvollziehen und daraus neue therapeutische Strategien zu entwickeln. In dieser Situation ist eine zellbiologisch orientierte Neurobiologie gefordert, die im Verbund mit der Klinik an geeigneten Krankheitsmodellen die zellbiologischen Kaskaden der Krankheitsentstehung untersucht. Im Mittelpunkt der Untersuchungen des SFB 581 standen deshalb Maus- und Drosophilamodelle, mit denen nicht nur die direkte Wirkung von Signaltransduktionsmechanismen auf zelluläre Strukturen und Funktionen im Nervensystem, sondern auch pathophysiologische Prozesse untersucht wurden, wie verschiedener Zelltypen bei neuroimmunologischen und neurodegenerativen Erkrankungen sich wechselseitig beeinflussen.

Die Arbeit des Sonderforschungsbereichs 581 hat wesentlich von den erweiterten Möglichkeiten der Etablierung, Zucht und Haltung transgener Tiermodelle im Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) der Medizinischen Fakultät profitiert. Neuberufungen in der Medizinischen Fakultät (Prof. Martin Eilers, Prof. Manfred Heckmann), der Biologischen Fakultät (Prof. Charlotte Förster) eröffneten die Möglichkeit, weitere Projekte in zentralen Bereichen der Thematik dieses Sonderforschungsbereichs bearbeiten zu können. Der Sonderforschungsbereich trug wesentlich zu Ausbildungsprogrammen für Studenten im Fachbereich Medizin, Biologie und für den Studiengang Biomedizin bei. Darüber hinaus wurden Ausbildungsangebote für Studenten des Begleitstudiengangs Experi-

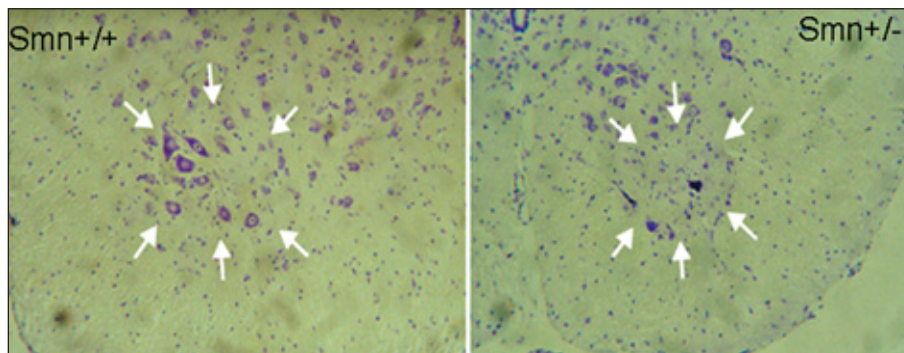


Abb. 1: Degeneration von spinalen Motoneuronen (rechts) im Rückenmark eines Mausmodells für die Spinale Muskelatrophie. Links das Rückenmark einer gesunden Kontrollmaus.

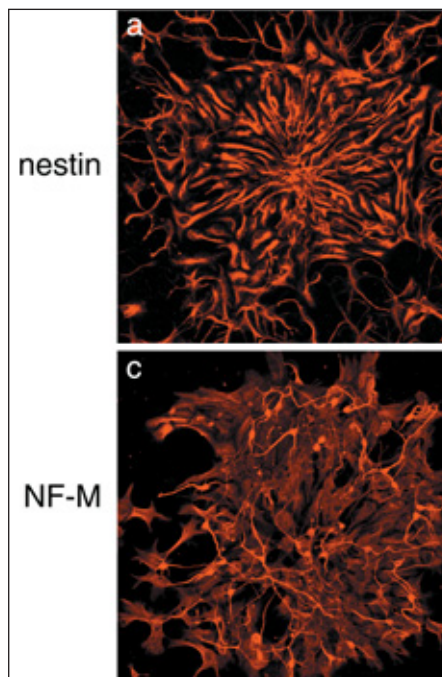


Abb. 2: Differenzierung neuraler Stammzellen in Zellkultur. Die Zellen können mit einem Marker für unreife neurale Stammzellen (Nestin, oben) gefärbt werden, nach 24 h auf Laminin differenzieren aus diesen Vorläuferzellen Neurofilament-positive Nervenzellen mit langen Fortsätzen (unten).

mentelle Medizin und die Klasse Neurowissenschaften der Graduiertenschule Lebenswissenschaften angeboten. Für strukturierte Ausbildungsprogramme wurden von der DFG und der Universität umfangreich Mittel für studentische Hilfskräfte bereitgestellt. Mitglieder des Sonderforschungsbereichs 581 waren und sind auch jetzt an Lehrveranstaltungen im Rahmen der Ausbildungsprogramme für diese Studenten beteiligt. So erfüllte dieser Sonderforschungsbereich nicht nur eine wichtige Rolle für die Forschungsförderung neurobiologischer Arbeitsgruppen an der Universität Würzburg, sondern auch für die Nachwuchsförderung in Ausbildungsprogrammen im Bereich Neurowissenschaften.

Teilprojekte des SFB 581

Teilprojekte A:

A3 Martini (Neurologie): Immunpathologische Mechanismen bei Tiermodellen für erbliche Neuropathien

A5 Hünig (Virologie und Immunbiologie): Auslösung und Therapie einer Ovalbuminspezifischen experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis

A7 Toyka/Sommer (Neurologie): Immunpathogenese des Stiff-Person-Syndroms

A9 Lutz (Virologie und Immunbiologie): Präsentation cerebraler Glycolipide durch dendritische Zellen an NKT-Zellen und persistierende ZNS-Virus-Infektionen bei der Auslösung der EAE

Projektbereich B:

B1 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie (SMA): Charakterisierung von Zellkulturen und Tiermodellen zur Analyse der axonalen Pathologie bei der SMA

B4 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Die Rolle neurotropher Faktoren bei der Pathogenese von Motoneuronerkrankungen: Untersuchungen an Gen-Knockout-Mäusen

B5 Rapp (Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung): Molekulare Mechanismen des Überlebens, der Migration und der Axonregeneration von Nervenzellen bei Mausmutanten mit Fehlsteuerung der Raf-Wirkung

B9 Lesch (Psychiatrie): Multiple molekulare Defekte des zentralen Serotoninsystems und ihre Rolle in der Pathophysiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen

B14 Raabe (Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung): *Drosophila* als Modellsystem zur Untersuchung der Rolle von RhoGTPasen regulierten Kinasen aus der PAK-Familie sowie der Kinasen CK2 und RSK in neurologischen Erkrankungsprozessen

B18 Fischer (Biochemie): Defekte im RNA-Metabolismus als Ursache von neuronaler Degeneration: Molekulare Analyse der spinalen Muskelatrophie und der Retinitis Pigmentosa

B24 Jablonka (Klinische Neurobiologie): Untersuchung von Krankheitsmechanismen an Motoneuronen eines Mausmodells für spinale Muskelatrophie mit Ateminsuffizienz (SMARD)

B26 Eilers (Physiologische Chemie): Rolle von Myc und Miz1 in der Neurogenese im Zentralnervensystem

B27 Heckmann (Physiologie): Molekulare Mechanismen der Plastizität präsynaptischer aktiver Zonen

B28 Förster (Neurobiologie/Genetik): Störungen im Schlaf-Wachverhalten verursacht durch Transmissionsdefekte an dopaminergen und serotonergen Tripartite Synapsen am Modell *Drosophila*

Zentralprojekte:

V1 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Sprecher, Sekretariat und Verwaltung des SFB

Z3 Asan (Anatomie und Zellbiologie): Zentrales Serviceprojekt für Morphologie, insbesondere Elektronenmikroskopie

Z4 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Konfokale Mikroskopie

Symposien

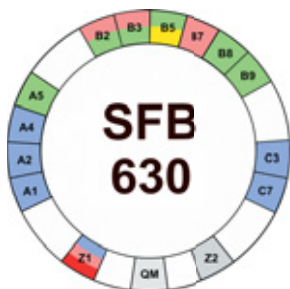
Juli 2009: Internationales Symposium des SFB 581 in Würzburg

Dezember 2009: Symposium „Latrophilin-2“ an der Klinik für Psychiatrie der Universität Würzburg

April 2012: SFB 581 Abschluss-Symposium

Juni 2012: NGF 2012 International Conference

5.2.2 Sonderforschungsbereich 630, Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten



Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult.
Gerhard Bringmann
(Sprecher)

Institut für Organische Chemie
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-85361
Fax: 0931/31-84762
E-mail: sfb630@chemie.uni-wuerzburg.de
www.sfb630.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Holzgrabe
(stellv. Sprecherin)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Heidrun Moll
(stellv. Sprecherin)

Angela Dreher
(Sekretariat)

Aufgaben und Struktur

Durch Bakterien und Parasiten verursachte Infektionen zählen auch in der Zukunft zu den größten Bedrohungen für die menschliche Gesundheit. Die Entwicklung neuer Antibiotika konnte bisher mit der Evolution der bakteriellen Erreger nicht Schritt halten. Als Folge hiervon erscheinen vollkommen neue Pathogene auf der Bildfläche und altbekannte Erreger entwickeln Resistenzen gegen alle Klassen von Antibiotika. In Ländern mit geringem Einkommen sind Infektionen mit Bakterien, Pilzen, Parasiten und Viren noch immer die häufigste Todesursache. Ein untrügliches Zeichen für die Priorität dieser Thematik ist die Resolution zur „Beschleunigung der Anstrengungen, die vernachlässigten, Armut-assoziierten tropischen Erkrankungen zu bewältigen“, die die Weltgesundheitsorganisation im Mai 2013 verfasste.

Seit 2003 schon engagiert sich der SFB 630 in der Identifizierung und der Entwicklung von neuen anti-infektiven Wirkstoffen. Derzeit arbeiten 13 Gruppen aus vier verschiedenen Fakultäten der Universität und des missionsärztlichen Instituts eng zusammen, um dieses Ziel zu erreichen. Das Netzwerk ist in drei unterschiedliche thematische Bereiche eingeteilt. Der Bereich A stellt die Wirkstoffe zur Verfügung, wozu verschiedene Methoden der chemischen Synthese sowie der Gewinnung aus natürlichen Quellen genutzt werden. Alle diese Substanzen werden im zentralen Labor hinsichtlich ihres anti-infektiven Potenzials gegenüber einer Reihe von klinisch-relevanten Bakterien, Pilzen und Parasiten überprüft. Unterstützt werden diese Routineuntersuchungen durch die Richtlinien eines Qualitätsmanagements. Die Interaktionen von als aktiv befundenen Substanzen mit den

zellulären und molekularen Systemen der Pathogene werden im Projektbereich B analysiert. Hierzu gehört auch die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur der Zielproteine. Auf dieser Grundlage werden dann im Bereich C theoretische Kalkulationen, Modellierungen und virtuelle Durchmusterungen von Datenbanken angewandt, um den molekularen Mechanismus der Inhibitoren zu verstehen und Vorhersagen zu ihrer Optimierung zu treffen. Die vielversprechendsten Substanzen werden im zentralen Labor hinsichtlich ihres pharmakokinetischen Verhaltens weiter untersucht, um dadurch die ebenfalls im Bereich B angesiedelten Effizienzuntersuchungen in den verschiedenen Tiermodellen zu unterstützen.

Forschungsinteressen

Die Forschung des SFB fokussiert sich auf die Suche nach Therapiemöglichkeiten gegen Infektionen, die durch Trypanosomen, Leishmanien, Plasmodien, Staphylokokken, insbesondere Methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), Mykobakterien, *Candida*, Neisserien und Chlamydien ausgelöst werden.

Eine besondere Hürde in der anti-mykobakteriellen Therapie ist die Überwindung der nahezu impermeablen Zellwand der Bakterien durch die Wirkstoffe. Ein neuer Algorithmus, der die Wahrscheinlichkeit des Eindringens kleiner organischer Moleküle in die bakterielle Zelle vorhersagt, erlaubt, die theoretischen Analysen und die chemischen Synthese auf potenziell membrangängige Substanzen zu fokussieren. Die mykobakterielle Zellwand besteht aus langkettigen Fettsäuren, die für das Überleben der Erreger essentiell sind. Die Biosynthese dieser Fettsäuren ist folglich ein vielversprechendes Ziel anti-mykobakterieller Forschung. Für

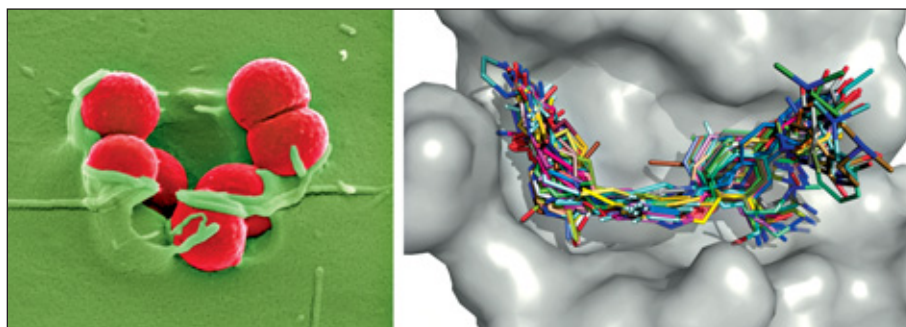


Abb. 1: Links: Bakterielle Invasion. *S. aureus*-Bakterienzellen (in rot dargestellt) penetrieren eine humane embryonale Nierenzelle (in grün dargestellt). (K. Ohlsen). Rechts: Das aktive Zentrum von *S. aureus*-FabI. Basierend auf der Kristallstruktur der Bindungstasche von FabI (in grau dargestellt) wurden neue potenzielle Inhibitoren entworfen (in verschiedenen Farben dargestellt), die nun synthetisiert und evaluiert werden. (J. Schiebel, C. Kisker).

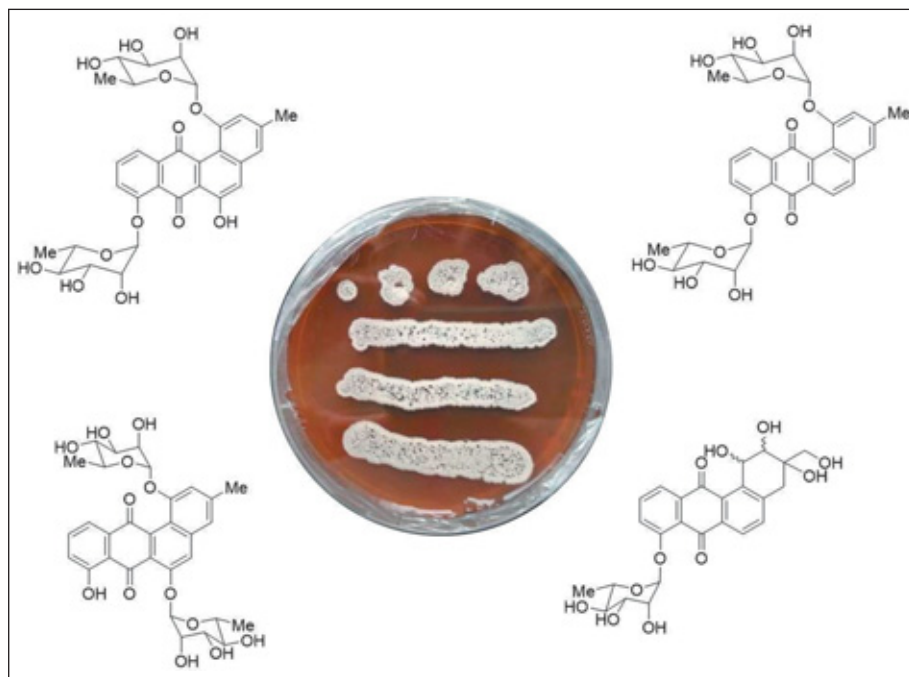


Abb. 2: Neue Actinosporine A-D aus dem Schwamm-assoziierten Bakterium *Actinokineo-
spora* sp. strain EG49 (U. Abdelmohsen, U. Hentschel).

KasA, ein kondensierendes Enzym in diesem Stoffwechselweg, wurde durch aufeinanderfolgende strukturelle Schnappschüsse der Reaktionsmechanismus nachgewiesen. Noch tieferen Einblick in den Reaktionsmechanismus liefern quantenmechanische Berechnungen, die die Feinanpassung der Inhibitormoleküle erlauben.

Die Fettsäurebiosynthese ist auch ein geeignetes Ziel gegen Staphylokokkeninfektionen. Für FabI, ein essentielles Enzym in diesem Stoffwechselweg, konnten strukturelle Unterschiede zu homologen Proteinen nachgewiesen werden - was eine notwendige Voraussetzung ist, um selektive Inhibitoren zu entwickeln. Um die Effizienz solcher Substanzen zu analysieren, wurden leistungsfähige bildgebende Verfahren entwickelt, die den Verlauf und die Schwere der *S. aureus*-Infektionen in vivo in verschiedenen Modellsystemen darstellen können. Mit Hilfe dieser Methoden ließe sich in Zukunft auch die Anzahl der Tierversuche in der Antibiotikaforschung reduzieren.

Die Entwicklung von Resistenzen ist auch bei Infektionen mit *Candida albicans*, einem Pilz, der vor allem in immunsupprimierten Patienten schwerwiegende systemische Infektionen hervorrufen kann, ein Problem. Die Resistenzen werden häufig durch eine konstitutive Expression von Transkriptionsfaktoren, die Effluxpumpen und die Ergosterol-Biosynthese regulieren, hervorgerufen. Dies geht jedoch mit einer generell reduzierten Fitness der Mutanten

einher, die in vivo durch geeignete weitere Mutationen kompensiert wird. Diese Mutationen sind derzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Ein weiteres lohnendes Angriffsziel in verschiedenen Parasiten sind Proteinasen, die für die Entwicklung, Nahrungsaufnahme oder Invasion in den Wirt verantwortlich sind. Proteinasen von Leishmanien, Trypanosomen und Plasmodien werden entsprechend ausgiebig hinsichtlich ihrer selektiven Hemmbarkeit untersucht. Auch die Cysteinproteinase ChlaDuB1 aus *Chlamydomonas trachomatum* spielt eine Rolle in der Virulenz dieses Erregers. Sie reguliert die Apoptose von infizierten Wirtszellen, was zur anti-chlamydialen Therapie genutzt werden könnte.

Auch in Ligand-basierten Ansätzen, in denen man das Zielprotein der Substanzen nicht kennt, wurden potente anti-infektive Wirkstoffe identifiziert.

So führte eine neuartige Methode zur Prüfung auf anti-leishmaniale Aktivität, die die klinisch-relevanten intrazellulären Stadien der Parasiten erfasst, zur Erkennung von hochgradig aktiven Chinolinen mit ausgezeichneten Selektivitäten.

Neben allen Spielarten der synthetischen und rekombinatorischen Chemie werden auch natürliche Quellen wie Pflanzen und Schwamm-assoziierte Bakterien zur Präparation von Wirkstoffen genutzt. Mehrere aus diesen Bakterien isolierte Substanzen zeigen hemmende Eigenschaften gegen Parasitenproteinasen.

Die in diesen Studien entdeckten hochgradig wirksamen Substanzen werden weiter hinsichtlich ihrer physikochemischen und pharmakokinetischen Stoffeigenschaften untersucht und optimiert. So zeigte eine so entwickelte Formulierung von anti-trypanosomalen Quinolonamiden bereits Wirksamkeit in einem infizierten Mausmodell.

Der Erfolg des gesamten Netzwerkes beruht auf der engen Zusammenarbeit der einzelnen Wissenschaftler, die ihre Kraft und Kreativität für das gemeinsame Ziel einsetzen. Der SFB 630 ist ein gelungenes Beispiel von Wirkstoffforschung und -entwicklung im akademischen Umfeld.

Projektbereich A: Gewinnung, Charakterisierung und Optimierung von Wirkstoffen

A1 U. Holzgrabe (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie)
Kleine Moleküle gegen Infektionskrankheiten

A2 G. Bringmann (Institut für Organische Chemie)
Eine neue Klasse von Wirkstoffen gegen Erreger von Infektionskrankheiten

A4 T. Schirmeister (Institut für Pharmazie und Biochemie, Universität Mainz)
Proteasen als Targets für Arzneistoffe gegen Infektionskrankheiten

A5 U. Hentschel-Humeida (Julius-von-Sachs-Institut für Biowissenschaften)
Schwamm-assoziierte Actinomyceten als Quelle für neue Antiinfektiva

Projektbereich B: Wechselwirkung der Wirkstoffe mit zellulären oder molekularen Systemen

B2 J. Morschhäuser (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
Inhibierung von Virulenz- und Resistenzmechanismen von *Candida albicans*

B3 H. Moll / U. Schurig (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
Mitochondrien, Endosomen und Autophagolysosomen als Zielstrukturen leishmanizider Wirkstoffkandidaten

B5 K. Ohlsen (Institut für Molekulare Infektionsbiologie) P. Jakob (Institut für Physik)
Wirkstoff-induzierte Genexpression bei Staphylokokken und Magnetresonanzen-gestützte Infektionsbildgebung

B7 C. Kisker (Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin)
Structure-based Drug Design an essen-
tiellen Enzymen aus pathogenen Erre-
gern

B8 M. Engstler (Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften, Lehrstuhl für Zell- und Entwicklungsbiologie)
VSG als unerwartete Zielstruktur für neue Wirkstoffe gegen die Afrikanische Schlafkrankheit

B9 T. Rudel / V. Kozjak-Pavlovic (Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften, Lehrstuhl für Mikrobiologie)
Wirkstoffe gegen akute und disseminie-
rende Neisserieninfektion

„New Trends in Infectious Disease Research“
14. – 16.11.2012

3. Internationales Symposium

“Novel Agents against Infectious Diseases
– an Interdisciplinary Approach”
20. – 22.11.2013

Projektbereich C: Aufklärung der Wirk- mechanismen von Antiinfektiva auf mo- lekularer Ebene und Vorhersagen zur beschleunigten Optimierung antiinfek- tiver Wirkstoffe

C3 B. Engels (Institut für Physikalische und Theoretische Chemie)
Theoretische Untersuchungen zur Cha-
rakterisierung von Wirkstoffmechanis-
men und Wirkstoff-Target-Komplexen

C7 C. Sottriffer (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie)
Computergestütztes strukturbasiertes
Wirkstoffdesign zur Identifizierung und
Charakterisierung neuer Inhibitoren an-
timikrobieller Targets

Zentralprojekt

Z1 T. Ölschläger (Institut für Molekulare In-
fektionsbiologie)
A. Stich (Missionsärztliche Klinik, Tropenmedizinische Abteilung)
L. Meinel (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie)
Labor zur zentralen Evaluierung von po-
tenziellen Anti-Infektiva

Qualitätsmanagement

QM H. Bruhn

SFB 630 Büro

Z2 A. Dreher

Symposien seit 2012

Gemeinsame Doktoranden-Symposia des
SFB 630, SFB 766 und FOR854

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Wilson MC, Mori T, Rückert C, Uriá AR, Helf MJ, Takada K, Gernert C, Steffens U, Heycke N, Schmitt S, Rinke C, Helfrich EJM, Brachmann AO, Gurgui C, Wakimoto T, Kract M, Crüsemann M, Hentschel U, Abe I, Matsunaga S, Kalinowski J, Takeyama H, Piel J (2014) Discovery of an environmental bacterial taxon with a large and distinct metabolic repertoire. *Nature* 506:58-62.

Stich A, Ponte-Sucre A, Holzgrave U. (2013) Do we need new drugs against human African trypanosomiasis? *Lancet Infect Diseases* 13:733-734.

Bringmann G, Thomale K, Bischof S, Schneider C, Schultheis M, Schwarz T, Moll H, Schurig U. (2013) A Novel Leishmania major Amastigote Assay in 96-Well Format for Rapid Drug Screening and its Use for the Discovery and Evaluation of a New Class of Leishmanicidal Quinolium Salts. *Antimicrob Agents Chemother.* 57:3003-30011.

Sasse C, Dunkel N, Schafer T, Schneider S, Dierolf F, Ohlsen K, Morschhäuser J. (2012) The stepwise acquisition of fluconazole resistance mutations causes a gradual loss of fitness in *Candida albicans*. *Mol Microbiol.* 86:539-556.

Hiltensperger G, Jones NG, Niedermeier S, Stich A, Kaiser M, Jung J, Puhl S, Damme A, Braunschweig H, Meinel L, Engstler M, Holzgrave U. (2012) Synthesis and structure-activity relationships of new quinolone-type molecules against *Trypanosoma brucei*. *J Med Chem.* 55:2538-2548.

5.2.3 Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System



Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt
(Sprecher)

Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin und
Rudolf-Virchow-Zentrum
Tel.: 0931/31-80406

Prof. Dr. med. Georg Ertl
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-39001

Prof. Dr. med. Michaela Kuhn
(stellv. Sprecherin)
Tel.: 0931/31-82720

Prof. Dr. med. Christoph Kleinschnitz
(wiss. Sekretär)
Tel.: 0931/201-23755

SFB 688-Sekretariat:
Anita Melber / Kerstin Siegmann
Tel.: 0931 / 31-81457
Fax: 0931 / 31-81487
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
E-mail: sfb688@ukw.de
www.sfb688.de

Aufgabe und Struktur

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und daraus resultierende akut-ischämische Komplikationen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall sind weltweit für die meisten Todesfälle verantwortlich. Die Behandlung dieser Volkskrankheiten ist jedoch nach wie vor unbefriedigend. Der 2006 begründete und 2013 für eine dritte Förderperiode bis 2017 bewilligte SFB 688 ist ein Zusammenschluss von Würzburger Wissenschaftlern aus 11 Instituten und Kliniken von 4 Fakultäten der Universität. Er hat zum Ziel, zentrale pathophysiologische Prozesse wie z.B. die Thrombenbildung im Gefäßsystem und nachgeschaltete Schädigungskaskaden an Herz, Gefäßsystem und Gehirn besser zu verstehen. Neue Signalmoleküle für Zell-Zell-Interaktionen sollen identifiziert werden, um daraus innovative Behandlungs- und Präventionskonzepte bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen abzuleiten. Ein besonderes Gewicht liegt darüber hinaus auf der Entwicklung innovativer Bildgebungsverfahren (Magnetresonanztomographie [MRT], Positronen-Emissions-Tomographie [PET], *in vivo* Mikroskopie), um

Krankheitsprozesse an experimentellen Modellen und Patienten nicht-invasiv im Längsschnitt verfolgen zu können.

Forschungsschwerpunkte

Der interdisziplinäre SFB 688 vereint Arbeitsgruppen aus der Physik, Biochemie, Biomedizin, Physiologie, Zellbiologie und der Klinischen Medizin. Innerhalb des SFB werden molekulare und pharmakologische Krankheitsmodelle (überwiegend an der Maus) generiert, die es den klinisch orientierten Arbeitsgruppen erlauben, neue Erkenntnisse zur Entstehung von Thrombosen, Herzinfarkten und Schlaganfällen zu gewinnen. Weitere Schwerpunkte sind Sekundärkomplikationen wie Atherosklerose, Ödem- und Narbenbildung, die die Organfunktion von Herz und Gehirn nachhaltig beeinträchtigen können. Unter Einsatz der Ultrahochfeld-MRT (bis 17,6 Tesla), neuen Fluor-basierten MRT Kontrastmitteln und PET Tracern sowie neuen hochauflösenden fluoreszenzmikroskopischen Verfahren soll erreicht werden, dass in der Zukunft die Herz- und Gefäßfunktion sowie pathophysiologische Prozesse am lebenden Organismus in Echtzeit analysiert werden können.

Projektbereich A: Grundlagen und Mechanismen vaskulärer Zell-Zell-Wechselwirkungen

Der Projektbereich beschäftigt sich mit der

Initiierung pathologischer Zell-Zell-Wechselwirkungen insbesondere von Thrombozyten, Monozyten, Leukozyten und Endothelzellen im vaskulären System (Konzept der „Thrombo-Inflammation“). Diese Zellen spielen nicht nur eine zentrale Rolle bei der primären Blutstillung und Immunabwehr, sondern auch bei der zur Organfehlfunktion führenden Gefäßthrombose und Inflammation. Der SFB hat auch in den vergangenen 2 Jahren einige herausragende neue Erkenntnisse zu den diesen Pathologien zu Grunde liegenden Mechanismen gewinnen können:

So konnten wir mit der Generierung einer NBEAL2-defizienten Mauslinie erstmals ein murines Modell einer erblichen humanen Blutungserkrankung (*Gray Platelet Syndrome*), die durch das Fehlen von α -Granula in Thrombozyten charakterisiert ist, etablieren. Die *in vivo* Analyse der Tiere zeigte dann eindrucksvoll, dass thrombozytäre α -Granula für Thrombose/Hämostase, aber auch in der Pathogenese des ischämischen Schlaganfalls und der Initiation der Wundheilung von zentraler Bedeutung sind (Depermann *et al.*, *J Clin Invest* 2013). Darüber hinaus wurde aufbauend auf dem systematischen Ansatz einer funktionellen Proteom- und Phosphoproteomanalyse eine Thrombozyten-Wissensdatenbank als eine Internet zugängliche Informationsressource aller beschriebenen Proteine des humanen Thrombozyten erstellt, einschließlich ihrer Interaktionen, Modifikationen und weiterer Daten gemäß Literatur, Datenbanken oder Vorhersagealgorithmen (Boyanova *et al.*, *Blood* 2012).

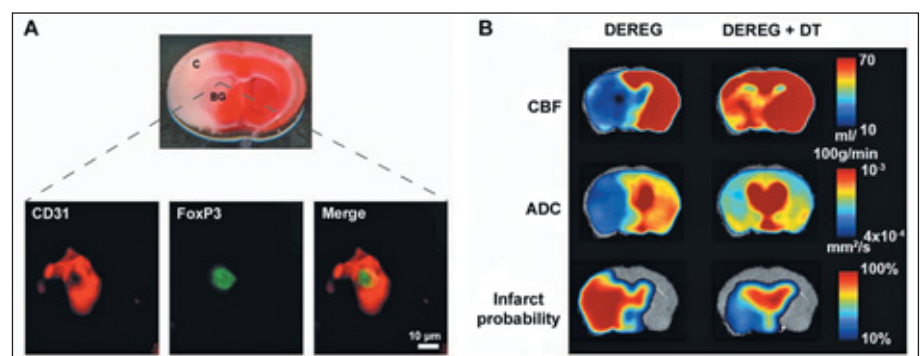


Abb. 1: (A) Regulatorische T Zellen (Treg) (FoxP3-Färbung, grün) finden sich am Tag 1 nach einem Schlaganfall in der Maus bevorzugt innerhalb der Hirngefäße (CD31-Färbung, rot). Oben: 2,3,5-Triphenyltetrazoliumchlorid (TTC)-gefärbter koronarer Hirnschnitt 24 h nach Infarktinduktion (C: Cortex, BG: Basalganglien). Der ischämische Infarkt erscheint weiß, vitales Gewebe rot. (B) Depletiert man Treg, z.B. durch die Behandlung von DERE Mäusen mit Diphtherietoxin (DT), bilden sich in den Gehirngefäßen nach Schlaganfall weniger Thromben. In der Folge ist die zerebrale Durchblutung (cerebral blood flow, CBF) verbessert und das Schlaganfallausmaß (apparent diffusion coefficient, ADC) bzw. die Schlaganfallwahrscheinlichkeit (infarct probability) sind reduziert. Gezeigt sind Ultrahochfeld-MRT Aufnahmen (17,6 Tesla) am Tag 1 nach Schlaganfall. (modifiziert nach Kleinschnitz *et al.*, *Blood* 2013).

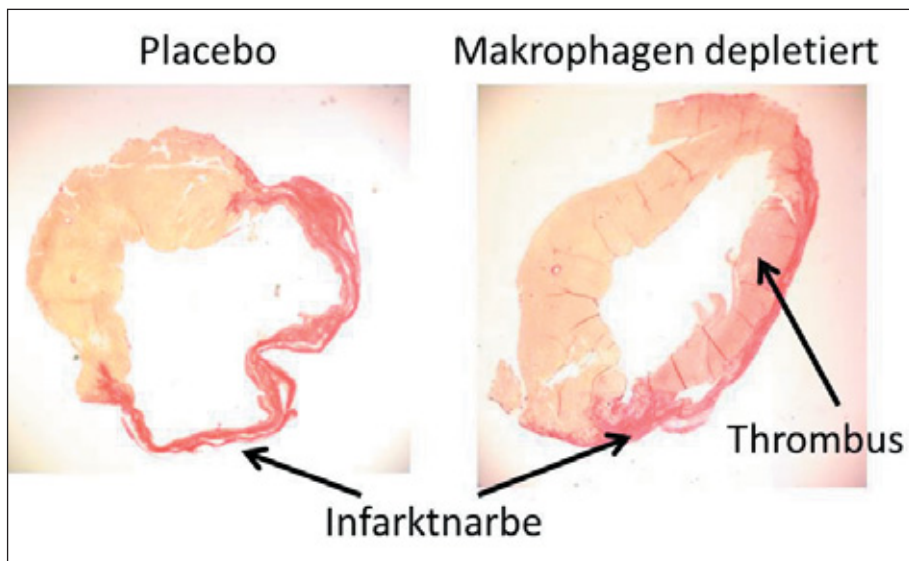


Abb. 2: Zu sehen sind Querschnitte durch das Herz mehrere Wochen nach Myokardinfarkt nach Färbung mit Pikrosiriusrot. Hierbei wird Kollagen (Narbe) rot gefärbt. Auf der Narbe von Makrophagen-depletierten, aber nicht von Placebo behandelten Mäusen zeigen sich Ventrikeltromben nach Myokardinfarkt (Frantz et al, FASEB 2013).

Nachdem wir bereits gezeigt hatten, dass das Zusammenspiel von T-Zellen mit Bestandteilen der Blutgerinnung die Schlaganfallentstehung massiv fördert, wurde in einer Folgearbeit näher untersucht, welche T-Zell-Subpopulationen im Besonderen den ischämischen Gewebeschaden vermitteln. Dabei fand sich völlig überraschend, dass in erster Linie regulatorische T-Zellen (Treg) und deren Interaktion mit Endothelzellen und Thrombozyten zum Schlaganfallwachstum beitragen (Kleinschnitz et al., Blood 2013). Die Depletion von Treg konnte die intrazerebrale Thrombusbildung nach Schlaganfall abschwächen, was gleichzeitig zu einer verbesserten Durchblutung des Gehirns führte (Abb. 1). Umgekehrt und in Übereinstimmung mit dem Konzept der „Thrombo-Inflammation“, führte die Ausschaltung von Kallinogen, einem Bestandteil des Kallikrein/Kinin-Systems und der plasmatischen Blutgerinnung, zu einer verminderten Entzündungsreaktion im Gehirn von Schlaganfallmäusen.

Wichtigste Komplikation thromboembolischer Gefäßverschlüsse sind Gewebischämien, fatalerweise ein Schlaganfall oder ein Myokardinfarkt. Die endotheliale Barriere und postischämische entzündliche Reaktionen haben eine Schlüsselfunktion für die Entstehung von akuten Gewebeläsionen, aber auch für die nachfolgenden Heilungsprozesse. So zeigte sich, dass die pathologische Interaktion von T-Zellen mit Thrombozyten und dem Hirnendothel eine wichtige Rolle bei der Progression eines Schlaganfalls hat (s.o.). Ein weiteres Pro-

jekt charakterisiert die Rolle der Inflammation für chronische Anpassungsreaktionen nach Myokardinfarkt. Die Untersuchungen zeigten, dass Bestandteile der angeborenen Immunität wichtig für Heilung und *Remodeling* im nicht-reperfundierten Myokardinfarkt sind. So sind Monozyten/Makrophagen nach Myokardinfarkt für die Narbenheilung essentiell und verhindern die Entwicklung eines intrakavitären Thrombus (Abb. 2) (Frantz et al., FASEB J 2012). Weiterhin wurde eine wichtige pathogenetische Rolle des Komplementsystems in diesem Prozess gezeigt. Die Komponenten der angeborenen Immunität führen im weiteren Heilungsprozess zur Aktivierung der adaptiven Immunität; CD4⁺-T-Zellen sind dabei für die Koordination der angeborenen Immunität und Infarktheilung besonders wichtig (Hofmann et al., Circulation 2012).

Ein weiterer Fokus des SFB 688 ist die Signaltransduktion in Kardiomyozyten, konkret die Bedeutung spezifischer Rezeptor-gesteuerter Proteinkinasen für kardiale Umbauprozesse und die Mechanik des Herzens. Diese Untersuchungen zeigten, dass eine bislang unbekannte Autophosphorylierung der Mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) ERK1/2 an Threonin 188 maßgeblich zur Kontrolle der zahlreichen ERK1/2-Effekte in Kardiomyozyten beiträgt. Interessanterweise hat ERK-Thr188-Phosphorylierung keinen Einfluss auf die katalytische ERK1/2-Aktivität, ist jedoch essentiell für die Translokation von ERK1/2 in den Zellkern. Demzufolge ermöglicht das se-

lektive Eingreifen an ERKThr188 die Hemmung nukleärer ERK1/2-Zielproteine und kardialer Hypertrophie, erhält jedoch die protektiven, zytosolischen ERK1/2-Effekte auf das Zellüberleben aufrecht (Ruppert et al., PNAS 2013). Weit weniger bekannt als die Funktionen der MAPK ist die Rolle der cGMP-stimulierten Protein Kinase I (cGKI) im Herzen. Die Aktivität dieser Kinase wird in Kardiomyozyten durch verschiedene cGMP-bildende membranständige Guanylylcyclasen (Rezeptoren für natriuretische Peptide) und durch die intrazelluläre Stickstoffmonoxid-sensitive Guanylylcyclase gesteuert. Submembranär lokalisierte cGKI reguliert die Aktivität verschiedener Proteine des Sarkolemm, beispielsweise von RGS2 oder TRPC3/C6 Kanälen, und mindert darüber den pathologischen Calcium-Einstrom. Die zytosolische cGKI findet Zielproteine am sarkoplasmatischen Retikulum (Phospholamban) und im kontraktile Apparat (Troponin I) und beeinflusst die elektromechanische Kopplung des Kardiomyozyts. Die Bedeutung dieser Signalwege für die kardiale Homöostase wird durch den Phänotyp von Mäusen mit herzspezifischer Inaktivierung der cGKI hervorgehoben, welche bei gesteigerter kardialer Nachlast eine dilatative Kardiomyopathie entwickeln.

Fernziel dieser Verbundforschung sind verbesserte Therapieoptionen für Patienten mit Arteriosklerose, Thrombose, Herzinfarkt und Schlaganfall sowie eine effektivere und sicherere Prävention von thromboembolischen Ereignissen.

Projektbereich B und Z2: Molekulare und funktionelle Bildgebung des kardiovaskulären Systems und seiner Zell-Zell-Wechselwirkungen

Der Projektbereich umfasst Bildgebungsprojekte, deren langfristiges Ziel es ist, die Dynamik von Krankheitsprozessen an vaskulären murinen Modellerkrankungen *in vivo* sichtbar zu machen. Hierzu werden neue MRT- und PET-Techniken zur Darstellung des Gefäßsystems, zur Erfassung von Zellinfiltration und der Expression von Signalmolekülen entwickelt und an Krankheitsmodellen erprobt. Parallel wurden neue fluoreszenzoptische Techniken zur Visualisierung von Zell-Zell-Interaktionen *ex vivo* und *in vivo* etabliert (4-Farben-Lichtblattmikroskopie zur Darstellung großer Organbereiche mit subzellulärer Auflösung sowie die intravitale 2-Photonenmikroskopie zur Visualisierung dynamischer Prozesse tief im Gewebe im lebenden Tier).

Die Darstellung von Makrophagen bei Entzündungsprozessen stand im Fokus mehrerer Teilprojekte. Hier konnte durch ^{68}Ga -DOTATATE PET die Makrophagenentzündungsaktivität in arteriosklerotischen Gefäßen validiert und translational bei Patienten mit weiteren Arteriosklerosemarkern korreliert werden (Li et al., *EJNMMI Res* 2012). Bei reperfundierten Herzinfarkten wurde mittels ^{19}F -MRT die Monozyteneinwanderung seriell mit Störungen der Mikrozirkulation verglichen. Dabei zeigte sich, dass besonders schwere Mikrozirkulationsstörungen mit einer verminderten Entzündungszellichte einhergehen und ein schlechteres Remodelling bedingen (Ye et al., *Circulation* 2012).

Ein anderes Thema war, funktionelle, morphologische und molekulare Veränderungen in verschiedenen Stadien der Arteriosklerose zu korrelieren. Mithilfe einer neuen Methodik, der multilokalen PWV (Pulse Wave Velocity)-Bestimmung, konnte im Atherosklerose-Mausmodell gezeigt werden, dass die lokale Elastizität, die eben durch die lokale PWV gemessen wird, bereits reduziert ist, bevor Plaques oder deren Vorstufen nachgewiesen werden können (Gotschy et al. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013). Damit konnte erstmals mittels MRT gezeigt werden, wie sich bei der frühen Arteriosklerose funktionelle Parameter vor morphologischen verändern. Die molekulare MR-Bildgebung der Expression des als frühen Arteriosklerosemarker geltenden Adhäsionsmoleküls VCAM-1- mittels funktionalisierter Eisenoxidnanopartikeln wurde etabliert und mittels histochemischer Techniken validiert (Michalska et al., *ATVB* 2012).

Im Bereich der MR Mikrostrukturbildgebung konnte erstmals das Paradigma der Dephasierung um das Magnetfeld einer Kapillare analytisch gelöst werden (Ziener et al. *Phys Rev E* 2012). Für die susceptibilitätsgewichtete Bildgebung ist das ein entscheidender Schritt in Richtung quantitative Bildgebung der Mikrozirkulation.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ruppert C, Deiss K, Herrmann S, Vidal M, Oezkur M, Gorski A, Weidemann F, Lohse MJ, Lorenz K. (2013). Interference with ERKThr188 phosphorylation impairs pathological but not physiological cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110:7440-7445.

Deppermann C, Cherpokova D, Nurden P, Schulz JN, Thielmann I, Kraft P, Vögtle T, Kleinschnitz C, Dütting S, Krohne G, Eming SA, Nurden AT, Eckes B, Stoll G, Stegner D, Nieswandt B. (2013) Gray platelet syndrome and defective thrombo-inflammation in Nbeal2-deficient mice. *J Clin Invest*, 123:3331-3342.

Langhauser F, Göb E, Kraft P, Geis C, Schmitt J, Brede M, Göbel K, Helluy X, Pham M, Bendszus M, Jakob P, Stoll G, Meuth SG, Nieswandt B, McCrae KR, Kleinschnitz C. (2012) Kininogen deficiency protects from ischemic neurodegeneration in mice by reducing thrombosis, blood-brain barrier damage, and inflammation. *Blood* 120:4082-4092.

Hofmann U, Beyersdorf N, Weirather J, Podolskaya A, Bauersachs J, Ertl G, Kerkauf T, Frantz S. (2012) Activation of CD4+ T-Lymphocytes Improves Wound Healing and Survival after Experimental Myocardial Infarction in Mice. *Circulation* 125:1652-1663.

Ye Y, Basse-Lüsebrink T, Arias-Loza PA, Koski V, Kampf T, Gan Q, Bauer E, MSc, Sparka S, Helluy X, Hu K, Hiller KH, Boivin-Jahns V, Jakob PM, Jahns R, Bauer WR. (2013) Monitoring of Monocyte Recruitment in Reperfused Myocardial Infarction With Intramyocardial Hemorrhage and Microvascular Obstruction by Combined Fluorine 19 and Proton Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circulation* 128:1878-1888.

5.2.4 Transregio-Sonderforschungsbereich 17, Ras-abhängige Signalwege beim humanen Krebs

KONTAKTDATEN



Prof. Dr. phil. Martin Eilers
(Sprecher Standort Würzburg)

Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften
Lehrstuhl für Biochemie und Molekularbiologie
Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-84111
Fax: 0931/31-84113
E-mail: martin.eilers@biozentrum.uni-wuerzburg.de
www.imt.uni-marburg.de/tr17/index.php

Prof. Dr. Dr. Andreas Neubauer
(Sprecher Standort Marburg)

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie
Zentrum Innere Medizin
Baldingerstraße
35043 Marburg
Tel.: 06421/58-66272
Fax: 06421/58-66358
E-mail: neubauer@mail.uni-marburg.de

Aufgaben und Struktur

Der Transregio 17 setzt sich aus Forschern der Universitäten Würzburg und Marburg zusammen und wird von Martin Eilers und Andreas Neubauer koordiniert. Der Transregio nahm im Jahr 2004 seine Arbeit auf. Insgesamt arbeiten im Transregio ca. 20 Projektleiter und ihre Arbeitsgruppen. Diese sind in drei Projektgruppen zusammengefasst, die sich auf die beiden beteiligten Universitäten aufteilen. In jedem Teilprojekt arbeiten auch Diplomanden und Doktoranden, wobei zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen und -gebieten ein intensiver Austausch und Zusammenarbeit stattfindet. Alle Doktoranden sind Mitglieder eines integrierten Graduiertenkollegs, welches von den Mitgliedern des Transregio organisiert und gestaltet wird. Ein besonderer Schwerpunkt des Transregio ist die Integration der klinischen und translationalen Forschung

und die Etablierung von Schlüsseltechnologien durch zentrale Einrichtungen und einzelne Teilprojekte.

Forschungsschwerpunkte

Ziel des Transregio ist es ein besseres Verständnis zu erlangen wie zelluläre Schlüsseigenschaften von Tumorzellen, wie z. B. deregulierte Proliferation, Apoptose, Therapieresistenz und Metastasierung, aus der Interaktion zwischen deregulierten Signalwegen und dem genetischen Status der Tumorzelle entstehen. Krebs wird durch eine aberrante Aktivierung von Zell-Signalwegen ausgelöst. Während die einzelnen Moleküle der Signaltransduktionswege, ihre biochemische Funktion und die Art ihrer Mutation in humanen Krebsformen immer besser verstanden werden, wissen wir noch wenig darüber wie eine deregulierte Signaltrans-

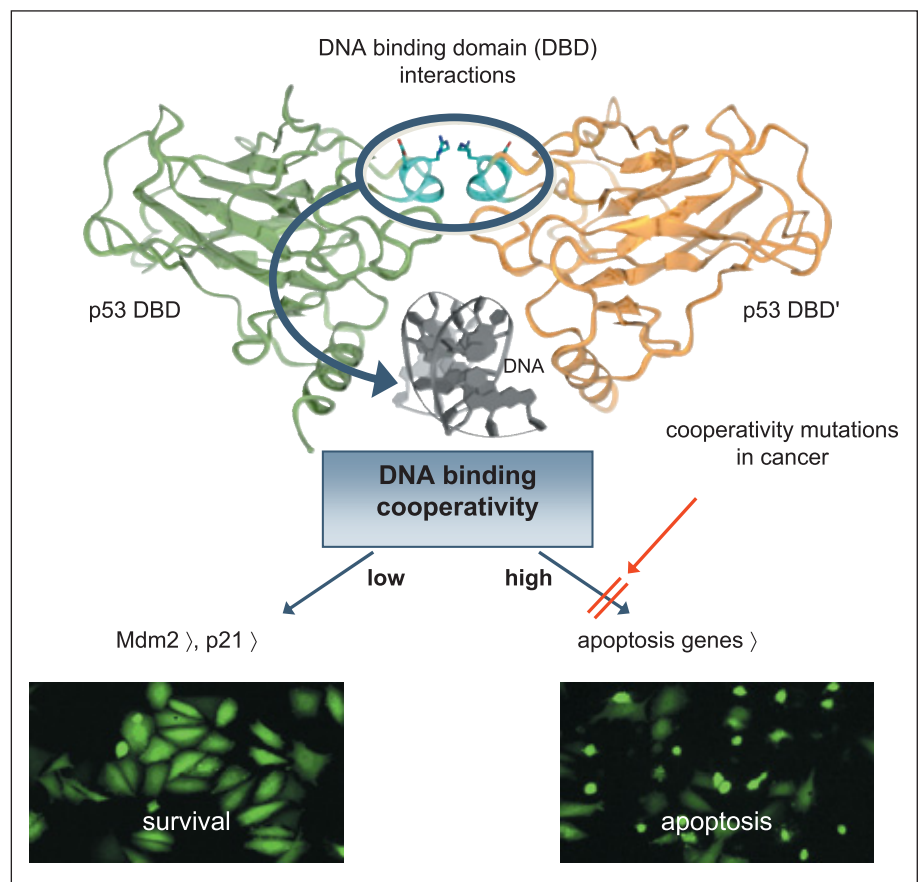


Abb. 1: Struktur des p53 Tumorsuppressorproteins. Die Figur zeigt, dass das p53-Protein Zellen je nach dem auf eine Zelle ausgeübten Stress entweder Gene, die zu Zellzyklusarrest und Überleben führen, aktiviert oder Gene, die zu Zelltod (Apoptose) führen. Forscher des Transregios haben zu dieser für die Tumorentstehung fundamentalen Entscheidung einen wichtigen Beitrag geliefert (Schlereth K, Beinoraviciute-Kellner R, Zeitlinger MK, Bretz AC, Sauer M, Charles JP, Vogiatzi F, Leich E, Samans B, Eilers M, Kisker C, Rosenwald A, Stiewe T (2010) DNA binding cooperativity of p53 modulates the decision between cell-cycle arrest and apoptosis. Mol Cell 38: 356-368).

duktion zu den zellulären und klinischen Phänomenen führt, die letztlich den Krankheitsverlauf im Patienten bestimmen. Dies trifft insbesondere auf den Ras Signalweg zu, der sich als Schlüssel-Signaltransduktionsweg herausgestellt hat, welche zur Bildung einer großen Vielfalt von humanen Tumoren beiträgt.

Eine bemerkenswerte Beobachtung, die vielen Ansätzen im Transregio zugrunde liegt, ist dass das Resultat eines deregulierten Signals über den Ras-Signalweg nicht stereotyp ist, sondern vom genetischen Status der Zelle bestimmt wird. Es bestehen offensichtlich Schutzmechanismen, die eine Tumorinduktion durch eine einzelne Mutation eines Proto-Onkogens wie Ras verhindern. Dies bezieht sich nicht nur auf zelluläre Phänotypen, sondern auch auf klinische Phänomene, wie Invasion, Metastasierung und die individuellen Reaktionen auf Therapien, die wir letztlich verstehen müssen.

Um diese Fragen zu beantworten konzentriert sich das Forschungsprogramm im Transregio auf die Aufklärung der Signaltransduktion über den Ras-Signalweg (Projektbereich A), die Analyse der zellulären Antworten auf den Ras-Signalweg und deren genetischer Kontrolle (Projektbereich B) und die Untersuchung der Ras-abhängigen Signalgebung in humanen Tumoren (Projektbereich C).

Die Mitglieder des Transregio stellen mehrere Schlüsseltechnologien zur Verfügung und arbeiten an der Entwicklung von Tiermodellen für die Untersuchung von Ras-abhängigen Signalwegen in menschlichen Tumoren, Erstellung von Genexpressionsprofilen, RNAi Screening mittels automatisierter Hoch-Durchsatz-Mikroskopie, gewebsbasierte Pathologie und massenspektrometrischer Proteinanalytik.

Von der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg sind folgende Institutionen beteiligt: Physiologische Chemie (Stefan Gaubatz, Svenja Meierjohann, Manfred Schartl), Biochemie und Molekularbiologie (Martin Eilers) und Medizinische Klinik und Poliklinik II (Ralf Bargou).

Symposium des TR17

Internal Retreat of the Integrated Graduate College Transregio 17 (25.09.-27.09.2013), Schloss Pommersfelden

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Liu L, Ulbrich J, Müller J, Wüstefeld T, Aeberhard L, Kress TR, Muthalagu N, Rycak L, Rudalska R, Moll R, Kempa S, Zender L, Eilers M, Murphy DJ. (2012) Deregulated MYC expression induces dependence upon AMPK-related kinase 5. *Nature* 483:608-12.

Timofeev O, Schlereth K, Wanzel M, Braun A, Nieswandt B, Pagenstecher A, Rosenwald A, Elsässer HP, Stiewe T. (2013) p53 DNA binding cooperativity is essential for apoptosis and tumor suppression in vivo. *Cell Rep.* 3:1512-25.

Haferkamp S, Borst A, Adam C, Becker TM, Motschenbacher S, Windhövel S, Hufnagel AL, Houben R, Meierjohann S. (2013) Vemurafenib induces senescence features in melanoma cells. *J Invest Dermatol.* 133:1601-9.

Kumari A, Brendel C, Hochhaus A, Neubauer A, Burchert A. (2012) Low BCR-ABL expression levels in hematopoietic precursor cells enable persistence of chronic myeloid leukemia under imatinib. *Blood* 119:530-9.

Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klinger M, Neumann SA, Horst HA, Raff T, Viardot A, Stelljes M, Schaich M, Köhne-Volland R, Brüggemann M, Ottmann OG, Burmeister T, Baeuerle PA, Nagorsen D, Schmidt M, Einsele H, Riethmüller G, Kneba M, Hoelzer D, Kufer P, Bargou RC. (2012) Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood* 120:5185-7.

5.2.5 Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära



Prof. Dr. rer. nat. Thomas Rudel
(Sprecher Würzburg)

Lehrstuhl für Mikrobiologie, Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-84401
Fax: 0931/888-4402
E-mail: Thomas.rudel@biozentrum.uni-wuerzburg.de

PD Dr. rer. nat. Knut Ohlsen
(Stellvertretender Sprecher Würzburg)

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82155
Fax: 0931/31-82578
E-mail: knut.ohlsen@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Barbara Bröker
(Verantwortliche Sprecherin)

Universitätsmedizin Greifswald
Abteilung für Immunologie
Ferdinand-Sauerbruch-Straße
17475 Greifswald
Tel.: 03834/865595
E-mail: broeker@uni-greifswald.de
www.uni-greifswald.de/forschen/sonderfor-
schungsbereiche/staphylokokken.html

Aufgaben und Struktur

In dem SFB/Transregio 34 arbeiten Gruppen aus vier Universitäten zusammen, deren Forschungsschwerpunkte auf den Gebieten der funktionellen Genomforschung und Proteomanalyse von Mikroorganismen (Universität Greifswald), der Physiologie (Universität Tübingen), der Infektionsbiologie von Staphylokokken (Universität Würzburg) und der Analyse der Beziehung zwischen Wirt und Pathogen (Universität Münster) liegen. Die zentrale Fragestellung, die alle Arbeitsgruppen miteinander verbindet, ist der bisher wenig beachtete Zusammenhang zwischen der Physiologie des Erregers und dem Pathogenitätsgeschehen. Um hier zu neuen Einsichten zu gelangen, sollen mit Hilfe der funktionellen Genomforschung Erkenntnisse über die Zellphysiologie und Infektionsbiologie des pathogenen Bakteriums *Staphylococcus aureus* gewonnen werden und damit die Grundlage geschaffen werden, um Staphylokokken-Infektionen in Zukunft erfolgreicher beherrschen und bekämpfen zu können. Dabei werden vorrangig drei Forschungsschwerpunkte verfolgt: Während der Projektteil A die allgemeine Zellphysiologie von *S. aureus* behandelt, stehen im Teil B die Virulenzfaktoren, ihre Funktion und Regulation im Mittelpunkt. Im Projektteil C werden ausgewählte Aspekte der Erreger-Wirt-Interaktion behandelt.

Teilprojektleiter Würzburg:

PD Dr. K. Ohlsen (A2, Z3)
Prof. Dr. T. Dandekar (A8, Z1)
PD Dr. W. Ziebuhr (B4)
Prof. Dr. J. Vogel (B4)
Prof. Dr. T. Rudel (C6, C11)

Forschungs- schwerpunkte

Staphylococcus aureus besiedelt als Kommensale die Haut und Schleimhäute bei 20 bis 30 % der Bevölkerung. Ursprünglich war der Keim vor allem als Erreger von Wundinfektionen gefürchtet. Daneben verursacht *S. aureus* verschiedene, z. T. lebensbedrohliche Erkrankungen wie z. B. Sepsis, Entzündungen der Herzinnenhaut und der Knochen, Lungenentzündungen bei Intensivpatienten oder Toxisches Schocksyndrom. Somit gehört der Keim zu den häufigsten Erregern von Nosokomialinfektionen. Die pathogene Mannigfaltigkeit des Bakteriums wird durch eine Vielzahl ganz unterschiedlicher Virulenzfaktoren bedingt, die einerseits an

der Zelloberfläche gebunden vorliegen bzw. im extrazellulären Kompartiment lokalisiert sind. Besonders besorgniserregend ist die in den vergangenen Jahren zunehmende Antibiotikaresistenz, die Staphylokokken-Infektionen nicht selten an die Grenze der Therapierbarkeit bringen.

Das Anliegen des SFB/Transregio 34 ist es nun, mit Hilfe der funktionellen Genomforschung zu fundamentalen Aussagen über die Zellphysiologie und Infektionsbiologie des pathogenen Bakteriums *S. aureus* zu gelangen. Die Arbeiten sollen eine biologische Basis schaffen, um in der Zukunft neue Therapiestrategien gegen Staphylokokken-Infektionen zu entwickeln. Dabei soll durch die Nutzung der Techniken der funktionellen Genomforschung zunächst ein neues Verständnis der Zellphysiologie von *S. aureus* erreicht werden, um im Folgenden zu neuen Erkenntnissen in der Infektionsbiologie zu gelangen. Eingeschlossen sind ebenfalls Untersuchungen zum Grundverständnis des Zellstoffwechsels und der Stressantwort. Weiterhin sollen Prozesse der Regulation von Virulenzfaktoren als Komponenten eines komplexen Genexpressionsnetzwerkes analysiert werden. Es wird erwartet, dass die Nutzung gelbasierter und gelfreier Proteomicstechniken neue Erkenntnisse zur Zellphysiologie des Erregers erlauben. Die Daten werden eine wichtige Grundlage für das bessere Verständnis der Wirt-Pathogen-Interaktion bilden. Die unter definierten experimentellen Bedingungen generierten quantitativen Daten der funktionellen Genomanalyse ebnen auch den Weg für eine systembiologische Betrachtung von *S. aureus*.

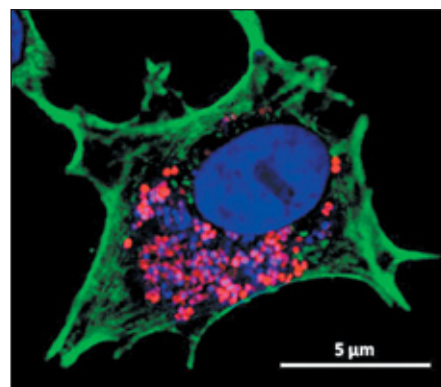


Abb. 1: Invasion von *S. aureus* in Epithelzellen. *S. aureus*-Bakterien (rot markiert) sind in eine Lungenepithelzelle eingedrungen, die aus einem Cystische Fibrose-Patienten isoliert wurde. Die Größe der Epithelzelle ist durch die grüne Färbung des Aktin-Zytoskeletts sichtbar. DNA wurde blau angefärbt.

Die bearbeiteten Projekte sind in vier Bereiche gegliedert: Projektbereich A (5 Projekte) beschäftigt sich mit generellen physiologischen Fragestellungen von *S. aureus*. Im Mittelpunkt der Arbeiten stehen Untersuchungen zur Steuerung metabolischer Vorgänge und Stressantwort in Zusammenhang mit pathophysiologischen Prozessen. Die Regulation von Oberflächenfaktoren und extrazellulären Virulenzdeterminanten steht im Zentrum des Projektbereichs B (3 Projekte). Projektbereich C (7 Projekte) beschäftigt sich mit dem Verhalten des Pathogens im Wirt und mit Wirtsabwehrmechanismen. Es werden dadurch neue Informationen zur Wirt-Pathogen-Beziehung erwartet. Im Projektbereich Z (4 Projekte) werden neueste technologische Plattformen zur Daten-, Proteom- und Metabolomanalyse sowie zur Darstellung des Infektionsgeschehens entwickelt.

Die Würzburger Arbeitsgruppen widmen sich vor allem Fragestellungen der Interaktion des Pathogens mit dem Wirt. Im Teilprojekt A2 wird die Funktion von Ser/Thr/(Tyr)-Kinasen von *S. aureus* studiert. Während dieser Kinasentyp ursprünglich bei Eukaryonten gefunden wurde (eukaryotic-type serine/threonine protein kinases=ESTPKs) gibt es inzwischen eine Reihe von Untersuchungen die eine regulatorische Funktion von ESTPKs in Bakterien belegen. In *S. aureus* ist bislang das ESTPK-homologe Protein PknB nachgewiesen worden, deren Funktion unbekannt ist. Es ist geplant die Gesamtheit der Ser/Thr/Tyr phosphorylierten Proteine in einem Phosphoproteomansatz zu identifizieren und somit PknB-regulierte Signalwege zu erkennen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen dann Rückschlüsse über die Funktion von PknB in *S. aureus* zu. Darüber hinaus wird die regulatorische Rolle kleiner RNAs in Staphylokokken studiert (TPB4). Es gibt vermehrt Hinweise, dass kleine RNA-Moleküle an der Regulation von Virulenzmechanismen in Staphylokokken beteiligt sind. Dabei wird zunächst die Funktion einer spezifischen die Biofilmbildung regulierenden RNA untersucht. Im Weiteren sollen dann bislang unbekannte regulatorische RNAs aufgespürt werden. Hierzu sollen mittels effizienter Hochdurchsatzmethoden sRNA-Expressionsprofile erstellt werden, die insbesondere für den Krankheitsprozess und die metabolische Anpassung der Bakterien relevant sind. Eine spezifische Inaktivierung regulatorischer RNA-Moleküle könnte ein neuartiger Therapieansatz werden, um multiresistente Staphylokokken zu bekämpfen. Das Projekt C6 beschäftigt sich mit Post-Invasionsvorgängen bei *S. aureus*-infizierten Wirtszellen. Es wird die Entwick-

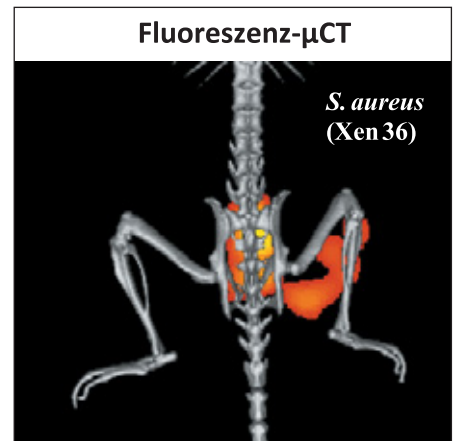


Abb. 2: Nachweis einer *S. aureus* Infektion durch fluoreszenzmarkiertes Vancomycin.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Grosz M, Kolter J, Paprotka K, Winkler AC, Schäfer D, Chatterjee SS, Geiger T, Wolz C, Ohlsen K, Otto M, Rudel T, Sinha B, Fraunholz M. (2013) Cytoplasmic replication of *Staphylococcus aureus* upon phagosomal escape triggered by phenol-soluble modulin alpha. *Cell. Microbiol.* doi: 10.1111/cmi.12233. [Epub ahead of print].

Lioliou E, Sharma CM, Caldelari I, Helfer AC, Fechter P, Vandenesch F, Vogel J, Romby P. (2012) Global regulatory functions of the *S. aureus* endoribonuclease III in gene expression. *PLoS Genetics* 8: e1002782.

Schoenfelder SM, Marincola G, Geiger T, Goerke C, Wolz C, Ziebuhr W. (2013) Methionine biosynthesis in *Staphylococcus aureus* is tightly controlled by a hierarchical network involving an initiator tRNA-specific T-box riboswitch. *PLoS Pathog.* 9: e1003606.

van Oosten M, Schafer T, Gazendam JA, Ohlsen K, Tsompanidou E, de Goffau MC, Harmsen HJ, Crane LM, Lim E, Francis KP, Cheung L, Olive M, Ntziachristos V, van Dijk JM, van Dam GM. (2013) Real-time in vivo imaging of invasive- and biomaterial-associated bacterial infections using fluorescently labelled vancomycin. *Nat. Commun.* 4:2584.

Winstel V, Liang C, Sanchez-Carballo P, Steglich M, Munar M, Bröker BM, Penades JR, Nübel U, Holst O, Dandekar T, Peschel A, Xia G. (2013) Wall teichoic acid structure governs horizontal gene transfer between major bacterial pathogens. *Nat. Commun.* 4:234.

5.2.6 Transregio-Sonderforschungsbereich 52, Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zell-Populationen



Prof. Dr. sci. Dr. rer. nat. Edgar Serfling
(Sprecher vom 01.07. 2008 bis 31.12. 2012)

Pathologisches Institut
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-81207
Fax: 0931/31-81207
E-mail: serfling.e@mail.uni-wuerzburg.de
www.pathologie.uni-wuerzburg.de/forschung/transregio_52/

Prof. Dr. Edgar Schmitt
(Sprecher vom 01.01. 2013 bis 31.12. 2013)

Institut für Immunologie
Universität Mainz
Langenbeckstr. 1,
55101 Mainz
Tel.: 06131/17-6195

Prof. Dr. Richard Kroccek
(Sprecher Standort Berlin)

Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin
Tel.: 030/18754 2450

Aufgaben und Struktur

Projektgruppe A:
Transkriptionelle Programmierung regu-
latorischer T-Zellen

Projektgruppe B:
Transkriptionelle Programmierung von
Effektor-T-Zellen durch T-Zell-Rezeptor-
und Co-Rezeptor-Signale

Projektgruppe C:
Tiermodelle für die Analyse defekter
Transkription in T-Zellen

Z Projekte:

Z1: Kreierung genetisch modifizierter Mäu-
se

Z2: *In vivo* Bildgebung

Der Transregio TR52 Würzburg/Mainz/Berlin wurde im Jahre 2008 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) etabliert und begann seine Forschungstätigkeit am 01.07. 2008. Die Unterstützung durch die DFG endete am 31.12. 2013. Langfristiges Forschungsziel des Transregios (TR) TR52 war es, durch die Intensivierung und Konzentrierung wissenschaftlicher Forschung in Deutschland auf die transkriptionelle Kontrolle der Genexpression von T-Lymphozyten zentrale Schlüsselstellen zur Funktion des Immunsystems aufzuklären. KEYPLAYER der Transkriptionskontrolle in T-Zellen sollten identifiziert, ihre Funktion in Mausmodellen *in vivo* entschlüsselt und Wege für eine gerichtete Modulation der Transkription identifiziert werden. Das sollte durch die enge Zusammenarbeit profilierter Laboratorien aus Würzburg, Mainz und Berlin erreicht werden, die sich mit unterschiedlichen Expertisen immunologischen, zell- und molekularbiologischen Aspekten der T-Zell-Biologie widmen. Die dabei zu erwartenden neuen Erkenntnisse über die Regulation der Genexpression in T-Lymphozyten sollten in Zukunft zur Entwicklung kausaler Therapien für Erkrankungen des Immunsystems führen.

Forschungs- schwerpunkte

Naive CD4⁺ T-Lymphozyten durchlaufen eine Reihe von Differenzierungsschritten, bevor sie als Effektor-T-Zellen Lymphokine und Chemokine sezernieren. Die transkriptionelle Induktion und Repression sind dabei entscheidende molekulare Vorgänge, die der Differenzierung naiver T-Zellen zu-

grunde liegen. Die Funktion von Foxp3, konventionelle T-Lymphozyten in regulatorische T-Zellen zu konvertieren, und die essentielle Rolle von T-bet bzw. GATA-3 bei der Differenzierung naiver T-Zellen zu Th1- bzw. Th2-Effektor-T-Zellen veranschaulichen, dass TFs entscheidende Faktoren („master regulators“) der Differenzierung peripherer T-Zellen darstellen. Das trifft sicherlich auch auf die Bildung von Gedächtnis-T-Zellen zu, ohne dass die dabei beteiligten Faktoren bekannt sind. Kandidaten dafür sind die NFAT-Faktoren NFATc1 und c2, die in peripheren T-Zellen auf T-Zell-Signale hin aktiviert werden und mit Foxp3, GATA-3 und T-bet interagieren.

Die Zellen des Immunsystems initiieren durch komplexe Interaktionen eine adaptive Immunantwort und erhalten sie aufrecht, bis eingedrungene Pathogene vernichtet sind. Allerdings können die Effektor-Zellen des Immunsystems auch außer Kontrolle geraten und dann selbst Ursache für lebensbedrohende Krankheiten sein. Dies ist bei den Autoimmunerkrankungen und schweren Allergien der Fall. Ursächlich für beide Krankheitsformen ist der Verlust des Gleichgewichts unseres Immunsystems, einerseits abwehrbereit gegenüber Krankheitserregern und andererseits tolerant gegenüber harmlosen Umweltantigenen und Strukturen des eigenen Körpers zu sein. Die zentrale Toleranz wird im Fall von T-Lymphozyten vor allem durch die positive und negative Selektion der Thymozyten erreicht. Dabei werden im Thymus auf dem Stadium doppel-positiver Thymozyten Zellen mit „richtigen“ T-Zell-Rezeptoren propagiert, dagegen solche mit funktionsunfähigen bzw. auto-aggressiven Rezeptoren durch Apoptose deletiert. Neben der zentralen Toleranz, die u.a. durch Calcineurin/NFAT-Signale und AIRE, einem Transkriptionsfaktor (TF), geprägt wird, unterscheidet man die periphere Toleranz. Dazu zählt man die Anergie-Induktion peripherer T-Zellen, ihre Inaktivierung durch regulatorische T-Zellen und Deletion peripherer T-Zellen durch Apoptose. Störungen der peripheren Toleranz können gleichfalls zu Autoimmunerkrankungen führen. Mehrere TFs, wie Foxp3 als Kennzeichen natürlich vorkommender Tregs, und NFATs als Mediatoren von T-Zell-Anergie (NFATc2: Foxp3-Partner und Mediatoren des AICD) spielen eine wichtige Rolle bei der Etablierung und Erhaltung peripherer Toleranz.

Bei Autoimmunerkrankungen attackiert das Immunsystem fälschlicherweise körpereigenes Gewebe. Verlieren wir die Fähigkeit, harmlose Antigene von gefährlichen Pathogenen zu unterscheiden, kann es zur Ent-

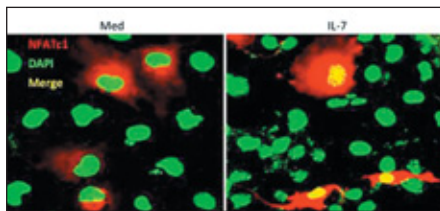


Abb. 1: IL-7 Signale induzieren die nucleäre Translokation des Transkriptionsfaktors NFATc1 (aus Patra, A.K. et al., *Nature Immunology* 2013). COS-7 Gewebekulturzellen wurden mit DNAs transfiziert, die für die IL-7 Rezeptor alpha- und IL-2 Rezeptor-gamma Ketten, die Tyrosin-Kinase Jak3 bzw. den Transkriptionsfaktor NFATc1 kodieren. 44 Std. nach der Transfektion wurden die Zellen 2 Std. mit 10 ng/ml IL-7 stimuliert (rechtes Bild), oder un-stimuliert belassen (linkes Bild). Die Zellen wurden mit einem NFATc1-spezifischen Antikörper (rot) bzw. mit DAPI (das die Zellkerne grün darstellt) gefärbt und in einem konfokalen Fluoreszenzmikroskop dargestellt. Die gelbe Färbung – im rechten Bild – markiert den Transport von NFATc1 in Zellkerne, die durch die rote+grüne Färbung gelb erscheinen. NFATc1 kontrolliert viele Gene, deren Aktivität für die optimale Funktion des Immunsystems von großer Bedeutung ist.

stehung von Allergien kommen, die „überzogene“ Reaktionen auf ansonsten harmlose Stoffe der Umwelt darstellen. Allergien, wie Asthma, Rhinitis und allergische Hauterkrankungen, gehören wie Autoimmunkrankheiten zu den gegenwärtig häufigsten Krankheiten in den westlichen Industrieländern. Verglichen mit der steten Abnahme von Infektionskrankheiten fällt auf, dass die Zahl dieser Erkrankungen und damit ihre Bedeutung ständig zunimmt. Die Entschlüsselung der molekularen Grundlagen dieser Erkrankungen des Immunsystems war eine der zentralen Aufgaben des TR52. Fernziel dieser Arbeiten war die Schaffung von Grundlagen für die Etablierung kausaler Therapien solcher Erkrankungen des Menschen.

In Würzburg waren am Pathologischen Institut vier Teilprojekte (TPA3, Berberich-Siebelt, Jonuleit und Sickmann; TPA8, Gattenlöhner und Schmitt; TPB2, Serfling und Avots; TPC5, Avots und Serfling), am Institut für Virologie und Immunbiologie zwei Teilprojekte (TPA5, Hünig; TPB7, Lutz) sowie an der Medizinische Klinik und Poliklinik II das Z-Projekt Z2 (Beilhack) des TR52 angesiedelt.

Symposien

Höhepunkte im Kommunikationsaustausch zwischen den einzelnen Standorten und Projekten des TR52 waren die halbjährigen Retreats, die 2-3 Tage dauerten und – immer wechselnd – an den Standorten des TR52 stattfanden. Zu diesen Retreats wurden jeweils 2-3 renommierte Sprecher eingeladen, die Übersichtsreferate zu Themen gaben, die alle Projekte des TR52 brennend interessierten. Das waren zum einen Beiträge zur Etablierung transgener und konditionell Gen-defizienter Mäuse, zum anderen neueste Techniken zum ‚Next Generation Sequencing‘ (NGS) oder Protein-Sequenzierungsmethoden (Proteomics). Jedes Projekt hatte einmal im Jahr seine neuesten wissenschaftlichen Forschungsergebnisse vorzustellen, wobei Wert darauf gelegt wurde, dass Studenten entweder vortrugen oder zumindest aktiv in die Diskussionen einbezogen wurden. Im Vorfeld bzw. danach zu diesen Retreats fanden weitere intensive Diskussionen zwischen einzelnen Teilprojekten statt. - An dieser Stelle soll nochmals kurz auf den Workshop verwiesen werden, den der TR52 vom 17. bis 20. November 2010 unter dem Titel: „Transcriptional programming in the immune system“ in Würzburg veranstaltete. Ein ausführlicher Bericht darüber ist 2011 im *Eur. J. Immunol.* publiziert worden (siehe Berberich-Siebelt, F., Avots, A. and E. Serfling, *Eur J Immunol.* 41:885-8 (2011)).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Brede C, Friedrich M, Jordán-Garrote AL, Riedel SS, Bäuerlein CA, Heinze KG, Bopp T, Schulz S, Mottok A, Kiesel C, Mattenheimer K, Ritz M, von Krosigk V, Rosenwald A, Einsele H, Negrin RS, Harms GS, Beilhack A. (2012) Mapping immune processes in intact tissues at cellular resolution. *J Clin Invest.* 122:4439-4446.

Gogishvili T, Lühder F, Goebbels S, Beer-Hammer S, Pfeffer K, Hünig T. (2013) Cell-intrinsic and -extrinsic control of Treg-cell homeostasis and function revealed by induced CD28 deletion. *Eur. J. Immunol.* 43:188-93.

Lutz MB. (2013) How quantitative differences in dendritic cell maturation can direct TH1/TH2-cell polarization. *Oncoimmunology* 2:e22796.

Patra AK, Avots A, Zahedi RP, Schüler T, Sickmann A, Bommhardt U, Serfling E. (2013) A novel NFAT activation pathway mediated by IL-7 is critical for early thymocyte development. *Nature Immunology* 14:127-135.

Vaeth M, Schliesser U, Müller G, Reissig S, Satoh K, Tuettenberg A, Jonuleit H, Waisman A, Müller MR, Serfling E, Sawitzki BS, Berberich-Siebelt F. (2012) Dependence on nuclear factor of activated T-cells (NFAT) levels discriminates conventional T cells from Foxp3+ regulatory T cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 109:16258-63.

5.2.7 Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen

Fear, Anxiety, Anxiety Disorders
Furcht, Angst, Angsterkrankungen

SFB / TRR 58



Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
(Sprecher Standort Würzburg)

Zentrum für Psychische Gesundheit
Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und
Psychotherapie
Füchslainstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77010
Fax: 0931/201-77020
E-mail: deckert_j@klinik.uni-wuerzburg.de
<http://sfbtrr58.uni-muenster.de/>

Prof. Dr. Hans-Christian Pape
(verantwortlicher Sprecher)

Institut für Physiologie I
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Robert-Koch-Str. 27a
48149 Münster

Prof. Dr. Christian Büchel
(Sprecher Standort Hamburg)

Aufgaben und Struktur

Der Transregio-SFB 58 wurde Mitte 2008 initiiert und nach Ablauf der ersten Förderperiode und Begutachtung Ende 2012 bis Mitte 2016 verlängert. Er besteht aus Arbeitsgruppen der Universitäten Hamburg, Münster, und Würzburg. Sprecher sind C. Büchel (stellv. Sprecher Hamburg), H.-C. Pape (Sprecher Münster) und J. Deckert (stellv. Sprecher Würzburg). Insgesamt arbeiten im Rahmen des TRR-SFB 58 über 80 Wissenschaftler in 18 Teilprojekten interdisziplinär zusammen und zahlreiche Diplomanden und Doktoranden werden in strukturierten Doktorandenprogrammen ausgebildet, in Würzburg im Rahmen der GSLS und des GK1253.

Furcht und Angst, die beiden stammesgeschichtlich ältesten Emotionen stehen im Mittelpunkt der Forschung. Diese Emotionen können beim Menschen in Form von krankhaften Angstzuständen auftreten und können als Angsterkrankungen den Depressionserkrankungen vorangehen, wobei beide Erkrankungsgruppen die häufigsten psychischen Erkrankungen überhaupt darstellen. Gemeinsam mit den Kollegen an den anderen Standorten untersuchen die Würzburger Forscher die Entstehung von Angst und ihrer krankhaften Entgleisungen auf einer breiten und übergreifenden Basis vom Gen über die einzelne Zelle und komplexe Zellnetze bis hin zum Verhalten beim Menschen. Auf der Grundlage eines besseren Verständnisses der zugrunde liegenden komplexen molekularen und psychologischen Mechanismen sollen langfristig innovative und individuell zugeschnittene Therapieformen entwickelt werden.

Forschungs- schwerpunkte

Ziel des Transregio-SFB ist es, in einem translationalen Ansatz die Pathogenese normaler und pathologischer Angst vom Gen bis zu an Angsterkrankungen erkrankten Menschen zu erforschen. Nachdem in der ersten Antragsphase Mechanismen von Furchtkonditionierung- und extinction im Vordergrund standen, sind in der zweiten Antragsphase Mechanismen der Furchtaufrechterhaltung (sustained fear) und der Generalisierung von Furcht im Fokus der Untersuchungen. Um dies zu erreichen, arbeiten Neurobiologen und Neurophysiologen, Physiker und Psychologen, Neurologen und Psychiater eng vernetzt und interdisziplinär zusammen. Befunde aus Modellorganis-

men wie zum Beispiel Knockout-Mäusen werden in innovativen experimentellen Ansätzen (*Imaging Genomics, Epigenomics*) am Menschen validiert. Genetische Befunde im Menschen werden wiederum experimentell im Tiermodell überprüft (*Reverse Genetics*). Um diese Ziele zu erreichen, besteht der TRR-SFB 58 aus drei eng verzahnten Forschungsbereichen mit Beteiligung Würzburger Arbeitsgruppen an 9 der insgesamt 18 Teilprojekte:

Forschungsbereich A - **Grundlagenforschung** - molekulare Mechanismen der Furcht- und Angstentstehung in Tiermodellen (Abb. 1). Untersuchungen in Serotonin-Transporter-Knockout-Mäusen als bestetabliertem Tiermodell für Furcht zur Überprüfung der mismatch-Hypothese bei der Entstehung von Angsterkrankungen und der Rolle epigenetischer Programmierung dabei (A01 und A05; K.-P. Lesch, A. Schmitt) werden ergänzt durch Studien zur Rolle von hippocampalen BDNF und NOS1-abhängiger 5-HT_{1A}-Transmission bei der kontextuellen Regulation von Furcht und Angst (A09 und B06; R. Blum, M. Sendtner, A. Reif).

Im Forschungsbereich B – **Verhaltensforschung** - werden gesunde Probanden mit experimentellen psychophysiologischen Paradigmen, die für Furcht und Angst relevant sind, auf mehreren Ebenen untersucht. Dabei wird berücksichtigt, ob funktionelle Kandidatengenpolymorphismen die Verhaltensantwort modulieren. Zum Einsatz kommen Untersuchungen zur Furchtkonditionierung – und generalisierung durch Cues oder Kontext in einer virtuellen Realität (B01; P. Pauli) und der Rolle von Erwartung und Wahrnehmung körperlicher Symptome unter Einsatz von neurophysiologischen und funktionellen Kernspinuntersuchungen (B05; M. Wieser).

Forschungsbereich C – **Translationale Forschung** - widmet sich der Untersuchung von Pathomechanismen, die für phasische/spezifische und aufrechterhaltene/generalisierte Angsterkrankungen und deren Be-

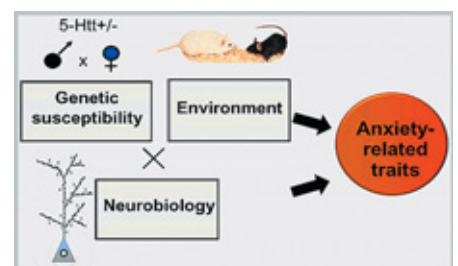


Abb. 1: Forschungsansätze des Projektbereichs A.

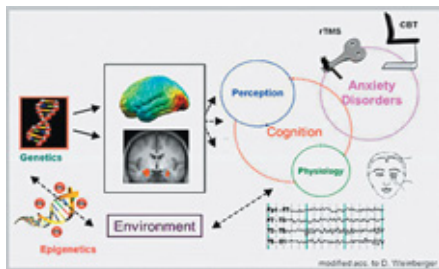


Abb. 2: Forschungsansätze des Projektbereiches C.

handlung differentiell relevant sind (Abb. 2). Dabei kommen sowohl epigenetische Untersuchungsansätze (C02; K. Domschke, K.-P. Lesch, J. Deckert) als auch elektro-physiologische und funktionellen Kernspinnuntersuchungen (C06; M.J. Herrmann) zum Einsatz. In beiden Projekten wird zudem ebenfalls die Rolle von genetischen Varianten berücksichtigt.

Die Bereitstellung einer großen (n=1643) Kohorte phänotypisch gut charakterisierter und vorab genotypisierter Kontrollprobanden für die Studien der Bereiche B und C einschliesslich einer genomweiten Assoziationuntersuchung der erhobenen dimensionalen Furcht- und Angstphänotypen durch das **Zentralprojekt Z02** (J. Deckert, A. Reif, P. Pauli) wird in der zweiten Antragsperiode durch die Rekrutierung einer zusätzlich für Furchtgeneralisierung experimentell charakterisierten Kohorte (n=1500) erweitert, die zudem durch eine Kohorte (n=500) von Kindern und Jugendlichen (Romanos) ergänzt wird. Wie in der ersten Antragsperiode wird diese Kohorte wieder Probanden für die Studien der Bereiche B und C bereitstellen und durch die Analyse der komplexen Genetik von Furcht und Angst Kandidatenmoleküle für den Projektbereich A liefern.

Ein Beispiel für die interdisziplinäre und synergistische Forschung im Rahmen des SFB in der ersten Antragsperiode ist die Forschung zu Neuropeptid S und seinem Rezeptor. Seine Rolle für Furcht und Angst wurde in Tiermodellen, experimentellen Humanstudien und klinischen Studien mit Methoden des funktionalen Imaging und der Molekulargenetik umfassend untersucht. Die Ergebnisse wurden bisher in 15 Publikationen veröffentlicht.

Von der Universität Würzburg sind aktuell folgende Institutionen beteiligt: Medizinische Fakultät, Zentrum für Psychische Gesundheit, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Projektleiter: J. Deckert, K. Domschke, K.-P. Lesch,

M.J. Herrmann, A. Reif, A. Schmitt), Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, -psychosomatik und -psychotherapie (M. Romanos), Institut für Klinische Neurobiologie (R. Blum, M. Sendtner) und Institut für Physiologie (assoziiertes Mitglied E. Wischmeyer); Philosophische Fakultät, Institut für Psychologie I (Projektleiter: P. Pauli, M. Wieser); A. Fallgatter (mit A.C. Ehlig), B. Gerber und A. Mühlberger haben Würzburg für W3-Lehrstühle in Tübingen (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie), Leipzig (Institut für Biologie, Genetik) und Regensburg (Institut für Psychologie) verlassen, sind aber weiterhin mit dem SFB assoziiert.

Symposia:

1. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Münster, 10.-12.12.2009
2. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Würzburg, 15.-17.9.2011
3. International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Hamburg, 11.-13.10.2013

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Glottbach-Schoon E, Andreatta M, Reif A, Ewald H, Tröger C, Baumann C, Deckert J, Mühlberger A, Pauli P. (2013) Contextual fear conditioning in virtual reality is affected by 5HTTLPR and NPSR1 polymorphisms: effects on fear-potentiated startle. *Front Behav Neurosci* 7:31.

Karabeg MM, Grauthoff S, Kollert SY, Weidner M, Heimig RS, Jansen F, Popp S, Kaiser S, Lesch KP, Sachser N, Schmitt AG, Lewejohann L. (2013) 5-HTT deficiency affects neuroplasticity and increases stress sensitivity resulting in altered spatial learning performance in the Morris water maze but not in the Barnes maze. *PLoS One* 8:e78238.

Tupak SV, Reif A, Pauli P, Dresler T, Herrmann MJ, Domschke K, Jochum C, Haas E, Baumann C, Weber H, Fallgatter AJ, Deckert J, Ehlig AC. (2012) Neuropeptide S receptor gene: Fear-specific modulations of prefrontal activation. *Neuroimage* 66C:353-360.

Domschke K, Tidow N, Kuithan H, Schwarze K, Klauke B, Ambrée O, Reif A, Schmidt H, Arolt V, Kersting A, Zwanzger P, Deckert J. (2012) Monoamine oxidase A gene DNA hypomethylation - a risk factor for panic disorder? *Int J Neuropsychopharmacol* 15:1217-28.

Domschke K, Gajewska A, Winter B, Herrmann MJ, Warrings B, Mühlberger A, Wosnitza K, Glottbach E, Conzelmann A, Dlugos A, Fobker M, Jacob C, Arolt V, Reif A, Pauli P, Zwanzger P, Deckert J. (2012) ADORA2A Gene variation, caffeine, and emotional processing: a multi-level interaction on startle reflex. *Neuropsychopharmacology*. 37:759-69.

5.2.8 Transregio-Sonderforschungsbereich 124, Netzwerke der Interaktion zwischen pathogenen Pilzen und ihren menschlichen Wirten



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(Sprecher, Standort Würzburg)

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201 40000
Fax: 0931/201 640001
E-mail: einsele_h@ukw.de
www.funginet.de/organisations.html

Prof. Dr. Axel Brakhage
(Sprecher, Standort Jena)

Lehrstuhl für Mikrobiologie und Molekulare
Biologie
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Beutenbergstr. 11 a
07745 Jena
Tel.: 03641 532-1001
Fax: 03641 532 0802
Axel.brakhage@hki-jena.de

Aufgaben und Struktur

Der Transregio TR124 Jena-Würzburg wurde im Jahre 2013 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) etabliert und begann seine Forschungstätigkeit am 1.10.2013. Langfristiges Forschungsziel des Transregio TR124 ist es, durch die Kombination von Forschungsaktivitäten in der Mykologie und Immunologie neue Einblicke in die Pathophysiologie von invasiven Mykosen zu erhalten, eine Infektproblematik von stark zunehmender Bedeutung. In der Langzeitperspektive ist es ein spezielles Ziel dieser Initiative, moderne High-Throughput Techniken in der Grundlagenwissenschaft einzusetzen, um Erkenntnisse und Wissen zu schaffen, die dann zu einer verbesserten Diagnostik und Behandlung von Pilzinfektionen führen wird. Da die Generierung von vielen Daten aus der Anwendung von High-Throughput Techniken eine umfangreiche Datenanalyse und Dateninterpretation benötigt, wird - wie im Projektbereich B realisiert - Systembiologie und strukturierte bioinformatische Expertise in der Datenprozessierung, im Datenmanagement und Dateninterpretation aus beiden

Standorten zusammengefasst. Diese Expertise soll dazu genutzt werden, die experimentellen Projekte der Projektbereiche A und C zu verbinden und einen translati-onalen Ansatz in der Pilzforschung zu unterstützen. In den Projektbereichen A und C wird schwerpunktmäßig an zwei wichtigen Pilzregern, nämlich *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* die Interaktion der Pilzreger mit der adaptiven und angeborenen Immunantwort analysiert und auch für die beiden wichtigen Pilzreger miteinander verglichen. Der translationale Ansatz in dem Sonderforschungsbereich wird durch bestehende Infrastruktur an beiden Standorten unterstützt, so durch das Zentrum für Sepsiskontrolle in Jena und die Early Clinic Trial Unit und die Interdisziplinäre GMP-Einrichtung in Würzburg.

Forschungsschwerpunkte

Im **Projektbereich A, „Aspergillus fumigatus: From environmental microorganism to pathogen“**, sollen die infektionsrelevanten Netzwerke von *Aspergillus fumigatus* und Wirtszellen mittels Methoden der funktionellen Genom-Analyse als auch der Analyse des Proteoms und Transkriptoms analysiert werden. Sowohl Transkription als auch Proteom des Pathogens als auch des Wirtes bzw. der Immunzellen des Wirtes (angeborene als auch erworbene Immunität) werden untersucht. Besondere Ziele in dem Projektbereich A sind die verschiedenen Ebenen

der Infektionsbiologie systematisch zu untersuchen, beginnend von der Interaktion des Pathogens mit einzelnen Zelltypen, wie z.B. epithelialen Zellen, dendritischen Zellen, alveolaren Makrophagen, neutrophilen Granulozyten, natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) über komplexere Infektionsmodelle, die verschiedene Zelltypen beinhalten, bis hin zu Mausmodellen und zur klinischen Situation der invasiven Aspergillose. Außerdem sollen die regulatorischen Netzwerke sowohl im Pathogen als auch in den Hostzellen über Methoden der funktionellen Genomik definiert und besser verstanden werden. Schließlich soll die Relevanz einzelner Gene, Proteine in diesen Prozessen über funktionelle Analysen (Generierung von knock-out Mutanten, biochemische Analysen, Zellkultur, RNAi-Techniken und in Tiermodellen weiter abgeklärt werden, und schließlich wird anhand von in Biobanken asserviertem Material und anhand von parallel gesammelten klinischen Daten versucht, die Hypothesen, die in den experimentellen Modellen (primären Zellen, Zellkulturen, Tiermodellen sowie in Computermode-len) generiert wurden in der klinischen Situation zu überprüfen und zu validieren.

Der **Projektbereich B, Bioinformatics / Computational systems biology of infection**, verbindet die Projektbereiche A und C und ist essenziell für den vergleichenden Ansatz in dem SFB/TR. So werden in dem Projektbereich B Daten unterschiedlicher Herkunft und Struktur analysiert, um dynamische Netzwerkmodelle zu generie-

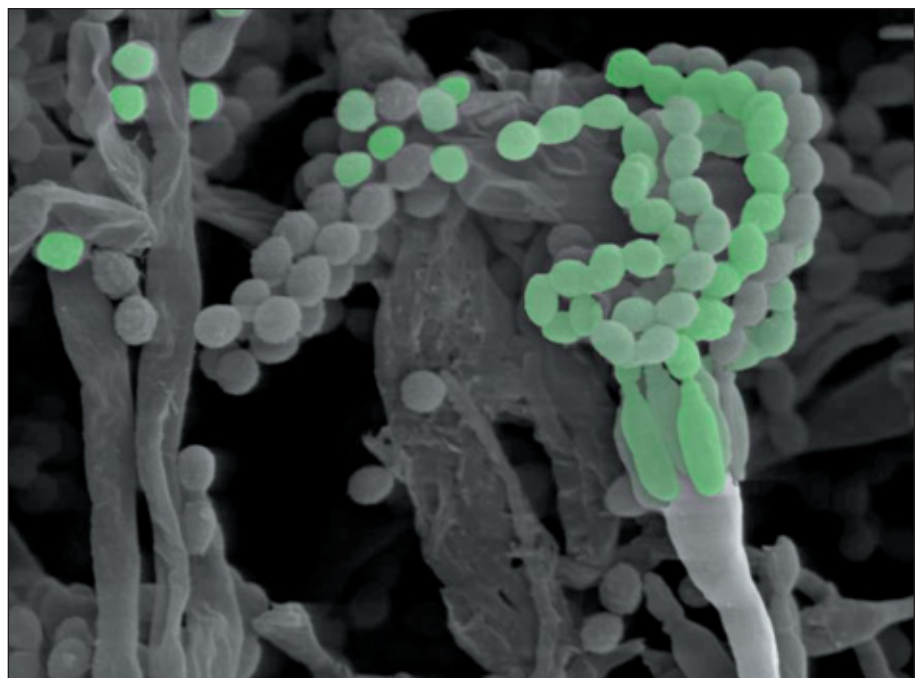


Abb. 1: *Aspergillus fumigatus* Konidien (in Grün).

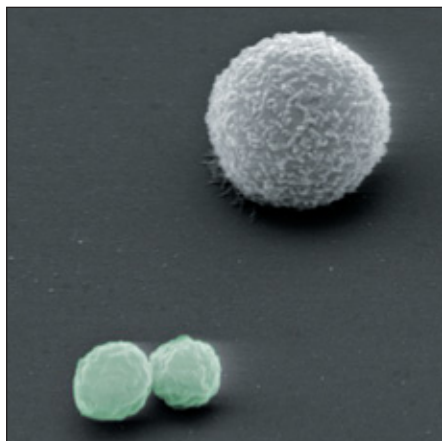


Abb. 2: *Aspergillus fumigatus* Konidium (in Grün) und humane plasmacytoide dendritische Zelle).

ren und schließlich die Netzwerke, die beide Pathogene in ihrer Interaktion mit dem Wirt charakterisieren, zu vergleichen. Schließlich wird das Projekt INS dazu beitragen, in standardisierter Form und Verarbeitung die Daten der verschiedenen Pilzerreger und Zellen auszuwerten. Dazu wurden bereits ein Data-Warehouse und Standard-operating-Procedures entwickelt, die bereits für die beiden Arbeitsgruppen in Würzburg und Jena Passwort-geschützt zur Verfügung stehen. Die Standardisierung der Experimente der pathogenen Pilze, Immunzellen und ihre Interaktion sichert die Generierung von vergleichbaren und damit auswertbaren Datensätzen, so dass dann signifikante Schlussfolgerungen gezogen und entsprechende Modelle mit hohem prädiktiven Wert entwickelt werden können. Ziel ist es, über solche Modelle und Auswertungen die Diagnostik und personalisierte Medizin von Pilzinfektionen zu optimieren.

Der Projektbereich B wird sich vor allem damit beschäftigen, Transkriptomdaten von Immunzellen und Wirtsgewebe als auch von pathogenen Pilzen zu analysieren, mit dem Ziel, Nischen- und Stadium-spezifische Expressionsprofile zu erarbeiten und dies auch für die Proteom-Daten zu entwickeln. Zusätzlich werden auch genetische mikrobielle und biochemische Daten als auch klinische Daten asserviert und ausgewertet. Schließlich werden Daten in spatiotemporaler Auflösung generiert, die den Infektionsprozess sowohl zeitlich als auch räumlich schreiben und modellieren. Dazu werden Techniken eingesetzt, die bereits in den Projektbereichen A und B zur Verfügung stehen, wie z.B. konfokale Laserscanning, Mikroskopie, Timelapse, Fluoreszenz, *in vivo* Imaging, als auch MALDI-Imaging. Spezielle komplementäre bioinformatische Me-

thoden, die im Projektbereich B eingesetzt werden, um die hostpathogene Interaktion besser zu charakterisieren, sind die metabolische Rekonstruktion und Game Theory, Bottom-up, Signalling Molecules, Knowledge-based Networks, Boolean. Top-Down Ansätze wie Rekonstruktion dynamischer genregulatorischer Netzwerke und schließlich Bildgebungsdatenanalysen und agent-basiertes spatiales Modelling.

Im **Projektbereich C, *Candida albicans*: from commensal to pathogen**, wird die Transition von *Candida albicans* von dem kommensalen Wachstum bis zu den frühen Stadien der schweren lebensbedrohlichen Infektion analysiert. Auch werden regulatorische Netzwerke untersucht, die die Translokation von *Candida albicans* vom Darm, dem Hauptreservoir, in die Blutbahn und die darauf folgenden Antworten der humanen, angeborenen und erworbenen Immunität analysiert. Zusätzlich zu High-Throughput Techniken der Proteom- und Transkriptom-Analyse, Mutantenbibliotheken, die in FungiNet produziert werden oder bereits wurden, und moderne Bildgebungsverfahren werden genutzt, um diese Netzwerke der pathogenen Hostinteraktion zu charakterisieren. Spezielle Ziele des Projektbereichs C sind zum einen molekulare Netzwerke zu identifizieren, die die Gewebsinvasion durch *Candida albicans* ermöglichen und regulieren, indem die verschiedenen Stufen der Invasion und Disseminierung des Pilzpathogens systematisch analysiert werden. Über high-throughput Methoden und fortgeschrittene Imaging-Bildgebungsverfahren werden die Mechanismen der Wirtsantwort gegenüber der Interaktion von verschiedenen Wirtszellen und Geweben (Epithelien, Neutrophilen, Monozyten, Makrophagen) mit *Candida albicans* analysiert und dies in verschiedenen Modellen von der Infektion von Zelllinien bis zu komplexeren Setups, welche die primären Humanzellen und *in vivo* Modelle umfassend analysiert. Schließlich soll die Kommunikation zwischen *Candida albicans* und dem menschlichen Wirt charakterisiert werden. Hierbei liegt der Fokus auf der Rolle der Mediatoren, welche sowohl vom Pathogen als auch von den Wirtszellen sezerniert werden, um antifungale Immunantworten zu Triggern zu modulieren oder zu verstärken. Schließlich werden Dateninformationen für zukünftige translationale Ziele in der Diagnostik und Therapie der Pilzinfektion gesammelt und ausgewertet. Hierbei wird klinisches Material von lokalen Biobanken als auch klinische Daten genutzt, welche bereits angelegt wurden und im Rahmen des SFB/TR noch weiter ausgebaut werden. Dies soll vor allem helfen, potentielle Marker, die im

Rahmen der Zellpathogen-Interaktion definiert wurden, für die klinische Anwendung weiter zu überprüfen.

Am SFB/TR124 in Würzburg sind folgende Teilprojekte beteiligt:

- A2 Prof. Dr. Hermann Einsele und Prof. Dr. Jürgen Löffler, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg
- A3 Dr. Andreas Beilhack, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, und Dr. Katrin Heinze, Rudolf-Virchow-Zentrum, Universität Würzburg
- A4 Prof. Dr. Max Topp, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg
- B1 Prof. Dr. Thomas Dandekar, Zentrum für Infektionsforschung, LS Bioinformatik, Universität Würzburg
- B2 Prof. Dr. Thomas Dandekar, Dr. Dr. Marcus Dittrich, beide Zentrum für Infektionsforschung, LS Bioinformatik, Universität Würzburg
- C2 Prof. Dr. Joachim Morschhäuser, Zentrum für Infektionsforschung, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Universität Würzburg
- C6 Prof. Dr. Thomas Hünig, Dr. Niklas Beyersdorf, beide Zentrum für Infektionsforschung, Institut für Virologie und Immunbiologie

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Voigt J, Hünig T, Bouzani M, Jacobsen ID, Barz D, Hube B, Löffler J, Kurai O. (2013) Human Natural Killer Cells Acting as Phagocytes Against *Candida albicans* and Mounting an Inflammatory Response That Modulates Neutrophil Antifungal Activity. *J Infect Dis.* 209:616-26.

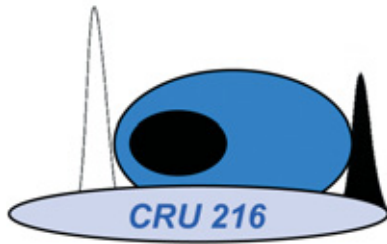
Mueller-Loebnitz C, Ostermann H, Franke A, Loeffler J, Uharek L, Topp M, Einsele H. (2013) Immunological aspects of *Candida* and *Aspergillus* systemic fungal infections. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 102934. doi: 10.1155/2013/102934. [Epub ahead of print].

Springer J, Schloßnagel H, Heinz W, Doedt T, Soeller R, Einsele H, Loeffler J. (2012) A novel extraction method combining plasma with a whole-blood fraction shows excellent *J Clin Microbiol.* 508:2585-91.

Bouzani M, Einsele H, Loeffler J. (2012) Functional analysis is a paramount prerequisite for understanding the *in vitro* interaction of human natural killer cells with *Aspergillus fumigatus*. *J Infect Dis.* 2056:1025-6; author reply 1026-7.

Bauer R, Mezger M, Blockhaus C, Schmitt AL, Kurai O, Einsele H, Loeffler J. (2012) 40-O-[2-Hydroxyethyl]rapamycin modulates human dendritic cell function during exposure to *Aspergillus fumigatus*. *J Basic Microbiol.* 52:269-76.

5.2.9 Klinische Forschergruppe 216, Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze



Prof. Dr. med. Ralf Bargou
(Leiter)

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(Sprecher)

Klinische Forschergruppe 216
Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-45141
Fax: 0931/201-70090
E-mail: eiselein_h@ukw.de
www.kfo216.ukw.de/startseite.html

Heidi Eiselein
(Sekretariat)
Tel.: 0931/201-45141

Aufgaben und Struktur

Die Klinische Forschergruppe 216 wird seit 2009 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Medizinische Fakultät der Universität Würzburg gefördert. 2013 wurde die Forschergruppe durch ein internationales Gutachtergremium erfolgreich reevaluiert und wird ab 2014 durch die DFG und die Fakultät für die 2. Förderperiode gefördert. Die federführende Einrichtung ist die Medizinische Klinik II. Der wissenschaftliche Leiter der Forschergruppe ist Prof. Dr. med. Ralf Bargou, der Sprecher ist Prof. Dr. med. Hermann Einsele. Die KFO 216 bearbeitet zentrale Aspekte der molekularen Pathogenese des Multiplen Myeloms. Diese Arbeiten sollen zur Identifizierung therapeutisch nutzbarer Zielstrukturen führen. Dies erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen. So sind an dieser Forschergruppe 18 Wissenschaftler aus 6 verschiedenen Instituten der Universität Würzburg beteiligt. Neben der Medizinischen Klinik II sind das Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, das Institut für Organische Chemie, das Rudolf-Virchow Zentrum, das Institut für Pathologie und der Lehrstuhl für Physiologische Chemie II am Biozentrum beteiligt. Des Weiteren besteht eine enge Kooperation mit Wissenschaftlern und Ärzten der Klinik für Innere Medizin III der Universität Ulm.

Ein wesentliches strategisches Ziel der Klinischen Forschergruppe ist es neue Infrastrukturen für die klinische Forschung zu entwickeln und zu implementieren und die translationale Forschung im Bereich Onkologie am Standort Würzburg nachhaltig zu stärken. Die KFO 216 ist somit auch ein wichtiger Bestandteil des Comprehensive Cancer Center Mainfranken (CCCMF), das als eines von 12 deutschen Interdisziplinären Onkologischen Spitzenzentren seit 2011 von der Deutschen Krebshilfe gefördert wird. Durch die enge Anbindung der KFO 216 an die Early Clinical Trial Unit des CCCMF sind die Voraussetzungen geschaffen, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung im Rahmen klinischer Studien rasch in die klinische Praxis umzusetzen.

Forschungsschwerpunkt

Die der KFO zugrundeliegende Hypothese ist, dass maligne Tumoren komplexe genetische Veränderungen aufweisen, die zur Aktivierung nicht nur eines sondern verschiedener Signalwege führen. Diese führt zu einem onkogenen Signaling-Netzwerk, das schrittweise entsteht und zur Ausprägung des malignen Phänotyps führt. Modellerkrankung für diese Hypothese ist das Multiple Myelom, einer nach wie vor unheilbaren Tumorerkrankung des blutbildenden Systems, die am Universitätsklinikum Würzburg bereits seit Jahren einen besonderen klinischen Forschungsschwerpunkt darstellt.

Ziel der KFO ist es daher, das onkogene Signaling-Netzwerk in Myelomzellen funktionell zu charakterisieren. Es soll hierbei untersucht werden, welche genetischen Veränderungen der Aktivierung dieses Netzwerkes zu Grunde liegen und welche Folgen dies für die Tumorentstehung und den malignen Phänotyp hat. Wichtige Bestandteile des Signaling-Netzwerkes konnten bereits in Vorarbeiten und während der ersten Förderperiode identifiziert werden. So zeigt sich, dass in Myelomzellen häufig Ras-abhängige Signalwege, der NF- κ B-Signalweg und vor allen auch die Stress-Response Antwort die beispielsweise durch Heat-Shock-Proteine vermittelt wird dereguliert sind. Ein weiteres Ziel ist es daher zu untersuchen, wie diese Signalwege wechselwirken und welche Bedeutung das für den malignen Phänotyp hat. Hierbei soll auch untersucht werden, ob weitere Signalwege aktiviert sind. Das onkogene Signalnetzwerk wird zunächst *in vitro* an Zellkulturmodellen und primären Patientenzellen analysiert, im nächsten Schritt wird die Bedeutung des Netzwerkes

in vivo an Hand unterschiedlicher Mausmodelle untersucht. Zur möglichst umfassenden genetischen Analyse der Tumorzellen kommen molekularbiologische Screening Verfahren wie beispielsweise das High-Throughput Sequencing, Massenspektrometrie und Proteomics zur Anwendung. Die Fragestellungen der KFO 216 werden in sieben Teilprojekten (TP) und drei zentralen Projekten (Z-Projekte) bearbeitet.

TP1 Steinbrunn/Chatterjee/Bargou

Schwerpunkt dieses Teilprojektes ist die Analyse Ras-abhängiger Signalwege sowie die Analyse der ihrer Wechselwirkung mit anderen Signalwegen des Signaling-Netzwerkes in Myelomzellen. Diese Arbeiten sollen u.a. die Frage klären, ob Ras-abhängige Signalwege geeignete therapeutische Zielstrukturen darstellen.

TP4 Bommert/Bargou

In vitro-Vorarbeiten zu diesem Teilprojekt zeigen, dass das Cold-Shock-Domain Protein YB-1 eine zentrale Rolle bei der Entstehung von dereguliertem Wachstum, Apoptose- und Chemotherapie-Resistenz in Myelomzellen spielt. Ziel dieses Projektes ist es im nächsten Schritt die Rolle von YB-1 *in vivo* an Hand unterschiedlicher transgener Tiermodelle zu analysieren und den Mechanismus zur genauen molekularen Wirkungsweise von YB-1 aufzuklären.

TP6 Einsele/Chatterjee

In diesem Teilprojekt soll die Rolle onkogener Signalwege bei der T-Zell-vermittelten Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) im Setting der allogenen Stammzelltransplantation untersucht werden. Grundlage dieses Projektes sind erste Ergebnisse, die darauf hinweisen, dass in alloreaktiven T-Zellen zum Teil die gleichen Signaltransduktionswege wie in Myelomzellen aktiviert sind.

TP7 Holzgrave/Sottriffer/Bringmann

Vorarbeiten zu diesem Projekt deuten auf eine wichtige Rolle der Heat-Shock-Proteine für das maligne Wachstum von Myelomzellen hin. Die Rolle dieser Proteine soll daher näher untersucht werden. Im Rahmen dieses Teilprojektes sollen außerdem neue pharmakologische Inhibitoren dieser Stress Antwort entwickelt werden. Der Schwerpunkt der Arbeiten liegt hierbei auf den Heat Shock Proteinen HSP90 und HSP70 sowie auf dem Transkriptionsfaktor HSF-1 (Heat Shock Stimulating Factor 1).

TP8 Stühmer/Wajant/Siegmund

Dieses Teilprojekt befasst sich mit der Rolle des NF- κ B Systems, das wahrscheinlich eine zentrale Schaltstelle des onkogenen

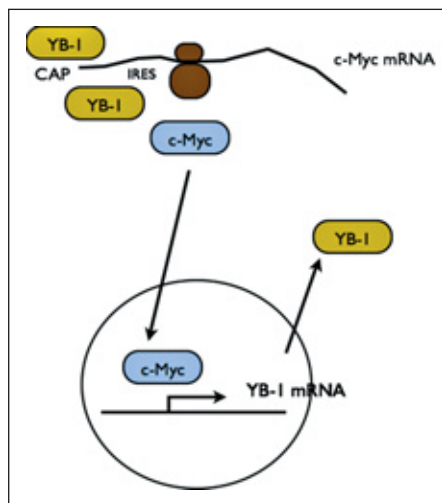


Abb. 1: Onkogener Feed-Forward Loop: YB-1 reguliert die Translation von c-Myc, c-Myc wiederum aktiviert die Transkription von YB-1.

Signaling-Netzwerke in Myelomzellen darstellt. Schwerpunkt ist daher die Analyse der Wechselwirkung von NF- κ B mit Ras-abhängigen Signalwegen und der Stress Antwort.

TP9N Leich/Rosenwald

Dieses Teilprojekt basiert auf der Hochdurchsatz-Sequenzierung des Tumorgeoms von Patienten mit multiplen Myelom. Vorarbeiten aus der 1. Förderperiode ergaben, dass beim multiplen Myelom häufig Gene von Rezeptor-Tyrosinkinasen und Zelladhäsionsmolekülen betroffen sind. Ziel des Projektes ist es nun in der zweiten Förderperiode die funktionelle und klinische Bedeutung dieser Mutationsmuster zu untersuchen, um so die Grundlagen zur Entwicklung personalisierter und zielgerichteter Therapieansätze zu legen.

TP10N Eilers

Ziel dieses Teilprojektes ist es mit Hilfe eines shRNA-basierten Screening Ansatzes neue Zielstrukturen Ras-mutierter Myelome zu identifizieren. Grundlage dieses Projektes sind Vorarbeiten aus der 1. Förderperiode, die darauf hinweisen dass mutiertes Ras seine onkogenen Effekte zum Teil über bislang noch nicht näher charakterisierte Signalwege vermittelt. Die Aufklärung dieser Signaltransduktionswege könnte zur Entdeckung neuer therapeutisch relevanter Zielstrukturen führen. Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass Ras kritische Schritte des Energiestoffwechsels in MM Zellen reguliert.

Z1 Rosenwald/Einsele/Beilhack

Aufgabe dieses Z-Projektes ist die zentrale Gewinnung, Isolierung und Organisation der

Analyse primärer Tumorproben, die im Rahmen diagnostischer Knochenmarkpunktationen gewonnen werden. Weitere Aufgabe dieses Z-Projektes ist die immunhistochemische Analyse der Tumorproben sowie die Entwicklung und Bereitstellung von Tiernodellen zur Entwicklung neuer Therapieansätze.

Z2 Langer/Döhner

Aufgabe dieses Z-Projektes ist die genetische Analyse primärer Tumorproben mittels FISH, SNP Chip Arrays und genetischer Hochdurchsatzverfahren und die Korrelation dieser Daten mit klinischen Verlaufsparmetern. Damit sollen neue Biomarker und Prognosefaktoren identifiziert werden.

Z4N Schlosser

Aufgabe dieses Z-Projektes ist die Implementierung neuer Proteomics und massenspektrometrischer Methoden. Diese Methoden spielen eine zentrale Rolle bei der Identifizierung von Protein-Protein-Wechselwirkungen innerhalb des onkogenen Signalnetzwerkes und damit bei der Identifizierung neuer therapeutischer Zielstrukturen.

Wesentliche Forschungsergebnisse

Die Funktion des Ras/MAPK- und des PI3K/Akt-Signalweges für den malignen Phänotyp des Multiplen Myeloms (MM) konnte in präklinischen Modellen zum ersten Mal genau beschrieben werden. So zeigt sich, dass die kombinierte Blockade beider Signalwege in einer MM Subgruppe effizient Apoptose induziert.

Neben Ras abhängigen Signalwegen, konnte die Rolle von Stress-Response Proteinen als therapeutische Zielstrukturen zum ersten Mal in MM Tiernodellen *in vivo* charakterisiert werden. Hierbei zeigte sich, dass neben dem Heat Shock Protein HSP90 der HSP-regulierende Transkriptionsfaktor HSF-1 (Heat Shock Stimulating Factor 1) sowie HSP70 entscheidend zum malignen Wachstum von MM Zellen beitragen. Die Erkenntnisse aus diesen Arbeiten haben zur Entwicklung neuer pharmakologische Inhibitoren des Heat-Shock-Protein-Pathways geführt, die bereits präklinisch getestet werden. Hierbei zeigt sich, dass die kombinierte Blockade verschiedener Heat-Shock-Proteine zu verstärkten Anti-Tumoreffekten führt.

Ein weiteres Stress Response Protein, das zum malignen Phänotyp des Multiplen Myeloms beiträgt, ist das Cold Shock Domain Protein YB-1. Es konnte gezeigt werden, dass beim MM YB-1 wesentlich an der

translationalen Regulation des Onkogens c-Myc beteiligt ist und hierüber zum malignen Phänotyp beiträgt (Abb. 1). Schließlich konnten Forscher der KFO 216 finden, dass nur bestimmte Komponenten des NF- κ B Signalnetzwerkes für die Tumorbologie des MM von Bedeutung sind, während andere Komponenten keine Rolle für das maligne Wachstum zu haben scheinen. Somit konnten potentielle neue therapeutische Zielstrukturen präziser beschrieben werden.

Durch die Etablierung genetischer Hochdurchsatzverfahren (*whole exome sequencing* Analysen) zeigte sich auf der einen Seite eine ausgeprägte genetische Heterogenität der Erkrankung, zum anderen zeigt sich jedoch auch eine Häufung von Mutationen in Zelladhäsionsgenen sowie in Genen des RTK/Ras Signalnetzwerkes. Damit sind möglicherweise die Grundlagen für eine zielgerichtete und personalisierte molekulare Therapie gelegt worden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Leich E, Weißbach S, Klein HU, Grieb T, Pischmarov J, Stühmer T, Chatterjee M, Steinbrunn T, Langer C, Eilers M, Knop S, Einsele H, Bargou R, Rosenwald A. (2013) Multiple myeloma is affected by multiple and heterogeneous somatic mutations in adhesion- and receptor tyrosine kinase signaling molecules. *Blood Cancer J.* 8:e102.

Heimberger T, Andrulis M, Riedel S, Stühmer T, Schraud H, Beilhack A, Bumm T, Bogen B, Einsele H, Bargou RC, Chatterjee M. (2013) The heat shock transcription factor 1 as a potential new therapeutic target in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 160:465-76.

Chatterjee M, Andrulis M, Stühmer T, Müller E, Hofmann C, Steinbrunn T, Heimberger T, Schraud H, Kressmann S, Einsele H, Bargou RC. (2013) The PI3K/Akt signaling pathway regulates the expression of Hsp70, which critically contributes to Hsp90-chaperone function and tumor cell survival in multiple myeloma. *Haematologica* 98:1132-41.

Bommert KS, Effenberger M, Leich E, Küspert M, Murphy D, Langer C, Moll R, Janz S, Mottok A, Weissbach S, Rosenwald A, Bargou R, Bommert K. (2013) The feed-forward loop between YB-1 and MYC is essential for multiple myeloma cell survival. *Leukemia* 27:441-50.

Brede C, Friedrich M, Jordán-Garrote AL, Riedel SS, Bäuerlein CA, Heinze KG, Bopp T, Schulz S, Mottok A, Kiesel C, Mattenheimer K, Ritz M, von Krosigk V, Rosenwald A, Einsele H, Negrin RS, Harms GS, Beilhack A. (2012) Mapping immune processes in intact tissues at cellular resolution. *J Clin Invest.* 122:4439-46.

5.3 Graduiertenkollegs

5.3.1 Graduiertenkolleg 1048, Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten



Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Manfred Scharlt
(Sprecher)

Lehrstuhl für Physiologische Chemie
Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-84148
Fax: 0931/31-84150
E-mail: gk-1048@uni-wuerzburg.de
www.gk-1048.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Manfred Gessler
(stellvertretender Sprecher)
Tel.: 0931/31-84159

Aufgaben und Struktur

Ziel des Forschungsprogramms des GRK1048 war es, die molekularen Grundlagen der Organentwicklung bei Vertebraten besser zu verstehen. In allen Bereichen konnte das GRK1048 entscheidende Beiträge zum Wissens- und Erkenntnisfortschritt leisten, wobei die Forschungsarbeiten der Doktoranden erheblich zur Weiterentwicklung der Forschungsprojekte beigetragen haben. Unter dem Paradigma, dass normale und pathologische Entwicklungsprozesse sich oft derselben Moleküle und Signalwege bedienen, war das Thema des Graduiertenkollegs somit von unmittelbarer Relevanz für die Medizin. Mehrere Teilprojekte beschäftigten sich außerdem direkt mit Krankheitsprozessen, welche die Entwicklung von Stammzellen, die in der regenerativen Medizin Einsatz finden sollen, betroffen haben. Es wurde ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen für die Ausbildung eines vollständigen, gesunden Organismus erreicht und ein strukturiertes Forschungs- und Ausbildungsprogramm für Doktoranden im Bereich der Entwicklungsbiologie zur Verfügung gestellt. Mit Ablauf der Auslauffinanzierung zum 31.3.2014 wurde das Graduiertenkolleg 1048 nun mit großem Erfolg nach 9 Jahren Förderzeitraum durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) abgeschlossen.

Forschungsschwerpunkte

Das Graduiertenkolleg 1048 vereinte Arbeitsgruppen aus den Fakultäten Medizin, Biologie, Chemie und Physik. Aufgrund der Interessenlage und zurückliegender Vorarbeiten der im GRK1048 zusammengeschlossenen Arbeitsgruppen wurden Untersuchungen zur Entwicklung der Gonaden, des Nervensystems, des Herz-Kreislauf-Systems und zur Pluripotenz und Reprogrammierung von Stammzellen durchgeführt. Wir haben dabei ein Konzept zugrunde gelegt, das davon ausging, dass bei normalen Prozessen der Organentwicklung und bei der Entstehung von Krankheiten gemeinsame oder zumindest ähnliche molekulare Prozesse ablaufen. Unsere Fragestellungen waren auf die Wirbeltierentwicklung beschränkt und die Experimente wurden an vier Modellorganismen durchgeführt (Maus, Frosch, Zebrafisch, Medaka). Dabei umfassten sie eine breite Palette von Techniken. Das Forschungsprogramm beschäftigte sich mit Molekülen oder molekularen Komplexen (Signalmoleküle, Tran-

skriptionsfaktoren, Splicing Faktoren und Mikro-RNAs), die für die Organentstehung bei Wirbeltieren eine zentrale Bedeutung haben. Wichtige Arbeitsfelder waren Neurogenese, kardiovaskuläre Entwicklung und Geschlechts-differenzierung. Ein wesentlich methodischer Aspekt des Forschungsprogramms war die Verwendung moderner optischer Techniken, wie z.B. konfokaler Mikroskopie und SPIM.

Lehre

Den Doktoranden wurde durch die beteiligten Forschergruppen, die Arbeitsgebiete von der Stammzellbiologie bis hin zur Mikroskopie von Einzelmolekülen repräsentierten, eine breite und umfassende Ausbildung auf dem Gebiet der Entwicklungsbiologie gegeben. Moderne Betreuungsstrukturen, wie das Promotionskomitee, wurden von Beginn an etabliert. Die Forschungsprojekte der Studenten wurden auf jährlicher Basis evaluiert und gegebenenfalls restrukturiert, um einen erfolgreichen Abschluss zu garantieren. Die Ausbildung im Graduiertenkolleg 1048 beinhaltete ein breit gefächertes interdisziplinäres Programm das aktuelle Methoden genauso wie auch neue Konzepte der aktuellen biomedizinischen Forschung in der Entwicklungsbiologie einschloss. Darüber hinaus wurden im Studienprogramm auch klinisch orientierte Forschungsinhalte aus der medizinischen Fakultät integriert, um die Kompetenz und Erfahrung der jungen Wissenschaftler zu erweitern. Zusammen mit der starken internationalen Vernetzung sorgte dieses Programm dafür, dass die Studenten optimal für eine unabhängige und erfolgreiche wissenschaftliche Karriere in der Biomedizin gerüstet sind. Im Hinblick auf die optimale Vorbereitung auf

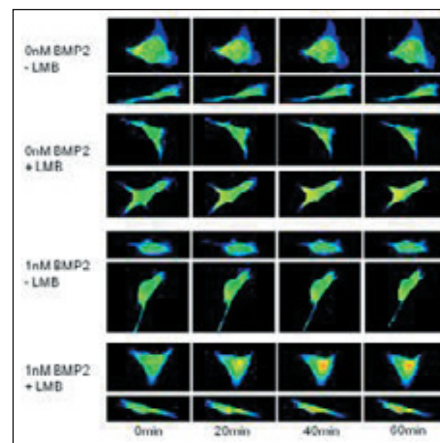
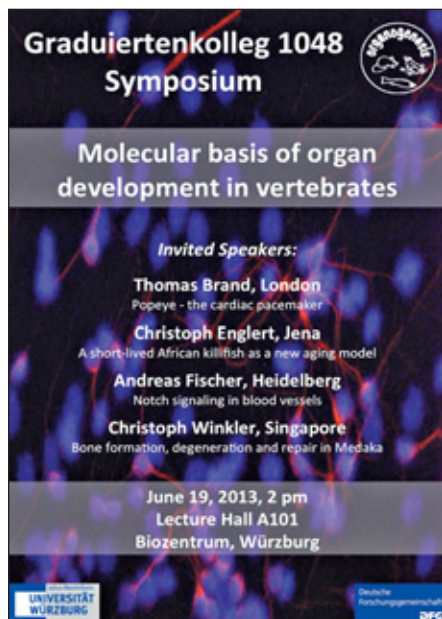


Abb. 1: Liveaufnahme der Smad1-Bewegung in einer Einzelzelle.



eine wissenschaftliche Karriere kombinierte das Qualifikationskonzept Seminare, Vorlesungen und einen jährlichen Retreat mit Workshops, „soft skill“ Training und praktischen Ausbildungseinheiten. Den Doktoranden wurden aber nicht nur fachspezifische, sondern auch allgemeine Qualifikationen vermittelt, um sie unabhängig von ihrem Tätigkeitsfeld im Rahmen ihrer Dissertation auf einen späteren Beruf in der akademischen oder industriellen Forschung ganz allgemein oder auch außerhalb wissenschaftlicher Tätigkeiten vorzubereiten. Das Graduiertenkolleg war zudem ein integraler Bestandteil der „Graduate School for Life Science (GSLS)“.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Link J, Jahn D, Schmitt J, Goeb E, Baar J, Ortega S, Benavente R, Alsheimer M. (2013) The meiotic nuclear lamina regulates chromosome dynamics and promotes efficient homologous recombination in the mouse. *PLoS Genet.* 9:e1003261.

Walz S, Eilers M. (2013) Unlocking the mysterious mechanisms of Myc. *Nature Medicine* 19:26-27.

See K, Yadav P, Giegerich M, Cheong PS, Graf M, Vyas H, Lee SG, Mathavan S, Fischer U, Sendtner M, Winkler C. (2014) SMN deficiency alters Nrnx2 expression and splicing in zebrafish and mouse models of spinal muscular atrophy. *Hum Mol Genet.* 23:1754-70.

Wolber W, Choi SW, Ahmad R, Eckardt S, McLaughlin KJ, Geis C, Heckmann M, Siren AL, Mueller AM. (2013) Phenotype and stability of neural differentiation of androgenetic murine ES cell-derived neural progenitor cells. *Cell Medicine* (in press).

Leikam C, Hufnagel A, Walz S, Kneitz S, Fekete A, Müller MJ, Eilers M, Scharl M, Meierjohann S. (2014) Cystathionase mediates senescence evasion in melanocytes and melanoma cells. 33:771-82.

5.3.2 Graduiertenkolleg 1253, Emotions



Prof. Dr. rer. soc. Paul Pauli
(Sprecher)

Lehrstuhl für Psychologie I
Marcusstr. 9-11
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82843
Fax: 0931/31-82733
E-mail: gk-emotions@uni-wuerzburg.de
www.gk-emotions.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-77600

Aufgaben und Struktur

Die intensive und interdisziplinäre Betreuung der Doktoranden wird durch individuelle Promotionskomitees gewährleistet, die durch drei Mitglieder verschiedener Arbeitsgruppen besetzt werden. Die Ausbildung besteht aus einem 3-jährigen Curriculum, das die Vermittlung von theoretischem und methodischem Wissen überprüft, durch regelmäßige Erfolgskontrollen, sowie praktische Forschungstätigkeit in verschiedenen Labors beinhaltet. Die Selbstständigkeit der Doktoranden und die akademische Professionalisierung wird durch spezielle Workshops gefördert, die Einbindung in internationale Netzwerke durch regelmäßige Gastwissenschaftler, Summer Schools mit internationalen Dozenten sowie durch die verpflichtende Teilnahme an internationalen Kongressen. Die Promotion erfolgt entsprechend der Promotionsordnung der University of Würzburg Graduate Schools, normalerweise innerhalb der Graduate School of Life Sciences. Für besonders ausgewiesene Bachelor Absolventen ist eine „Fast Track“ Promotion möglich.

schluss von ausgewiesenen Arbeitsgruppen aus der Philosophie, Psychologie, Psychiatrie, Neurologie, Anatomie und Physiologie wird den Doktoranden des GK eine exzellente und international sichtbare interdisziplinäre Promotionsarbeit innerhalb der „Affective Sciences“ ermöglicht. Basierend auf unserem interdisziplinären Ansatz und der Expertise der beteiligten Wissenschaftler fokussieren die vorgeschlagenen Promotionsprojekte auf *drei Untersuchungsebenen*, jeweils mit humanexperimentellen, klinischen und tierexperimentellen bzw. neurobiologischen Ansätzen: (1) Selbstregulation, Selbstkontrolle und Dynamik emotionaler Prozesse, (2) emotionale Determinanten normalen und pathologischen Verhaltens und (3) neurobiologischen Grundlagen emotionaler Reaktionen (insb. serotonerge und dopaminerge Systeme). Besonderes Interesse besteht hierbei darin, Wechselwirkungen zwischen diesen Untersuchungsebenen aufzuzeigen. Das Teilprojekt der Philosophie steckt den Forschungsrahmen der empirisch-experimentellen Subprojekte ab und bearbeitet die epistemologischen, anthropologischen und ethischen Dimensionen der Emotionsforschung.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsfragen des Graduiertenkollegs „Verarbeitung emotional relevanter Reize: Von den molekularen Grundlagen zur Empfindung“ („GK-Emotions“) zielen auf wichtige Mediator- und Moderatorvariablen, die die Verarbeitung emotional relevanter Reize beeinflussen. Durch den Zusammen-

Lehre

Internet: <http://www.gk-emotions.uni-wuerzburg.de/teaching/>

Im wöchentlichen Jour Fixe (Journal Club) am Freitag werden die neuesten Forschungsergebnisse und der Verlauf der Forschungsarbeit der Doktoranden diskutiert. Zu den Seminaren werden internationa-

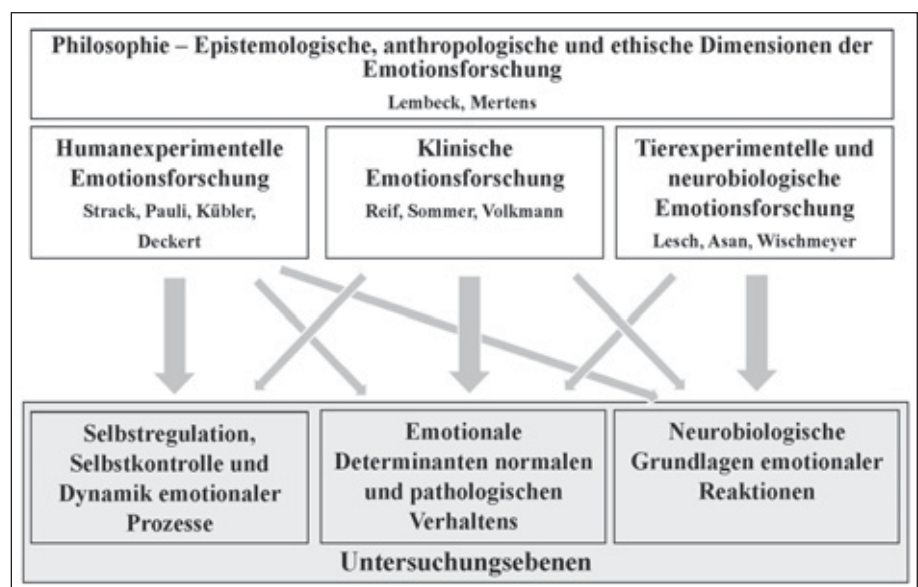


Abb. 1: Principal Investigators und Struktur des Graduiertenkollegs.

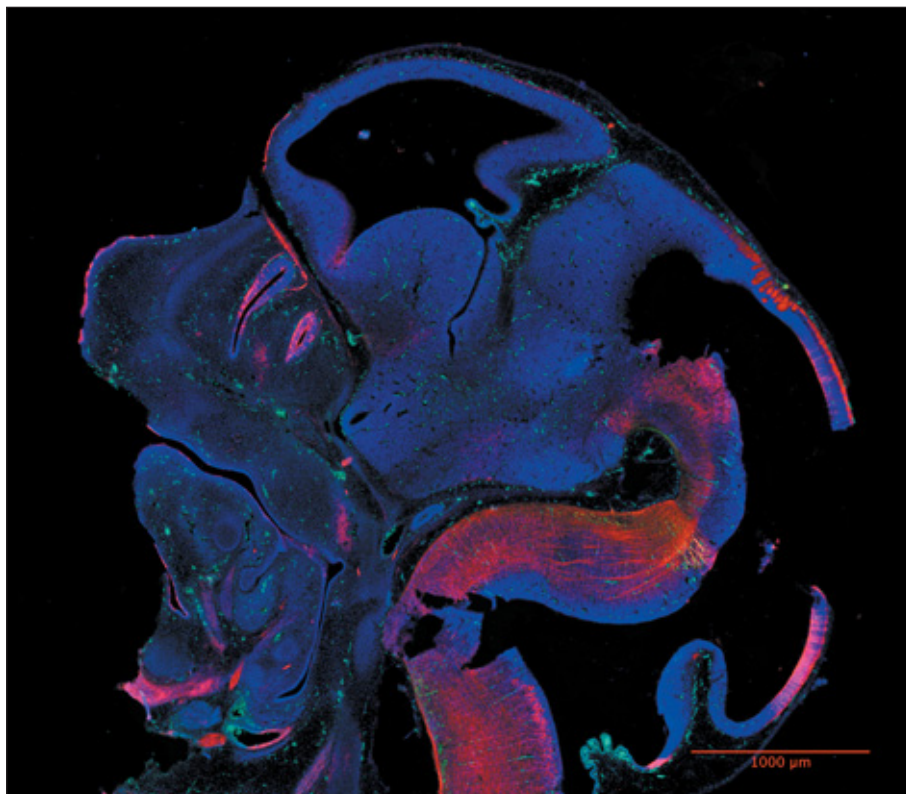


Abb. 2: Mittels der Kombination moderner Mikroskopietechniken und Immuno-Fluoreszenz Färbung ist es möglich, Verteilung und Konzentration unterschiedlichster Strukturen und Moleküle in Geweben und Zellkulturen zu visualisieren. Durch die Verwendung verschiedener Farbstoffe können Forscher im selben Gewebeschnitt mehrere Ziele gleichzeitig sichtbar machen. Das hier gezeigte Bild stammt aus einem medialen Sgitalschnitt eines Mäuseembryos während des 13. Schwangerschaftstags. Fluoreszenz Antikörper ermöglichten es, verschiedene Fasern und Strukturen entlang des sich entwickelnden Gehirns sichtbar zu machen. Gezeigt sind Antikörper gegen 1) CDH13 (rot), ein Zell-Adhäsions Molekül, das während der Entwicklung wichtig ist, 2) Serotonin (grün), ein für Verhalten und Physiologie wichtiger Neurotransmitter, und 3) DNA (blau), welche sich hauptsächlich im Zellkern befindet. Mittels solcher Methoden ist es möglich die Entwicklung des Gehirns und anderer Organe zu untersuchen. (Bild: D.Kiser & A.Forero).

le Gastreferenten eingeladen sowie zu den beiden Tagungen, die jährlich vom GK außerhalb Würzburgs veranstaltet werden. Die Doktoranden durchlaufen eine Lab Rotation und werden jährlich von den drei Princi-

pals Investigatoren ihres Promotionskomitees evaluiert. Soft Skill-Kurse werden sowohl vom GK als auch von der GSLS kostenfrei angeboten. Den Studierenden stehen auch externe Veranstaltungen offen.

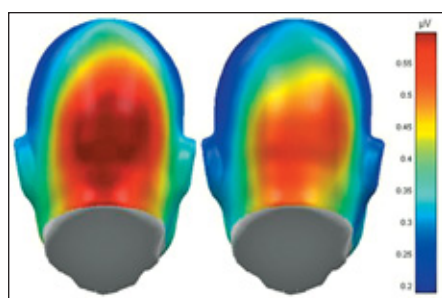


Abb. 3: Steady-state visuell evozierte Potentiale, ausgelöst durch flimmernde Stimuli, während einer differentiellen Kontextkonditionierung. In einem Kontext wurde unvorhersagbar ein unangenehmes Geräusch präsentiert (links), ein weiterer Kontext wurde nie mit diesem Geräusch gepaart (rechts).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Jeworutzki E, Roelfsema M, Anschuetz U, Krol E, Elzenga J, Felix G, Boller T, Hedrich R, Becker D. (2010) Early signaling through the Arabidopsis pattern recognition receptors FLS2 and EFR involves Ca^{2+} -associated opening of plasma membrane anion channels. *Plant Journal* 62:367-378.

Geiger D, Maierhofer T, AL-Rasheid KA, Scherzer S, Mumm P, Liese A, Ache P, Wellmann C, Marten I, Grill E, Romeis T, Hedrich R. (2011) Stomatal Closure by Fast Abscissic Acid Signaling Is Mediated by the Guard Cell Anion Channel SLAH3 and the Receptor RCAR1. *Science Signaling* 4:ra32.

Hansjakob A, Bischof S, Bringmann G, Riederer M, Hildebrandt U. (2010) Very-long-chain aldehydes promote *in vitro* pre-penetration processes of *Blumeria graminis* in a dose- and chain length-dependent manner. *New Phytologist* 188:1039-1054.

Wippel K, Wittek A, Hedrich R, Sauer N. (2010) Inverse pH Regulation of Plant and Fungal Sucrose Transporters: A Mechanism to Regulate Competition for Sucrose at the Host/Pathogen Interface? *Plos One* 5:e12429.

Koers S, Guzel-Deger A, Marten I, Roelfsema M. (2011) Barley mildew and its elicitor chitosan promote closed stomata by stimulating guard-cell S-type anion channels. *Plant Journal* 68:670-680.

5.3.3 Internationales Graduiertenkolleg 1522, HIV/AIDS und damit assoziierte Infektionskrankheiten im südlichen Afrika



Prof. Dr. med. Axel Rethwilm
(Sprecher)

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-49554
Fax: 0931/201-47505
E-mail: irtg1522@uni-wuerzburg.de
www.gk-1522.uni-wuerzburg.de

Allgemeines

Um die wissenschaftliche Kooperation zwischen der Universität Würzburg und Universitäten in Ländern des afrikanischen Kontinents zu stärken, hat die DFG das internationale Graduiertenkolleg 1522 (IRTG1522) über "HIV/AIDS und assoziierte Erkrankungen im südlichen Afrika" mit Universitäten in Kapstadt von 2008 bis 2013 unterstützt. Durch das IRTG werden an der Würzburger Universität 11 PhD-Stipendien und 2 MD-Stipendien von der DFG und komplementär 12 PhD-Stipendien vom NRF (National Research Foundation) an den Universitäten von Stellenbosch und Kapstadt (beide liegen in oder bei Kapstadt) finanziert. Inhaltlich wird in 3 Bereichen an Infektionskrankungen geforscht, wobei sich zu Nutzen gemacht wird, dass in Südafrika Patientenmaterial zur Hand ist, welches in dieser Form in Deutschland nicht zur Verfügung steht, und in Würzburg Methoden zur Analyse dieser Erkrankungen etabliert wurden, die in Südafrika zumindest nicht zum Einsatz kommen, wobei die Republik Südafrika, als das am meisten entwickelte Land auf dem afrikanischen Kontinent, mit exzellenten Forschungsbedingungen und -einrichtungen es gestattet, hochkarätige biomedizinische Forschung durchzuführen, die sich auf Augenhöhe mit Forschung in Deutschland befindet, so dass beträchtliche Synergien freigesetzt werden können. Ein wesentlicher Bestandteil der Ausbildung ist ein Austauschprogramm, das Studenten in Würzburg den Aufenthalt in Kapstadt und *vice versa* erlaubt.

Im Bereich I wird klinische und grundlagenorientierte Forschung zu HIV/AIDS und zur virusinduzierten Immunsuppression betrieben. Der Bereich II deckt verschiedene mit AIDS assoziierte opportunistische Infektionserkrankungen ab, während im Bereich III immunologische Fragestellungen zu Infektionserregern angegangen werden. Zwischen diesen Teilbereichen gibt es zahlreiche inhaltliche Verbindungen, die ein die Bereiche überlappendes kohärentes Forschungsprogramm deutlich werden lassen. Der Sprecher dieses Graduiertenkollegs auf südafrikanischer Seite ist Prof. Dr. Wolfgang Preiser (Virologie) von der Universität Stellenbosch.

Forschungsprojekte

Bereich I:

Projekt 1: The impact of therapeutic drug monitoring on antiretroviral therapy

Betreuer: Prof. Dr. Hartwig Klinker und Prof. Dr. August Stich (Missio)

Projekt 2: Study of drug-resistant HIV

Betreuer: Dr. Jochen Bodem

Projekt 3: Molecular Epidemiology of HIV

Betreuer: Prof. Dr. Axel Rethwilm

Projekt 4: Influence of different HIV subtypes on HIV dementia

Betreuer: Prof. Dr. Eleni Koutsilieri und PD Dr. Carsten Scheller

Projekt 5: Targets, mechanisms and consequences of regulated T cell pre-mRNA splicing and their relevance as genetic markers of virally induced or general T cell suppression.

Betreuer: Prof. Dr. Sibylle Schneider-Schaulies und Dr. Susanne Kneitz

Bereich II:

Projekt 6: Epidemiology, diagnosis, and molecular mechanisms of multidrug resistance in *Candida albicans* and its impact on host-fungus interactions

Betreuer: Prof. Dr. Joachim Morschhäuser

Projekt 7: Characterization of the influence of excretory/secretory products from *Echinococcus multilocularis* larvae on dendritic cell maturation and the interaction of *Echinococcus* E/S products with TLR and CTL surface receptors

Betreuer: Prof. Dr. Klaus Brehm

Projekt 8: *Staphylococcus aureus* population structure and host cell interaction in chronic infections

Betreuer: Prof. Dr. Dr. Bhanu Sinha

Projekt 9: Generation and characterization of candidates for malaria/HIV combination therapy

Betreuer: Dr. Gabriele Pradel

Bereich III:

Projekt 10: Characterization of the role of C-type lectins in dendritic cell interactions with *Leishmania* parasites

Betreuer: Prof. Dr. Heidrun Moll

Projekt 11: Protective and productive inflammatory responses induced by microbial products studied at the level of dendritic cells

Betreuer: Prof. Dr. Manfred Lutz

Projekt 12: The role of CD28 mediated co-stimulation in the control of secondary immune responses to infectious agents

Betreuer: Prof. Dr. Thomas Hünig (WÜ)

5.4

5.4.1

Forschungsverbünde

BayImmuNet: Generierung antigen-spezifischer T-Zellen mit geringer Ausdifferenzierung für den adoptiven T-Zell-Transfer als Immuntherapie im klinischen Maßstab



PD Dr. med. Matthias Wölfl
(Projektleiter)

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-27753
Fax: 0931/201-27887
E-mail: Woelfl_M@ukw.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/KinderklinikundPoliklinik/content.html

Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel
(stellv. Projektleiter)

Allgemeines

Das Glioblastom ist ein bösartiger Hirntumor, der sowohl im Erwachsenen-, wie auch im Kindesalter vorkommt. Trotz einer Kombinationstherapie aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie haben diese Patienten leider immer noch eine sehr schlechte Prognose. Deshalb werden dringend neue Therapieansätze gesucht.

Die Immuntherapie unter Verwendung körpereigener tumor-spezifischer T-Zellen stellt eine zusätzliche Therapieoption für diese Patienten dar. Ziel dieses Projektes ist, die wenigen im Blut der Patienten vorhandenen tumor-spezifischen T-Zellen so in vitro zu expandieren, daß sie mit guter Funktion und in großer Zahl zur T-Zell-Therapie zur Verfügung stehen. Das Ziel des aktuellen Projektes ist die translationelle Umsetzung der präklinischen Methoden in Vorbereitung auf eine klinische Studie. Die Projektförderung endete 2013.

Forschungsschwerpunkte

- Validierung eines präklinisch bereits etablierten Protokolls für die klinische Anwendung kurzzeit-kultivierter T-Zellen nach GMP-Richtlinien und ein Arzneimittelgesetz. Dabei wird die Übertragung des Protokolls auf Reinraumbedingungen im klinikseigenen GMP-Labor angestrebt.
- „Up-scaling“ des Kulturansatzes zur Verarbeitung von für den therapeutischen Ansatz relevanten T-Zell-Zahlen.
- Identifizierung geeigneter Antigene, die als Zielstrukturen für T-Zellen beim Glioblastom dienen können.
- Evaluierung der Kulturbedingungen hinsichtlich Qualität und Quantität der resultierenden T-Zell-Antwort.

Wölfl M, Schwinn S, Yoo YE, Reß ML, Braun M, Chopra M, Schreiber SC, Ayala VI, Ohlen C, Eyrych IM, Beilhack A, Schlegel PG. (2013) Src-kinase inhibitors sensitize human cells of myeloid origin to Toll-like-receptor-induced interleukin 12 synthesis. *Blood* 122:1203-13.

Chapuis AG, Ragnarsson GB, Nguyen HN, Chaney CN, Pufnock JS, Schmitt TM, Duerkopp N, Roberts IM, Pogosov GL, Ho WY, Ochsenreither S, Wölfl M, Bar M, Radich JP, Yee C, Greenberg PD. (2013) Transferred WT1-reactive CD8+ T cells can mediate antileukemic activity and persist in post-transplant patients. *Sci Transl Med*. 5:174ra27.

Wölfl M and Greenberg PD. (2014) Antigen-specific Activation and Cytokine-facilitated Expansion of naïve, human CD8+ T-cells (ACE-CD8). *Nature Protocols*, (in press).

Wölfl M, Merker K, Murbach H, Van Gool SW, Eyrych M, Greenberg PD, Schlegel PG. (2011) Primed tumor-reactive multifunctional CD62L+ human CD8+ T cells for immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother*. 60:173-86.

Eyrych M, Rachor J, Schreiber SC, Wölfl M, Schlegel PG. (2013) Dendritic Cell Vaccination in Pediatric Gliomas: Lessons Learnt and Future Perspectives. *Front Pediatr*. 1:12.

5.4.2 DFG-Schwerpunktprogramm 1356, Pluripotenz und Zelluläre Reprogrammierung



Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller
(Koordinator)

Zinklesweg 10
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-45848
Fax: 0931/201-45148
E-mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de
www.spp1356.de

Allgemeine Angaben und Struktur

Pluripotente ES-Zellen von Maus und Mensch können in der Gewebekultur zu vielen klinisch relevanten Zelltypen differenzieren. Im Mausmodell gliedern sich murine ES-Zellen nach Injektion in Blastozysten wieder in den Zellverband des Embryos ein und nehmen an der normalen Embryogenese teil. Sie sind hierdurch ein wertvolles Handwerkszeug für die biomedizinische Grundlagenforschung als auch für zukünftige regenerative Strategien. Daneben können pluripotente IPS (induced pluripotent stem) Zellen durch ektope Expression von Reprogrammierungsfaktoren aus somatischen Zellen erzeugt werden.

Die molekularen Mechanismen, die den pluripotenten Zustand erzeugen und erhalten, sind auch in Zeiten der direkten Reprogrammierung durch ektope Expression ESC-spezifischer Transkriptionsfaktoren wenig verstanden. Im DFG geförderten Schwerpunktprogramm 1356 *Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung* sollen zell- und molekularbiologische sowie genetische und epigenetische Expertisen gebündelt werden, um den pluripotenten Zustand durch rationale Ansätze auf der molekularen Ebene zu analysieren.

Übergeordnete Ziele sind:

- a) Die Identifikation und Charakterisierung von genetischen und epigenetischen Netzwerken, die Pluripotenz kontrollieren
- b) Analyse molekularer Mechanismen, die eine Wiederherstellung von Pluripotenz in differenzierten Zellen regulieren

- Was bestimmt die globale und lokale Chromatinorganisation in pluripotenten Zellen?
- Welche molekularen und epigenetischen Mechanismen führen zu einer induzierten Pluripotenz?
- Was sind die regulatorischen Prozesse, die zur Pluripotenz bei Säugetieren und Nichtsäugern führen?

Forschungsschwerpunkte

Das Arbeitsprogramm des interdisziplinären Schwerpunktprogramms beinhaltet: (1) die Identifikation und Charakterisierung neuer Gene und Faktoren der Pluripotenzregulation; (2) die Analysen von Wechselwirkungen zwischen genetischen und epigenetischen Signalwegen; (3) die Aufklärung von Zusammenhängen zwischen globalen und lokalen Chromatinstrukturen; (4) die Identifikation von praktikablen und effektiven Strategien zur Induktion und Regulation von Pluripotenz durch Kern-Reprogrammierung, Zellfusion und externe Faktoren.

Die folgenden Fragen sind Kerninhalt der zweiten Finanzierungsperiode des SPP 1356:

- Welche molekularen Prozesse sind für die Entstehung und Aufrechterhaltung von natürlicher Pluripotenz entscheidend?
- Wie lässt sich Pluripotenz molekular definieren?
- Welcher Crosstalk besteht zwischen Genotyp und Epigenotyp in pluripotenten Zellen?

Arbeitspaket 1:

Genetische und epigenetische Netzwerke zur Kontrolle pluripotenter Zellen

- Genetische und epigenetische Signaturen von pluripotenten Zellen
- Identifikation und Funktionalität von Pluripotenzfaktoren
- Chromatin-Remodelling und nukleare Struktur

Arbeitspaket 2:

Induktion von Pluripotenz durch nukleare Reprogrammierung

- Analyse von natürlichen Reprogrammierungsmechanismen
- Reprogrammierung induziert durch SCNT, Zellfusion und Expression von Pluripotenzfaktoren
- Mathematische Modellierung der Pluripotenz

Das SPP 1356 umfasst deutschlandweit 26 Gruppen, die sich auf die molekulare Analyse von Pluripotenz, Chromatin und zelluläre Reprogrammierung spezialisiert haben.

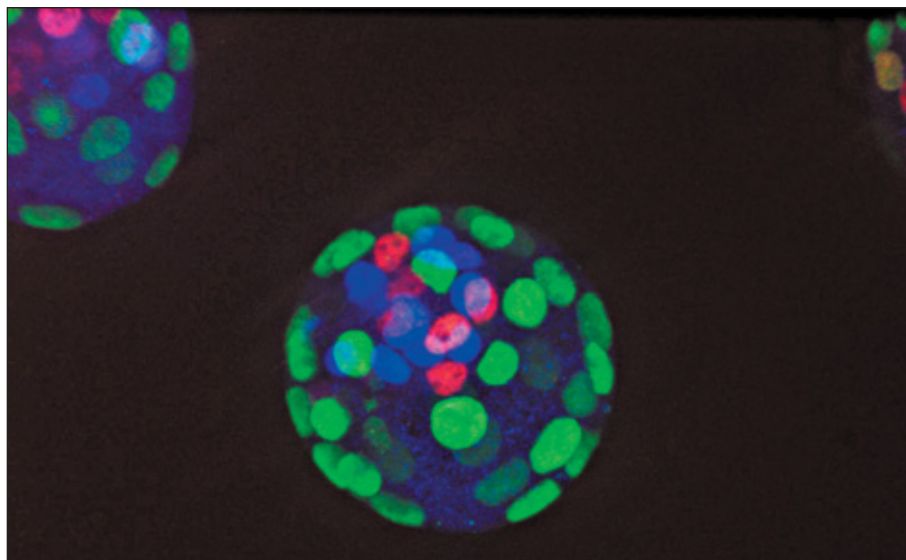


Abb. 1: Murine Blastozyste (grün, Trophektoderm (Cdx2); blau, primitives Ectoderm (Nanog); rot, primitives Endoderm (Sox17) (Bild: M. Bioani, MPI Münster).

5.4.3 DFG Forschergruppe 2123, Sphingolipid-Dynamik in der Infektionskontrolle



Prof. Dr. rer. nat. Sibylle Schneider-Schaulies
(Sprecherin)

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/31-81566
E-mail: s-s-s@vim.uni-wuerzburg.de

Struktur

Die Forschergruppe 2123 wird seit Dezember 2013 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert. Sie vereinigt Arbeitsgruppen der Universitäten Würzburg und Duisburg-Essen, und wird von Prof. Dr. Sibylle Schneider-Schaulies, Institut für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg, als Sprecherin zusammen mit Prof. Dr. Erich Gulbins, Institut für Molekularbiologie, Universität Duisburg-Essen als stellvertretendem Sprecher geleitet. Zentrale Thematik der Forschungsgruppe ist es, die Bedeutung induzierter Veränderungen von Sphingolipiden für die Aufnahme, aber auch immunologische Kontrolle medizinisch relevanter Erreger in ihren jeweils spezifischen Wirtszellen zu erarbeiten. Das Verständnis der Wechselwirkung der jeweiligen Erreger mit Membrandomänen und dessen Konsequenzen für das Pathogen und den Wirt ist dazu geeignet, neben grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnissen neue Therapiekonzepte zu erarbeiten. Die Entwicklung erregerspezifischer, aber auch –übergreifender Prinzipien sowie die Weiterentwicklung biologischer Testsysteme erfordert die enge Zusammenarbeit in ihrem jeweiligen Feld international renommierter infektiologischer Arbeitsgruppen, die durch innovative technische und analytische Plattformen ergänzt werden. Innerhalb des Forschungskonsortiums wurde dies durch die Beteiligung von acht Wissenschaftlern aus fünf verschiedenen Instituten der Universität Würzburg und zwei der Universität Duisburg-Essen realisiert. In Würzburg sind neben dem Institut für Virologie und Immunbiologie das Institut für Hygiene und Mikrobiologie an der Medizinischen Fakultät, der Lehrstuhl für Mikrobiologie und der Lehrstuhl für Biotechnologie und Biophysik (beide Fakultät für Biologie (Biozentrum)) sowie das Institut für Organi-

sche Chemie der Fakultät für Chemie beteiligt.

FOR2123 setzt sich aus fünf Arbeitsgruppen mit infektiologischer Ausrichtung zusammen, die durch zwei zentrale Projekte (ein Verwaltungsprojekt sowie ein Projekt, indem Membranveränderungen mittels hochauflösender Mikroskopie unter Einsatz innovativer, gemeinsam entwickelter Detektionsreagentien untersucht werden) ergänzt werden. Die für die Bearbeitung der FOR2123 Fragestellung notwendige Analytik (Proteom, Lipidom sowie MALDI Imaging) ist im Rahmen einer Zusammenarbeit des durch Prof. Erich Gulbins und Prof. Burkhard Kleuser gegründeten 'Potsdam-Essen Center for Mass spectrometry and MALDI Imaging (CMSMI)' gewährleistet.

Forschungsschwerpunkt

Bis dato als zwar abundante, aber weitgehend nur strukturbildende, inerte Bestandteile der Zellmembran verstanden, wurde die Aktivität von Sphingolipiden, zelluläre Signale zu regulieren erst zu Beginn der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts erkannt. Nachfolgend wurde die Bedeutung des Sphingolipid-Metabolismus insbesondere in der Regulation von Zellviabilität durch eine Vielzahl Studien belegt, und dessen Potential als therapeutisches Ziel (zum Beispiel Fingolimid und Amitriptyline zur Therapie der Multiplen Sklerose bzw. zystischer Fibrose) belegt.

Die Kompartimentierung spezifischer Rezeptoren und nachgeschalteter Signalosomen in Membran-Mikrodomänen sowie dynamische Veränderungen von Membran-Fluidität und –Krümmung charakterisieren die dynamische Hydrolyse von Sphingomyelin in Phosphocholin und Ceramide. Dies erfordert die Aktivierung saurer oder neutraler Sphingomyelinasen (ASM oder NSM) (Abb. 1). Ist dies für eine Reihe von Stressfaktoren oder über Todesrezeptoren (TNF-R1, CD95) me-

chanistisch gut untersucht, so lagen bislang nur vereinzelte Studien zur Aktivierung von Sphingomyelinasen durch Pathogene und deren Bedeutung für deren Interaktion mit ihren Wirtszellen bzw. Wirten vor. Aufgrund ihrer Fähigkeit, Rezeptoren und Signalosomen zu kompartimentieren, das Aktin-Zytoskelett sowie biophysikalische Parameter der Membran und damit Fusionsvorgänge und Endo-Exozytose zu modulieren, ist es sehr wahrscheinlich, dass der pathogen-induzierten Generierung von Sphingomyelin-Metaboliten eine wesentliche Bedeutung in essentiellen Prozessen des Infektionsgeschehens zukommt. Beispielhaft seien aus Sicht des Erregers Prozesse wie Attachment und Internalisierung, intrazelluläres Trafficking, Interaktion mit replikationsessentiellen Kompartimenten und Freisetzung genannt, sowie aus Sicht des Wirtes die Induktion zellautonomer Abwehrmechanismen wie Apoptose, Aktivierung der angeborenen (z. B. Generierung reaktiver Sauerstoffintermediate) sowie der adaptiven Immunität (z. B. Kompartimentierung von Komponenten des T Zell Rezeptors). Grundlegende Arbeiten der beiden Sprecher unterstützten diese Hypothese, und legten die Basis für die Etablierung der FOR2123. So entwickelten sich fruchtbare Kooperationen zwischen den nunmehr beteiligten Arbeitsgruppen, wodurch jeweils als Vorbedingung für die Antragstellung belastbare Befunde hinsichtlich der Bedeutung von Sphingomyelinase-Aktivierung ihrer jeweils medizinisch relevanten Erreger in relevanten Wirtszellen erbracht wurden. Die individuellen wissenschaftlichen Ausrichtungen der beteiligten Gruppen erwiesen sich sowohl als synergistisch (zum Beispiel bezüglich der Aktivierungsmechanismen von Sphingomyelinasen) als auch komplementär (zum Beispiel bezüglich deren Bedeutung für die Pathogenaufnahme in den jeweiligen Systemen) (Abb. 2). Mit ihrer technischen/analytischen Plattform besitzt FOR2123 weitere Alleinstellungsmerkmale. So stehen neben den Zellkulturen transgene/knockout Maus-Linien zur Verfügung die bereits in zwei Teilprojekten für Infektionsversuche genutzt

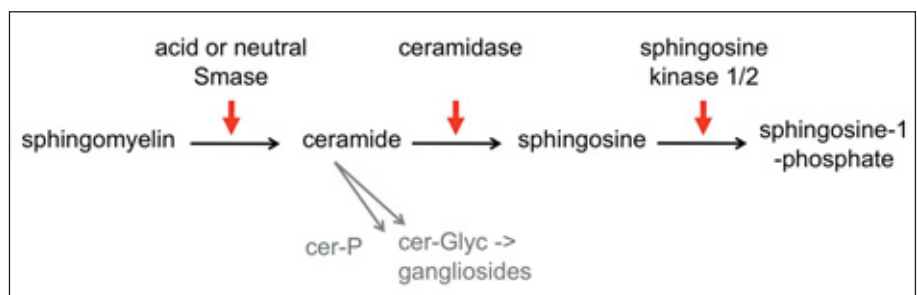


Abb. 1: Schematische Darstellung wesentlicher Komponenten der Sphingomyelin-Hydrolyse.

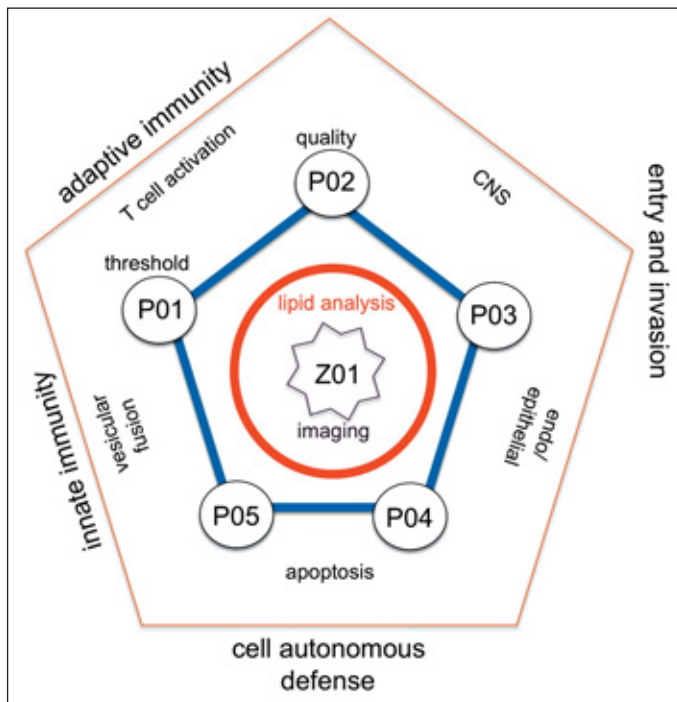


Abb. 2: Schematische Darstellung wesentlicher Forschungsschwerpunkte und Interaktionen des FOR2123.

werden, weitere werden derzeit hergestellt. Mit dem zentralen Projekt wird es möglich sein, die Zusammensetzung und Dynamik Sphingolipid-haltiger Membrandomänen sowie assoziierter Protein-Komplexe auf subzellulärer Ebene zu erfassen, während die externe Kooperation mit dem CMSMI die hochauflösende quantitative Analyse von Sphingolipiden auf zellulärer und organspezifischer Ebene erlaubt.

TP1: S. Schneider-Schaulies/N. Müller

Vorarbeiten dieses Projektes belegen, dass der T-Zell-suppressorischen Aktivität des Masernvirus (MV) mit einer kontaktvermittelten NSM und ASM Aktivierung assoziiert ist. Zielsetzung ist es, die hierfür relevante Rezeptorstruktur und die molekularen Targets der Sphingomyelinase-Aktivierung in T Zellen zu identifizieren, sowie die generelle Bedeutung der Sphingolipid-Dynamik in der immunologischen Synapse zu erarbeiten (Abb. 3).

TP2: N. Beyersdorf/J. Schneider-Schaulies

Vorarbeiten des Projektes belegen, dass die ASM Aktivierung Expansion und Effektorfunktionen regulatorischer T Zellen beeinflusst. Infolgedessen hat sich das Projekt zum Ziel gesetzt, die Bedeutung insbeson-

dere invasiver Isolate in Gehirn-Endothelzellen ist. Neben mechanistischen Analysen zu Effektoren und Pathways der ASM Induktion adressiert das Projekt die ASM abhängige Kompartimentierung und Aktivierung für die Aufnahme wesentlicher Rezeptoren und Signalwege.

TP4: T. Rudel

Vorarbeiten des Projektes belegen, dass die Aufnahme disseminierender *Neisseriae gonorrhoeae* über den SREC-I Rezeptor in Epithelzellen eine durch das Pathogen induzierte Aktivierung der NSM erfordert, und sich so wesentlich gegenüber der bereits beschriebenen ASM-abhängigen Invasion in Epithelzellen und Makrophagen unterscheidet. Neben mechanistischen Untersuchungen zur NSM Induktion in Epithelzellen stellen Analysen des Invasionskomplexes sowie die Aktivierung zellintrinsischer Abwehrmechanismen zentrale Aspekte des Projektes dar.

TP5: H. Grassmé/E. Gulbins

Vorarbeiten des Projektes belegen, dass der Aktivierung der NSM durch *Mycobacterium Bacillus Calmette-Guérin* eine wesentliche Bedeutung für die experimentelle Infektion in Mäusen zukommt. Neben mechanistischen Analysen zur Erreger-vermittelten

derer der ASM für Differenzierung, Expansion und Effektorfunktionen von Subpopulationen des T-Zell-Kompartiments zu erarbeiten sowie deren Aktivität in einem durch regulatorische T und CD8-T Zellen kontrollierten Masernvirus ZNS-Infektionsmodell.

TP3: A. Schubert-Unkmeir

Vorarbeiten des Projektes belegen, dass eine durch *Neisseria meningitidis* induzierte ASM Aktivierung und nachfolgende Bildung von Ceramidplattformen wesentlich für die Aufnahme insbeson-

derer der ASM für Differenzierung, Expansion und Effektorfunktionen von Subpopulationen des T-Zell-Kompartiments zu erarbeiten sowie deren Aktivität in einem durch regulatorische T und CD8-T Zellen kontrollierten Masernvirus ZNS-Infektionsmodell.

Z1: M. Sauer/J. Seibel

Das Projekt unterstützt die FOR durch die Synthese modifizierter Sphingolipide für die effiziente und spezifische Zellmarkierung sowie die Entwicklung von Super-Resolution Fluorescence Imaging, Tracking Methoden und quantitativer Datenanalysen zur Bestimmung dynamischer Veränderungen Sphingolipid-haltiger Membrankompartimente.

Z2: S. Schneider-Schaulies

Verwaltungsprojekt.

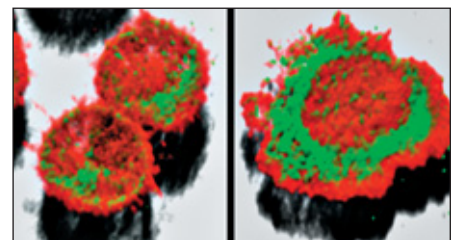


Abb. 3: Detektion von f-Aktin (rot) und Ceramid (grün) auf humanen T-Zellen auf poly-L-Lysin (links) oder anti-CD3/CD28 beschichteten Slides. 3D Reconstitution nach Dekonvolution.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Grassmé H, Jendrossek V, Riehle A, von Kürthy G, Berger J, Schwarz H, Weller M, Kolesnick R, Gulbins E. (2003) Host defense against *Pseudomonas aeruginosa* requires ceramide-rich membrane rafts. *Nat Med* 9:322-330.

Grassmé H, Kirschnek S, Riethmueller J, Riehle A, von Kürthy G, Lang F, Weller M, Gulbins E. (2000) CD95/CD95 ligand interactions on epithelial cells in host defense to *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* 290:527-530.

Zhang Y, Li X, Carpinteiro A, Goettel JA, Sodemann M, Gulbins E. (2011) Kinase suppressor of Ras-1 protects against pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Nat Med* 17:341-346.

Gassert, E, Avota, E, Harms, H, Krohne, G, Gulbins, E, Schneider-Schaulies, S. (2009) Induction of Membrane Ceramides: A Novel Strategy to Interfere with T Lymphocyte Cytoskeletal Reorganization in Viral Immunosuppression. *PloS Path.* 5: e1000623.

Avota E, Gulbins E, Schneider-Schaulies S. (2011) Ceramide generation is essential for enhancement of viral uptake in dendritic cells. *Plos Pathogens* 7:e1001290.

5.4.4 BMBF-Netzwerk, CB-HERMES: Expansion von Nabelschnurblut-Stammzellen

CB HERMES

Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller
(Sprecher)

Zinklesweg 10
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-45848
Fax: 0931/201-45148
E-mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de
www.cb-hermes.de

Aufgaben und Struktur

Die Versorgung des Körpers mit Blutzellen basiert auf der lebenslangen Präsenz hämatopoetischer Stammzellen (HSC), die als einzige Blutzellen im Knochenmark Selbsterneuerungs- und Multilinienvolat potenzial besitzen. Die Bedeutung von HSC aus dem Nabelschnurblut (CB-HSC) nimmt, aufgrund der besonderen Eigenschaften von CB-HSC, wie dem großen Selbsterneuerungspotenzial und der Möglichkeit auch über HLA-Grenzen hinweg transplantierbar zu sein, kontinuierlich zu. Jedoch kann aus einer Nabelschnur nur einmalig eine begrenzte Anzahl von CB-HSC gewonnen werden. Aus diesem Grund sind effiziente Methoden der CB-HSC Vermehrung weltweit von besonderem Interesse. Ziel des CB-HERMES Konsortiums ist es, neue Strategien zur effizienten Vermehrung von CB-HSC zu entwickeln. Im Einzelnen soll dieses Ziel durch den Einsatz innovativer Ansätze wie der Verwendung neuer Wachstumsfaktor-Kombinationen und nano-strukturierter Oberflächen, der Modifikation von Inhibitor-Signalwegen und des Epigenotypes sowie durch den Einsatz spezieller stromaler Mikroumgebungen erreicht werden. Diese Grundlagen-orientierten Forschungsansätze werden im CB-HERMES Konsortium durch einen klinischen Ansatz ergänzt. In der Summe sollen die hier entwickelten Expansionsstrategien CB-HSC auch für ältere Patienten mit hämatopoetischen Erkrankungen verfügbar machen.

Forschungsschwerpunkte

Zur ex vivo Expansion von HSC wurden in den vergangenen Jahrzehnten mit begrenztem Erfolg u.a. verschiedenste Wachstumsfaktor-Cocktails, retroviral exprimiertes HOXB4 Protein sowie Komponenten der Notch, HOXB4, Wnt und BMP Signalwege eingesetzt. Allerdings verbesserten durch Zytokine oder durch andere Ansätze vermehrte HSC nicht die Wirksamkeit von

Transplantationen in der klinischen Anwendung, so dass eine weitere Verbesserung der HSC-Vermehrung nach wie vor erforderlich ist, um Nabelschnurblut weiteren klinischen Anwendungen zu zuführen.

Das wissenschaftliche Ziel von CB-HERMES ist es, neue Strategien zur effizienten Vermehrung von CB-HSC zu entwickeln. Im Einzelnen soll dieses Ziel durch die Modifikation von Inhibitor-Signalwegen und die Verwendung neuer Wachstumsfaktor-Kombinationen (Teilprojekt #1), durch den Einsatz von nano-strukturierten Oberflächen (Teilprojekt #2), durch die Charakterisierung und Modifikation des Epigenotyps (Teilprojekt #3) sowie durch den Einsatz spezieller stromaler Mikroumgebungen erreicht werden (Teilprojekt #4). Untersuchungen zur kurativen Behandlung älterer hoch-Risiko AML Patienten mit expandierten CB-HSC sind im Teilprojekt #5 geplant.

Das CB-HERMES Konsortium umfasst verschiedene kritische Expertisen mit Relevanz für die Forschung der ex vivo CB-HSC Expansion sowie für den klinischen Einsatz von CB-HSC. So sind Mitglieder von CB-HERMES ausgewiesene Experten in der genetischen Modifikation von HSC, in der Analyse des Epigenotypes von Stammzellen, der Konstruktion 3-dimensionaler Nischenstrukturen für Stammzellen mittels Biomaterialien und dem Einsatz von stromalen Kokulturen. Neben kritischen Grundlagen-orientierten Expertisen umfasst CB-HERMES im Hinblick auf den klinischen Einsatz von HSC Expertise auf dem translationalen Feld.

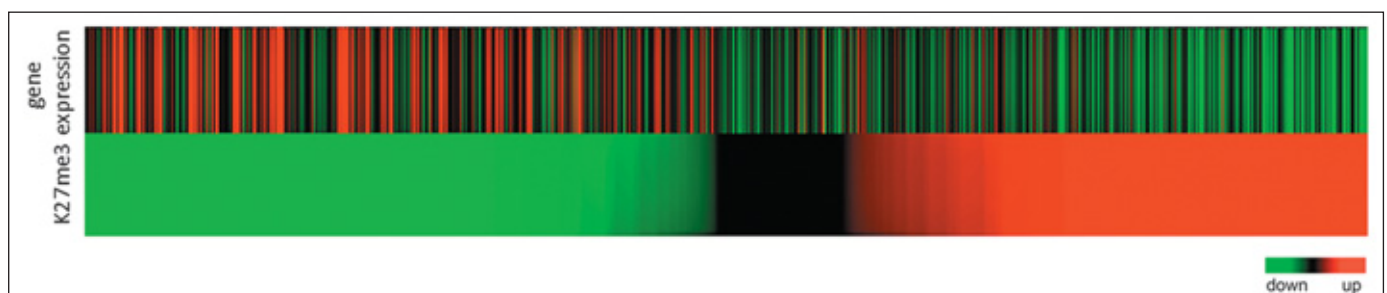
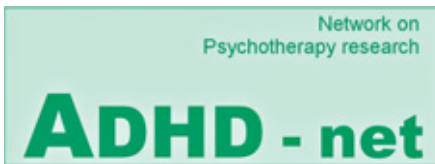


Abb. 1. Globale Modifikation des Genoms mit H3K27me3 und Genexpression.

Nr.	Projektleiter	Einrichtung	Titel des Subprojektes
1	Dr. Bernd Schiedlmeier, Prof. Dr. Christopher Baum	Hannover Medical School Dept. Experimental Hematology Carl-Neuberg-Straße 1 30625 Hannover Phone: +49 511 532 6067 Fax: +49 511 532 6068 E-mail: experimental.hematology@mh-hannover.de	Pathway discovery and protocol development
2	Dr. Sabine Neuß-Stein, Dr. Thomas Hieronymus, Prof. Dr. Martin Zenke	RWTH Aachen University Institute of Pathology Pauwelsstraße 30 52074 Aachen Phone: +49 241 8080622 Fax: +49 421 8082439 E-mail: sneuss-stein@ukaachen.de RWTH Aachen University Helmholtz Institute for Biomedical Engineering – Cell Biology – Pauwelsstraße 30 52074 Aachen Phone: +49 241 8085249 (T.H.) Phone: +49 241 8080760 (M.Z.) Fax: +49 241 8082008 E-mail: Thomas.hieronymus@ewth-aachen.de E-mail: martin.zenke@rwth-aachen.de	Biomaterial scaffolds for CB-HSC expansion
3	Prof. Dr. Albrecht Müller	University Würzburg Institute of Medical Radiation and Cell Research Versbacher Straße 5 97078 Würzburg Phone: +49 931 - 201 45848 (office) Phone: +49 931 - 201 45478 / 45146 (secre.) Fax: +49 931 - 201 45147 E-mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de	Epigenetic characterisation of CB-HSCs
4	Prof. Dr. Wolfgang Wagner	RWTH Aachen University Helmholtz Institute for Biomedical Engineering – Cell Biology – Pauwelsstraße 20 52074 Aachen Phone: +49 241 80-88611 Fax: +49 241 80-3388611 E-mail: wwagner@ukaachen.de www.ukaachen.de/sites/lfg/stammzellbiologie	Expansion of CB-HSCs with human MSCs
5	Prof. Dr. Arnold Ganser, Prof. Dr. Eva Mischak-Weissinger	Hannover Medical School Dept. Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation KMT-Ambulant/ TPFZ OE 6863 Carl-Neuberg-Straße 1 30625 Hannover Phone: +49-511/532-9518 Fax: +49-511/532-6843 E-mail: mischak-weissinger.eva@mh-hannover.de E-mail: Ganser.Arnold@mh-hannover.de	Clinical Application of CB-HSCs

5.4.5 BMBF-Netzwerk, Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Erwachsenenalter



Prof. Dr. med. Andreas Warnke
(Sprecher des Verbundes: 2006 bis 2012)

Prof. Dr. med. Alexandra Philipsen
Universitätsklinikum Freiburg
(Sprecher des Verbundes ab 2012)

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Füchsleinstr.15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-78000
Fax: 0931/201-78040
E-mail: warnke@kjp.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/kjp
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/kjp/forschung/ADHD/
ForschungsverbundPsychotherapieADHS/content.html

Aufgaben und Struktur

Die nationale Netzwerkstudie ist Teil eines erstmalig in der Bundesrepublik ausgeschrieben Netzwerkschwerpunktprogramms zur Psychotherapie psychischer Erkrankungen. Es ist Resultat einer Initiative des „Beirats Psychotherapie der Bundesärztekammer“. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen wurde bis vor wenigen Jahren klinisch und wissenschaftlich unzulänglich oder gar nicht wahrgenommen. Studien mit randomisiertem blindem multizentrischen Design mit Kontrolle von zerebralen morphologischen und genetischen Variablen fehlen bislang weltweit.

Hauptziele des multizentrischen Schwerpunktprogramms sind:

- Die Evaluation der Wirksamkeit eines für ADHS störungsspezifischen strukturierten Psychotherapieverfahrens (Gruppensetting) für Erwachsene mit ADHS über den Vergleich mit psychopharmakologischer Therapie (Stimulanzienmedikation) und Kombinationsbehandlung (randomisierte placebokontrollierte Studie).
- Die Überprüfung der Frage, ob sich das psychotherapeutische Manual und die Stimulantientherapie, angewendet bei Müttern mit ADHS, bestärkend auf die Effekte eines Eltern(Mütter)-trainings zur Behandlung ihres Kindes mit ADHS auswirken.
- Die Ermittlung spezifischer neurobiologischer Marker (striatale Morphologie,

neurochemische Parameter und genetische Varianten), die eine differenzielle prognostische Bedeutung für die Wirksamkeit von Psychotherapie, Psychopharmakotherapie und ihrer Kombination haben.

Die Struktur ist interdisziplinär multizentrisch national vernetzt. Vier Unterprojekte werden von 13 Zentren koordiniert getragen: die Rekrutierung und manualisierte Therapie findet in den erwachsenenpsychiatrischen (EPP) bzw. kinder- und jugendpsychiatrischen (KJPP) Kliniken in Würzburg (EPP, KJPP), in Freiburg (EPP, KJPP), Mannheim Zentralinstitut (EPP, KJPP), Homburg (Forensische Psychiatrie und KJPP), Berlin (EPP, KJPP), Essen (EPP), Mainz (EPP) und Rostock (EPP). Die cerebrale Bildgebung zu morphologischen Endophänotypen wird durch die EPP Freiburg, zu den genetischen Korrelaten durch die EPP Würzburg geleistet. Datenmonitoring und Datenverarbeitung sind vom Zentrum für Klinische Studien und LabConsult in Freiburg übernommen. Ein Advisory Board überwacht durch externes Mentoring die Manualtreue der Therapien in der Durchführung u.a. mittels randomisierter Videoaufzeichnungen und ein Data Monitoring Committee kontrolliert die Einhaltung der inhaltlichen, formalen und ethischen Studienkriterien gemäß des Studienprotokolls (nach den Kriterien des GCP-Dokuments der International Conference of Harmonisation, ICH). Das Forschungsprogramm ist erweitert und gestärkt durch die universitätsinterne Kooperation mit der Klinischen Forschergruppe 125 ADHS der DFG in Würzburg sowie internationalen Kooperationen.

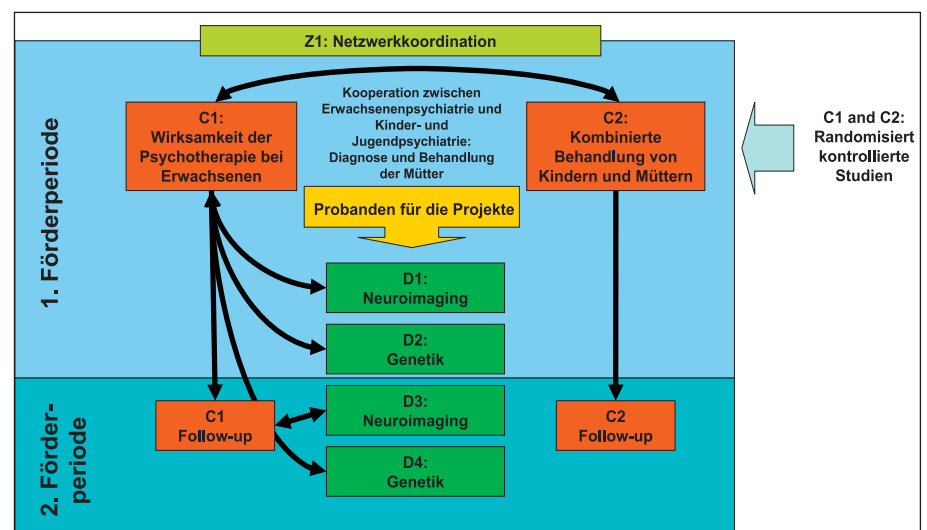


Abb. 1: Übersicht über die Struktur des Forschungsverbundes.

Forschungsschwerpunkte

Der Schwerpunkt der spezifisch kinder- und jugendpsychiatrischen Arbeitsgruppen (Leiter: A. Warnke, ab 2012: T. Jans, KJPP Würzburg) liegt im Projekt **„Hat die Behandlung der ADHS der Mutter eine verstärkende Auswirkung auf die Effektivität eines Müttertrainings zur Behandlung der ADHS des Kindes?“** Die Therapie der Mütter beinhaltet ein strukturiertes manualisiertes Therapieprogramm im Gruppensetting kombiniert mit Stimulantientherapie. Der Psychotherapie/Pharmakotherapie der Mütter bzw. der Kontrollintervention (begleitende Gespräche) folgt im Abstand von 13 Wochen das störungsspezifische Müttertraining zur Verhaltenssteuerung des Kindes mit ADHS. Insgesamt sind 144 Kinder mit ADHS im Alter zwischen 6-12 Jahren und deren Mütter zu rekrutieren. Hypothesengenerierende Zusatzfragen des Projekts richten sich auf die Generalisierung, Stabilität und Prognose des Therapieerfolges.

Das Teilprojekt **„Evaluation der Wirksamkeit einer strukturierten störungsspezifischen Psychotherapie der ADHS bei Erwachsenen“** (Leiter: A. Philipsen, EPP Freiburg) beinhaltet einen Kontrollgruppenvergleich „Psychotherapie + Placebo“ mit „Psychotherapie + Medikation (Methylphenidat)“ und „Medikation + Beratung“ sowie „Placebo + Beratung“.

Beide Therapieprojekte sind verknüpft mit den anderen Teilprojekten. **Die Teilstudie „Molekulare cerebrale Bildgebung könnte die Therapieresponse bei erwachsenen Patienten mit ADHS prognostizieren. Eine multizentrische Pilotstudie cerebraler Bildgebung.“** (Leiter: L. Tebarzt van Elst, EPP Freiburg) zielt mittels MRT auf morphologische Korrelate, die für Therapieprognosen relevant sein könnten.

Das Projekt ist verbunden mit der genetischen Teilstudie **„Der Zusammenhang genetischer Varianten mit Ergebnissen molekularer Bildgebung und der Wirksamkeit von Verhaltenstherapie bei Erwachsenen mit ADHS“** (Leiter: K.-P. Lesch, EPP Würzburg). Im Vordergrund stehen Fragestellungen zur Vorhersage von Therapieeffekten und zu Zusammenhängen zwischen morphologischen oder neurochemischen Besonderheiten und spezifischen genetischen Varianten. Genotypisierung und statistische Analysen werden in nationaler (Institut für Humangenetik Würzburg, Institut für Epidemiologie und Biometrie Marburg)

und internationaler Kooperation (u.a. National Human Genome Research Institute, NIH, Bethesda) ausgeführt.

Die zweite Förderperiode des Verbundes wird es ermöglichen, die klinischen Studien um Follow-up Untersuchungen und eine gesundheitsökonomische Analyse zu ergänzen sowie die Fragestellungen der beiden grundlagenwissenschaftlichen Studien zur Bildgebung und Genetik auszuweiten.

Die beiden Therapiestudien wurden in 2011 abgeschlossen. Letzte Follow-up-Untersuchungen fanden in 2012 statt. Ergebnisse zum Therapieverlauf und assoziierte neurobiologische Befunde werden sukzessiv ab 2012 veröffentlicht.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Jans, T., Graf, E., Jacob, C., Zwanzger, U., Gross-Lesch, S., Matthies, S., Perlov, E., Hennighausen, K., Jung, M., Rösler, M., Schulte-Altedorneburg, M., von Gontard, A., Hänig, S., Sobanski, E., Alm, B., Poustka, L., Bliznak, L., Colla, M., Gentschow, L., Burghardt, R., Salbach-Andrae, H., Becker, K., Holtmann, M., Freitag, C., Warnke, A. & Philipsen, A. (2013) A randomized controlled multicentre trial on the treatment for ADHD in mothers and children: enrolment and basic characteristics of the study sample. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, 5:29-40.

Lesch KP, Merker S, Reif A, Novak N. (2013) Dances with black widow spiders: dysregulation of glutamate signalling enters center stage in ADHD. *Eur Neuropsychopharmacol* 23:479-91.

Maier SJ, Szalkowski A, Kamphausen S, Feige B, Perlov E, Kalisch R, Jacob GA, Philipsen A, Tüscher O, Tebarzt van Elst L (2013) Altered cingulate and amygdala response towards threat and safe cues in attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med*. 19:1-14.

Philipsen, A., Graf, E., Jans, T., Matthies, S., Borel, P., Colla, M. et al. (2014) A randomized controlled multicenter trial on the multimodal treatment of adult attention-deficit hyperactivity disorder: enrollment and characteristics of the study sample. *ADHD Atten Def Hyp Disord*. 6:35-47.

Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M, Thapar A, O'Donovan MC, Owen MJ, Holmans P, Kent L, Middleton F, Zhang-James Y, Liu L, Meyer J, Nguyen TT, Romanos J, Romanos M, Seitz C, Renner TJ, Walitza S, Warnke A, Palmas H, Buitelaar J, Rommelse N, Vasquez AA, Hawi Z, Langley K, Sergeant J, Steinhausen HC, Roeyers H, Biederman J, Zaharieva I, Hakonarson H, Elia J, Lionel AC, Crosbie J, Marshall CR, Schachar R, Scherer SW, Todorov A, Smalley SL, Loo S, Nelson S, Shtir C, Asherson P, Reif A, Lesch KP, Faraone SV. (2012) Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry* 169:195-204.

5.4.6 BMBF-Netzwerk, SARA: Systembiologie der PGI₂ und ADP P₂Y₁₂ Rezeptor Signalwege

Dr. Jörg Geiger
(Sprecher Standort Würzburg)

Institut für Klinische Biochemie und
Pathobiochemie
Grombühlstr. 12
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-83173
Fax: 0931/3293630
E-mail: institut@klin-biochem.uni-wuerzburg.de
<http://sara.informatik.uni-tuebingen.de/>

Prof. Dr. rer. nat. Albert Sickmann
(Sprecher)

ISAS - Institute for Analytical Sciences
Bunsen-Kirchhoff-Str. 11
44139 Dortmund

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Konsortialprojekt SARA wurde von der Förderungsinitiative „Medizinischen Systembiologie - MedSys“ im BMBF Rahmenprogramm „Biotechnologie - Chancen nutzen und gestalten“ gefördert.

Die Projektförderung begann im Februar 2009, dauerte bis Januar 2012 und wurde anschließend bis Dezember 2012 verlängert. Ziel des Projektes war es, die von Prostaglandinen und ADP stimulierten Signalwege in humanen Thrombozyten detailliert zu untersuchen und umfassend zu beschreiben.

Thrombozyten nehmen eine Schlüsselrolle in der Regulation der Hämostase sowie bei der Entstehung von Thrombosen ein. Sie sind in der Lage sehr schnell an verletztem Endothel, der subendothelialen Matrix sowie anderen, aktivierten Thrombozyten zu adhären und spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen. Aufgrund ihrer Bedeutung, sowohl physiologisch als auch pathologisch, werden Thrombozyten in einem engen Bereich durch eine Vielzahl von Faktoren reguliert, welche entweder stimulatorische oder inhibitorische und in einigen Fällen auch beide Wirkungen hervorrufen können. Die meisten dieser Faktoren binden an spezifische Rezeptoren und steuern so bestimmte intrazelluläre Signalwege. Ein strikt reguliertes Gleichgewicht zwischen aktivierenden und inhibierenden Signalen scheint für die physiologische thrombozytäre sowie vaskuläre Funktion essentiell zu sein. Zwei endogene Faktoren, Adenosindiphosphat (ADP) und Prostacyclin (PGI₂), spielen physiologisch und pathophysiologisch eine besondere Rolle in der Regula-

tion des Gleichgewichts von Thrombozytenaktivierung und -hemmung. Obwohl ADP eher als schwacher Thrombozytenaktivator angesehen wird, hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass erst durch die Aktivierung von ADP-stimulierten Signalwegen eine vollständige Thrombozytenaggregation eintritt. Alleine die Hemmung eines der drei bekannten ADP Rezeptoren auf Thrombozyten genügt, um eine Thrombusbildung zu verhindern. Das PGI₂ stellt den wichtigsten und potentesten physiologischen Hemmstoff der Thrombozytenaggregation dar. Das kurzlebige Prostaglandin wird vom Gefäßendothel gebildet und wirkt so direkt auf die vorbei strömenden Thrombozyten. Es hat sich gezeigt, dass das PGI₂ und das ADP tatsächlich unmittelbare Gegenspieler in der physiologischen Regulation der Thrombozytenfunktion sind.

Das Ziel des SARA Forschungsverbundes war die Beschreibung der von ADP und PGI₂ ausgelösten Signalwege mit Methoden der Molekularbiologie, Biomedizin, Biochemie und Bioinformatik sowohl quantitativ als auch hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufs. Mit einem iterativen Forschungsansatz wurden die Proteinphosphorylierung, die Bildung und der Abbau von Signalmolekülen und auch Zellreaktionen wie etwa Sekretion und Aggregation nach Stimulation der ADP bzw. PGI₂-Signalwege untersucht.

Mit neuartigen Verfahren der Massenspektrometrie konnte das gesamte Thrombozytenproteom charakterisiert werden und mit Hilfe aufwändiger Datenanalyse mit Transkriptomdaten abgeglichen werden. Der Zeitverlauf der Proteinphosphorylierung wurde qualitativ mit dem ausgeklügelten SH2-profiling Verfahren untersucht – und mengenmäßig mit einem neu entwickel-

Mitglieder

Sickmann A., Institute for Analytical Science, Dortmund
Geiger J., Institute of Clinical Biochemistry and Pathobiochemistry
Dandekar T., Institute of Bioinformatics, Würzburg
Nollau P., Department of Clinical Chemistry/Central Laboratories, Hamburg
Timmer J., Freiburg Center for Data Analysis and Modeling, Freiburg
Kohlbacher O., Center for Bioinformatics, Tübingen
Walter U., Center for Thrombosis & Haemostasis, Mainz
Schinzel R., vasopharm GmbH, Würzburg

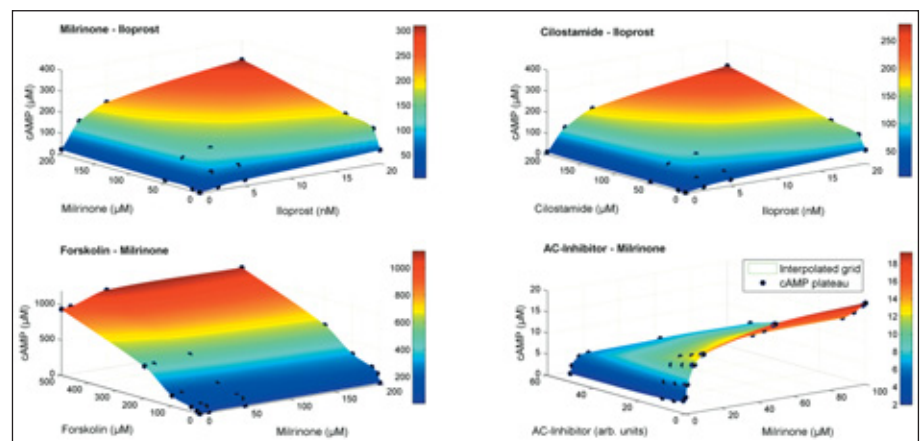


Abb. 1: Experimentell ermittelte (Punkte) und Vorhersagen für die cyclo-AMP Konzentrationen humaner Thrombozyten nach Stimulation der Adenyl-Cyclase und/oder Hemmung der Phosphodiesterasen.

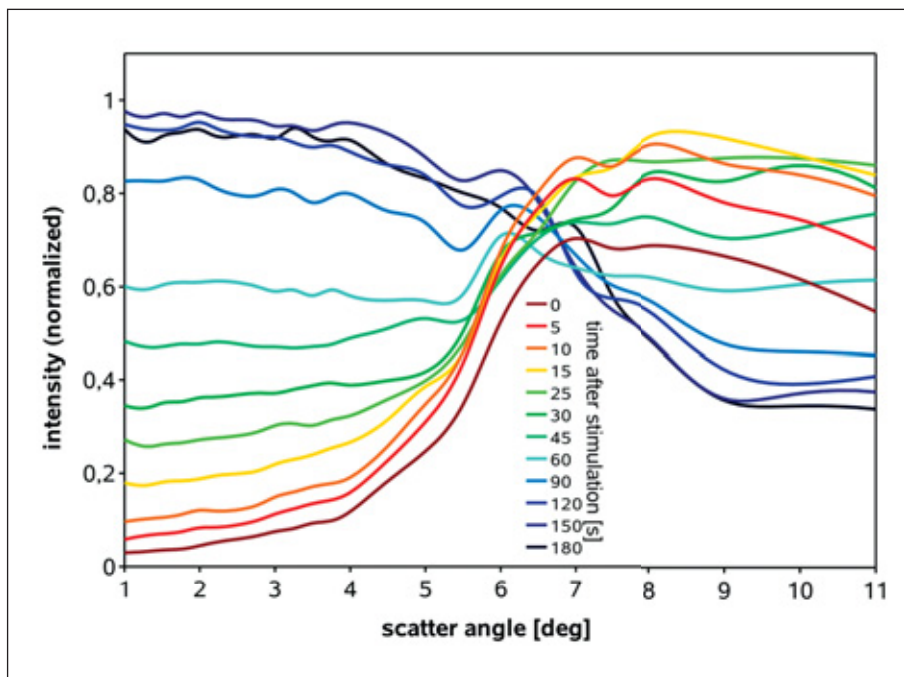


Abb. 2: Änderung des winkelabhängigen Streulichtprofils einer Thrombozytensuspension nach Aktivierung der Thrombozyten gemessen mit dem LASCA (low angle light scatter analysis) System.

ten quantitativen Phosphoproteom Verfahren bestimmt. Eine umfassende pharmakologische und funktionelle Analyse der Signaltransduktion der Thrombozyten ergänzte die Datenbasis für die Konstruktion und Modellierung des Signalnetzwerks. Mit diesen Daten konnten Modelle der Regulation der Thrombozytenfunktionen erfolgreich umgesetzt und getestet werden.

Zusammengefasst hat das Projekt eine Fülle neuer und wichtiger Daten geliefert und ermöglicht mit seinen Modellen der Signalkaskaden völlig neue Einblicke in das Geschehen der Thrombusbildung. Die Erkenntnisse des SARA Projektes liefern die Grundlage für ein verbessertes Verständnis der Physiologie und Pathophysiologie der Thrombozytenaggregation und können damit zukünftige Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie der Atherothrombose befördern.

Teilprojekt C: Funktionelle Analyse der Thrombozyten

Mit diesem Projekt sollte die Bedeutung der P2Y₁₂- und Prostaglandin-Rezeptor vermittelten Signalwege für die Funktion der Thrombozyten definiert und möglichst vollständig beschrieben werden.

Alle biochemischen und pharmakologischen Experimente die notwendig waren

um Probenmaterial oder Daten zur Weiterverarbeitung oder Analyse durch die anderen Projektpartner zu generieren, wurden in diesem Projekt entwickelt, validiert, durchgeführt und analysiert.

Die Anwendungen der Projektpartner im Konsortium erforderten qualitativ hochwertiges und reproduzierbar gewonnenes Material von humanen Thrombozyten in einem definierten Funktionszustand. Diese Anforderungen setzten optimierte und qualitätskontrollierte Verfahren zur Gewinnung und Aufarbeitung der Thrombozyten voraus. Die hierfür neu entwickelten Verfahren stellen inzwischen die Grundlage für ein einheitliches Verfahren zur Gewinnung von Thrombozyten in internationalen Kooperationsprojekten dar. Für die dynamischen Modelle der Signaltransduktion und Regulation der Thrombozyten mussten verlässliche und exakte Daten ermittelt werden. Da hierfür zum Teil keine etablierten Methoden existierten mussten entsprechende Verfahren erst entwickelt werden. Für die zeitaufgelöste und quantitative Bestimmung der Formänderung und Aggregatbildung der Thrombozyten wurde eine Technik basierend auf der Analyse des Streulichtprofils einer Thrombozytensuspension entwickelt. Für die Quantifizierung der Proteinphosphorylierung wurde ein Festphasenassay entwickelt. Die präzise Ermittlung des Nukleotidgehalts und der Sekretion von Nukleotiden der Thrombozyten wurde mit einer Flüssigkeitschromato-

graphischen Technik realisiert. Die von den Kooperationspartnern erstellten bioinformatischen Modelle wurden in der Folge biochemisch validiert. In enger Zusammenarbeit mit den Industriepartnern Vasopharm und Roche Diagnostics wurden neue potentielle Phosphoprotein Marker auf ihre Eignung als mögliche diagnostische Parameter zur Kontrolle der Thrombozytenfunktion und -hemmung überprüft.

Im Dezember 2012 wurde das Projekt erfolgreich abgeschlossen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Beck F, Geiger J, Gambaryan S, Veit J, Vaudel M, Nollau P, Kohlbacher O, Martens L, Walter U, Sickmann A, Zahedi RP. (2014) Time-resolved characterization of cAMP/PKA-dependant signaling reveals that platelet inhibition is a concerted process involving multiple signaling pathways. *Blood* 123:e1-e10.

Mischnik M, Boyanova D, Hubertus K, Geiger J, Philippi N, Dittrich M, Wangorsch G, Timmer J, Dandekar T. (2013) A Boolean view separates platelet activatory and inhibitory signalling as verified by phosphorylation monitoring including threshold behaviour and integrin modulation. *Mol Biosyst.* 9:1326-39.

Schweigel H, Geiger J, Beck F, Buhs S, Gerull H, Walter U, Sickmann A, Nollau P. (2013) Deciphering of ADP-induced, phosphotyrosine-dependent signaling networks in human platelets by Src-homology 2 region (SH2)-profiling. *Proteomics.* 13:1016-27.

Burkhart JM, Vaudel M, Gambaryan S, Radau S, Walter U, Martens L, Geiger J, Sickmann A, Zahedi RP. (2012) The first comprehensive and quantitative analysis of human platelet protein composition allows the comparative analysis of structural and functional pathways. *Blood.* 120:e73-82.

Beck F, Burkhart JM, Geiger J, Zahedi RP, Sickmann A. (2012) Robust workflow for iTRAQ-based peptide and protein quantification. *Methods Mol Biol.* 893:101-13.

5.4.7 BMBF-Netzwerk, Medizinische Infektionsgenomik – Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen



Medizinische Infektionsgenomik

Prof. Dr. med. Matthias Frosch
(Sprecher)

Institut für Hygiene und Mikrobiologie
Josef Schneider Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-46160
Fax: 0931/31-46445
E-mail: mfrosch@hygiene.uni-wuerzburg.de
www.medizinische-infektionsgenomik.de/de

Dr. rer. nat. Gabriele Gerlach
(Geschäftsführung)
Tel.: 0931/31-46901

Förderprogramms werden humanpathogene Bakterien untersucht, die in Deutschland aufgrund ihres hohen pathogenen Potentials oder ihrer hohen Resistenzrate besondere Gesundheitsprobleme darstellen sowie solche Keime, die durch ihre weite Verbreitung eine herausragende gesundheitsökonomische Bedeutung haben.

Das gemeinsame Ziel der elf bundesweiten Verbünde ist, zu einem vertieften Verständnis bakterieller Infektionserreger und ihrer Veränderungen während des Infektionsprozesses zu gelangen. Die beteiligten Wissenschaftler wollen dabei mehr über das vielfältige und oftmals noch unverstandene Wechselspiel zwischen Infektionserreger und Wirt herausbekommen und so die Grundlagen schaffen, die Diagnose, Therapie und Prävention von Infektionskrankheiten zu verbessern.

Das Netzwerk „Medizinische Infektionsgenomik“ wird von Prof. Dr. Matthias Frosch, Leiter des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg, koordiniert. Neben Arbeitsgruppen der Universität Würzburg sind bundesweit weitere Forschungsgruppen aus universitären und außeruniversitären Einrichtungen, Kliniken und der Industrie an dem Forschungsnetzwerk beteiligt.

Forschungsschwerpunkte

Vier Arbeitsgruppen der Universität Würzburg sind an dem Förderprogramm beteiligt:

Ziel des von Prof. Dr. Jörg Vogel, Leiter des Instituts für molekulare Infektionsbiologie koordinierten Projekts „Next generation transcriptomics bei bakteriellen Infektionen“ ist die Etablierung eines neuen Sequenzierverfahrens zur gleichzeitigen Erfassung der Genexpression des bakteriellen Erregers und der Wirtszelle während des Infektionsverlaufs.

Prof. Dr. Ulrich Vogel vom Institut für Hygiene und Mikrobiologie ist an dem von Prof.

Dr. Sven Hammerschmidt von der Universität Greifswald koordinierten Verbund „Proteomanalyse der Meningokokken und Pneumokokken – vom *in vitro* Biofilm zur *in vivo* Infektion“ beteiligt. Im Rahmen des Vorhabens erfolgt eine zeitaufgelöste Proteomanalyse von *Neisseria meningitidis* und *Streptococcus pneumoniae* unter physiologisch relevanten Bedingungen.

PD Dr. Knut Ohlsen vom Institut für molekulare Infektionsbiologie ist an dem von Prof. Dr. Susanne Engelmann vom Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig koordinierten Verbund „Wirt-Pathogen-Interaktion: Effekte von sekretierten Proteinen von *Staphylococcus aureus* auf Zellen und Komponenten des Immunsystems“ beteiligt. Die an dem Verbund beteiligten Arbeitsgruppen wollen neue Erkenntnisse erlangen, wie dieser bedeutsame Infektionserreger die Abwehrmechanismen des menschlichen Immunsystems überwindet.

Der um Prof. Dr. Thomas Rudel vom Lehrstuhl für Mikrobiologie gebildete Forschungsverbund „Pathogen-Wirt Interaktomen“ untersucht die Pathogen-Wirt-Interaktion mit Hilfe neuartiger Verfahren. Hierbei stehen Erreger wichtiger Infektionskrankheiten im Mittelpunkt wie Typhus, Tuberkulose, Trachom, Legionellose, Gastritis und Magen-Darm-Geschwüre.

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Netzwerk „Medizinische Infektionsgenomik“ ist ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördertes Forschungsprogramm, das der angewandten Genomforschung an pathogenen Mikroorganismen gewidmet ist. Im Rahmen dieses



Westermann AJ, Gorski SA, Vogel J. (2012) Dual RNA-seq of pathogen and host. *Nat Rev Microbiol.* 10:618-30.

Lappann M, Otto A, Becher D, Vogel U. (2013) Comparative proteome analysis of spontaneous outer membrane vesicles and purified outer membranes of *Neisseria meningitidis*. *J Bacteriol.* 195:4425-35.

Lorenz U, Lorenz B, Schmitter T, Strecker K, Erck C, Wehland J, Nickel J, Zimmermann B, Ohlsen K. (2011) Functional antibodies targeting IsaA of *Staphylococcus aureus* augment host immune response and open new perspectives for antibacterial therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 55:165-73.

Prusty BK, Krohne G, Rudel T. (2013) Re-activation of chromosomally integrated human herpesvirus-6 by telomeric circle formation.

5.4.8 ERA-NET, aspBIOmics: Invasive Aspergillosis – Biomarkers for Prevention, Diagnosis and Treatment Response



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(Coordinator)

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg, Germany
Tel.: 0931/201-40000
Fax: 0931/201-640001
E-mail: einsele_h@ukw.de
www.aspbionomics.eu

Partner

Axel Brakhage, Hans Knöll Institut (HKI), Jena, Germany
Cornelia Lass-Floerl, Medizinische Universität Innsbruck (MUI), Austria
Jean Paul Latgé, Institute Pasteur (IP), Paris, France
Juan Sainz Perez, University of Granada (AHPS), Spain
Javier Yugueros Marcos, Biomerieux (bMx), France

Allgemeine Angaben

Invasive Aspergillose (IA) ist die bedrohlichste Infektion bei Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen. Obwohl die IA eine recht seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 10.000 Patienten pro Jahr in Europa ist, vermehren sich die Hinweise, dass von IA immer mehr Patienten betroffen sind. Zusätzlich ist die IA die kostenintensivste opportunistische Infektion bei immunsupprimierten Patienten. Die jährlichen Kosten belaufen sich hier auf mehr als 100 Millionen Euro.

Das Hauptproblem in der Handhabung der IA stellt ihre erschwerte Diagnose dar. Deshalb entwickeln und evaluieren wir in aspBIOmics eine ganze Batterie an *in vitro* Assays für eine multimodale Analyse. Darin werden die Detektion von *Aspergillus fumigatus*-spezifischen Elementen (DNA, RNA, Polysaccharide und Proteine), Wirtsfaktoren und individueller genetischer Empfänglichkeit der Patienten kombiniert und berücksichtigt. Der Vorteil liegt hierbei in dem Vorhandensein eines ganzen Panels an Biomarkern, die in schnelle und sensitive *ex vivo*-Assays inkorporiert werden. Zum ersten Mal wenden wir diese diagnostische Strategie bestehend aus vielen Parametern an, um die IA gezielt anzugehen. Diese Strategie ermöglicht es, Hochrisikopatienten zu identifizieren, bevor sie an IA erkranken. Infolgedessen kann eine effektive, maßgeschneiderte Prophylaxe gegeben und der Erfolg der antimykotischen Therapie verfolgt werden.

In diesem multi-zentrischen Projekt wurden Serum- und Gesamtblutpro-

ben (n=3.170) von 417 hämatologischen Patienten mit einem hohen Risiko, an IA zu erkranken, gesammelt und auf Galaktomannan (ELISA) und Pilz-DNA (PCR) untersucht. Ein gesicherter, 22 wahrscheinliche und 45 mögliche Fälle von IA wurden gemäß den neuesten EORTC-Klassifizierungen diagnostiziert. Zwei kommerzielle Prototyp-Assays wurden entwickelt, um in humanen Proben *A. fumigatus*-spezifische Nukleinsäuren durch halb-automatische Verfahren und real-time-PCR zu detektieren. Der erste Assay ermöglicht die Detektion von pilzlicher DNA mit einer Sensitivität von weniger als 10 Genomäquivalenten pro Milliliter und einer Falsch-Positivitätsrate von 0 (100% Spezifität). Der zweite detektiert Pilz-RNA. Beide Prototypen durchlaufen zur Zeit analytische Validitätsstudien.

Durch die Anwendung von Immuproteomics wurde die Antikörperantwort von Patienten mit IA charakterisiert und sekretierte Proteine isoliert, von denen monoklonale Maus-Antikörper für neue Immunassays generiert wurden. Zusätzlich wurde ein Camelid-Antikörperfragment, das mit einem Zellwandpolysaccharid interagiert, ausgewählt und mehrere kleine sekretierte Proteine (SSP, ca. 10 kDa) identifiziert. Die Produktion von Antikörpern gegen diese SSP in Kaninchen ist in Gange. Weiterhin wurde das *in vitro* Volatolom von *A. fumigatus* analysiert. Mehrere volatile Stoffe konnten identifiziert und daraufhin untersucht werden, ob sie sich als Biomarker in Atemkondensaten von Patienten benutzen lassen.

Wie bereits bekannt bei Bakterien und Hefepilzen entwickelt auch *A. fumigatus* Resistenzen gegenüber Antimykotika. Um die geringe Verbreitung einiger in der Umwelt

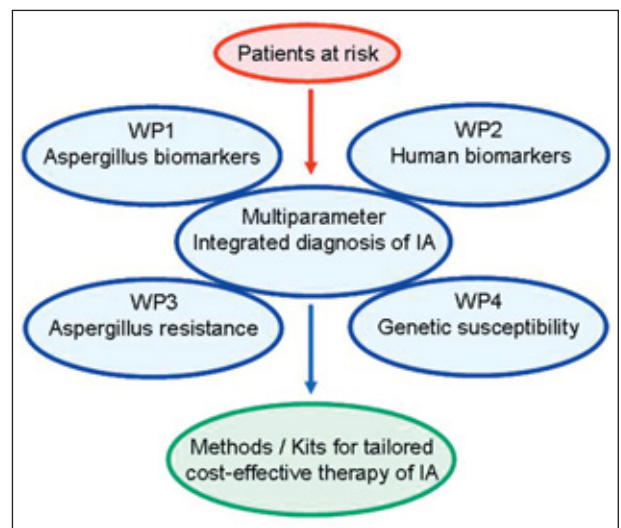


Abb. 1: Überblick über die Struktur von aspBIOmics.

vorkommenden *A. fumigatus*-Stämme, die gegen Triazole resistent sind, genauer zu untersuchen, wurde die Fitness solcher Stämme (Mutationen im Cyp51A-Gen: M22K und G54W) *in vivo* und *in vitro* untersucht. Via real-time PCR-Messungen konnte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen dem Wildtyp und den mutierten Stämmen gezeigt werden, was auf ein vergleichbares Wachstum sowohl *in vitro* als auch in der Lunge von immunsupprimierten Mäusen schließen lässt. Auch das Wachstum auf Minimal- bzw. angereichertem Medium bei 37 oder 50°C war vergleichbar. Damit verändern die untersuchten Mutationen Cyp51A M22K und G54W die Fitness des Pilzpathogens nicht.

Das Konsortium beschäftigt sich zudem mit der Definition neuer humaner Biomarkern. Hierfür wurden Seren von Patienten mit IA mittels Multiplex-ELISA nach Mustern definierter Cyto- und Chemokine untersucht. Außerdem wurden Immunzellen derselben Patienten entweder mit inaktivierten *A. fumigatus*-Keimlingen oder beta-Glucan (TruCulture™, Myriad) stimuliert, um mögliche Unzulänglichkeiten in der Freisetzung von Cyto- und Chemokinen zu identifizieren. Dies wurde ebenfalls mittels Multiplex-ELISA untersucht.

Um neue human Loci, die mit der IA assoziiert sind, zu identifizieren, wurde eine Genom-weite Assoziationsstudie mit 544 hämatologischen Hochrisikopatienten unternommen. Die Genotypisierung erfolgte mit dem Immunochip® der Firma Illumina. Dieser umfasst 140.000 SNPs zur Feinkartierung. Unsere vorläufigen Ergebnisse zeigen mehrere neue Polymorphismen (auf 10 verschiedenen Chromosomen), die mit einem erhöhten Risiko für IA assoziiert sind. Eine zweite Kohorte hämatologischer Patienten wird derzeit genotypisiert, um die Aussagekraft der ersten Ergebnisse zu untermauern.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rogers TR, Morton CO, Springer J, Connolly E, Heinz W, Kenny C, Frost S, Einsele H, Loeffler J. (2013) Combined real-time PCR and galactomannan surveillance improves diagnosis of invasive aspergillosis in high risk patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 161:517-24.

Springer J, Morton CO, Perry M, Heinz WJ, Paholcsek M, Alzheimer M, Rogers TR, Barnes RA, Einsele H, Loeffler J, White PL. (2013) Multicenter comparison of serum and whole-blood specimens for detection of *Aspergillus* DNA in high-risk hematological patients. *J Clin Microbiol* 51:1445-50.

Springer J, Einsele H, Loeffler J. (2012) Molecular techniques in the diagnosis of deep and systemic mycosis. *Clin Dermatol* 30:651-6.

Reichard U, Buchheidt D, Lass-Flörl C, Loeffler J, Lugert R, Ruhnke M, Tintelnot K, Weig M, Groß U. (2012) Interlaboratory comparison of PCR-based identification of *Candida* and *Aspergillus* DNA in spiked blood samples. *Mycoses* 55:426-34.

Springer J, Schloßnagel H, Heinz W, Doedt T, Soeller R, Einsele H, Loeffler J. (2012) A novel extraction method combining plasma with a whole-blood fraction shows excellent sensitivity and reproducibility for patients at high risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 50:2585-91.

5.4.9 EU-Projekt, HydroZONES: bioaktivierte hierarchische Hydrogele als strukturierte Implantate für Gelenkknorpelregeneration



Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Groll
(Koordinator)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72610
Fax: 0931/201-73500
E-mail: office@fmz.uni-wuerzburg.de
www.hydrozones.eu

Allgemeine Information

HydroZONES ist ein gemeinschaftliches Großprojekt welches von der EU im Rahmen des 7. Rahmenprogrammes unter der Fördernummer 309962 gefördert wird. Es wurde am 01. Januar 2013 mit einer Laufzeit von 5 Jahren und einem Gesamtfördervolumen der EG von 9,75 Mio Euro gestartet. Das Konsortium ist in 9 Arbeitspaketen organisiert und besteht aus 16 Partnern aus Deutschland, Niederlanden, England, Spanien, Portugal und Australien, einschließlich 6 kleiner und mittelgroßer Unternehmen. Das übergeordnete Ziel von HydroZONES ist ein Therapieansatz zur Heilung von Gelenkknorpeldefekten.

und biologischen Eigenschaften organisiert, die zusammen für die reibungsarmen Eigenschaften und die Abriebbeständigkeit der beweglichen Gelenke verantwortlich sind (Abb.1). Dem Gelenkknorpel fehlt die intrinsische Möglichkeit zur Reparatur, so dass eine Heilung nach Schädigung nicht stattfindet. Daher sind der zonale Aufbau und die Funktion nach einem Trauma oder einer Erkrankung irreversibel verloren. Als Resultat führen Defekte im Knorpel zu der Entwicklung von Osteoarthritis, der vorherrschenden Knorpelerkrankung. Osteoarthritis ist durch Knorpelverlust charakterisiert, der sich typischerweise von oberflächlicher Fibrillation bis hin zu kompletter Erosion des darunter liegenden subchondralen Knochengewebes ausbreitet.

Hauptinteresse der Forschung

Hintergrund

Gelenkknorpel ist ein lasttragendes Gewebe welches Die Knochenoberfläche in Gelenken auskleidet und als reibungsarme Oberfläche und mechanischer Dämpfer dient. Selbst unter starken mechanischen Belastungen erhält es seine Elastizität. Gelenkknorpel ist ein Hydrogel-ähnliches, matrixreiches Gewebe ohne Gefäßversorgung und Innervierung. Es besteht nur zu 5 – 10 % aus spezialisierten Zellen, den Chondrozyten, welche die strukturelle und funktionelle Integrität der Matrix aufrechterhalten. Diese Matrix ist vertikal in charakteristische Zonen mit spezifischen physikochemischen

Knorpelschäden sind einer der Hauptgründe für chronischen Schmerz, eingeschränkte Mobilität und reduzierter Lebensqualität mit mehr als 151 Millionen Betroffenen weltweit. Sie können durch Sportunfälle oder aber auch durch Abnutzung oder Rissbildung im Alter auftreten, wobei zu Beginn oft ein nur kleiner Defekt vorliegt, der sich dann weiter ausbreitet. Sind größere Bereiche der Knorpelschicht zerstört, ist eine operative Behandlung normalerweise unumgänglich. Trotz intensiver Forschung gibt es bis dato keine klinische Therapie, die zur Heilung von hyalinem Knorpel führt. Aktuelle klinische Versuche Knorpel zu reparieren führen bisher nur zu zeitlich begrenzter Schmerzreduktion und der Bildung von nicht funktionsfähigem Reperaturgewebe, das nicht dem Schichtaufbau des ge-

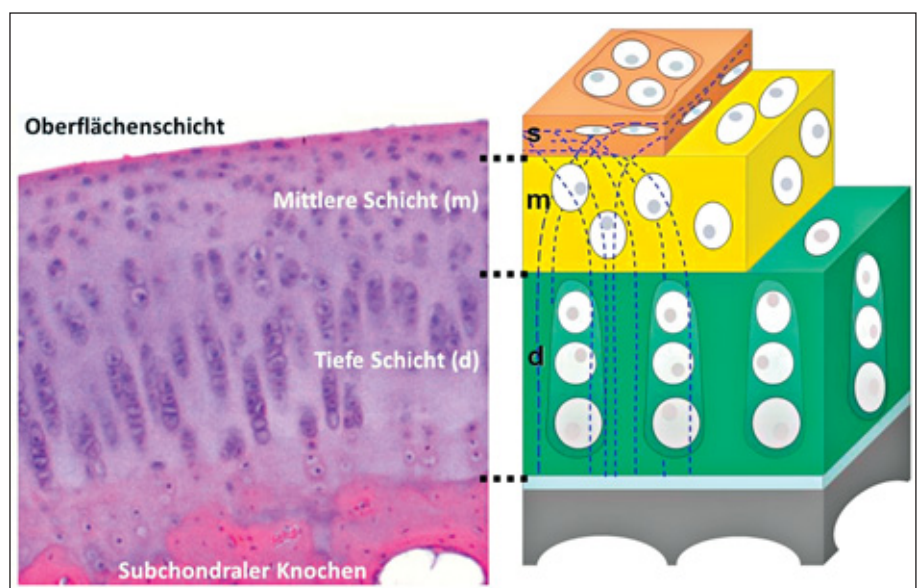


Abb. 1: Histologie von hyalinem Knorpel (links) und schematische Darstellung der hierarchischen Organisation mit wenigstens drei biochemisch unterschiedlichen Knorpelschichten.

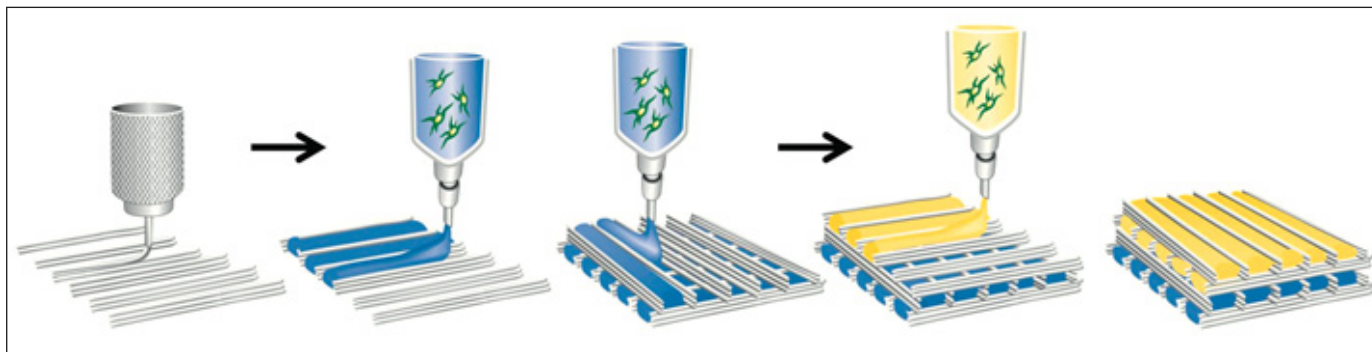


Abb. 2: Schema des technologischen Ansatzes, der darauf beruht, erst ein thermoplastisches Gerüst für die initiale Stabilität (links) vorzulegen und darauf schrittweises Drucken zellbeladener Hydrogele mit biochemischen Signalen, die der entsprechenden Knorpelschicht entsprechen (Mitte, rechts).

sunden hyalinen Knorpels entspricht. Dieses neu gebildete Gewebe ist nicht ausreichend mechanisch stabil und verzögert nur die letztendlich notwendige Implantation einer Gelenkprothese. Folglich bietet keine der gängigen Therapien zur Knorpelreparatur eine konsistente und haltbare Langzeitlösung.

Generell entsprechen die aktuell in der Klinik verwendeten Knorpelimplantate nicht der hierarchischen Gewebeorganisation, die für die korrekte Funktion des Knorpels essentiell zu sein scheint. HydroZONES basiert auf der Hypothese, dass die Entwicklung einer zonal aufgebauten hierarchischen Struktur für die Langzeitstabilität und -funktionalität von therapeutisch erzeugtem Knorpel unerlässlich ist, und dass eine biomimetische Organisation der Implantate selber in Zonen essentiell dafür ist, solch eine native und funktionale Gewebehierarchie zu induzieren und so die Regeneration von funktionellem Knorpel zu ermöglichen.

Ziele und Forschungsansatz von HydroZONES

Aufgrund der Ähnlichkeit zur Knorpelmatrix sind zellbeladene Hydrogele ein vielversprechender Ansatz zum Füllen der Knorpeldefekte. Hydrogele sind gequollene dreidimensionale (3D) Netzwerke von wasserliebenden Polymeren, welche die Einkapselung von Zellen und die Diffusion von Nährstoffen erlauben. Dazu ist es möglich, Hydrogele homogen mit Zellen zu besiedeln, sie können biologisch relevante chemische und physikalische Signale bereitstellen und sind zu verschiedenen Strukturen formbar. Während hinsichtlich der Zellüberlebensrate und Chondrogenese mesenchymaler Stammzellen in Hydrogelen in der Forschung gute Fortschritte erzielt wurden, stand der Aufbau in Zonen und die Funktion des nativen Knorpels bisher nicht im Fokus.

Das erste und wichtigste Ziel von HydroZONES ist daher, ein hierarchisch strukturiertes Hydrogel-basiertes, gleichzeitig mechanisch stabiles Gerüst zu entwickeln, welches dem zonalen Aufbau natürlichen Knorpels entspricht. Für die Hydrogelentwicklung stellen in HydroZONES drei der führenden Labore für Biomaterialentwicklung und Hydrogele in Europa etablierte aber innovative Hydrogeltechnologie bereit. Diese beinhalten Druckbarkeit, spezifische Funktionalisierung mit Peptiden, Glycosaminoglykanen und Wachstumsfaktoren, sowie die Möglichkeit Hydrogele während des Druckprozesses mit Zellen zu beladen. Die Gerüsterstellung wird in HydroZONES durch Anwendung und Entwicklung von 3D Biodruck-Techniken adressiert (Abb. 2). Abbaubare und klinisch verwendete thermoplastische Polymere werden für die Verstärkung der Hydrogele verwendet um die Stabilität bei der Handhabung während der Operation und eine initiale Stabilität im Patienten zu gewährleisten. Im Rahmen von HydroZONES werden zellbeladene und zellfreie Hydrogelsysteme verfolgt und miteinander verglichen, um Unterschiede in der Effizienz von Chondrozyten und Stammzellen aus dem Knochenmark (bone marrow derived mesenchymal stem cells, MSC) festzustellen. Humane Chondrozyten von Osteoarthritis Patienten und MSC werden für erste in vitro Versuche an diesen Gerüstmaterialien getestet. Spezielle Bioreaktoren werden für die in vitro Testung der Materialien eingesetzt, deren Ergebnisse für eine realitätsnahe in silico Modellierung verwendet werden. Gerüste, die das strikte und gut dokumentierte in vitro und in vivo Screening bestehen, werden in vivo Langzeittests unterzogen, die einen neuen Standard für die präklinische Testung von Knorpelimplantaten setzen werden. HydroZONES wird ein gründliches in vitro Test- und Screeningsystem (nach ISO 10993-5), sowie Biokompatibilitäts- und -funktionalitäts-screensings

und Evaluationen in präklinischen Langzeitmodellen einführen. Ein Konsortium-weites Qualitäts- und Zulassungsmanagementsystem nach EN ISO 13485:2007 (QM/RAM) wird etabliert und erlaubt die Einsetzung eines neuen international akzeptierten Standards für die präklinische Testung von (osteo-) chondralen Implantaten.

Zweites Ziel von HydroZONES ist die Entwicklung eines prospektiven 3D in vitro Tests für chondrale Implantate, validiert gegen unsere in vivo Ergebnisse, zusammen mit den dafür benötigten Geräten. Bioreaktoren werden angepasst um die natürlichen Stimuli des Knorpelgewebes dynamisch zu simulieren, mit dem Ziel die in vivo Testung bei der Entwicklung zukünftiger Implantate zu reduzieren.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schulte VA, Hahn K, Dhanasingh A, Hefels KH, Groll J. (2014) Hydrogel-fibre composites with independent control over cell adhesion to gel and fibres as an integral approach towards a biomimetic artificial ECM. *Biofabrication*, accepted.

Levett PA, Melchels FPW, Schrobback K, Hutmacher DW, Malda J, Klein TJ. (2014) A biomimetic extracellular matrix for cartilage tissue engineering centered on photocurable gelatin, hyaluronic acid and chondroitin sulfate. *Acta Biomaterialia* 10:214–223.

Malda J, Visser J, Melchels FP, Jüngst T, Hennink WE, Dhert WJA, Groll J, Hutmacher DW. (2013) Engineering Hydrogels for Biofabrication. *Advanced Materials* 65:581-603.

5.4.10 EU-Projekt, OPTATIO: OPTimising TArgets and Therapeutics In high risk and refractOry Multiple Myeloma



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(Co-Coordinator)

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-40000
Fax: 0931/201-640001
E-mail: einsele_h@ukw.de
www.optatio.eu/

Dr. med. Wolfgang Willenbacher
(Coordinator, Innsbruck)

Klinik für Innere Medizin V
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck, Österreich
Tel.: +43-512/504-82057
wolfgang.willenbacher@uki.at

Allgemeine und Forschungsschwerpunkte

Das EU-FP7 Collaborative Projekt OPTATIO wird von einem Konsortium von 12 Partnern realisiert. Die Partner kommen aus 6 europäischen Ländern (Österreich, Deutschland, Tschechische Republik, Italien, Ungarn, Spanien) und kommen hauptsächlich von akademischen Institutionen/Universitäten und fünf kleinen bzw. mittelgroßen Biotechnologie Firmen.

Jährlich erkranken in den westlichen Industrienationen rund eine halbe Million vor al-

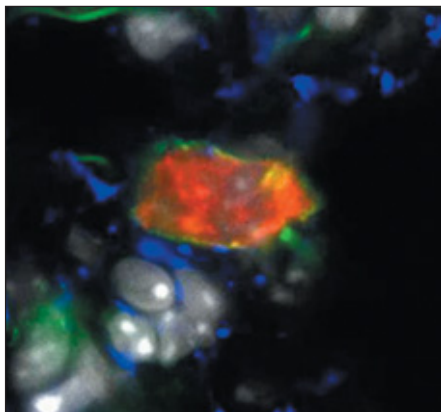


Abb. 1: Metastasierende Multiple Myelomzelle.

lem ältere Menschen am Multiplen Myelom. Bösartige Multiple Myelomzellen suchen sich für ihr Wachstum geeignete Nischen im Knochenmark. In diesen Nischen werden sie eng umgeben von Bindegewebszellen, Knochen auf- und abbauenden Zellen (Osteoblasten und Osteoklasten), Blutgefäßzellen und Immunzellen. Durch den engen Zellkontakt in dieser Mikroumgebung stimulieren sich die Zellen gegenseitig. Gene werden aktiviert, so dass noch mehr Botenstoffe produziert werden und ein sich selbst verstärkender Teufelskreis entsteht. Dieser trägt dazu bei, dass die Krebszellen sich vor therapeutischen Angriffen „verstecken“ können und dem Zelltod entgehen, der eigentlich durch Medikamente herbeigeführt werden sollte. Diese Resistenzmechanismen aufzuklären ist ein Ziel von OPTATIO. Des Weiteren will OPTATIO untersuchen, ob die Mikroumgebung dafür verantwortlich ist, dass sich der Krebs aus einem häufigen Vorstadium entwickelt. Dieses Vorstadium, die „Monoklonale Gammopathie von unbestimmter Signifikanz (MGUS)“, kommt in der älteren Bevölkerung nicht selten vor und ist meist harmlos. In 1% der Fälle pro Lebensjahr aber entwickelt sich aus diesem Vorstadium ein Multiples Myelom. Bisher ist es noch nicht gelungen, die dafür entscheidenden Faktoren herauszufinden. Dies soll nun im Rahmen von OPTATIO geschehen.

Ein weiteres Ziel ist die Entwicklung besserer Zellkultursysteme und Krankheitsmodelle für die Suche nach neuen Wirkstoffen. Diese Zellkultursysteme und In-vivo-Modelle sollen die Nische der Myelomzellen im Knochenmark naturgetreu nachbilden. Darin kann man rund um die Uhr beobachten, wie sich Myelomzellen in einer natürlichen Umgebung verhalten, insbesondere nach Zugabe von potentiellen Wirkstoffen. Mit Hilfe dieses Systems sollen Substanzen gefunden werden, die nicht nur die Krebszellen angreifen, sondern auch das verhängnisvolle Wechselspiel mit der Mikroumgebung unterbinden, aber nicht das gesunde Knochenmark beeinträchtigen. Die Indus-

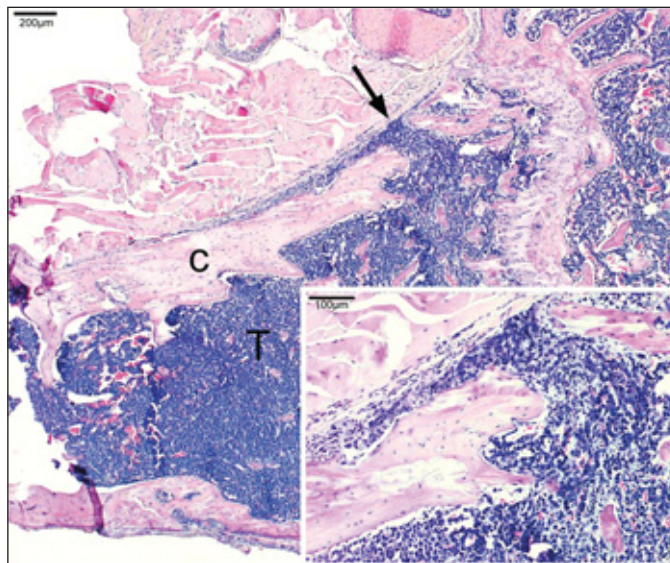


Abb. 2: Multiple Myelomzellen zerstören durch ihr Wachstum den Knochen (Pfeil).

triepartner in OPTATIO stellen hierfür Substanzbibliotheken zur Verfügung.

Chopra M, Kraus S, Schwinn S, Ritz M, Mattenheimer K, Mottok A, Rosenwald A, Einsele H, Beilhack A. (2013) Non-invasive bioluminescence imaging to monitor the immunological control of a plasmablastic lymphoma-like B cell neoplasia after hematopoietic cell transplantation. *PLoS One*, 8:e81320.

Chatterjee M, Andrulis M, Stühmer T, Müller E, Hofmann C, Steinbrunn T, Heimberger T, Schraud H, Kressmann S, Einsele H, Bargou RC. (2013) The PI3K/Akt signaling pathway regulates the expression of Hsp70, which critically contributes to Hsp90-chaperone function and tumor cell survival in multiple myeloma. *Haematologica* 98:1132-41.

Heimberger T, Andrulis M, Riedel S, Stühmer T, Schraud H, Beilhack A, Bumm T, Bögen B, Einsele H, Bargou RC, Chatterjee M. (2013) The heat shock transcription factor 1 as a potential new therapeutic target in multiple myeloma. *Br J Haematol* 160:465-76.

Brede C, Friedrich M, von Krosigk V, Jordán-Garrote AL, Riedel SS, Bäuerlein CA, Heinze K, Bopp T, Schulz S, Mottok A, Rosenwald A, Einsele H, Negrin RS, Harms GS, Beilhack A. (2012) Mapping immune processes in intact tissues at cellular resolution. *J Clin Invest*, 122:4439-4446.

Riedel SS, Mottok A, Brede C, Bäuerlein CA, Jordán Garrote AL, Ritz M, Mattenheimer K, Rosenwald A, Einsele H, Bögen B, Beilhack A. (2012) Non-invasive imaging provides spatiotemporal information on disease progression and response to therapy in a murine model of multiple myeloma. *PLoS One*, 7:e52398.

5.4.11 EU-Projekt, T-Control: Donor T Cells for Immune Control



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(Coordinator)

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Universitätsklinikum Würzburg
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-40000
Fax: 0931/201-640001
E-mail: einsele_h@ukw.de
www.t-control.info

Allgemeine Informationen und Forschungsschwerpunkte

T-Control – Ein EU-FP7 Gemeinschaftsprojekt gegen hämatologische Erkrankungen

Das Gemeinschaftsprojekt T-Control wird durch ein Konsortium aus vier hervorragenden wissenschaftlichen Partnern aus Deutschland, Großbritannien und den Niederlanden gebildet mit dem Ziel, maligne hämatologische Erkrankungen wie Leukämien und Lymphome zu bekämpfen. Dadurch werden Fachkenntnisse aus drei akademischen Institutionen, bestehend aus der Universität Würzburg (DE), der Universität Leiden (NL) und dem Anthony Nolan Institut (GB), sowie einem biotechnologischen Partner (Stage Cell Therapeutics, DE) vereint.

Die adaptive Immuntherapie in Form der allogenen Stammzelltransplantation (alloHSZT) ist die momentan einzig etablierte und potentiell kurative Behandlung für viele maligne hämatologische Erkrankungen (z.B. Hochrisiko Leukämien und Lymphome, Myelodysplasien, Myeloproliferative Erkrankungen, Multiples Myelom) und wird derzeit bei mehr als 15.000 Patienten pro Jahr in Europa angewandt. Die Anzahl der behandelten Patienten steigt rapide, jedoch ist die Methode auch mit einem hohen Risiko für Komplikationen verbunden. Die Sterberate von Patienten mit Hochrisiko Leukämie, die mit einer alloHSZT behandelt werden, liegt aufgrund der Gefahr eines Rückfalls der hämatologischen Erkrankung oder Komplikationen durch Infektionen oder Graft-versus-Host Disease (GVHD) bei bis zu über 50%. Die Entwicklung von Strategien zur Reduzierung von Rückfällen, Infektionen und GVHD nach alloHSZT würde die Risiken der Behandlung minimieren und es

gleichzeitig einer größeren Zahl von Patienten ermöglichen, von dieser potentiell kurativen Behandlungsoption zu profitieren.

Drei europäische Länder forschen gemeinsam in T-Control

Die Stärke der drei akademischen Partner im Gemeinschaftsprojekt T-Control ist, dass sie ihre Kernkompetenzen für die drei am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei einer alloHSZT – der Infektion, dem Wiederauftreten der Erkrankung und der GVHD – vereinen. Die Universität Würzburg, die Universität Leiden und das Anthony Nolan Research Institute haben schon erfolgreich im FP6 Projekt ALLOSTEM zusammengearbeitet und können damit auf einen 'Track Record' in der Translationalen Forschung auf dem Gebiet Hämatologie und Onkologie zurückblicken. Die Biotech Firma 'Stage Cell Therapeutics' wird mit ihren Erfahrungen im Bereich Zelltherapeutika zur Koordinierung von T-Control beitragen und die Ergebnisse in einem Entwicklungsprogramm zur Kommerzialisierung der Produkte führen. Hierfür wurde die Stage Streptamer Technologie als Plattform zur Zellaufreinigung und Selektion ausgewählt. Die Technologie erlaubt die Herstellung aller Zellprodukte, die in diesem Projekt generiert werden, mit herausragenden technischen und wirtschaftlichen Alleinstellungsmerkmalen gegenüber anderen Zellselektionsverfahren. Hierzu gehört die komplette Entfernung der Selektionsreagenzien von der aufgereinigten Zellpopulation, wodurch minimal manipulierte non-ATMP Zellprodukte für die klinische Applikation entstehen.

Die Ziele von T-Control – Wirksamkeit erhöhen und Komplikationen der alloHSZT verringern

Die alloHSZT ist die einzig potentiell heilende Behandlung für viele hämatologische Krebserkrankungen. Der therapeutische Erfolg hängt dabei zu einem großen Teil von den T-Zellen des Stammzellspenders ab, die tumorassoziierte Antigene (TAA) oder polymorphe Antigene (Minor Histocompatibility Antigen – MiHA) der hämatopoetischen Zellen des Empfängers erkennen und maligne Leukämiezellen töten. Neben dem vorteilhaften Graft-versus-Tumor (GVT) Effekt können T-Zellen aber auch MiHA von nicht-hämatopoetischen Zellen erkennen, was zu einer GVHD führt. Strategien, die die Trennung der GVT von GVHD erlauben, können den Patientenkreis erweitern, sowie Heilungsraten erhöhen und dabei die Risiken der Behandlung minimieren.

Zurzeit gibt es mehrere klinische Ansätze zur Reduzierung des Auftretens und der Schwere einer GVHD. Dazu gehört die komplette Entfernung der T-Zellen vom Stammzelltransplantat, was zwar eine schwere, hochgradige GVHD verhindert, jedoch Komplikationen wie erhöhte Anfälligkeit für Infektionen mit sich bringt. In einem neuen, innovativen Ansatz wird in T-Control die Selektion von ganz bestimmten T-Zellen mit definierter Antigenspezifität und Funktionalität angestrebt, die Teil des Stammzelltransplantats sein dürfen, nicht jedoch T-Zellen, die potentiell eine GVHD auslösen. Damit erhöht sich die Chance für einen selektiven GVT oder GVI Effekt unter Vermeidung einer GVHD. Um das Auftreten einer schweren GVHD zu verhindern, sieht der Ansatz zunächst die vollständige Entfernung der T-Zellen aus dem Transplantat vor und anschließend die folgenden Schritte:

1. Selektion und Transfer tumorspezifischer bzw. MiHA-spezifischer T-Zellen
2. Selektion und Transfer virusspezifischer T-Zellen und Transfer
3. Selektion und Transfer suppressiver T-Zellen (Tregs) zur Behandlung von Rest-GVHD

Die Streptamer Technologie wird dabei zur Selektion und Aufreinigung der Effektor-

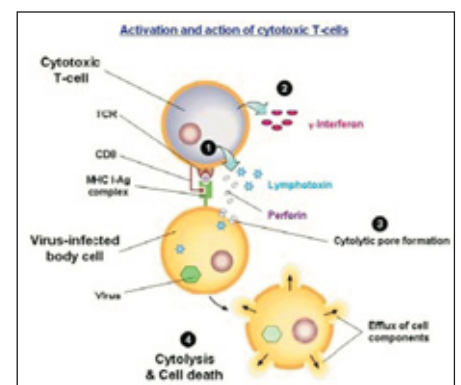


Abb. 1: Funktion cytotoxischer T-Zellen. Cytotoxische T-Zellen (CTL) erkennen virusinfizierte Zellen (und Tumorzellen) über den Major Histocompatibility Complex (MHC) I, der Antigene von Targetzellen präsentiert. Nach Antigenerkennung sezernieren CTLs lytische Enzyme und induzieren Apoptose, um die Targetzellen zu zerstören. Streptamerreagenzien, die MHC I Moleküle (grün) enthalten, werden zur Selektion von CTLs (blau) eingesetzt. Das multispezifische T-Zellprodukt ist eine definierte Mischung aus CTLs gegen verschiedene Virus- und Tumorantigene, die mit MHC I Streptamerreagenzien selektiert wurden.

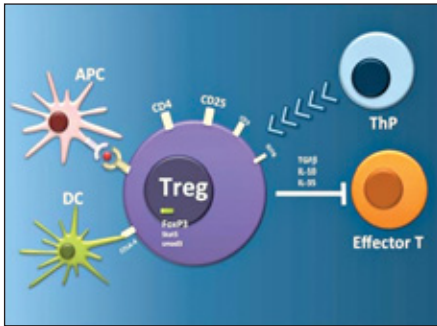


Abb. 2: Funktion von Tregs. Tregs inhibieren Effektor T-Zellen (die z.B. eine GVHD oder Autoimmunerkrankung auslösen) mittels Zell-Zell-Kontakt oder Abgabe löslicher Faktoren wie IL-10 und TGF. Streptamerreagenzien selektieren Tregs durch anti-CD4 und anti-CD25 Antikörperfragmente, die diese charakteristischen Marker von Tregs erkennen. Das Treg Zellprodukt wird aus CD4+CD25+ T-Zellen mit immunsuppressiver Funktion bestehen.

und Suppressor T-Zellen für alle therapeutischen Anwendungen verwendet.

Ziel 1 & 2: Isolation tumor- und virus-spezifischer T-Zellen zur Behandlung von Tumor und Infektionen

Es wurden in früheren Studien verschiedene Ansätze für die Isolierung von CMV- oder EBV-spezifischen T-Zellen von gesunden Spendern verfolgt, um sie Patienten mit resistenten CMV oder EBV Infektionen nach einer alloHSZT oder Organtransplantation zu verabreichen. Die Selektion von Virus-spezifischen T-Zellen mittels der Streptamer Technologie in T-Control benötigt nur einen Tag und minimiert drastisch Aufwand, Zeit und Kosten. Darüber hinaus können die Zellprodukte als non-ATMP klassifiziert werden, was die Produktvalidierung und Freigabe erleichtert. Patienten, die nach einer alloHSZT erfolgreich mit einer DLI mit verschiedenen tumorspezifischen T-Zellen behandelt wurden, zeigen das Potential von MiHA- oder TAA-spezifischen T-Zellen gegen leukämische Zellen vorzugehen. Zugleich zeigt auch die Verabreichung von T-Zellen mit Spezifität für ein einziges MiHA klinisch relevante Reaktionen. Bei T-Control wird die reversible Streptamer Technologie eingesetzt, die eine simultane Selektion von virus-spezifischen, MiHA- und TAA-spezifischen T-Zellen aus Populationen von naiven oder memory T-Zellen eines gesunden Spenders erlaubt und damit eine therapeutisch oder prophylaktische Behandlung ermöglicht. Aufgrund der genetischen Unterschiede zwischen Spender und Empfänger

können Zielantigene hämatopoetisch-assoziierte MiHA oder TAA sein, die auf Tumorzellen nicht aber gesundem Gewebe exprimiert werden. Streptamer Selektionsreagenzien gegen eine Vielzahl an MiHA und TAA werden als Teil des wissenschaftlichen Arbeitsprogrammes in T-Control entwickelt und für den Einsatz bei der GMP-Produktion von T-Zellprodukten validiert und ermöglichen die Herstellung eines für Patienten individualisierten tumor-/pathogenreaktiven T-Zellprodukts um verbleibende leukämische Erkrankungen nach alloHSZT zu bekämpfen. Die Methoden und Protokolle, die durch T-Control entwickelt werden, ebneten den Weg zu einer neuen Ära der individualisierten Medizin in der Hämatologie und Onkologie, die in naher Zukunft durch weitere Verfahren des T-Zellengineerings, z.B. die Modifikation mit Tumor-reaktiven sog. chimerischen Antigenrezeptoren (CARs) noch weiter verfeinert werden, und als TAA-spezifische T-Zellen auch bald bei soliden Tumoren zur Anwendung kommen könnten.

Ziel 3: Regulatorische T-Zellen zur Prophylaxe und Therapie noch verbleibender GVHD

Das T-Control Konsortium hat bereits vorläufige Hinweise im FP6 ALLOSTEM Projekt erarbeiten können, dass regulatorische T-Zellen (Tregs) isoliert und zur Behandlung von GVHD verwendet werden können. Die GVHD ist die schwerste Komplikation nach einer alloHSZT und geht mit hoher Morbidität und Mortalität einher. Obwohl die GVHD durch eine T-Zelldepletion (und anschließenden Transfer virus- und/oder tumorspezifischer T-Zellen, siehe Ziele 1 & 2) deutlich reduziert werden kann, bleibt die effektive Langzeit Prävention und -kontrolle der GVHD ein ganz wichtiges Ziel. Ein besonderes Interesse in T-Control gilt den sog. „third party“ Tregs aus Nabelschnurblut eines weiteren Spenders, bei dem es sich nicht um den eigentlichen Stammzellspender handelt. Diese Tregs können aus gefrorenem Nabelschnurblut in hoher Reinheit und Zahl isoliert werden und direkt gebrauchsfertig appliziert werden. Daher ist ein weiteres Ziel von T-Control, minimal manipulierte Tregs aus „third party“ Nabelschnurblut mittels der Streptamer Technologie zu selektieren. Es ist vorgesehen, in einer klinischen Studie wichtige Parameter wie den optimale Zeitpunkt und die Dosis der Treg Infusion zu bestimmen, um eine möglichst gutes Ansprechen zu erreichen. Der Vorteil gegenüber früheren Studien mit konventionellen *in vitro* expandierten Tregs ist, dass aus dem Nabelschnurblut isolier-

te und direkt eingesetzte Tregs mit höherer Wahrscheinlichkeit im Patienten expandieren und persistieren können. Die Kombination mehrerer Aufreinigungsschritte ermöglicht die schnelle Produktion von Tregs mit sehr hoher Reinheit, und dadurch einen Schutz vor einer schweren GVHD nach einer alloHSZT. T-Control wird zwei neuartige T-Zellprodukte basierend auf der Streptamer Isolationsmethode entwickeln, die als minimal manipulierte T-Zellen unter Klassifizierung als non-ATMP eingesetzt werden. Zum einen gehören dazu virus- und tumorspezifische T-Zellen zur Behandlung und Vorbeugung von Rückfällen und Infektionen nach einer alloHSZT, zum anderen können Tregs zur Behandlung von GVHD bei einer alloHSZT eingesetzt werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Feuchtinger T, Opher K, Bethge WA, Topp MS, Schuster FR, Weissinger EM, Mohty M, Or R, Maschan M, Schumm M, Hamprecht K, Handgretinger R, Lang P, Einsele H. (2010) Adoptive transfer of pp-65 specific T-cells for the treatment of chemorefractory cytomegalovirus disease or reactivation after haploidentical and matched unrelated stem cell transplantation. *Blood* 116:4360-7.

Stuehler C, Khanna N, Bozza S, Zelante T, Moretti S, Kruhm M, Lurati S, Conrad B, Worschech E, Stevanovi S, Krappmann S, Einsele H, Latgé JP, Loeffler J, Romani L, Topp MS. (2011) Cross-protective TH1 immunity against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *Blood* 117:5881-91.

Khanna N, Stuehler C, Conrad B, Lurati S, Krappmann S, Einsele H, Berges C, Topp MS. (2011) Generation of a multipathogen-specific T-cell product for adoptive immunotherapy based on activation-dependent expression of CD154. *Blood* 118:1121-31.

Brede C, Friedrich M, Jordán-Garrote AL, Riedel SS, Bäuerlein CA, Heinze KG, Bopp T, Schulz S, Mottok A, Kiesel C, Mattenheimer K, Ritz M, von Krosigk V, Rosenwald A, Einsele H, Negrin RS, Harms GS, Beilhack A. (2012) Mapping immune processes in intact tissues at cellular resolution. *J Clin Invest* 122:4439-46.

Hudecek M, Lupo-Stanghellini MT, Kosasih PL, Sommermeyer D, Jensen MC, Rader C, Riddell SR. (2013) Receptor affinity and extracellular domain modifications affect tumor recognition by ROR1-specific chimeric antigen receptor T cells. *Clin Cancer Res* 19:3153-64.



Prof. Dr. rer. nat. Caroline Kisker
(Dekanin, GSLS)

Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Tel.: 0931/31-80381

E-mail: caroline.kisker@virchow.uni-wuerzburg.de

www.graduateschools.uni-wuerzburg.de/life_sciences

Prof. Dr. med. Martin Lohse
(Direktor, UWGS; stellv. Dekan, GSLS)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Heidrun Moll
(stellv. Dekanin, GSLS)

Dr. rer. nat. Gabriele Blum-Oehler
(GSLS-Geschäftsstelle)
Tel.: 0931/31-81474

Allgemeine Angaben und Struktur

Bereits seit vielen Jahren bieten die Medizinische und Biologische Fakultät eine strukturierte Doktorandenausbildung an. Erste Erfahrungen mit einer strukturierten Form der Doktorandenausbildung sammelte die Universität in verschiedenen DFG-geförderten Graduiertenkollegs. Ein gutes Beispiel hierfür ist das MD/PhD Programm, das von der Medizinischen und Biologischen Fakultät 1996/7 als erstes Programm dieser Art initiiert wurde.

Gesamtuniversitäre Diskussionen darüber, wie eine moderne Doktorandenausbildung aussehen könnte, führten schließlich zur Gründung der „International Graduate School“ (IGS) durch den Universitätssenat im Dezember 2003. Die IGS wurde eingeführt, um das gesamte Fächerspektrum der Universität mit jeweils separaten Graduiertenschulen zu umfassen. Diese Schulen sollen die eigene Wissenskulturl der jeweiligen Disziplin, aber vor allem auch die spezifischen Bedürfnisse hinsichtlich Wissenschaft und Ausbildung ihrer Promovenden widerspiegeln.

Sektion Biomedizin

In einem ersten Schritt schlossen sich im Jahr 2003 verschiedene Programme zusammen und gründeten die Sektion Biomedizin in der IGS.

- Das Doktorandenprogramm „Target Proteins“ des Rudolf-Virchow-Zentrums
- Das Doktorandenprogramm des Zentrums für Infektionsforschung
- Das MD/PhD Programm des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung
- Zwei DFG geförderte Graduiertenkollegs (GK1048 „Molecular Basis of Organ Development in Vertebrates“, IGC des SFB-TR 17 „Ras-Dependent Cancer“)

Ziel dieses Zusammenschlusses war es, gemeinsame Strukturen und Curricula zu identifizieren und weiter zu entwickeln. Darüber hinaus wurden gemeinsame Veranstaltungen organisiert und gleiche Standards aufgestellt (siehe Box). Die ersten Doktoranden dieses gemeinsamen Programms promovierten 2006. Mittlerweile haben mehrere Generationen grundlagenorientierter und klinischer Forscher dieses Programm absolviert.

Die Sektion Biomedizin hat seitdem nicht nur völlig neue Strukturen aufgebaut und verschiedene Schwerpunkte entwickelt,

sondern war auch Ausgangspunkt für die Gründung der „Graduate School of Life Sciences“ (GSLS). Die GSLS konnte sich in der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder erfolgreich behaupten (2006). Zusätzlich zur Sektion Biomedizin und dem MD/PhD Programm wurden drei weitere Sektionen - Infektion und Immunität, Neurowissenschaften und Integrative Biologie – in der GSLS eingeführt.

Die wachsende Graduiertenschule

Mit der Einbindung weiterer Programme wuchs die Graduiertenschule. Ein solches Wachstum und die Fragen, die sich hinsichtlich der Bewerbung in der Exzellenzinitiative stellten, führten im Jahr 2006 zu einer Reihe von Veränderungen innerhalb der IGS. Sie betrafen sowohl die interne Struktur als auch den formalen Status der Schule. Die IGS wurde 2006 zu einer Dachgesellschaft der unabhängigen Graduiertenschulen und wurde in UWGS (University of Würzburg Graduate Schools) umbenannt. In den Bereichen Geisteswissenschaften, Naturwissenschaften und Technologie sowie Rechts- und Wirtschaftswissenschaften wurden drei weitere Graduiertenschulen - die GSH, die GSST und die GSLES - gegründet. Diese Graduiertenschulen berücksichtigen die Wissenskulturlen der unterschiedlichen Disziplinen und sorgen für eine stärkere Integration in den Lebens-, Geistes-, Natur- und Sozialwissenschaften (siehe Abb. 1).

Die Dachgesellschaft UWGS stellt als zentrale wissenschaftliche Einrichtung sicher, dass gemeinsame Richtlinien eingehalten und weiter entwickelt werden. Außerdem bietet sie übergreifende Leistungen an. So wurde eine „Promotionsordnung“ entwickelt und 2006 durch den Universitätssenat verabschiedet. Diese Promotionsordnung enthält einen Satz gemeinsamer Artikel mit



Abb. 1: Struktur der University of Würzburg Graduate Schools.

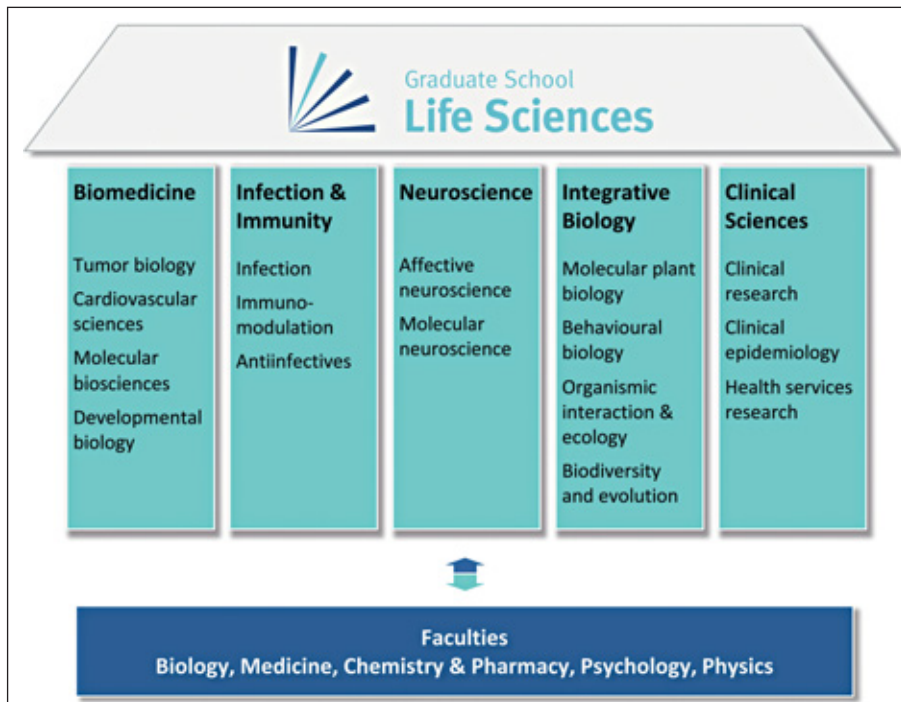


Abb. 2: Struktur der Graduate School of Life Sciences.

spezifischen Richtlinien für die einzelnen Schulen. Die grundlegenden Richtlinien der Promotionsordnung entsprechen noch den Richtlinien, die für die Sektion Biomedizin etabliert wurden. Diese schließen ein Mentoring-Programm sowie Richtlinien für die Einschreibung und formelle Anforderungen ein (siehe Box). Eine gemeinsame Satzung der UWGS und aller individuellen Graduiertenschulen, welche die Mitgliedschaft und das Antragsverfahren regelt, wurde im August 2007 durch den Senat verabschiedet. Die UWGS hat somit Eckpfeiler für eine strukturierte Doktorandenausbildung entwickelt, die trotz der unterschiedlichen disziplinären Kulturen auf alle Graduiertenschulen übertragbar sind. Die Studienprogramme der „Graduate School of Life Sciences“ und der „Humanities“ wurden Ende 2007 vom Bayerischen Wissenschaftsministerium genehmigt.

Jüngste Entwicklungen in der Graduate School of Life Sciences

Die „Graduate School of Life Sciences“ (GSLS) ist die derzeit größte und in ihrer Entwicklung am weitesten fortgeschrittene Graduiertenschule in Würzburg. Sie setzt die Pläne in die Tat um, die in der erfolgreichen Antragstellung im Zuge der Exzellenzinitiative ausgearbeitet wurden. In der GSLS sind Doktoranden aller vernetzten Forschungsprogramme untergebracht: Doktoranden aus DFG finanzierten

Sonderforschungsbereichen und Graduiertenkollegs sowie Klinischen Forschergruppen und Doktoranden aus anderen Pro-

grammen, die z.B. vom BMBF oder der EU gefördert werden. Die Schule ist derzeit in fünf Sektionen gegliedert. Zusätzlich zu den Sektionen „Biomedizin“, „Infektion und Immunität“, „Neurowissenschaften“, und „Integrative Biologie“ wurde die Sektion „Klinische Wissenschaften“ 2011 etabliert. Die Doktoranden des MD/PhD Programms sind in die jeweiligen Sektionen integriert. Eine Sektion umfasst üblicherweise verschiedene Programme mit jeweils 15 bis 25 Doktoranden. Diese Programme sind sowohl die wissenschaftliche als auch die soziale „Heimat“ der Doktoranden (siehe Abb. 2).

Stipendiatenprogramm der GSLS: Ein spezielles Stipendiatenprogramm der GSLS stellt das Kernelement der Förderung im Rahmen der Exzellenzinitiative dar. Im Herbst 2013 begann die achte internationale Rekrutierungsrunde für das Stipendiatenprogramm. Mehr als 2000 standardisierte Bewerbungen in schriftlicher Form wurden bislang evaluiert und mehr als 350 Kandidateninterviews von der Auswahlkommission durchgeführt – in Würzburg, mittels Videokonferenzen und im Ausland. Die bislang 88 geförderten Stipendiaten stammen aus 21 verschiedenen Ländern. Dies unterstreicht den internationalen Charakter der GSLS.

Schwerpunkte der Ausbildung in den Graduiertenschulen

- Der traditionelle „Doktorvater bzw. Doktermutter“ wird durch ein Promotionskomitee bestehend aus drei Personen ersetzt.
- Verschiedene Kurse werden angeboten, aus denen die Promovenden zusammen mit ihrem Komitee ein individuelles Trainingsprogramm zusammen stellen („individual prescription“).
- Promovenden nehmen aktiv an dem Programm teil, indem sie selbst Kurse und Symposien anbieten und organisieren.
- Transparente Anforderungen garantieren vergleichbare Qualitätsstandards.

Mentoring-System

Für jeden Promovenden wird ein individuelles, beratendes Komitee zusammengestellt, das sich regelmäßig mit dem Doktoranden trifft, um den Fortschritt und den Stand der Dissertation zu diskutieren und die Forschungsaktivitäten und Kurse daran anzupassen. Darüber hinaus berichtet der Doktorand über sein wissenschaftliches Projekt innerhalb der Forschungsgruppe und innerhalb der Forschungsprogramme, um Ideen innerhalb dieser Gruppe auszutauschen und Feedback zu erhalten.

Ausbildung

Lehrveranstaltungen umfassen ca. 4-6 Stunden pro Woche (je nach Graduiertenschule). Sie beinhalten Seminare, Journal Clubs, Methodenkurse, Workshops, Retreats und den Besuch internationaler Konferenzen.

Gemeinsame Promotionskommission

Die teilnehmenden Fakultäten sind innerhalb der jeweiligen Graduiertenschule durch eine gemeinsame Promotionskommission vertreten, die für die Promotion aller Doktoranden an der Graduiertenschule verantwortlich ist. Dies setzt gemeinsame Standards über die Disziplinen hinweg und fördert interdisziplinäre Kooperationen innerhalb der Doktorandenausbildung.

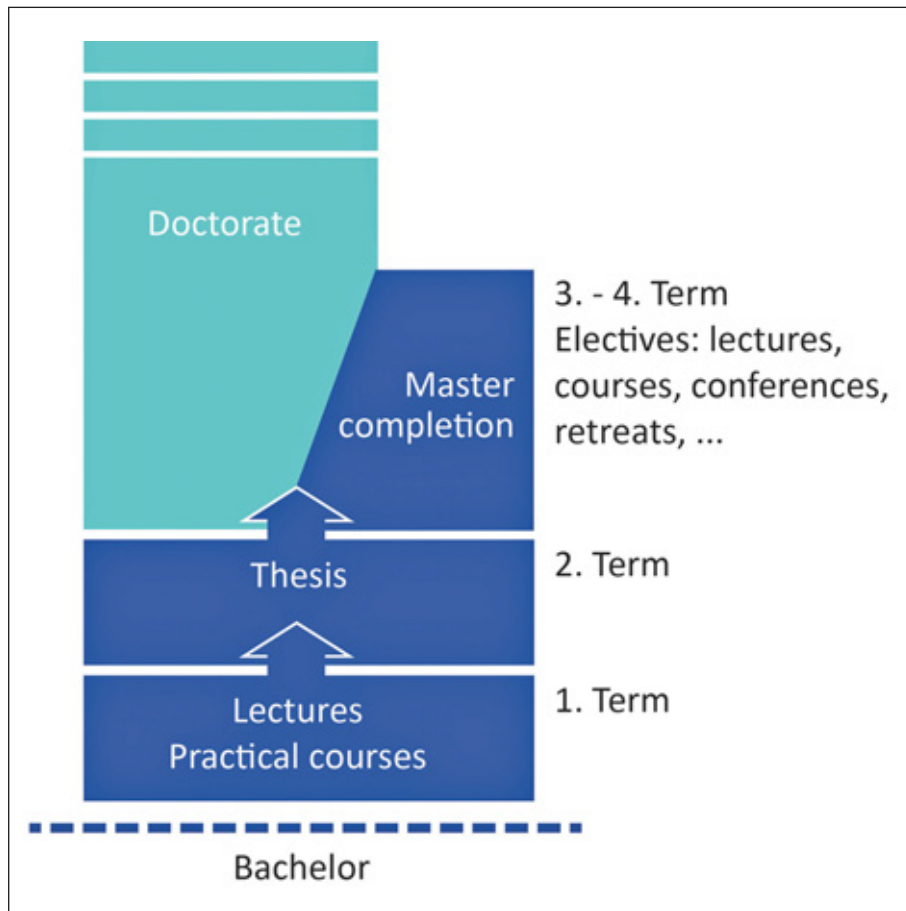


Abb. 3: Der Studiengang FOKUS Master Life Sciences: Durch die Fast-Track-Option können Bachelorabsolventen schon nach einem Jahr mit der Promotion beginnen. Um diese Option wahrnehmen zu können, müssen die Studierenden in den ersten beiden Semestern in allen Prüfungen hervorragende Noten vorweisen. Studierende, die sich nicht für den Fast-Track qualifizieren, können den Masterabschluss regulär in vier Semestern erwerben.

Im Jahre 2013 stieg die Zahl der Mitglieder aller beteiligten Fakultäten der GSLS auf über 200 an. Derzeit sind mehr als 340 Doktoranden im Promotionsstudiengang „Life Sciences“ registriert.

Exzellenzprogramm für medizinische Promovierende: Im Juli 2012 wurde der Fortsetzungsantrag der GSLS im Rahmen der zweiten Phase der Exzellenzinitiative für weitere fünf Jahre bewilligt. In der zweiten Förderperiode stellen neben dem Aufbau eines internationalen MSc-Programms und der Aufnahme von Postdoktoranden zur Förderung ihrer Selbständigkeit, die Etablierung eines Exzellenzprogramms für medizinische Promovierende neue Eckpfeiler der GSLS dar.

Seit März 2013 wurden 19 medizinische Doktoranden in das Exzellenzprogramm der GSLS aufgenommen. Folgende Voraussetzungen müssen für die Aufnahme erfüllt sein:

- Bewilligung eines Promotionsstipendiums der Medizinischen Fakultät bzw. der GSLS
- Durchführung einer experimentellen bzw. klinisch epidemiologischen medizinischen Doktorarbeit
- Bestandener 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- Die Verpflichtung für ≥ 9 Monate Vollzeit wissenschaftlich tätig zu sein
- Die Etablierung eines Promotionskomitees bestehend aus drei Personen

Pro Jahr finden zwei Ausschreibungsrunden für medizinische Promotionsstipendien statt – Die Bewerbungsfristen sind jeweils am 15. April und 15. Oktober. Während des ca. 1-jährigen Programms werden medizinische Doktoranden in der GSLS 1/3 des für naturwissenschaftliche Doktoranden vorgesehenen Ausbildungsprogramms, bestehend aus Seminaren, Journal Clubs, Methodenkursen, Workshops, Retreats und den Besuch einer internationalen Konfe-

renz, absolvieren. Darüber hinaus können die medizinischen Doktoranden Kurse aus dem transferable skills Programm der GSLS wählen. Vor Abschluss ihrer Arbeit müssen sie eine Co-Autorenschaft auf mindestens einer wissenschaftlichen Veröffentlichung in einem internationalen, begutachteten Journal nachweisen können.

Studiengang FOKUS Master Life Sciences: Voraussetzung für die Zulassung zur Promotion in der GSLS ist ein Master- bzw. Diplomabschluss. Exzellente Bachelorabsolventen konnten nach einer ca. einjährigen Qualifikationsphase, die die Anfertigung einer sog. „mini thesis“ und das Bestehen von drei mündlichen Prüfungen umfasst, ebenfalls zugelassen werden. Mit dem erfolgreichen Abschluss der Qualifizierungsphase ist jedoch nicht der Erwerb eines Masterabschlusses verbunden. Um gute internationale Bachelorabsolventen früher für den Forschungsstandort Würzburg zu gewinnen, wurde zum WS 2012/13 von der GSLS und der Fakultät für Biologie sowie den weiteren an der GSLS beteiligten Fakultäten, der Fast-Track-Masterstudiengang FOKUS Life Sciences eingeführt. Der Studiengang wird vollständig in englischer Sprache durchgeführt und wurde 2013 akkreditiert. Im ersten Semester durchlaufen die Studierenden zwei speziell zugeschnittene Vorlesungsreihen sowie mehrere Praktika, die sie für die Forschungsgebiete in der GSLS vorbereiten. Dabei liegen die Hürden für die Studierenden auch nach der Zulassung hoch: Nur Studierende, die das erste Semester mit sehr guten Noten in allen Klausuren und Praktika abschließen, können die Fast-Track-Option wahrnehmen und im zweiten Semester direkt mit der Masterarbeit beginnen (siehe Abb. 3). Idealerweise legt die Masterarbeit das Fundament für eine Promotion, welche im dritten Semester begonnen werden kann. Die für das Erreichen des Masterabschlusses benötigten ECTS Punkte werden dann parallel zur Doktorarbeit erworben, so dass der Masterabschluss während der Promotionsphase verliehen werden kann. Mit der Möglichkeit nach Abschluss des Bachelorstudiums binnen eines Jahres mit der Promotion zu beginnen und parallel zur Promotion den Masterabschluss zu erwerben, ist das Studium in Würzburg auch im internationalen Vergleich sehr attraktiv.

Bewerber durchlaufen ein stringentes, dreistufiges Auswahlverfahren. Für das WS 2013/2014 wurden von 165 Bewerbern elf Studierende zugelassen.

6. Kerndaten der Fakultät

1. Sonderforschungsbereiche, Klinische Forschergruppen, Graduiertenkollegs

Sonderforschungsbereiche:

SFB 581: Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems

SFB 630: Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten

SFB 688: Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System

SFB / Transregio 17: Ras-abhängige Signalwege beim Krebs

SFB / Transregio 34: Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära

SFB / Transregio 52: Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zell-Populationen

SFB / Transregio 58: Furcht, Angst und Angsterkrankungen

SFB / Transregio 124: FungiNet – Pathogene Pilze und ihr menschlicher Wirt: Netzwerke der Interaktion

Klinische Forschergruppen:

KFO 216: Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze

Graduiertenkollegs:

Graduiertenkolleg 1048: Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten

Graduiertenkolleg 1253: Verarbeitung emotional relevanter Reize: Von den molekularen Grundlagen zur Empfindung

Graduiertenkolleg 1522: HIV/AIDS und assoziierte Infektionserkrankungen im südlichen Afrika

2. Ehrenpromotionen durch die Medizinische Fakultät

1948 Dr. Albert Knoll
Ludwigshafen

1952 Prof. Dr. med. Georg Hohmann
München

1956 Dr. G. Wahl
Würzburg

1961 Prof. Dr. Ernst Freudenberger
Basel, Schweiz

1982 Dr. Johannes von Elmenau
München

1982 Prof. Dr. Wilhelm Feldberg
London, England

1991 Prof. Dr. Arno G. Motulsky
Seattle, USA

1995 Prof. Dr. Peter Vogt
La Jolla, USA

1995 Prof. Alan E.H. Emery
Budleigh Salterton, England

1997 Prof. Dr. Hans Thoenen
München

2000 Prof. Dr. Hermann Bujard
Heidelberg

2001 Prof. Dr. Hermann Wagner
München

2005 Prof. Dr. Volkmar Braun
Tübingen

2007 Prof. Dr. G. Fritz Melchers
Basel/Berlin

2008 Prof. Dr. Harald zur Hausen
Heidelberg

2010 Prof. Dr. Ernst-Theodor Rietschel
Borstel

2011 Prof. Dr. Ernst-Ludwig Winnacker
München

3. Verleihung der Rinecker-Medaille

1890 Prof. Dr. Robert Koch Berlin	1917 Prof. Dr. Heinrich Albers-Schönberg Hamburg	1973 Prof. Dr. Dr. Viktor Emil Freiherr v. Gebsattel Würzburg/Bamberg
1891 Prof. Dr. Camillo Golgi Pavia, Italien	1922 Prof. Dr. Franz Hofmeister Würzburg	1977 Prof. Dr. Georges Schaltenbrand Würzburg
1994 Prof. Dr. Emil von Behring Marburg	1929 Prof. Dr. Ludolf von Krehl Heidelberg	1982 Prof. Dr. Loris Premuda Padua, Italien
1897 Prof. Dr. Johannes von Kries Freiburg i. B.	1936 Prof. Dr. Adolf Butenandt Danzig	1986 Prof. Dr. Shaul G. Massry Los Angeles, USA
1900 Prof. Dr. Karl Schleich Charlottenburg	1943 Prof. Dr. Bernhard Bavink Bielefeld	1993 Prof. Dr. Miklos Palkovits Budapest, Ungarn
1903 Dr. Ernst Overton Würzburg	1950 Prof. Dr. Georg Sticker Zell a. Main	1995 Prof. Dr. Ernst J.M. Helmreich Würzburg
1909 Prof. Dr. Clemens von Pirquet Breslau	1956 Prof. Dr. Erich Grafe Garmisch-Partenkirchen	2009 Prof. Dr. Volker ter Meulen Würzburg
1912 Geheimrat Dr. Max Rubner Berlin	1965 Prof. Dr. Hans Rietschel Würzburg	2012 Prof. Dr. Kurt Kochsieck Würzburg

4. Verleihung der Carl Caspar von Siebold-Medaille

2009 Prof. Dr. Walter Eykmann Würzburg	2011 Renate Schülke-Schmitt Würzburg	2013 Elterninitiative leukämie- und tu- morkranker Kinder e.V. Würzburg
2009 Manfred Ach Margetshöchheim		

5. Virchow-Lectures

1997 Prof. Dr. Melitta Schachner Hamburg	2001 Prof. Dr. Manfred Eigen Göttingen	2006 Prof. Dr. Günter Blobel New York, USA
1997 Prof. Dr. Donald Metcalf Melbourne, Australien	2002 Prof. Dr. Axel Ullrich Martinsried	2007 Prof. Dr. Oliver Smithies Chapel Hill, USA
1997 Prof. Dr. Carlo Croce Philadelphia, USA	2002 Prof. Dr. Alfred Wittinghofer Dortmund	2007 Prof. Dr. Klaus Rajewsky Boston, USA
1997 Prof. Dr. Ralph Steinmann New York, USA	2002 Prof. Dr. Dieter Gallwitz Göttingen	2008 Prof. Dr. Hans C. Clevers Utrecht, Niederlande
1998 Prof. Dr. Salvador Moncada London, England	2003 Prof. Dr. Peter Gruss München	2010 Prof. Dr. Meinrad Busslinger Wien, Österreich
1998 Prof. Dr. Max Perutz Maryland, USA	2004 Prof. Dr. Kai Simons Dresden	2011 Prof. Dr. Roger Tsien San Diego, USA
1999 Prof. Dr. Heiner Westphal Cambridge, USA	2004 Prof. Dr. Peter Walter San Francisco, USA	
2000 Prof. Dr. Harald zur Hausen Heidelberg	2005 Prof. Dr. Hartmut Michel Frankfurt	
2000 Prof. Dr. Rudolf Jänisch Cambridge, USA	2005 Prof. Dr. Svante Pääbo Leipzig	

6. Preisträger des Albert-Koelliker-Lehrpreises

Semester	Preisträger
Herbst 2003	Ärzte der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Studenten der AGN (Arbeitsgemeinschaft Notfallmedizin): PD Dr. F. Kehl, Dr. A. Schoefinius, cand. med. T. Plappert, cand. med. U. Rohsbach
Frühjahr 2004	Prof. Dr. K. Wilms, Direktor der Medizinischen Poliklinik
Herbst 2004	Prof. Dr. D. Patzelt, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin
Frühjahr 2005	Prof. Dr. A. Warnke, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Herbst 2005	Dozenten des Instituts für Anatomie und Zellbiologie: Prof. Dr. D. Drenckhahn, Prof. Dr. E. Asan, Prof. Dr. P. Kugler, Dr. J. Waschke
Frühjahr 2006	Prof. Dr. M. Gekle, Physiologisches Institut
Herbst 2006	Prof. Dr. M. Frosch, Vorstand des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie
Frühjahr 2007	Prof. Dr. M. Böck, Direktor des Instituts für klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie
Herbst 2007	Dozenten und Tutoren des Skills Lab: Prof. Dr. W. Voelker (Med. Klinik I), Prof. Dr. M. Schmidt (Med. Klinik I), PD Dr. R. Jahns (Med. Klinik I), Dr. J. Schönberger (Med. Klinik I), Dr. W. Burghardt (Med. Klinik II), PD Dr. Dr. U. Dietz (Chirurgie), PD Dr. T. Meyer (Chirurgie), PD Dr. E. Gerharz (Urologie), S. Böning (Urologie), cand. med. S. Beck, cand. med. J. Filser, cand. med. J. Jahn, cand. med. P. Jahn, cand. med. S. Koerdt
Frühjahr 2008	Prof. Dr. H. Hebestreit, Kinderklinik und Poliklinik
Herbst 2008	Lehrärzte des Faches Allgemeinmedizin: Dr. M. Ertel, Dr. P. Rost und Dr. W. Heppner stellvertretend für die mehr als fünfzig vertraglich verpflichteten Lehrarztpraxen
Frühjahr 2009	Prof. Dr. H. Klinker, Medizinische Klinik und Poliklinik II Prof. Dr. A. Renk, Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
Herbst 2009	Prof. Dr. C.-T. Germer, Direktor der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Frühjahr 2010	Prof. Dr. E.-B. Bröcker, Prof. Dr. H. Hamm, Prof. Dr. J. C. Becker, Prof. Dr. A. Trautmann, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Herbst 2010	Prof. Dr. R. Jahns, Medizinische Klinik und Poliklinik I
Frühjahr 2011	Dr. B. van Oorschot, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie – Palliativmedizin Dr. S. Neuderth, Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie Herr Prof. Dr. Dr. A. Kübler, Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-, und Plastische Gesichtschirurgie
Herbst 2011	Prof. Dr. R. Meffert, Direktor der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie
Frühjahr 2012	Prof. Dr. J. Volkmann, Direktor der Neurologischen Klinik und Poliklinik
Herbst 2012	PD Dr. S. Knop, Medizinische Klinik und Poliklinik II Prof. Dr. B. Klaiber, Direktor der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Frühjahr 2013	PD Dr. U. Dietz, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie Dr. R. Wagner, Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie
Herbst 2013	Prof. Dr. A. Friebe, Physiologisches Institut

7. Preise, Ehrungen und Auszeichnungen

Herr Prof. Dr. Ralf Benndorf, Institut für Anatomie und Zellbiologie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Klinische Pharmakologie an der Universität Halle-Wittenberg erhalten (angenommen).

Frau Prof. Dr. Eva-Bettina Bröcker, ehemals Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, hat von der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft die UNNA-Medaille für ihre Verdienste in der experimentellen dermatologischen Forschung erhalten.

Herr Dr. Thomas Bumm und **Herr Dr. Gernot Stuhler**, beide Medizinische Klinik und Poliklinik II sowie **Herr Prof. Dr. Herrmann Koepsell**, ehemals Inhaber des Lehrstuhls für Anatomie und Zellbiologie I, haben den Vorgründungspreis „m4 award 2013“ verbunden mit einer Forschungsförderung in Höhe von 500.000 Euro erhalten.

Herr PD. Dr. Maximilian Burger, Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Urologie an der Universität Regensburg erhalten (angenommen).

Herr Prof. Dr. Hermann Einsele, Medizinische Klinik und Poliklinik II, wurde in das internationale Panel des European Research Council gewählt.

Herr Prof. Dr. Georg Ertl, Medizinische Klinik und Poliklinik I, wurde erneut als Vertreter der medizinischen Fakultäten der bayerischen Universitäten im Landesgesundheitsrat nominiert.

Herr Prof. Dr. Stefan Frantz, Medizinische Klinik und Poliklinik I, hat den Arthur-Weber-Preis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie erhalten.

Herr Prof. Dr. Michael Flentje, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, wurde für sein Lebenswerk mit dem Albert Breit-Preis der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Hubert Frohmüller, ehem. Direktor der Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, wurde als „Distinguished Alumnus“ der Mayo-Clinic Rochester geehrt.

Herr Prof. Dr. Matthias Frosch, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, wurde zum Mitglied des Kuratoriums des Fraunhofer-Instituts für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik berufen.

Herr Prof. Dr. Matthias Frosch, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, wurde in den wissenschaftlichen Beirat der Behring-Roentgen-Stiftung berufen.

Herr Prof. Dr. Matthias Frosch, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, wurde in das Präsidium des „Medizinischen Fakultätentags“ (MFT) gewählt.

Herr Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, wurde mit dem Preis für „Gute Lehre 2011“ des Staatsministers für Wissenschaft, Forschung und Kunst ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Franz Grehn, Augenklinik und Poliklinik, hat während der Tagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft den 1. Filmpreis für eine von ihm neu entwickelte Operationsmethode erhalten.

Herr Prof. Dr. Franz Grehn, Augenklinik und Poliklinik, wurde für die Dauer von vier Jahren zum Präsidenten der „Glaucoma Research Society“ des „International Council of Ophthalmology“ gewählt.

Herr Prof. Dr. Franz Grehn, Augenklinik und Poliklinik, wurde anlässlich der Tagung der Griechischen Glaukomgesellschaft mit dem Anagnostakis-Trantas-Award ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Tiemo Grimm, ehemals Institut für Humangenetik, wurde zum Direktor der „Akademie Humangenetik“ der „Deutschen Gesellschaft für Humangenetik“ gewählt.

Herr Prof. Dr. Jürgen Groll, Abteilung für Funktionswerkstoffe in der Medizin und der Zahnheilkunde, hat vom „European Research Council“ einen „Consolidator Grant“ erhalten.

Herr Prof. Dr. Matthias Guckenberger, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, hat zeitgleich zwei Rufe auf den Lehrstuhl für Radiologie an der Universität Zürich (angenommen) sowie an der Universität zu Köln erhalten (abgelehnt).

Herr Prof. Dr. Wolfgang Haigis, Augenklinik und Poliklinik, hat die Goldmedaille der „Deutschen Ophthalmochirurgen“ (DOC) für herausragende Leistungen und besondere Verdienste um die Augenchirurgie verliehen bekommen.

Herr Prof. Dr. Wolfgang Haigis, Augenklinik und Poliklinik, wurde mit der „Exceptional Service Award Gold Medal in Ophthalmology“ der „International Academy for Advances in Ophthalmology“ ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. August Heidland, ehemals Medizinische Klinik und Poliklinik I, hat die Franz-Gross-Medaille 2012 der Deutschen Hochdruckliga I Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention verliehen bekommen.

Herr Prof. Dr. Peter Heuschmann, Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie, wurde durch den Bayerischen Staatsminister für Umwelt und Gesundheit zum Gründungsmitglied des Fachgremiums „Landesarbeitsgemeinschaft Gesundheitsversorgungsforschung Bayern“ bestellt.

Herr Dr. Henning Hintzsche, Lehrstuhl für Toxikologie, hat den Preis der Gesellschaft für Umwelt-Mutationsforschung für seine Arbeiten über mögliche Auswirkungen elektromagnetischer Strahlung auf den Menschen erhalten.

Herr PD Dr. Carsten Hoffmann, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, hat den Ruf auf eine W2-Professur für Molekulare Toxikologie an der LMU München erhalten (abgelehnt).

Herr Dr. Ulrich Hofmann, Medizinische Klinik und Poliklinik I, hat von der Deutsch-Rumänischen Akademie den Paul-Schölmerich-Preis für Innere Medizin erhalten.

Herr Prof. Dr. Franz Jakob, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, ist bei der Fachkollegienwahl 2011 der DFG im Fachkollegium Medizin als einziger Vertreter für das Fach Orthopädie wiedergewählt worden.

Herr Prof. Dr. Franz Jakob, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, wurde zum stellvertretenden Sektionssprecher der Sektion 2 „Krebsforschung und Regenerative Medizin / Stammzellforschung“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gewählt.

Herr Prof. Dr. Bernhard Klaiber, Klinik und Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie, wurde mit der Goldenen Ehrennadel der Bayerischen Landes Zahnärztekammer ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Christoph Kleinschnitz, Neurologische Klinik und Poliklinik, hat den Hans-Jörg Weitbrecht-Wissenschaftspreis

der „Bayer Health Care Deutschland“ für seine besonderen Leistungen auf dem Gebiet der Neurowissenschaften erhalten.

Herr PD Dr. Thomas Klink, Augenklinik und Poliklinik, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Augenheilkunde an der Universität Halle-Wittenberg erhalten (abgelehnt).

Herr Prof. Dr. Peter Kranke, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, hat den Ruf auf eine Professur für Klinische Anästhesiologie an der Universität zu Köln erhalten.

Herr Prof. Dr. Johannes Liese, Kinderklinik und Poliklinik, wurde zum neuen Vorsitzenden der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie gewählt.

Herr PD Dr. Jürgen Löffler, Medizinische Klinik und Poliklinik II, erhielt den „Europe Aspire Award“ der Firma Pfizer für seine Arbeiten zur Erforschung neuer Möglichkeiten in Diagnostik und Therapie von Pilzinfektionen bei Patienten mit Blutkrebs.

Herr Dr. Daniel Lopez, Nachwuchsgruppenleiter am Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) hat vom „European Research Council“ einen „Starting Grant“ erhalten.

Herr Prof. Dr. Rudolf Martini, Neurologische Klinik und Poliklinik, wurde in den Wissenschaftlichen Beirat der NCL-Stiftung (National Contest for Life) berufen.

Herr Prof. Dr. Thomas Meyer, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie, hat den Ruf auf eine Universitäts-Professur an der Medizinischen Fakultät der Universität Innsbruck, verbunden mit der Leitung der Abteilung für Kinderchirurgie, erhalten (abgelehnt).

Herr PD. Dr. Philipp Meyer-Marcotty, Poliklinik für Kieferorthopädie, hat den Ruf auf eine W3-Professur am Universitätsklinikum Jena erhalten.

Herr PD. Dr. Robert Mlynski, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten an der Universität Rostock erhalten.

Herr Prof. Dr. Albrecht Müller, Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung, wurde durch den Senat der „Deutschen Forschungsgemeinschaft“ (DFG) in die Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung berufen.

Herr Prof. Dr. Albrecht Müller, Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung, wurde zum Seniorpräsidenten und 1. stellvertretenden Vorsitzenden und damit in den Vorstand des Deutschen Stammzellnetzwerkes gewählt.

Herr Prof. Dr. Bernhard Nieswandt, Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin, wurde mit dem „Biennial Award for Contributions to Hemostasis“ (BACH) der International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) ausgezeichnet.

Herr Prof. Dr. Christoph Reiners, Ärztlicher Direktor des Universitätsklinikums, wurde in den Vorstand des Verbandes der Universitätsklinika Deutschland (VUD) gewählt.

Herr PD Dr. Tobias Renner, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, hat den Ruf auf eine W3-Professur für Kinder- und Jugendpsychiatrie an der Universität Tübingen erhalten (angenommen).

Herr Prof. Dr. Norbert Roewer, Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, wurde zum Gastprofessor der Huazhong-Universität in China ernannt.

Herr PD Dr. Joachim Schmitt, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, hat den Ruf auf eine W2-Professur für Kardiovaskuläre Pharmakologie an der Universität Düsseldorf erhalten (angenommen).

Frau Dr. Cynthia Sharma, Nachwuchsgruppenleiterin am Zentrum für Infektionsforschung, wurde als eine von sechs exzellenten jungen Wissenschaftlern in das Förderkolleg der Bayerischen Akademie der Wissenschaften berufen.

Herr Prof. Dr. Christian P. Speer, Kinderklinik und Poliklinik, wurde für seine international anerkannten Beiträge zur akademischen Kinderheilkunde von der „American Pediatric Society“ zum „Honorary Member“ gewählt.

Herr Prof. Dr. Hans-Michael Straßburg, ehemals Kinderklinik und Poliklinik, hat das Amt des stellv. Generalsekretärs der „Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin“ übernommen.

Herr Prof. Dr. Volker ter Meulen, ehemals Lehrstuhl für Virologie, wurde zum Co-Chair des Inter-Academy-Panels (IAP) gewählt.

Herr Prof. Dr. Jörg Vogel, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, ist in die Natio-

nale Akademie der Wissenschaften Leopoldina aufgenommen worden.

Herr Prof. Dr. Jörg Vogel, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, hat den Ruf auf eine W3-Professur an der Humboldt-Universität zu Berlin erhalten.

Herr Prof. Dr. Jörg Vogel, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, ist zum Mitglied der American Academy of Microbiology ernannt worden.

Herr Prof. Dr. Jens Volkmann, Neurologische Klinik und Poliklinik, hat den Ruf auf eine Professur an der Universität Nijmegen, verbunden mit der Leitung einer Klinik mit integrierter Forschungseinrichtung erhalten (abgelehnt).

Herr Prof. Dr. Thorsten Walles, Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie, wurde von der European Society of Thoracic Surgeons in deren Vorstand gewählt.

Herr Prof. Dr. Christoph Wanner, Medizinische Klinik und Poliklinik I, hat die Ehrendoktorwürde der Universität Prag erhalten.

Herr Prof. Dr. Andreas Warnke, ehemals Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, hat die „Bayerische Staatsmedaille für Verdienste um die Gesundheit in Bayern“ für sein Engagement für Kinder und Jugendliche mit psychischen Erkrankungen verliehen bekommen.

Herr Prof. Dr. Andreas Warnke, ehemals Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, hat die höchste Auszeichnung des Bezirks Unterfranken, die unterfränkische Bezirksmedaille, für seinen langjährigen Einsatz für seelisch kranke junge Patienten erhalten.

8. Habilitationen

2012

Klinische Fächer

Dr. med. Briegel, Wolfgang	Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Dr. med. Krockenberger, Mathias	Gynäkologie und Geburtshilfe
Dr. med. Ritter, Christian Oliver	Radiologie
Dr. med. Dr. med. dent. Klammert, Uwe	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Dr. med. Thomas, Wolfgang	Kinder- und Jugendmedizin
Dr. med. Weyandt, Gerhard	Dermatologie und Venerologie
Dr. med. Lopau, Kai	Innere Medizin
Dr. med. Geis, Christian	Neurologie
Dr. med. Goltz, Jan Peter	Radiologie
Dr. rer. nat. Schmitt, Angelika	Molekulare Psychiatrie
Dr. med. Segerer, Sabine	Gynäkologie und Geburtshilfe
Dr. med. Jakubietz, Rafael G.	Plastische und Ästhetische Chirurgie
Dr. med. Jakubietz, Michael G.	Plastische und Ästhetische Chirurgie
Dr. med. Zeplin, Philip H.	Plastische und Ästhetische Chirurgie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. rer. nat. Bodem, Jochen	Virologie
Dr. rer. nat. Nikolaev, Viacheslav	Pharmakologie und Toxikologie
Dr. rer. nat. Ebert, Regina	Experimentelle Osteologie

2013

Klinische Fächer

Dr. med. Sommer, Sebastian-Patrick	Herzchirurgie
Dr. med. Neubauer, Henning	Radiologie
Dr. med. Ip, Chi Wang	Neurologie
Dr. med. Kredel, Markus	Anästhesiologie
Dr. med. Vollmer, Maike	Neurophysiologie
Dr. med. Hofmann, Ulrich	Innere Medizin und Kardiologie
Dr. med. Frey, Sönke Percy	Unfallchirurgie
Dr. med. Redel, Andreas	Anästhesiologie
Dr. med. Brede, Elmar-Marc	Anästhesiologie
Dr. med. Hackenberg, Stephan	Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
Dr. med. Heinz, Werner Johannes	Innere Medizin
Dr. med. Jansen, Hendrik A.	Unfallchirurgie
Dr. med. Jurowich, Christian Ferdinand	Chirurgie
Dr. med. Schmidt, Kasten	Plastische und Ästhetische Chirurgie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. med. Beyersdorf, Niklas	Immunologie
Dr. med. Elias, Johannes	Medizinische Mikrobiologie

9. Zulassungszahlen

Human- und Zahnmedizin

	Humanmedizin / davon weiblich	Zahnmedizin / davon weiblich
WS 2011/12	167 / 108	61 / 38
SS 2012	170 / 115	53 / 29
WS 2012/13	167 / 107	53 / 33
SS 2013	170 / 94	53 / 34
WS 2013/14	170 / 93	55 / 33

Bachelor- und Masterstudiengänge

	Biomedizin B.Sc. / davon weiblich	Biomedizin M.Sc. / davon weiblich	Experimentelle Medizin M.Sc. / davon weiblich
WS 2011/12	30 / 27	13 / 11	1 / 0
SS 2012	0	1 / 0	0
WS 2012/13	31 / 28	11 / 11	1 / 0
SS 2013	0	0	0
WS 2013/14	26 / 19	18 / 12	0

Begleitstudiengänge

	Experimentelle Medizin / davon weiblich	Klinische Forschung und Epidemiologie / davon weiblich
WS 2011/12	3 / 0	-
SS 2012	0	-
WS 2012/13	6 / 2	3 / 2
SS 2013	2 / 1	2 / 1
WS 2013/14	6 / 4	4 / 2

10. Abschlüsse

Human- und Zahnmedizin

	Humanmedizin / davon weiblich	Zahnmedizin / davon weiblich
Frühjahr 2012	127 / 61	48 / 36
Herbst 2012	107 / 61	52 / 42
Frühjahr 2013	141 / 83	56 / 28
Herbst 2013	125 / 79	50 / 32

Bachelor- und Masterstudiengänge

	Biomedizin B.Sc. / davon weiblich	Biomedizin M.Sc. / davon weiblich	Experimentelle Medizin M.Sc. / davon weiblich
Frühjahr 2012	19 / 16	16 / 12	-
Herbst 2012	0	0	-
Frühjahr 2013	23 / 16	11 / 9	1 / 0
Herbst 2013	1 / 1	1 / 0	0

Promotionen (ohne naturwissenschaftliche Promotionen)

	Nicht-klinisch	Klinisch	Gesamt
2012	35	132	167
2013	44	165	209

11. Die Dekane der Medizinischen Fakultät seit 1945

1945 bis 1947	Prof. Dr. med. Dankwart ACKEMANN
1947 bis 1948	Prof. Dr. med. Jürg ZUTT
1948 bis 1949	Prof. Dr. med. Max MEYER
1949 bis 1951	Prof. Dr. med. Curt SONNENSCHN
1951 bis 1952	Prof. Dr. med. Werner WACHSMUTH
1952 bis 1953	Prof. Dr. med. Hans SCHEUERMANN
1953 bis 1954	Prof. Dr. med. Hermann WOLF
1954 bis 1955	Prof. Dr. med. Dr. phil. Wilhelm NEUMANN
1955 bis 1957	Prof. Dr. med. Heinrich SAAR
1957 bis 1958	Prof. Dr. med. Georges SCHALTENBRAND
1958 bis 1959	Prof. Dr. med. Kurt NEUBERT
1959 bis 1960	Prof. Dr. med. Hans FRANKE
1960 bis 1961	Prof. Dr. med. Erich BAUEREISEN
1961 bis 1962	Prof. Dr. med. Ernst WOLLHEIM
1962 bis 1963	Prof. Dr. med. Horst WULLSTEIN
1963 bis 1964	Prof. Dr. med. Hans-Werner ALTMANN
1964 bis 1965	Prof. Dr. med. Horst SCHWALM
1965 bis 1966	Prof. Dr. med. dent. Rudolf NAUJOKS
1966 bis 1967	Prof. Dr. med. Wolfgang SCHWERD
1967 bis 1968	Prof. Dr. med. August RÜTT
1968 bis 1969	Prof. Dr. med. Erich BAUEREISEN
1969 bis 1970	Prof. Dr. med. Helmut RÖCKL
1970 bis 1971	Prof. Dr. med. Theodor Heinrich SCHIEBLER
1971 bis 1973	Prof. Dr. med. Karl Heinz WEIS
1973 bis 1975	Prof. Dr. med. Johannes LANG
1975 bis 1977	Prof. Dr. med. Erich BAUEREISEN
1977 bis 1979	Prof. Dr. med. Otto SCHRAPPE
1979 bis 1981	Prof. Dr. med. Karl-Heinrich WULF
1981 bis 1983	Prof. Dr. med. Karl-August BUSHE
1983 bis 1985	Prof. Dr. med. Volker ter MEULEN
1985 bis 1987	Prof. Dr. med. Gerhard NISSEN
1987 bis 1989	Prof. Dr. med. Stefan SILBERNAGL
1989 bis 1991	Prof. Dr. med. Kurt KOCHSIEK
1991 bis 1994	Prof. Dr. med. Hans Konrad MÜLLER-HERMELINK
1994 bis 1996	Prof. Dr. med. Klaus WILMS
1996 bis 1998	Prof. Dr. med. Klaus TOYKA
1998 bis 2002	Prof. Dr. med. Volker ter MEULEN
2002 bis 2004	Prof. Dr. med. Stefan SILBERNAGL
2004 bis 2006	Prof. Dr. med. Georg ERTL
seit 2006	Prof. Dr. med. Matthias FROSCH

IMPRESSUM:

Herausgeber

Medizinische Fakultät der Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/startseite/

Redaktion

Michael Kuhn
Matthias Frosch

Bildquellen

- Kliniken, Institute und Lehrstühle des Universitätsklinikums
- vorklinische und klinisch-theoretische Institute und Lehrstühle der Medizinischen Fakultät
- wissenschaftliche Einrichtungen der Medizinischen Fakultät
- Portraitfotos: Universitätsklinikum Würzburg oder privat
- Portraitfoto J. Vogel: EMBO, Heidelberg
- Seite 6: Pathologisches Institut
- Seite 7 oben: Neurologische Klinik und Poliklinik
- Seite 7 unten: Universitätsklinikum Würzburg

Layout und Druck

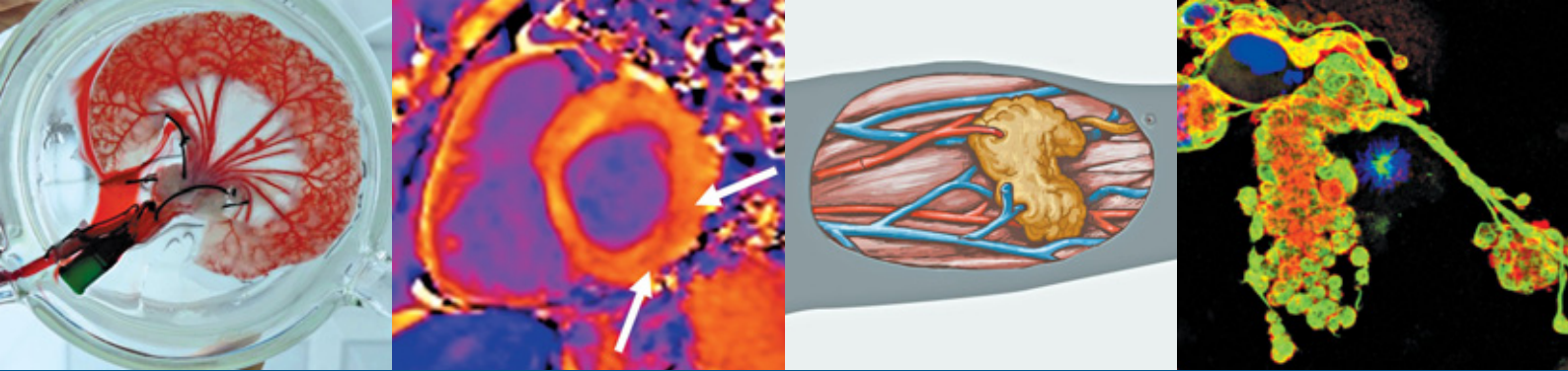
Schimmel Satz & Graphik GmbH
Im Kreuz 9
97076 Würzburg

Umschlag

Der Umschlag zeigt das Siegel der Medizinischen Fakultät und Abbildungen zu Forschungsprojekten in der Medizinischen Fakultät

Digitale Version

Dieser Forschungsbericht ist in deutscher und in englischer Sprache auch als PDF-File unter
<http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/dekant/>
abrufbar



Medizinische Fakultät

Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg

www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/startseite/

