

Inhalt

Aus der Forschung

- » Zwei DFG Förderungen für IZKF-forschungsgruppe Dr. José Christian Pérez
- » DFG-Forschungsstipendium aus Erstantragsteller-Projekt, Dr. Leo Rasche
- » Erfolgreiche Studie gegen aggressive Gehirntumore, Prof. Matthias Eyrich
- » Neue Erkenntnisse zu gutartigen Schilddrüsentumoren Dr. Davide Calebiro
- » Gangstörungen als Nebenwirkung von THS bei Tremor Dr. Martin M. Reich in Kooperation mit der IZKF-forschungsgruppe Prof. Ioannis Isaias

Aus der Forschung

Auch in dieser Ausgabe unseres Newsletters stellen wir Ihnen wieder IZKF-Projektleiter vor, die im Anschluss an ihre IZKF-Förderung externe Drittmittel einwerben, hochrangige Publikationen veröffentlichen oder andere wissenschaftliche Erfolge erzielen konnten.

Gleich zwei Förderungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) in Höhe von insgesamt 634.650 Euro konnte Dr. Christian Pérez mit seiner IZKF-forschungsgruppe „Mammalian host colonization by the commensal and pathogenic yeast *Candida albicans*“ einwerben.

Ebenfalls DFG gefördert ist Dr. Leo Rasche. Der ehemalige IZKF-Erstantragsteller forscht seit Januar 2016 mit Unterstützung eines DFG-Forschungsstipendium in der „größten Myelomklinik der Welt“ in Little Rock, Arkansas, USA.

Prof. Matthias Eyrich aus der Kinderklinik konnte mit seiner Arbeitsgruppe ein innovatives Konzept zur Behandlung von aggressiven Gehirntumoren bei Kindern und Jugendlichen entwickeln. Die Vorarbeiten der Studie konnte er durch ein vorher gefördertes IZKF-Projekt durchführen.

Eine hochrangige Publikation im Journal of Clinical Investigation konnte Dr. Davide Calebiro vom Institut der Pharma- und Toxikologie veröffentlichen. Mit seinen Kollegen Luca Persani, Universität Mailand und Ralf Paschke, Universität Calgary konnte er nachweisen, dass eine Hot-Spot Mutation des Gens EZH1 der zweithäufigste Gendefekt in autonomen Adenomen ist. Die Publikation ist aus einem gemeinsamen IZKF-Projekt von Prof. Martin Fassnacht aus der Medizinischen Klinik I und Dr. Davide Calebiro entstanden.

Eines der häufigsten neurologischen Symptome ist der Tremor (das Zittern). Zur Behandlung wird dafür bei schweren Verläufen die Tiefe Hirnstimulation (THS) eingesetzt. Dr. Martin M. Reich hat jetzt in Kooperation mit der IZKF-forschunggruppe von Prof. Ioannis Isaias herausgefunden, dass die THS als Auslöser für die Gangstörungen in Frage kommen könnte.

Mitteilungen

- » Projektantragstellung
- » Zentrumskonferenz
- » Erstantragsteller 2016
- » Retreat 2016

Ausschreibungen

- » Rotationsstellen 2017

Termine

- » Termine des IZKF im Überblick

Externe Förderprogramme

- » BayIntAn - Förderprogramm zur Anbahnung internationaler Forschungskooperationen



Dr. Christian Pérez

Institut für Molekulare Infektionsbiologie

The Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) has recently awarded the research group (AG Pérez) two grants to expand their studies on the yeast *Candida albicans*, a common dweller in the digestive tract and other mucosal surfaces of humans. As described below, this versatile microorganism serves as a model system to gain insights into the general strategies employed by non-bacterial members of our microbiota to proliferate as harmless commensals. Also it will help to understand how some of these microbes turn, on occasion, into life-threatening pathogens.

An assembly of trillions of microorganisms comprising bacteria, archaea and eukaryotes inhabit the human body. In the last few years, an increasing number of microbiome sequencing initiatives have revealed a detailed catalogue of the microorganisms that reside on and in our bodies. Similar studies have uncovered intriguing differences in microbiota composition across healthy and diseased states. Thus, the research group of Dr. Pérez has come to appreciate that microbiota impinge upon multiple aspects of human biology including nutrient acquisition, metabolism, immune development and even neurological function. However, beyond these inventories and correlations with certain human conditions, little is known about how this complex ecosystem functions, what mechanisms underlie their dynamic composition, or how it contributes to health and disease.

Fungi remain particularly underrepresented in the studies of the microbiota. This is despite the fact that fungi have major roles in microbial community stability and human disease. Fungi infect billions of people every year and it is estimated that millions contract diseases

that kill at least as many people as tuberculosis or malaria. Yet the contribution of fungi to the global burden of disease is largely unrecognized. In contrast to the vast resources dedicated to the inventory of the bacterial portion of the microbiome, only a few projects have attempted to identify the entire set of fungal species residing in and on mammals. Nevertheless, these studies are revealing that the taxonomical diversity of the fungal component of the microbiota may be almost as rich as its bacterial counterpart. This underscores the need to investigate the fungi that inhabit the human body to understand how the mixed array of microbes that constitute our flora contribute to health and disease.

The yeast *Candida albicans* is the most prominent fungal species resi-

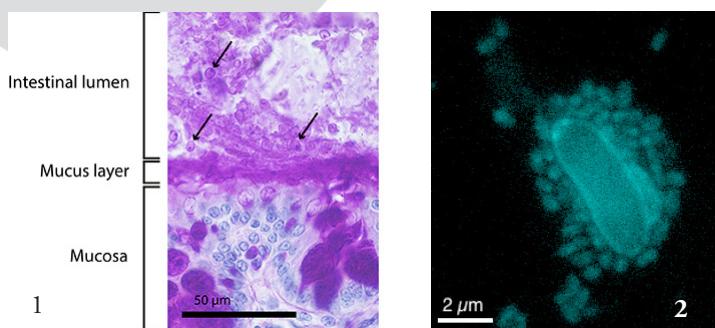


Figure 1. The yeast *Candida albicans* in the intestine of a laboratory mouse. Shown is a histology image detailing the interface between the intestinal mucosa and the lumen of a gnotobiotic mouse carrying the fungus. *C. albicans* cells are indicated with black arrows. We thank Prof. Dr. Andreas Rosenwald for providing the technical expertise to carry out the histology analyses.

Figure 2. Close physical association between the yeast *Candida albicans* and the human gut bacterium *Bacteroides thetaiotaomicron*. The large cell in the middle is *C. albicans*, which is surrounded by smaller bacterial cells. One of our DFG-funded projects will allow us to investigate the molecular mechanisms underlying this interaction.

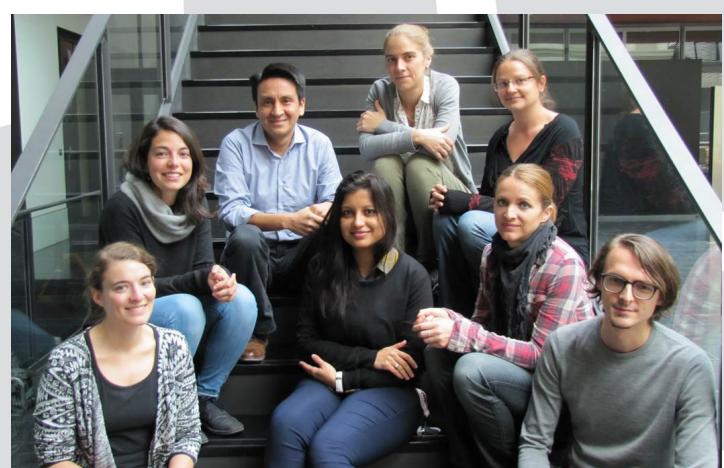
ding in humans. While it can thrive in multiple locales in the human body (mouth, skin, gastrointestinal and genitourinary tracts), the gut is its most common habitat. The majority, if not all, of healthy adults carry *C. albicans* as part of their normal gut microbiota. In addition to being a human commensal, *C. albicans* is a common cause of fastidious mucosal disease in healthy people, particularly females. It is also the major cause of life-threatening fungal infections: It can disseminate from the gut into the bloodstream and invade almost every internal organ producing deep-seated, systemic infections. Invasive *Candida* infections typically occur in individuals who have received surgical implants or in those whose immune systems have been debilitated, such as cancer patients receiving chemotherapy. In European countries, the incidence of invasive candidiasis hovers around 10 cases per 100,000 inhabitants and 1.09 cases per 1,000 hospital admissions. The mortality associated with these infections approaches 40%, underscoring the need for novel therapeutics to treat and prevent such disease.

In project PE 2371/2-1 “Mechanisms of host colonization by a eukaryotic member of the microbiota” Dr. Pérez will investigate, how two proteins that he recently identified contribute to *C. albicans*’ ability

to reside within mammals. The proteins are known to act as genetic switches turning the expression of other *C. albicans* gene products on or off. Such products, presumably, have a direct impact on how this fungus interacts with its host. Yet the identity of these other gene products or their precise molecular function is not known. And that is precisely the aim of this project. The funding will allow Dr. Pérez to develop a combination of *in vitro*, *in vivo* and animal experiments to investigate this particular set of genes and elucidate, how they contribute to the proliferation of this microorganism within us.

In project PE 2371/3-1 “Genetic circuits underlying fungal-bacterial interactions in the mammalian intestine” the research group investigates *C. albicans*’ bacterial interactions in gnotobiotic mouse models of colonization within the priority program SPP 1656 “Intestinal microbiota – a microbial ecosystem at the edge between immune homeostasis and inflammation”. The idea that led the group to develop this project is straightforward: Because *C. albicans* resides in the gut along with hundreds of other microbial taxa, it seems rather likely that the gastrointestinal flora directly influences *C. albicans*’ proliferation as either commensal or pathogen. Consistent with this notion, it has been observed for a long time that antibiotic treatment in humans results in Candida’s overgrowth, presumably due to the dampening of competing microbes. In addition to providing the necessary funds for this line of research, becoming part of the SPP consortium will facilitate Dr. Pérez’ investigations by giving convenient access to a specialized animal facility designed to carry out microbiota studies.

The described research projects are expected to reveal basic principles



AG Pérez f. l. t. r.: Marie-Therese Eckstein, Valentina del Olmo Toledo, J. Christian Pérez, Shweta Fulsundar, Lena Böhm, Sandra Torsin, Juliane Meir, Tobias Ludwig

underlying *in vivo* interactions among *C. albicans*, the gut microbiota and the host. Furthermore, since *C. albicans*’ overgrowth in the gut is a major source of life-threatening infections, our findings will allow us to devise potential interventions that target the gut flora to prevent these infections.



Dr. Leo Rasche
Medizinische Klinik II

DFG-Forschungsstipendium für ehemaligen Projektleiter im Erstantragsteller-Programm des IZKF. Dr. Leo Rasche konnte auf sein IZKF-Projekt aufbauend ein 2-jähriges Forschungsstipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) einwerben. Er nutzt das Stipendium, um seine Forschungen zum Multiplen Myelom an der größten Myelomklinik der Welt in Little Rock, Arkansas zu vertiefen.

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene Systemerkrankung, bei der maligne transformierte Plasmazellen im Knochenmark expandieren und die gesunde Hämatopoiese verdrängen. Typischerweise finden sich Antikörper oder deren Fragmente, die freien Leichtketten, als monoklonales Protein im Serum und Urin der Patienten. Der starke Tropismus der Myelomzellen zum Knochen verändert dessen Metabolismus, führt zu Osteoplegie und im Ergebnis bei ca. zwei Dritteln der Patienten zur Osteodestruktion. Ein Exzess von Leichtketten oder deren Ablagerung in Organen können zudem zum akuten Nierenversagen und anderen Organschädigungen führen. Die Morbidität der betroffenen Patienten ist erheblich; die Erkrankung in der Regel nicht heilbar.

In seinem IZKF Erstantragsteller-Projekt setzte sich Dr. Rasche bereits 2010 wissenschaftlich mit dem MM auseinander. Das Ziel seiner Arbeit war verschiedene monoklonale Antikörper hinsichtlich ihrer anti-MM Wirkung zu untersuchen. Seine Forschungen ergaben, dass der monoklonale IgM Antikörper PAT-SM6 Myelomzellen erkennt und tumor-spezifisch Apoptose induzieren kann und damit vielversprechende Eigenschaften für einen klinischen Einsatz aufweist (Rasche et al. 2013, PloS One).

Schon zu Beginn des Projekts konnte eine kleine BioTech Firma für die Unterstützung einer Phase I Studie mit PAT-SM6 in Würzburg gewonnen werden. Von 2012 - 2014 konnten daraufhin zum ersten Mal Patienten mit Multiplem Myelom mit diesem Antikörper behandelt und dessen Wirkung auf den Tumor und das Immunsystem untersucht werden. Erfreulicherweise traten fast keine Nebenwirkungen auf. Lediglich eine milde Leukozytopenie war bei einigen Studienteilnehmern zu beobachten. Überraschend war eine Stimulation von NK- und CD8+ T Zellen bei einer Subgruppe von Patienten. Diese Patienten zeigten passend dazu eine zum Teil monatelange Krankheitsstabilisierung (insgesamt 33% der Studienteilnehmer) (Rasche et al. 2015, Hämatologica).

Daraufhin untersuchte die Arbeitsgruppe um Dr. Rasche die Wirkung des Antikörpers in Kombination mit anderen MM-aktiven Substan-

zen. Tatsächlich sind die meisten Antikörper in der Onkologie nur in Kombination wirksam. Im Labor konnte nachgewiesen werden, dass Glucose-regulated protein (GRP) 78, das Antigen des Antikörpers PAT-SM6, nach Behandlung mit den Wirkstoffen Dexamethason und Lenalidomid von MM Zellen stärker exprimiert wird und eine kombinierte Anwendung mit PAT-SM6 die anti-MM Wirksamkeit der einzelnen Wirkstoffe signifikant verbesserte (Rasche et al. 2016, Clin Cancer Res).

Dr. Rasche konnte feststellen, dass auch in Zelllinien eine Wirksamkeit beobachtet wurde, die gegenüber Lenalidomide und/oder Dexamethason resistent waren. Die Ergebnisse sprachen für eine Re-Sensitivierung durch PAT-SM6; ein Mechanismus, der sich gut mit der physiologischen Rolle von GRP78 als Stress-Sensor erklären lässt. GRP78 wird kompensatorisch von gestressten Zellen überexprimiert und schützt diese vor dem programmierten Zelltod. In der Onkologie wird GRP78 auch in der Vermittlung von Resistenz gegenüber Chemo- und Strahlentherapie verantwortlich gemacht. Eine immuntherapeutische anti-GRP78 Behandlung kann daher durchaus das Ansprechen von Tumorzellen auf Chemotherapie wieder herstellen. Die Ergebnisse ermutigten die Forscher zur Durchführung eines individuellen Heilversuches: Ein MM Patient hatte einen aggressiven Krankheitsrückfall erlitten und sprach nicht mehr auf Standard-Medikamente an. Nach ausführlicher Aufklärung des Patienten und Meldung des Vorgehens bei den zuständigen Behörden wurde die Hinzunahme von PAT-SM6 zur letzten Therapielinie beschlossen. Erfreulicherweise führte der Versuch zu einem raschen Ansprechen der MM Manifestationen ohne zusätzliche Nebenwirkungen (Abb 1). Leider entwickelte der Patient nach ca. zwei Monaten ein Rezidiv.

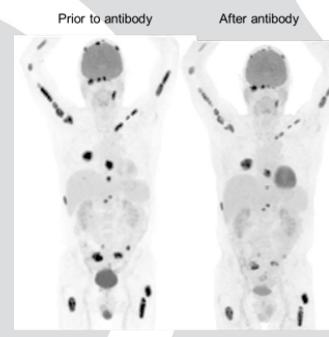


Abb. 1 Das Bild zeigt fokale intra- und extramedulläre Läsionen eines Multiplen Myeloms vor und nach der Therapie mit PAT-SM6

Der Versuch kann dennoch als „Proof of Principle“ gesehen werden. Es sind aber weitere Studien notwendig, um die optimale Dosierung und Verabreichung des Antikörpers in dieser Situation zu ermitteln. Der besprochene Patient illustrierte noch etwas anderes: So wie bei vielen anderen Patienten auch zeigte die Bildgebung mittels PET-CT zahlreiche fokale Läsionen innerhalb des Knochenmarks begleitet von extramedullären (d.h. außerhalb des Knochenmarks liegenden) MM Manifestationen. Die Läsionen sprachen unterschiedlich gut auf die PAT-SM6 Therapie an. Das Phänomen weist auf einen

unterschiedlichen genetischen Hintergrund des MM innerhalb des Knochenmarks hin, eine sogenannte räumliche genetische Heterogenität. Inzwischen forscht Dr. Rasche im Rahmen eines DFG Stipendiums in Little Rock am Myeloma Institute der University of



Abb 2: Das Bild zeigt das „Spatial Heterogeneity in Myeloma“-Team während der Arbeit (vorne Leo Rasche, am Steuer Niels Weinhold)

Arkansas for Medical Sciences im Team von Gareth Morgan, um diese Heterogenität mittels Next Generation Sequencing zu untersuchen. Erste Ergebnisse zeigen eine Akkumulation von genetischen Hochrisikoveränderungen in fokalen Läsionen, welche das unterschiedliche Therapieansprechen erklären könnte. In weiteren Versuchen werden Tumorzellen und ihre Interaktion mit normalen Zellen in fokalen Läsionen umfassend mit Hilfe von Einzelzellanalysen charakterisiert, um die Mechanismen, die zum Therapieversagen führen, besser zu verstehen.

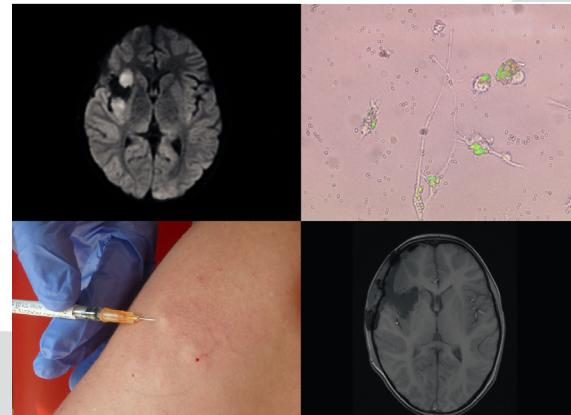


Prof. Dr. Matthias Eyrich
Kinderklinik

Erfolgreiche Studie zur Behandlung von aggressiven Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen

Hochgradige Gliome sind sehr aggressive Tumore des Gehirns, welche meist bei Erwachsenen, immer wieder aber auch bei Kindern und Jugendlichen vorkommen. Im Gegensatz zu manch anderen Krebsformen ist die Prognose des hochgradigen Glioms im Kindesalter nicht besser als bei Erwachsenen und liegt bei unter 10% Gesamtüberlebenden 5 Jahre nach Diagnosestellung. Leider konnten trotz einer Vielzahl von Studien mit Chemotherapien und Biologika in den letzten 10 Jahren keine entscheidenden Verbesserungen in der Prognose dieser Patienten erzielt werden. Eine der Hoffnungen von Gliompa-

tienten liegt daher in der Weiterentwicklung von Immuntherapien, welche in ersten kleineren Studien positive Ergebnisse gezeigt hatten. Die meisten Immuntherapien basieren auf dem Wirkprinzip, dass T-Lymphozyten spezifisch Tumorzellen als fremd erkennen und eliminieren. Da sich normale Körper- und Tumorzellen auf ihrer Oberfläche oft nur minimal voneinander unterscheiden, ist diese Fremderkennung für T-Zellen entsprechend schwierig und die resultierenden T-Zellantworten sind meist schwach. Der menschliche Körper verfügt jedoch über eine besondere Zellart, welche T-Zellantworten besonders effektiv anstoßen kann - die sogenannten Dendritischen Zellen. Wenn solche Dendritischen Zellen im Labor gezielt mit Tumormerkmalen präpariert und danach dem Patienten zurückgegeben werden, kann man wie bei einer Impfung Immunantworten gegen den Tumor im Körper des Patienten auslösen. Da der Patient zum Zeitpunkt der Impfung bereits erkrankt ist, spricht man auch von einer therapeutischen Vakzine im Gegensatz zu einer prophylaktischen Impfung z.B. gegen Influenza, welche in der Regel vor Beginn der Grippeaison durchgeführt wird.



Autogene Dendritische Zellen phagozytieren und prozessieren exogen zugegebenes Material (Dextran-grün oben rechts), und werden danach dem Patienten intradermal zurückgegeben (unten links). Rezidivtumorgewebe (hell leuchtende Areale im MRT oben links) dienen als Antigenquelle und sollen helfen, eine komplett Remission (MRT unten rechts) so lange wie möglich zu erhalten.

Eine der wichtigsten Erkenntnisse der Tumorforschung der letzten Jahre ist die Tatsache, dass die Mikroumgebung der Tumore für ihre Entstehung und Ausbreitung entscheidende Impulse bietet. Ein solch essentieller Impuls ist die stark hemmende Wirkung des Tumormikromilieus auf die T-Zellfunktion. Es gilt daher als akzeptiert, dass eine effektive Immunantwort gegen Tumorzellen nur möglich ist, wenn die supportive Mikroumgebung des Tumors permissiv für einen T-Zellangriff gemacht werden kann. Die Arbeitsgruppe um Prof. Matthias Eyrich arbeitet seit Jahren daran, diese beiden Erkenntnisse in einem klinischen Studienprotokoll bei Rezidiven von hochgradigen Gliomen umzusetzen. „Die Herausforderung bestand darin, ein innovatives Konzept zu entwickeln, für welches jedoch bereits ausreichend Sicherheitsdaten vorliegen und welches für Kinder und Jugendliche mit keinen allzu großen Belastungen verbunden ist“, so Prof. Eyrich vom GMP-Labor der Universitäts-Kinderklinik. Ausgewählt wurden

eine längerdauernde, niedrigdosierte Chemotherapie als Vorphase, welche negativ-regulierende Elemente aus dem Tumormikromilieu herausnimmt und gleichzeitig den Rest der Körperzellen nicht beeinflusst, zusammen mit einer therapeutischen Vakzine basierend auf körpereigenen Dendritischen Zellen mit dem eigenen Tumormaterial als Ausgangsstoff. Die Dendritischen Zellen werden patientenindividuell in den Reinräumen des Stammzelltherapiezentrums vom Team um Prof. Eyrich selbst hergestellt.

„Unser Ziel ist es, dass mindestens 85% unserer Patienten ein halbes Jahr nach der Rezidivdiagnose mit einer solchen Therapie noch am Leben sind, bislang waren es nur 65%“, meint Prof. Eyrich. Die Chancen dafür stehen nicht schlecht. In einer Pilotphase vor Studienbeginn haben alle bislang behandelten Patienten das erste halbe Jahr bei sehr guter Lebensqualität überlebt. Die Akzeptanz dieser Therapie ist sehr hoch, da sie fast komplett ambulant durchgeführt werden kann und sie für den Patienten ohne spürbare Nebenwirkungen ist. Nach fast 10 Jahren Vorbereitungszeit soll die Studie im ersten Quartal des nächsten Jahres endgültig an den Start gehen. Momentan läuft noch die letzte Phase des Begutachtungsverfahrens durch das Paul-Ehrlich Institut. Obwohl die Universitäts-Kinderklinik Würzburg das federführende Zentrum der Studie ist, werden ganz im Sinne einer möglichst flächendeckenden Versorgung die Universitätskliniken Homburg/Saar und Düsseldorf als weitere Herstellungs- und Vakzinerungszentren teilnehmen. Die HIT-HGG Rez Immunovac, so der etwas sperrige Titel der Studie, wird damit die erste Studie sein, die ein solches neuartiges Verfahren in einem Multicenter-Ansatz in die klinische Patientenversorgung einbringt.

Die Studie hatte in der Vorbereitungsphase von 2009-2012 eine sehr wichtige Anschubfinanzierung durch das IZKF-Projekt B-107 erhalten.



PD Dr. Davide Calebio
Institut für Pharmakologie und Toxikologie

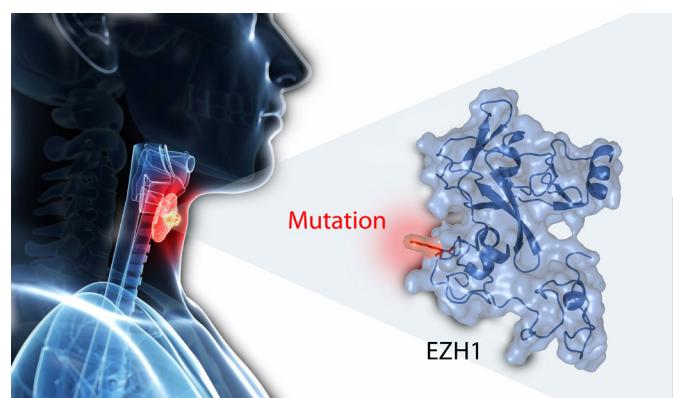
Der von Davide Calebio geleiteten internationalen Forschergruppe mit Forschern aus den Universitäten von Würzburg, Mailand und Calgary ist eine erfolgreiche Publikation im *Journal of Clinical Investigation* gelungen: „*Recurrent EZH1 mutations are a second hit in autonomous thyroid adenomas.*“

Davide Calebio und Kerstin Bathon vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie/ Bio-Imaging Center und Martin Fassnacht von der Medizinischen Klinik und Poliklinik I konnten feststellen, dass eine bedeutende Anzahl der

autonomen Adenome ein mutiertes Gen besitzt, dass in die Kontrolle der Zellproliferation und Differenzierung involviert ist. Der wissenschaftliche Name des Gens lautet: EZH1 (*Enhancer of Zeste Homolog 1*). Unterstützt wurden sie dabei durch eine Projektförderung des IZKF.

Autonome Adenome sind die häufigsten gutartigen Tumore der Schilddrüse. 70 Prozent der Tumore entstehen durch die Mutation von zwei Genen. Die Arbeitsgruppe um Dr. Calebio konnte jetzt einen weiteren Verursacher ausmachen.

Schilddrüsenhormone kontrollieren viele Funktionen im menschlichen Körper. Eine Überfunktion der Schilddrüse kann unterschiedliche Symptome



Eine Mutation in dem EZH1-Gen ist der zweithäufigste genetische Defekt in autonomen Adenomen der Schilddrüse. Dies haben Wissenschaftler um Davide Calebio jetzt gezeigt. (Abbildung: Davide Calebio / Kerstin Bathon)

wie z. B. Unruhezustände, Schlaflosigkeit und Gewichtsverlust auslösen. Eine nicht behandelte Überfunktion kann auch zu einer höheren Sterblichkeit bei kardiovaskulären Erkrankungen führen.

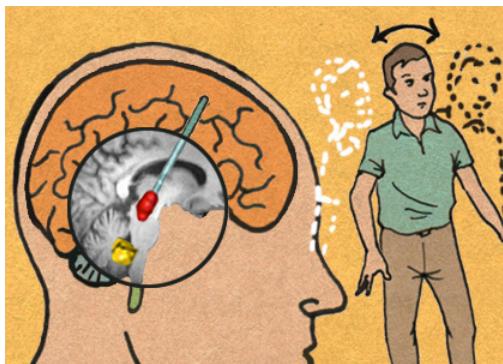
In vielen Fällen sind gutartige Schilddrüsentumore der Auslöser für eine Überfunktion. Es ist bekannt, dass in 70 Prozent der Fälle dafür meist zwei mutierte Gene verantwortlich sind. Klar war bisher nicht, ob neben diesen Genen noch weitere Faktoren eine Rolle spielen könnten. Genau das untersuchte das Forscherteam um Dr. Calebio und konnte dabei einen Erfolg verbuchen. Bei einer Studie, in der 19 autonome Adenome mittels „whole exome sequencing“ untersucht wurden, konnten die Forscher das Gen EZH1 identifizieren. In Kombination mit den anderen bekannten Genmutationen führen EZH1-Mutationen zur Bildung von autonomen Adenomen. Dabei erhöht die erste Mutation die Bereitschaft für die Bildung eines Tumors während die zweite den Prozess der Erkrankung beschleunigt.

Recurrent EZH1 mutations are a second hit in autonomous thyroid adenomas. Davide Calebio, Elisa S. Grassi, Markus Eszlinger, Cristina L. Ronchi, Amod Godbole, Kerstin Bathon, Fabiana Guizzardi, Tiziana de Filippis, Knut Krohn, Holger Jaeschke, Thomas Schwarzmayr, Rifat Bircan, Hulya Ilksu Gozu, Seda Sancak, Marek Niedziela, Tim M. Strom, Martin Fassnacht, Luca Persani, Ralf Paschke. *Journal of Clinical Investigation*, online published 08.08.16. doi:10.1172/JCI84894



Dr. Martin Reich
Neurologie

Das Zittern, der Tremor, stellt eines der häufigsten neurologischen Symptome dar. Wenn es stärker ausgeprägt ist und die Aktivitäten des täglichen Lebens behindert ist die Tiefe Hirnstimulation (THS) eine wirksame Therapie dagegen. Jedoch leidet jeder 4. Patient mit einem zeitlichen Abstand von einigen Monaten bis Jahren nach der Operation unter einer erheblichen Gangstörung, der Gangataxie. Lange war es unklar, ob es sich dabei um eine Progression der Tremor Erkrankung handelt oder um eine verspätet auftauchende Nebenwirkung der Tiefen Hirnstimulation. Insbesondere die akute Verschlechterung der Gangstörung nach Ausschalten der Neurostimulation ließ eine krankheitsbedingte Ätiologie vermuten.



Gangstörungen bei Patienten mit Tremor können eine Nebenwirkung der THS sein.

Auf der anderen Seite waren solche erheblichen Probleme nur bei Patienten mit einer Tiefen Hirnstimulation zu beobachten. Folgend der Hypothese einer stimulationsinduzierten (eher als einer krankheitsbezogenen) Ätiologie konnten wir mit Hilfe eines Doppel-PET-Paradigmas nachweisen, dass eine Gangataxie mit einer charakteristischen metabolischen Aktivierung im cerebellären Nodulus einhergeht. Bei fünf Tremor Patienten mit tiefer Hirnstimulation und schwerer GangAtaxie führten wir ein erstes cerebrales PET mit Fluorodexyglucose (FDG) unter laufender Stimulation durch. Danach pausierten wir die THS für drei Tage und konnten einen kompletten, aber zeitlich verzögerten Rückgang der Gangstörung beobachten. Ein erneutes PET wurde zu diesem Zeitpunkt angefertigt und der Vergleich beider Aufnahmen konnte einen erhöhten Glukosemetabolismus unter laufender THS im mittleren Kleinhirn dokumentieren. Wir verglichen diese Patienten mit einer Gruppe von Tremor Patienten unter thalamischer THS ohne negative Spätfolgen. Die stimulationsinduzierten Veränderungen des mittleren Kleinhirns waren nur in den Patienten

mit Gangataxie zu sehen. Der zeitlich verzögerte Rückgang dieser Nebenwirkung lässt die Vermutung einer neuroplastischen Veränderung im krankheitsverändertem Zusammenspiel zwischen Kleinhirn und Thalamus aufkommen.

Das FDG-PET spiegelt dabei die metabolische Leistung aller Hirnzellen wieder, indem der radioaktive Marker FDG zwar von den Zellen aufgenommen aber nicht verstoffwechselt wird und somit eine funktionelle Messung der neuronalen Aktivität erfolgen kann. Der Vergleich der beiden Aufnahmen kann hervorragend als Surrogat-Marker für molekulare Veränderungen durch die THS herangezogen werden. Die beobachteten Veränderungen im cerebellären Nodulus können dabei nicht durch eine antidrome Aktivierung des dento-thalamischen Traktes (Ziel der Effektiven thalamischen THS) hervorgerufen werden, da dieser Afferenzen aus dem lateralen Kleinhirn erhält.

Anhand der modellbasierten, individuellen Rekonstruktion der Stromausbreitung durch die THS (= volume of tissue activation (VTA)) konnten wir insbesondere die postero-caudale Mistimulation in den subthalamischen Faserbahnen für die stimulationsindizierte Gangataxie verantwortlich machen. Wir schlussfolgerten, dass aufgrund der VTA-Lage und den induzierten Stoffwechselveränderungen des mittleren Kleinhirns ein dritter Funktionskreis des cerebello-thalamischen-Netzwerkes, der fastigio-bulbäre Trakt, für den unerwünschten Effekt der THS verantwortlich sein könnte. Dieses Ergebnis eröffnet die Möglichkeit durch geschickte Umprogrammierung der THS-Parameter diese für den Patienten schwer behindernde Nebenwirkung zu umgehen, welches wir in einem neuen IZKF geförderten Projekt zeigen möchten.

Progressive gait ataxia following deep brain stimulation for essential tremor: adverse effect or lack of efficacy? Martin M. Reich, Joachim Brumberg, Nicolo G. Pozza, Giorgio Marotta, Jonas Roothans, Mattias Astrom, Thomas Musacchio, Leonardo Lopiano, Michele Lanotte, Ralph Lehrke, Andreas K. Buck, Jens Volkmann and Ioannis U. Isaias. Brain Nov 2016, 139 (11) 2948-2956;

Mitteilungen

Projektantragstellung

Von September bis Mitte Oktober 2016 war die Antragstellung in der IZKF-Projektförderung möglich. Insgesamt wurden 25 Anträge eingereicht, die zurzeit intern begutachtet werden. Anfang des Jahres wird der Vorstand unter Berücksichtigung der Bewertungen die Anträge auswählen, die anschließend zur externen Begutachtung weitergeleitet werden. Am 9. und 10. März findet die externe Begutachtung vor Ort statt. Hier werden die Antragsteller ihre Projekte mit einer kurzen Präsentation den Vorständen und Beiräten des IZKF vorstellen. Die Präsentation ist öffentlich und wird am frühen Nachmittag stattfinden. Gerne laden wir Sie ein, an der Veranstaltung teilzunehmen.

Zentrumskonferenz 2016

Am 29. November fand die jährliche Zentrumskonferenz des IZKF statt. In der Zentrumskonferenz berichtete der Vorstand den Mitgliedern aus dem letzten Geschäftsjahr des Zentrums, bat um Entlastung des Vorstands und nominierte die KandidatInnen für die Wahl der nachzubesetzenden Vorstandsmitglieder des IZKF im Fachbereichsrat.

An dieser Stelle möchten wir den ehemaligen Vorständen für Ihr großes Engagement im IZKF danken und ihnen für ihren weiteren beruflichen Weg viel Erfolg wünschen. Prof. Kleinschmitz hat einen Ruf an das Universitätsklinikum Essen angenommen und leitet dort seit ersten Mai die Neurologische Klinik. Frau Prof. Domschke ist zum ersten Dezember als Leiterin der Psychiatrischen Klinik ans Universitätsklinikum Freiburg gewechselt. Mit Verlassen des Klinikums sind beide aus dem Vorstand des IZKF ausgeschieden.

Auf der Zentrumskonferenz wurde zusätzlich noch ein dritter Kandidat nominiert, da Prof. Hünig im nächsten Jahr sein Amt als Sprecher des IZKF ablegen wird. Die Wahl des Sprechers wird im nächsten Jahr durch den amtierenden Vorstand vollzogen.

Als neue Mitglieder wurden gewählt:

Mitglieder des IZKF-Vorstands seit 20. Dezember 2016:



Prof. Alma Zernecke-Madsen,
Institut für Experimentelle Biomedizin, Lehrstuhl II



Prof. Jürgen Groll, Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe
der Medizin und der Zahnheilkunde



Prof. Marcel Romanos, Klinik für Kinder- und
Jugendpsychiatrie

- » Prof. Dr. Thomas Hünig (Sprecher)
Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Immunologie
- » Prof. Dr. Hermann Einsele (Stellvertretender Sprecher),
Medizinischen Klinik und Poliklinik II
- » Prof. Dr. Esther Asan (Frauenbeauftragte),
Lehrstuhl für Anatomie und Zellbiologie
- » Prof. Dr. Andreas Buck,
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

- » Prof. Dr. Ralf-Ingo Ernestus,
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik
- » Prof. Dr. Matthias Frosch
Dekan der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg
- » Prof. Dr. Matthias Goebeler
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
- » Prof. Dr. Jürgen Groll
Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde
- » Prof. Dr. Manfred Heckmann
Physiologisches Institut
- » Prof. Dr. Marcel Romanos
Kinder- und Jugendpsychiatrie
- » Prof. Dr. Andreas Rosenwald
Pathologisches Institut
- » PD Dr. Nicolas Schlegel
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
- » Prof. Dr. Stefan Störk
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
- » Prof. Dr. Heike Walles
Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin
- » Prof. Dr. Jörg Wischhusen
Frauenklinik und Poliklinik
- » Prof. Alma Zernecke-Madsen, Institut für Experimentelle Biomedizin, Lehrstuhl II

Nachbesetzung von externen wissenschaftlichen Beiräte im IZKF

Nachdem Prof. Höfler und Prof. Schäfers um Entpflichtung im Externen Wissenschaftlichen Beirat gebeten hatten, wurden vom Vorstand zwei neue Kandidaten vorgeschlagen:



Prof. Dr. Gerald Antoch, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf



Prof. Dr. Thomas Kirchner, Pathologisches Institut,
Ludwig-Maximilians-Universität München

Die gewählten Beiratsmitglieder werden vom Präsidenten der Universität in den Beirat berufen und voraussichtlich ab Anfang nächsten Jahres ihre Arbeit im IZKF aufnehmen.

Ausschreibungen

Ausschreibungen Rotationsstellen 2017

Die nächste Antragstellung für Rotationsstellen ist im Frühjahr 2017 möglich. Einen Antrag stellen können junge Medizinerinnen und Mediziner (sowie Zahnmedizinerinnen und Zahnmediziner) mit Staatsexamen und abgeschlossener medizinischer Promotion (äquivalent gilt die eingereichte Doktorarbeit mit Zustimmung des Doktorvaters). Darüber hinaus müssen die Antragstellerinnen und Antragsteller Mitarbeiter im Haushalt 1518 (Klinikum) sein.

Weitere Informationen zu den Fördervoraussetzungen und zum Programm erhalten Sie auf unserer Website unter „Forschungsförderung“ oder bei Frau Maike Rothgang, Tel.: 0931-201-56432, Email: rothgang_m@ukw.de.

Termine im IZKF

Datum	Veranstaltungen/Termine 2017
17.01.	Vorstandssitzung
9./10.03.	Externe Begutachtung IZKF-Projektantragstellung
21.03.	Vorstandssitzung
Frühjahr	Ausschreibung Rotationsstellen

Retreat 2017

In den letzten Jahren ist das IZKF-Retreat auf Kloster Banz zu einer festen Einrichtung des Zentrums geworden. Mit 90 bis 100 Teilnehmern pro Tag nutzen viele Forscherinnen und Forscher die Auszeit im Kloster, um sich zu vernetzen und auszutauschen.

Die wissenschaftlichen Vorträge zu den IZKF-Projekten sowie die Posterpräsentation mit Auslobung eines Posterpreises führen nicht selten zu konstruktiven Diskussionen unter den beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern.

Auch im nächsten Jahr wird es wieder ein Retreat auf Kloster Banz geben und zwar am 19./20. Mai 2017. Bitte merken Sie sich den Termin vor! Das Retreat ist auch für Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler offen, die aktuell kein Projekt am IZKF haben. Bitte melden Sie sich bei uns in der Geschäftsstelle. Je nach verfügbaren Kapazitäten können Sie an der Veranstaltung teilnehmen. Die Platzvergabe erfolgt nach dem „first come, first served“-Prinzip.



Teilnehmer des Retreats 2016 auf Kloster Banz

Externe Förderprogramme

Förderung internationaler Forschungskooperationen

Die Bayerische Forschungallianz (BayFOR) bietet ein Förderprogramm zur Anbahnung internationaler Forschungskooperationen an. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die ein Projekt in Kooperation mit mindestens einem internationalen Partner planen, können sich bei der BayFOR für eine Anbahnungshilfe bewerben. Die Fördersumme beträgt maximal 10.000 Euro und wird auf Basis einer Anteilsfinanzierung gewährt.

Voraussetzung für eine Förderung sind

- » die Zugehörigkeit zu einer staatlichen oder staatlich geförderten nichtstaatlichen bayerischen Hochschule
- » der wissenschaftliche Grad (Post-Doc und höherer Abschluß)
- » mindestens ein internationaler Partner

Förderumfang:

Gefördert werden Reise- und Aufenthaltskostenzuschüsse und in Ausnahmefällen auch Sachkostenzuschüsse bis zu max. 10.000 Euro. Die Förderung kann zur Vertiefung bei bereits bestehender oder zum Aufbau neuer Kooperationen verwendet werden.

Folgende Aufwendungen können bezuschusst werden:

- » Die An- und Abreisekosten bis zum und vom Ort des Projekt-partners sowie die Mobilität vor Ort. Bei Flügen können nur Economy-Class-Tickets übernommen werden.
- » Der Aufenthalt bayerischer Projektwissenschaftlerinnen und -wissenschaftler beim Projektpartner vor Ort. Dabei richtet sich die maximale Förderung nach den feststehenden Auslands-tage- und Übernachtungsgeldern pro Person entsprechend der Bayerischen Auslandsreisekostenverordnung (BayARV) und gültigen Allgemeinen Verwaltungsvorschrift über die Festsetzung der Auslandstage- und Auslandsübernachtungsgelder.

Antragstellung:

Anträge müssen über das Online-Antragstool OAStool eingereicht werden. Spätestens 14 Tage nach Einreichung muss der schriftliche Antrag mit allen erforderlichen Unterschriften bei der BayFOR eingegangen sein.

Stichtage für 2017 sind:

Montag, 27. Februar 2017 und Montag, 29. Mai 2017

Weitere Informationen erhalten Sie auf der Website der BayFOR oder bei Frau Dr. Anne von Thun, thun_A@ukw.de, Tel.: 0931-201-56436

Zu guter Letzt...

...möchten wir uns noch einmal ganz herzlich für die gute Zusammenarbeit in 2016 bedanken!

Mit der 20-jährigen Jubiläumsfeier, dem Jahresbericht 2014/15, den Auschreibungen und der Einrichtung der neuen Nachwuchsförderprogramme „RotationPlus“ und „Rückkehrer-Programm“ liegt ein ereignisreiches Jahr hinter dem IZKF und damit auch hinter allen IZKF-Vorständen, -Beiräten und -Projektleitern.

Wir wünschen Ihnen und Ihren Familien ein frohes und besinnliches Weihnachtsfest und einen guten Start ins neue Jahr.



Wir freuen uns, auch im nächsten Jahr weiter erfolgreich mit Ihnen zusammenzuarbeiten! Beiträge aus IZKF-Projekten, Anregungen für redaktionelle Texte oder sonstige Vorschläge zu unserem Newsletter nehmen wir gerne entgegen.

IMPRESSUM

IZKF-Geschäftsstelle
Verantwortlich: Claudia Elsner-Kunze
Haus D21/1.OG
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

izkf@uk-wuerzburg.de
www.izkf.ukw.de