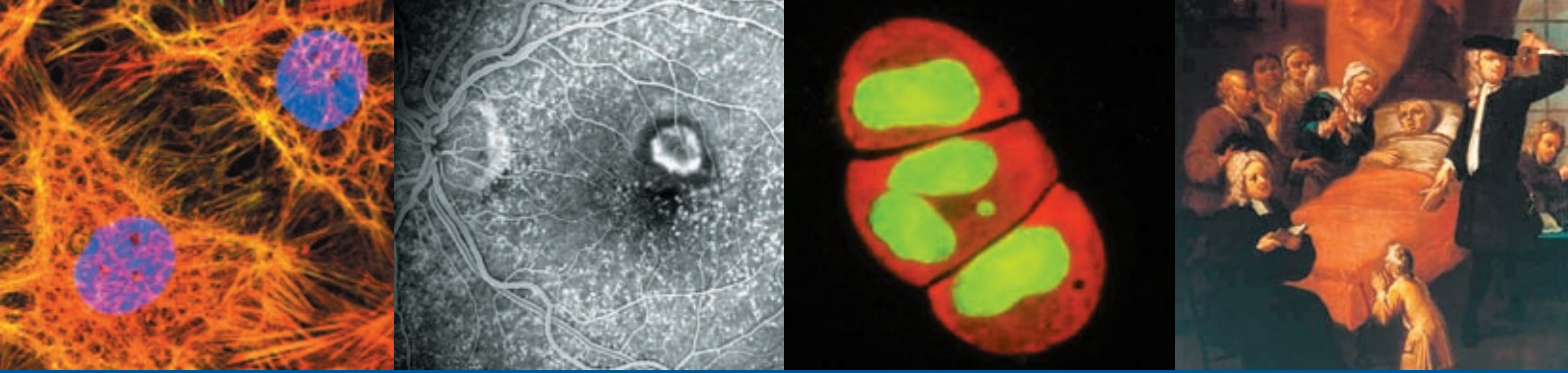
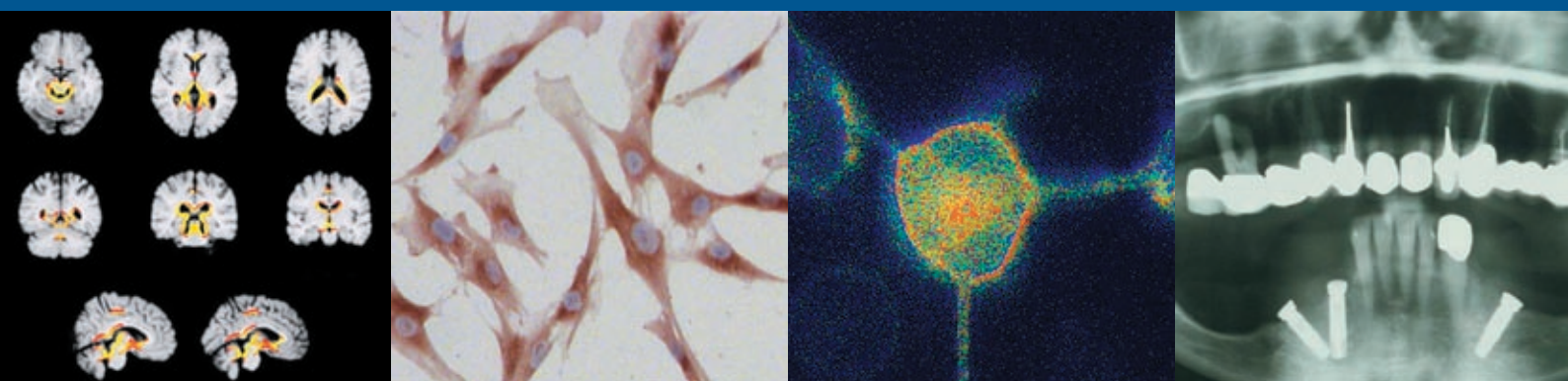




Universität Würzburg Medizinische Fakultät



Forschungsbericht 2008



Universität Würzburg Medizinische Fakultät



Forschungsbericht 2008

Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeiner Teil

1.1	Vorwort	4
1.2	Lehre	6
1.3	Die Fachschaftsvertretung an der Medizinischen Fakultät	9
1.4	Die Geschichte der Würzburger Medizinischen Fakultät	10

2. Institute

2.1	Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl I	12
2.2	Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl II	14
2.3	Physiologisches Institut, Lehrstuhl I	16
2.4	Physiologisches Institut, Lehrstuhl II	18
2.5	Biozentrum Würzburg Lehrstuhl für Physiologische Chemie I	20
2.6	Biozentrum Würzburg Lehrstuhl für Physiologische Chemie II	22
2.7	Institut für Geschichte der Medizin	24
2.8	Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie	26
2.9	Institut für Hygiene und Mikrobiologie	28
2.10	Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Virologie	30
2.11	Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Immunbiologie	32
2.12	Institut für Molekulare Infektionsbiologie	34
2.13	Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie	36
2.14	Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Pharmakologie	38
2.15	Institut für Rechtsmedizin	40
2.16	Pathologisches Institut	42
2.17	Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung	44
2.18	Institut für Humangenetik	46
2.18.1	Abteilung für Medizinische Genetik	48

3 Klinikum

3.1	Einführung	50
3.2	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie	52
3.3	Chirurgische Klinik und Poliklinik (Chirurgische Klinik I)	54
3.4	Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie	56
3.5	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie	58
3.6	Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- u. Thorakale Gefäßchirurgie	60
3.7	Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie	62
3.8	Lehrstuhl für Orthopädie	64
3.9	Frauenklinik und Poliklinik	66
3.10	Kinderklinik und Kinderpoliklinik	68
3.11	Medizinische Klinik und Poliklinik I	70
3.12	Medizinische Klinik und Poliklinik II	73
3.12.1	Abteilung Molekulare Innere Medizin	76
3.13	Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie - Zentrallabor (IKBZ)	78
3.14	Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie	80
3.15	Institut für Röntgendiagnostik	82
3.15.1	Abteilung für Neuroradiologie	84
3.16	Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin	86
3.17	Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie	88
3.18	Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen	90
3.19	Augenklinik und Poliklinik	92
3.20	Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie und Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie (bis Oktober 2007)	94
3.21	Neurologische Klinik und Poliklinik	96
3.22	Institut für Klinische Neurobiologie	98
3.23	Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie mit Abteilung für Forensische Psychiatrie	100
3.24	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie	102

4 Klinik und Poliklinik für Zahn- Mund- und Kieferkrankheiten

4.1	Einführung	105
4.2	Poliklinik für Kieferorthopädie	106
4.3	Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde	108
4.4	Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie	110

4.5	Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik.....	112
4.6	Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie	114
4.6.1	Abteilung für Parodontologie	116

5 Sonstige wissenschaftliche Einrichtungen

5.1	Sonderforschungsbereiche	119
5.1.1	Sonderforschungsbereich 479, Erregervariabilität und Wirtsreaktion bei infektiösen Krankheitsprozessen.....	119
5.1.2	Sonderforschungsbereich 487, Regulatorische Membranproteine: Vom Entstehungsmechanismus	120
	zur pharmakologischen Zielstruktur	122
5.1.3	Sonderforschungsbereich 567, Mechanismen der interspezifischen Interaktion von Organismen	122
5.1.4	Sonderforschungsbereich 581, Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems	123
5.1.5	Sonderforschungsbereich 630, Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen	
	gegen Infektionskrankheiten	125
5.1.6	Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen	
	im kardiovaskulären System	127
5.1.7	Transregio-Sonderforschungsbereich 17, Ras-dependent pathways in human cancer	
	(Ras-abhängige Signalwege bei Krebserkrankungen)	128
5.1.8	Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära	130
5.2	Forschungszentren	132
5.2.1	Rudolf-Virchow-Zentrum / DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin	132
5.2.2	Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)	135
5.2.3	Zentrum für Infektionsforschung (ZINF)	138
5.2.4	Interdisziplinäres Tumorzentrum	140
5.2.5	Interdisziplinäres Zentrum für Suchtforschung (IZSW)	142
5.2.6	Interdisziplinäres Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs	144
5.2.7	Transplantationszentrum (TPZ)	146
5.2.8	Herz-Kreislaufzentrum	147
5.2.9	Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM)	149
5.3	Graduiertenkollegs.....	151
5.3.1	Graduiertenkolleg 520, Immunmodulation	151
5.3.2	Graduiertenkolleg 1048, Molecular basis of organ development in vertebrates	
	(Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten)	152
5.3.3	Graduiertenkolleg 1141, Signal Transduction: Where Cancer and Infection Converge	
	(Gemeinsamkeiten von Signalwegen bei Krebs und Infektionen)	153
5.3.4	Graduiertenkolleg 1156, Von der synaptischen Plastizität zur Verhaltensmodulation	
	in genetischen Modellorganismen	154
5.3.5	Graduiertenkolleg 1253, Verarbeitung emotional relevanter Reize: Von den molekularen	
	Grundlagen zur Empfindung.....	155
5.4	MD/PhD-Programm	156
5.5	Forscherguppen	157
5.5.1	Klinische Forschergruppe 103, Osteogene Stammzelldifferenzierung und Therapie von Knochenverlust.....	157
5.5.2	Klinische Forschergruppe 124, Das Tumormikromilieu: Zielstruktur und Modulator von Immunantworten	159
5.5.3	Klinische Forschergruppe 125: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS):	
	Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf.....	161
5.6	Forschungsverbünde.....	163
5.6.1	Rehabilitationswissenschaftlicher Forschungsverbund Bayern	163
5.6.2	BMBF-Kompetenznetz: Genomforschung an pathogenen Bakterien - PathoGenoMik-Plus.....	165
5.6.3	Network of Excellence EuroPathoGenomics	166
5.6.4	Netzwerkschwerpunktprogramm BMBF: Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung	
	im Kindes- und Erwachsenenalter	168
5.7	Internationale Graduiertenschule – Graduate School of Life Sciences.....	170

6.	Kerndaten der Fakultät	171
----	------------------------------	-----

1.1 Vorwort

Die Medizinische Fakultät legt hier erneut nach den Forschungsberichten 2000 und 2002 einen Bericht vor, mit dem die Leistungen und Aktivitäten der Institute, Kliniken und Forschungsverbünde in Forschung und Lehre dokumentiert und einer breiten Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden.

Die wissenschaftlichen Schwerpunkte der Medizinischen Fakultät und ihre Stärke insbesondere in den biomedizinischen Grundlagenwissenschaften prägen entscheidend den Universitätsstandort Würzburg. Für die Entwicklung ihres wissenschaftlichen Profils und den Aufbau produktiver Forschungsstrukturen waren in der Vergangenheit gezielte Berufungen und eine sehr fruchtbare Zusammenarbeit mit den naturwissenschaftlichen Fakultäten entscheidende Voraussetzungen. Die gemeinsam mit den Fakultäten für Biologie sowie Chemie und Pharmazie erfolgte Gründung des *Biozentrums*, die Einrichtung des *Zentrums für Infektionsforschung*, in dem neben Einrichtungen der Medizinischen Fakultät auch Lehrstühle der Fakultäten für Biologie, Physik sowie Chemie und Pharmazie thematisch verbunden sind, und nicht zuletzt der Aufbau des *Rudolf-Virchow-Zentrums für Experimentelle Biomedizin*, einem der ersten DFG-Forschungszentren, sind herausragende Beispiele für die thematische Breite der hier vertretenen Disziplinen der Biomedizin, die fruchtbare interfakultäre Zusammenarbeit und Interdisziplinarität der Forschungsansätze.

Die enge Kooperation der theoretischen Institute mit den klinischen Fächern ist ein weiteres Merkmal der universitären Medizin in Würzburg. Die Verbindung von grundlagen- und krankheitsorientierter Forschung findet ihren sichtbaren Ausdruck im *Interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung* (IZKF). Die Einrichtung von Klinik-angebundenen Forschungsinstituten und –abteilungen waren weitere wichtige strukturbildende Maßnahmen zur Umsetzung der biomedizinischen und krankheitsorientierten Grundlagenforschung in klinische Forschung am Patienten. Die Medizinische Fakultät wird diese Entwicklungen weiter vorantreiben und aktuell mit der Neugründung eines Instituts für Klinische Epidemiologie und Biometrie der klinischen, patientenorientierten Forschung und translationalen Gesundheitsforschung zukunftsweisende Impulse verleihen. Dem weiteren Ausbau von krankheitsbezogenen Zentren, die derzeit bereits u.a. im *Tumor-Zentrum*, dem *Herz-Kreislauf-Zentrum* oder dem *Brustzentrum* etabliert sind, kommt in diesem Zusammenhang ebenfalls eine große Bedeutung zu.

Die inhaltlichen Schwerpunkte der Medizinischen Fakultät liegen in den Bereichen

- Infektion und Immunität
- Herz-Kreislauf
- Neurowissenschaften
- Krebs, Wachstum und Differenzierung
- Struktur und Funktion von Proteinen.

Diese Schwerpunkte definieren sich über interdisziplinäre Forschungsverbünde, die durch externe Drittmittelförderung im Rahmen von Sonderforschungsbereichen, Graduiertenkollegs, DFG-Forschergruppen, das DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin (Rudolf-Virchow-Zentrum) und Verbundvorhaben des BMBF und der EU gefördert werden. An allen der derzeit 9 Sonderforschungsbereiche an der Universität Würzburg sind Mitglieder der Medizinischen Fakultät beteiligt, 5 Sonderforschungsbereiche sind schwerpunktmäßig über den SFB-Sprecher an der Medizinischen Fakultät angesiedelt. Die besonders starke Drittmittelförderung im Rahmen von Verbundvorhaben ist kennzeichnend für die Würzburger Medizinische Fakultät. Nach den Daten der DFG ist die Universität Würzburg die einzige deutsche Universität, die in Medizin und Biologie mehr Mittel für Forschungsverbünde als für Einzelprojekte einwirbt. Nach dem letzten Förderranking der DFG zu urteilen, tragen Medizin und Biologie zusammen 80% der DFG-Bewilligungen an der Universität Würzburg bei. 60% der verausgabten Drittmittel der Universität Würzburg entfallen auf die Medizinischen Einrichtungen. Diese herausragende Stellung wird auch aus den Daten des DFG-Förderranking klar erkennbar: im bundesweiten Vergleich nimmt die Würzburger Medizin mit einer DFG Bewilligungssumme von 50,9 Mio. € eine Spitzenposition vor der LMU München (36,9 Mio. €) und Tübingen (35,5 Mio. €) ein (Abb. 1). In diesen Zahlen kommt nicht nur eine sehr hohe Forschungsproduktivität zum Ausdruck, sondern sie machen auch deutlich, dass die Medizinische Fakultät ganz wesentlich das wissenschaftliche Profil der Universität Würzburg prägt, und unterstreicht die strategische Bedeutung der Medizinischen Fakultät innerhalb der Universität.

Im Jahr 2005 besuchte der Wissenschaftsrat die Medizinische Fakultät und gab im darauf folgenden Jahr Stellungnahmen zur deren weiteren Entwicklung ab. Darin wurde „die herausragende Leistungsstärke als biomedizinischer Standort der Grundlagenforschung“ ausdrücklich anerkannt und das in den letzten 10 Jahren entwickelte Forschungsprofil der Fakultät mit den oben genannten fünf Forschungsschwerpunkten,

das Würzburg zu einem „überregional, in Teilen auch international bedeutsamen biomedizinischen Forschungsraum“ gemacht hat, ausdrücklich anerkannt und insbesondere aufgrund des Fehlens außeruniversitärer Forschungseinrichtungen positiv gewürdigt.

In der Stellungnahme des Wissenschaftsrates sieht sich die Medizinische Fakultät auch mit ihren Konzepten zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses bestätigt. Hier ist es in hervorragender Weise gelungen, die wissenschaftliche Fokussierung mit neuen und komplementären Lehrkonzepten zu untermauern. Neben dem Studium der Humanmedizin und Zahnmedizin hat die Medizinische Fakultät in den vergangenen Jahren innovative Ausbildungsstrukturen geschaffen und zwei weitere Studiengänge eingerichtet. Der Studiengang *Biomedizin*, der mit dem Bachelor of Science (B.Sc.) abschließt und durch einen Masterstudiengang (M.Sc.) ergänzt wird, stellt die molekularen und zellbiologischen Grundlagen des Lebens in den Vordergrund der Ausbildung. In einem gemeinsam mit der Fakultät für Biologie entworfenen Curriculum wird die praktische Ausbildung im Labor betont. Der Studiengang zielt darauf ab, Wissenschaftler für den zukunftssträchtigen Bereich der biomedizinischen Forschung an Hochschulen und in der Industrie auszubilden. Mit der Etablierung des Begleitstudienganges *Experimentelle Medizin* wurde ein den Forschungsschwerpunkten komplementäres Ausbildungsprogramm für Medizinstudenten entwickelt, um bei den Studierenden das Interesse an der Grundlagenforschung frühzeitig zu wecken und einen Beitrag zur Gewinnung des wissenschaftlichen Nachwuchses zu leisten. Diese Anstrengungen zur Rekrutierung und Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses finden ihre Fortsetzung in der *Graduate School of Life Sciences* (GSLS) als einem wichtigen Instrument der Graduiertenausbildung und liefern zudem einen weiteren Beweis für die hervorragende Zusammenarbeit zwischen der Medizinischen Fakultät und den naturwissenschaftlichen Fakultäten.

Die weitere Entwicklung der Medizinischen Fakultät wird – neben der Kreativität ihrer Wissenschaftler und einer zielgerichteten Berufungspolitik – in den nächsten Jahren vor allem auch von der weiteren Verbesserung der baulichen Substanz abhängen. Der Bezug des Zentrums für Operative Medizin (ZOM) im Jahr 2004 und die bevorstehende Fertigstellung des Zentrums für Innere Medizin (ZIM) sind Meilensteine in der Entwicklung der Medizinischen Fakultät.

tät, die den Standort für Patienten noch attraktiver machen, dazu beitragen, neue Konzepte in der Ausbildung von Medizinstudenten zu entwickeln und umzusetzen und die Fakultät in ihren Anstrengungen zur Weiterentwicklung und Stärkung der klinischen Forschung unterstützen. Mit der Inbetriebnahme des Zentrums für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) im Jahr 2007/08 konnten die räumlichen Engpässe an Forschungsflächen teilweise behoben werden. Die Nachnutzung der durch den Umzug in das ZOM frei gewordenen Chirurgischen Klinik für die Arbeitsgruppen des Rudolf-Virchow-Zentrums und des Instituts für

Molekulare Infektionsbiologie wird die Arbeitsmöglichkeiten für die Grundlagenforschung und experimentelle klinische Forschung nochmals entscheidend verbessern. Alle diese Baumaßnahmen sind Teil eines umfassenden Konzeptes, das in den kommenden Jahren alle Institute und Kliniken der Medizinischen Fakultät auf einem medizinischen Campus zusammenführen wird. Für die große Unterstützung, die die Medizinische Fakultät bei der Umsetzung dieses Konzeptes von der Bayerischen Staatsregierung und dem Bayerischen Landtag erfährt, sei an dieser Stelle sehr herzlich gedankt. Namentlich möchte ich in meinem Dank Herrn Ministerialrat a.D. R. Külb vom Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, seinen Nachfolger, Herrn MR H. Dierl, den Vorsitzenden des Haushaltsausschusses des Bayerischen Landtages, Herrn M. Ach (MdL), sowie Herrn Prof. Dr. W. Eykmann (MdL), hervorheben, die in besonderer Weise der Medizinischen Fakultät ihre Unterstützung gegeben haben.

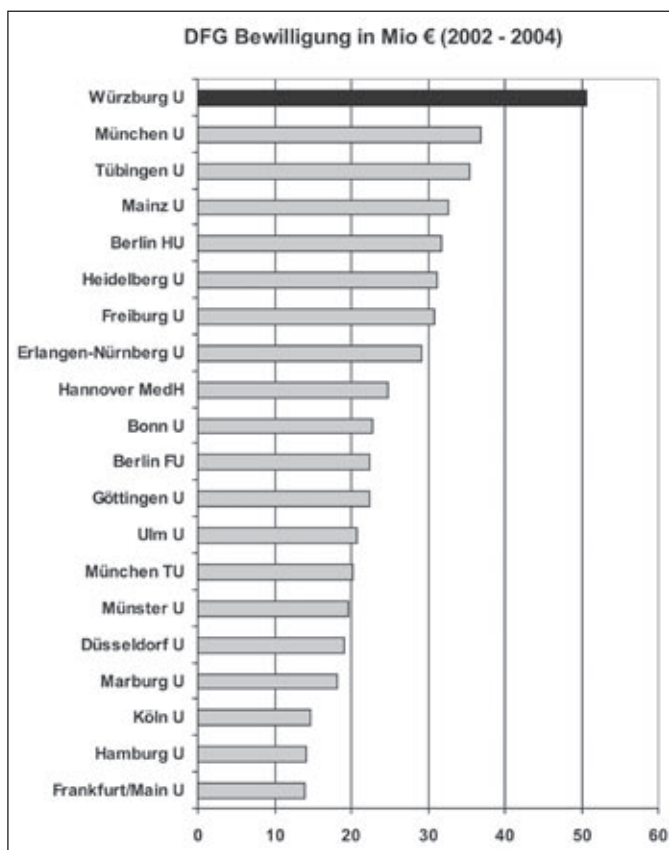


Abb. 1: Bundesweiter Vergleich der DFG Bewilligungssummen 2002 – 2004 (Quelle: DFG).

Dankbar bin ich auch für die vielfältigen externen Ratschläge, den Gutachtern unserer Forschungszentren und Forschungsverbünde, die mit ihren kritischen und konstruktiven Hinweisen einen wichtigen Anteil an den positiven Entwicklungen unserer Fakultät haben, sowie den Mitgliedern des Wissenschaftsrates, die uns mit den Stellungnahmen zur Weiterentwicklung der Fakultät wertvolle Hinweise und Impulse gegeben haben. Nicht zuletzt gilt mein Dank aber den Mitgliedern des engeren und erweiterten Fakultätsvorstands und allen Angehörigen der Medizinischen Fakultät, die mit ihrem Engagement und ihrer Kreativität zum Ansehen der Fakultät und zu ihrer weiteren Entwicklung ganz besonders beigetragen haben. Die Früchte dieser Arbeit sind im Einzelnen auf den folgenden Seiten ausführlich dargestellt.

Würzburg, im Januar 2008
Prof. Dr. Matthias Frosch
Dekan

1.2 Lehre

Zum Sommersemester 2004 wurde die neue ÄAppO (Ärztliche Approbationsordnung) für den klinischen Abschnitt erstmals umgesetzt. Dazu war eine komplette Umstrukturierung des Studien- und Stundenplanes notwendig. Die wesentlichen Intentionen der ÄAppO waren die Ausweitung und Verbesserung der klinisch-praktischen Ausbildung sowie die Schaffung von interdisziplinären Lehrinhalten. Dazu mussten zwölf neue Querschnittsbereiche sowie Blockpraktika in fünf klinischen Fächern für die studentische Ausbildung eingerichtet werden. Durch Reduzierung der Anzahl der Staatsexamensprüfungen von bisher vier auf zwei Prüfungen mit Wegfall der zwei rein schriftlichen Prüfungen (1. und 2. Staatsexamen) wurde ein erheblicher Teil der Prüfungsverantwortung in die Fakultäten verlegt. Für jedes Fach, jeden Querschnittsbereich und jedes Blockpraktikum im klinischen Abschnitt muss ein benoteter Leistungsnachweis ausgestellt werden. Eine besondere Herausforderung stellen die geforderten drei fächerübergreifenden Leistungsnachweise dar.

Mit der Einführung der neuen ÄAppO hat die Medizinische Fakultät erstmals eine Studienordnung erlassen, in der alle Details des Studiums einschließlich der Prüfungen gemäß den Vorgaben der ÄAppO festgelegt sind.

Studentenzahlen

An der Universität Würzburg sind derzeit 1.923 Studierende im Studiengang Humanmedizin eingeschrieben, 625 im Studiengang Zahnmedizin, 76 im Studiengang Biomedizin (Bachelor) sowie 36 im Studiengang Biomedizin (Master) (Stand: Wintersemester 2007/08).

Im Studiengang Humanmedizin beträgt die Zahl der Studienanfänger 154, wovon 23 Studierenden nur ein Teilstudienplatz zugeteilt wurde, der ihnen lediglich bis zum Abschluss des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung („Physikum“) einen Studienplatz garantiert. Im klinischen Abschnitt beträgt die Zahl der Studierenden 122 pro Semester.

Skills Lab

Zum Sommersemester 2004 wurde erstmals das neue Skills Lab, ein Lernstudio für Studierende der Humanmedizin, in Betrieb genommen. Mit einem Investitionssatz von 50.000 EUR konnten zahlreiche Modelle und Geräte angeschafft werden. Außerdem wurden 1 1/2 Personalstellen und mehrere Tutorenstellen zum Betrieb des Skills Lab zur Verfügung gestellt. Die hier durchgeführten Kurse sind Bestandteil des Pflicht-Curriculums und ermöglichen den Studierenden



Abb. 1: Übungen an Phantomen im Skills Lab.

den den Erwerb von praktischen ärztlichen Fertigkeiten durch intensives Training an speziellen Phantomen und Modellen. Seit zwei Semestern werden die erlernten Fähigkeiten in einer standardisierten Prüfung (OSCE: Objective Structured Clinical Examination) unter Beweis gestellt. Außerhalb der Pflichtkurse steht allen Studierenden das Skills Lab ganztags zum freien Üben zur Verfügung.

Allgemeinmedizin

Das Fach Allgemeinmedizin erfährt in der studentischen Ausbildung durch die neue ÄAppO eine stärkere Bedeutung. Zum einen wird den Studierenden in Würzburg ein ganztägiges, vierzehntägiges Blockpraktikum in einer niedergelassenen Hausarzt-Praxis ermöglicht und zum anderen wird das Fach Allgemeinmedizin als Wahlfach im Praktischen Jahr angeboten. Dazu mussten an der Universität Würzburg zusätzlich zu dem bestehenden Praxennetz für die studentische Ausbildung zahlreiche neue Allgemeinarzt-Praxen unter Vertrag genommen werden. Zur Organisation der Ausbildung in Allgemeinmedizin ist eine ärztliche Halbtagsstelle geschaffen worden.

Blockpraktika

Neben dem Fach Allgemeinmedizin sind auch in den Fächern Chirurgie, Innere Medizin, Kinderheilkunde und Frauenheilkunde Blockpraktika zu absolvieren. Um die Ausbildungsbedingungen für jeden einzelnen Studierenden in den Blockpraktika zu verbessern, wurden aus Mitteln der Studiengebühren LehrkoordinatorInnen in den Fächern Chirurgie, Innere Medizin, Kinderheilkunde und Frauenheilkunde eingestellt.

Praktisches Jahr

Nachdem die finanzielle Unterstützung der Lehrkrankenhäuser durch den Freistaat Bayern nicht fortgeführt wurde, hat die Medizinische Fakultät im Zeitraum 2005 – 2006

mit allen Lehrkrankenhäusern der Universität (Julius-Spital Würzburg, Missionsärztliche Klinik Würzburg, Klinikum Aschaffenburg, Klinikum Coburg, Leopoldina-Krankenhaus Schweinfurt) neue Verträge über die Ausbildung von Studierenden im Praktischen Jahr geschlossen.

Durch umfangreiche Evaluationen konnten die Kritikpunkte und Verbesserungsmöglichkeiten in der Ausbildung im Praktischen Jahr ermittelt werden, so dass im nächsten Schritt in Zusammenarbeit mit allen beteiligten Kliniken ein strukturiertes PJ-Curriculum entwickelt wurde. Das PJ-Curriculum hat Eingang gefunden in ein PJ-Logbuch, das die Studierenden im Praktischen Jahr als Leitfaden für ihre Ausbildung mit sich führen. Die durchgeführten Anamnesen, Untersuchungen, diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen etc. werden durch den ausbildenden Arzt dokumentiert. Die ersten nach der Neustrukturierung durchgeführten Evaluationen zeigten, dass mit diesen Maßnahmen die Ausbildung im Praktischen Jahr erheblich verbessert werden konnte.

Evaluation

Lehrevaluationen werden seit 1999 regelmäßig durchgeführt. Bei einer Rücklaufquote von 80-90% erhalten wir sehr umfangreiche und belastbare Daten, die in einzelnen Bereichen bereits zu Veränderungen und Verbesserungen des Lehrangebots geführt haben. Für die einzelnen Lehrkräfte sowie für die Kliniken und Institute bieten die Evaluationsergebnisse eine hervorragende Möglichkeit zur Überprüfung der eigenen Lehrleistung. Herausragende Evaluationsergebnisse finden Eingang in die leistungsorientierte Mittelverteilung (LOM).

Examensergebnisse

Im schriftlichen Teil des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung („Physikum“) rangiert

die Universität Würzburg seit einigen Jahren im bundesweiten Vergleich auf den vorderen Plätzen. Im Frühjahr 2006 und im Frühjahr 2007 belegten die Würzburger Studentinnen und Studenten der Humanmedizin sogar den ersten Platz.

Auch die schriftlichen Ergebnisse des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung (nach dem Praktischen Jahr) waren für die Humanmedizin-StudentInnen aus Würzburg im Frühjahr 2007 und im Herbst 2007 sehr erfolgreich: sie erreichten den dritten Platz unter 35 Fakultäten bundesweit. Auf das von den Studierenden so gefürchtete „Hammerexamen“ waren die Würzburger offenbar bestens vorbereitet.

Albert-Koelliker-Lehrpreis

Seit dem Wintersemester 2003 wird an der Medizinischen Fakultät zweimal jährlich der mit 10.000 EUR dotierte Albert-Koelliker-Lehrpreis für herausragende Leistungen in der studentischen Ausbildung vergeben. Eine paritätisch mit Professoren und Studierenden besetzte Kommission wählt aus den eingereichten Vorschlägen den Preisträger aus. Die bisher ausgezeichneten Preisträger



Abb. 2: Verleihung des Kölliker-Lehrpreises während der Examensfeier in der Neubaukirche am 1. Dezember 2007 durch Studiendekan Prof. D. Drenckhahn an Ärzte und Tutoren des Skills Lab.

sind unter Abschnitt 6 (Kerndaten der Fakultät) aufgelistet. Der Albert-Kölliker-Lehrpreis wird jeweils im Juni und im Dezember im Rahmen der Examensfeier der Medizinischen Fakultät in der Neubaukirche der Universität verliehen.

Studienbeiträge

In Bayern zahlen alle Studierenden seit dem Sommersemester 2007 Studienbeiträge in Höhe von 500 € pro Semester. Die Studienbeiträge dürfen ausschließlich zur Verbesserung der Studienbedingungen eingesetzt werden, wobei eine deutliche Abgrenzung zur aus Haushaltsmitteln der Universität zu finanzierenden Grundausrüstung gefordert ist. Der Medizinischen Fakultät fließt aus Studienbeiträgen ein Betrag von rund

1 Mio € jährlich direkt zu, davon entfallen etwa 700 T € auf den Bereich Humanmedizin und 270 T € auf den Bereich Zahnmedizin. Die Vergabe erfolgt durch eine paritätisch mit Studierenden besetzte Kommission.

Zunächst wurden zahlreiche **Geräte** zur verbesserten Ausstattung von Praktika aus Studienbeiträgen angeschafft, wie Mikroskope, Photometer, EKG-Geräte, Phantome und Modelle für den klinischen Unterricht. Zahlreiche **studentische Tutoren** wurden eingestellt zur Praktikums- und Seminarbetreuung sowie zur Prüfungsvorbereitung. Weiterhin werden **Fahrtkostenbeteiligungen** zu auswärtigen Kliniken und Praxen im Blockpraktikum aus Studienbeiträgen gewährt. Eine **Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses** erfolgt durch Beteiligung an den Kosten für die Teilnahme von Doktorandinnen und Doktoranden an internationalen Kongressen, die dort die Ergebnisse ihrer Arbeiten vorstellen. Weitere Mittel werden für die Verbesserung der **Betreuung von Kindern** Studierender eingesetzt.

Etwa die Hälfte der Studienbeiträge wird für die Einstellung von **LehrkoordinatorInnen** verwendet, die in verschiedenen Kliniken die Ausbildung im jeweiligen Fach im gesamten klinischen Abschnitt koordinieren, neue Lehr-, Lern- und Prüfungsformen konzipieren und etablieren und bei Bedarf selbst bei der Studentenausbildung einspringen. Die Einstellung von LehrkoordinatorInnen wurde zunächst für die Bereiche Chirurgie, Innere Medizin, Neurologie, Psychiatrie, Frauenheilkunde, Kinderheilkunde und Interdisziplinäre Onkologie beschlossen und zum größten Teil bereits realisiert. Weiterhin wird eine halbe Stelle für Ausbau und die Koordination internationaler Studentenaustauschprogramme geschaffen. Für die Zukunft ist die Erweiterung und Verbesserung der klinisch-praktischen Ausbildung durch die Einrichtung einer **Lehrklinik**, in die das bisherige Skills Lab integriert wird, geplant.

E-learning – blended learning

Durch die virtuelle Hochschule Bayern (vhb) wurden und werden zahlreiche E-learning - Projekte finanziert, beispielsweise in der Dermatologie, in der Rheumatologie, in der Inneren Medizin. Aus Stu-

dienbeiträgen wird derzeit ein universitätsweites Projekt gefördert, das die möglichst flächendeckende Einbindung von E-learning in die curriculare Lehre („blended learning“) zum Ziel hat. Beteiligt sind neben der Medizin zahlreiche Fakultäten, wie beispielsweise Informatik, Jura, Wirtschaftswissenschaften, Philosophie und Biologie. Die ebenfalls aus Studienbeiträgen finanzierte universitätsweite E-learning – Plattform **WueCampus** erleichtert den Zugang und die Orientierung für alle Studierenden.

Eine weitere Säule der Finanzierung erfährt der Bereich E-learning in Würzburg durch die Einrichtung eines „**Kompetenzzentrum Lehre in der Medizin in Bayern**“, das ab Frühjahr 2008 vom Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst mit fünf Wissenschaftler-Stellen für drei Jahre gefördert wird. Beteiligt an diesem Kompetenzzentrum sind die fünf Medizinischen Fakultäten in Bayern, wobei Würzburg das Kompetenzzentrum E-learning erhält. An den übrigen Standorten werden die Bereiche Prüfungen (LMU München), Ausbildung im Praktischen Jahr (TU München), Medizindidaktische Qualifikation (Regensburg) sowie Evaluation (Erlangen) vertreten sein.

Begleitstudiengang Experimentelle Medizin

Um Studierenden der Humanmedizin eine intensive Ausbildung im Bereich der biomedizinischen Grundlagenforschung zu ermöglichen, wurde mit dem Wintersemester 2005/06 der Begleitstudiengang Experimentelle Medizin ins Leben gerufen. Der Begleitstudiengang Experimentelle Medizin wird überwiegend forschungsorientiert durchgeführt und soll aktuelle wissenschaftliche Fragestellungen im Bereich der Biomedizin sowie die experimentellen Vorgehensweisen und methodischen Grundlagen an den Schnittstellen von Medizin, Bi-



Abb. 3: Beispiel eines internistischen Falles in WueCampus.

ologie, Chemie und Physik vermitteln. Ausdruck dieser interdisziplinären Ausbildung ist die Beteiligung der – neben der Medizinischen Fakultät – Fakultäten für Biologie, Chemie und Physik.

Um eine intensive Betreuung der Studenten zu gewährleisten, ist die Zahl der Studienplätze pro Semester auf 5 beschränkt. Derzeit sind 17 Studierende (davon 5 weibliche) im Begleitstudiengang Experimentelle Medizin immatrikuliert.

Das Ausbildungsprogramm soll für die Medizinische Promotion vorbereiten. Es wird erwartet, dass auf einem Gebiet des Ausbildungsprogramms eine experimentelle Doktorarbeit angefertigt wird. Mit dem Abschluss des Begleitstudiengangs und der Medizinischen Promotion sind die Voraussetzungen geschaffen, um in der Biologischen Fakultät der Universität Würzburg nach den geltenden Bestimmungen eine naturwissenschaftliche Doktorarbeit anzufertigen und zum „Dr. rer. nat.“ zu promovieren. Dieses Programm ergänzt somit das erfolgreiche MD/PhD Programm der beiden Fakultäten Medizin und Biologie.

Zahnmedizin

An der Universität Würzburg studieren zurzeit mehr als 600 Studenten Zahnmedizin. Davon befinden sich ca. 260 Studierende im vorklinischen und 350 im klinischen Studienabschnitt. Der klinische Studienabschnitt orientiert sich an der derzeit gültigen Approbationsordnung für Zahnmediziner und es werden alle praktischen und theoretischen

Kurse angeboten. Die Zahnklinik befindet sich in der neu gebauten Zahnklinik im Zentrum der Stadt. Dieser Standort sichert ein hohes Patientenaufkommen und die enge Anbindung der Zahnklinik an die Bevölkerung. Dies zeigt sich auch an dem hohen Patientenaufkommen von über 28.000 ambulanten Patienten und mehr als 1.300 stationären Patienten im Jahr 2007.

Die einzelnen Abteilungen sind auf dem neuesten technischen Stand ausgestattet (mit Ausnahme der Zahnerhaltung). Es stehen alle Geräte und Einrichtungen, die für eine moderne Zahnmedizinerausbildung notwendig sind, zur Verfügung. In einzelnen Bereichen werden interaktive Lehrkonzepte und problemorientiertes Lernen angeboten und in die Kliniklehre eingebunden. Mit der neuen Approbationsordnung für Zahnärzte wird zukünftig das Lehrkonzept weitere Veränderungen erfahren. Für das Eigenstudium der Studenten steht eine umfangreiche Bibliothek mit zahlreichen Arbeitsplätzen mit PCs und Internetanschluss zur Verfügung.

Die der Zahnklinik zur Verfügung stehenden Studienbeiträge werden vorwiegend für Tutorien, eine halbe Lehrkoordinatorenstelle sowie für die Finanzierung der teilweise recht teuren Instrumentarien und Verbrauchsmaterialien in den Studentenkursen ausgegeben. Hiermit wird versucht einen Teil der hohen finanziellen Belastung, welche ein Zahnmedizinstudium heutzutage mit sich bringt, für die Studenten zu entlasten.

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 (ZAppO) steht unmittelbar bevor und wird einen erheblichen Aufwand für die Neugestaltung der Ausbildung bedeuten.

Biomedizin

Mit dem Wintersemester 2000/01 wurden erstmals Studierende im Studiengang Biomedizin (Bachelor) aufgenommen. Die Biomedizin ist an der Universität Würzburg ein sechsstufiger **naturwissenschaftlicher** Studiengang mit dem Abschluss „Bachelor of Science (B.Sc.)“. Er wird durch einen dreisemestrigen Aufbaustudiengang mit dem Abschluss „Master of Science (M.Sc.)“ ergänzt, der dann in einen Promotionsstudiengang (Dr. rer. nat.) einmünden kann. Falls eine Promotion angestrebt wird, steht eine spezielle Klasse Biomedizin innerhalb der Graduate School of Life Sciences der Universität Würzburg zur Verfügung. An dem interdisziplinären Studiengang beteiligen sich die Fakultäten Biologie, Medizin, Physik, Chemie und Mathematik.

Ausblick

Im Zuge der weiteren Internationalisierung strebt die Medizinische Fakultät eine erhebliche Erweiterung von Partnerschaftsverträgen mit ausländischen Universitäten sowie die Etablierung eines englischsprachigen Studiengangs Humanmedizin als Reformstudiengang an. Weiterhin wird der Aufbau einer Lehrklinik sowie eines Mentorenprogramms für Studentinnen in naher Zukunft angestrebt. Darüber hinaus ist es uns ein wichtiges Anliegen, die Betreuung von Kindern Studierender zu verbessern.

Prof. Dr. D. Drenckhahn, Studiendekan
Prof. Dr. A. Kübler, Studiendekan Zahnmedizin
Dr. E. Lüneberg, Studiendekanat



Abb. 4: Studierende der Zahnmedizin im Phantomkurs.

1.3 Die Fachschaftsvertretung an der Medizinischen Fakultät

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Telefon: 0931-201-53859
Fax: 0931-201-53858

E-mail: info@fi-med.de

Die Gruppe der Studierendenvertreter sind teils gewählte, teils nicht-gewählte Studenten, die sich ehrenamtlich für die Interessen der Medizinstudenten der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg einsetzen. Für diese Arbeit haben wir u.a. ein Büro im Gebäude D7 der Universitätsklinik zu Verfügung. Unsere Arbeit besteht hauptsächlich aus zwei Punkten: Zum einen repräsentieren wir die Medizinstudenten in zahlreichen Kommissionen: im Fakultätsrat, im studentischen Konvent, und in den Berufungskommissionen der Fakultät. Der zweite Arbeitsbereich setzt sich aus mehreren verschiedenen Aufgaben zusammen, wie der Beratung von Studierenden, der Organisation von Informationsveranstaltungen, Büroarbeit und dem Bemühen, das Sozialleben der Studenten durch Partys und andere Treffen zu bereichern.

Die Studierendenvertreter sind befugt bei vielen Angelegenheiten der Fakultät mitzubestimmen. Dabei vertreten wir die Meinung der Studierenden zu allen Themen, über die diskutiert wird. Laut bayerischem Hochschulgesetz vom Oktober 2006 soll mindestens ein Student Mitglied jeder Kommission sein. Unsere Vertreter in diesen Kommissionen werden von allen Medizinstudierenden gewählt. In diesem Zusammenhang sind die neu eingeführten Studiengebühren von besonderem Interesse. Mit einer aus Professoren und Studenten paritätisch besetzten Kommission wurde ein erfolgreiches System zur Verteilung, Überprüfung und Evaluation der Gelder eingerichtet. Auf alle Fälle stellen die Studienbeiträge eine neue Herausforderung für alle Betroffenen dar, vor allem hinsichtlich einer verantwortungsvollen und effektiven Verteilung.

Projekte

Seit drei Jahren veröffentlichen wir für Medizinstudenten im ersten (zu Studienbeginn) und fünften Semester (Beginn der Klinikphase) ein Infoheft, das die Studenten über die Fakultät, Vorlesungen, Kurse, Prüfungen, Bücher, Veranstaltungen und viele weitere Themen informiert. Zusätzlich bieten wir Informationen für alle Studenten auf unsere Homepage oder im Fachschaftsbüro an, wo wir auch über Lernmaterial zu einem Großteil der Fächer verfügen. Außerdem sind in Würzburg Vertreter der bvmd (Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland), die die Studierenden bei der Organisation von Praktika und Famulaturen im Ausland unterstützen, aktiv, und es gibt die SEG-Med. SEG-Med ist ein bundesweiter Zusammenschluss von Medizinstudenten, der es allen Mitgliedern ermöglicht, billig medizinische Ausrüstung (z.B. Stethoskope) zu erstehen. Einmal pro Woche findet unsere Fachschaftssitzung statt, die dem Informationsaustausch zwischen allen Mitgliedern dient und Raum für Diskussionen über aktuelle Anliegen gibt. Zusätzlich stehen wir den Studenten bei Problemen oder Konflikten mit Rat zur Seite und sind Ansprechpartner bezüglich neuer Ideen, die die Fakultät, die Studierendenvertretung, Vorlesungen, Kurse oder Professoren betreffen. Am Anfang jedes Semesters organisieren wir sogenannte „Erstsemestertage“, wo Erstsemester die Gelegenheit erhalten, die Universität, ihre Kommilitonen und die Stadt Würzburg kennen zu lernen. Außerdem sind wir an der Durchführung von verschiedenen Gemeinschaftsveranstaltungen, wie Filmabende, Partys und Informationsveranstaltungen für Studenten und Schüler beteiligt. In unserem anhaltenden Bestreben, die Stundenpläne der Studierenden und das Ausbildungssystem zu verbessern, haben wir im Dezember 2007 eine Umfrage durchgeführt, um die Struktur des Stundenplanes zu evaluieren. Alle Studenten ab dem dritten Jahr (fünftes Semester) hatten dabei die Gelegenheit ihre Meinung kund zu tun, um uns einen Überblick über die grundlegenden Interessen der Studenten unserer Fakultät zu geben.

funken, Bücher, Veranstaltungen und viele weitere Themen informiert. Zusätzlich bieten wir Informationen für alle Studenten auf unsere Homepage oder im Fachschaftsbüro an, wo wir auch über Lernmaterial zu einem Großteil der Fächer verfügen. Außerdem sind in Würzburg Vertreter der bvmd (Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland), die die Studierenden bei der Organisation von Praktika und Famulaturen im Ausland unterstützen, aktiv, und es gibt die SEG-Med. SEG-Med ist ein bundesweiter Zusammenschluss von Medizinstudenten, der es allen Mitgliedern ermöglicht, billig medizinische Ausrüstung (z.B. Stethoskope) zu erstehen. Einmal pro Woche findet unsere Fachschaftssitzung statt, die dem Informationsaustausch zwischen allen Mitgliedern dient und Raum für Diskussionen über aktuelle Anliegen gibt. Zusätzlich stehen wir den Studenten bei Problemen oder Konflikten mit Rat zur Seite und sind Ansprechpartner bezüglich neuer Ideen, die die Fakultät, die Studierendenvertretung, Vorlesungen, Kurse oder Professoren betreffen. Am Anfang jedes Semesters organisieren wir sogenannte „Erstsemestertage“, wo Erstsemester die Gelegenheit erhalten, die Universität, ihre Kommilitonen und die Stadt Würzburg kennen zu lernen. Außerdem sind wir an der Durchführung von verschiedenen Gemeinschaftsveranstaltungen, wie Filmabende, Partys und Informationsveranstaltungen für Studenten und Schüler beteiligt. In unserem anhaltenden Bestreben, die Stundenpläne der Studierenden und das Ausbildungssystem zu verbessern, haben wir im Dezember 2007 eine Umfrage durchgeführt, um die Struktur des Stundenplanes zu evaluieren. Alle Studenten ab dem dritten Jahr (fünftes Semester) hatten dabei die Gelegenheit ihre Meinung kund zu tun, um uns einen Überblick über die grundlegenden Interessen der Studenten unserer Fakultät zu geben.

Susanne Keilig
Sophia Danhof

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 bislang allerdings ungeklärt. Schon lange vorher stand Würzburg freilich im Ruf eines Zentrums der damaligen 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 „arzet 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 hirntopographische 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 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, Adrian van Roomen, auch Adrianus Romanus genannt, auf die erste, besonders angesehene Professur für Theorie zu holen. Van Roomen, der auch als Mathematiker internationalen Ruhm genoß, initiierte binnen weniger Jahre eine blühen-

de 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 außerordentlich 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 Behandlungsverfahren zu erleben. Solches „bedside teaching“ erfreute sich damals unter den Medizinstudenten großer Beliebtheit und war ein Hauptgrund, warum so mancher Medizinstudent damals über die Alpen an eine norditalienische Universität ging, wo man die Professoren bei ihren Visiten in die großen städtischen Krankenhäuser 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 untersa-

gen, 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 Integration 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 Ernüchterung 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 den 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 Parese 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 Juliusspital – 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 Juliusspital.

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 große angelegte erbbiologische Untersuchungen durch. Der Psychiater Werner Heyde, 1939 unter Umgehung der universitären Vorschlagsliste berufen, war leitender ärztlicher Gutachter in der „Aktion T4“, dem organisierten Massenmord an Zehntausenden von Geisteskranken und Behinderten zwischen 1939 und 1941. An der Würzburger Frauenklinik wurden unter der Leitung von Carl Gauß Zwangssterilisationen und Zwangsabtreibungen nach dem „Gesetz zur Verhütung erbkranken Nachwuchses“ aus dem Jahr 1933 durchgeführt. Der Neurologe und berühmte Multiple-Sklerose-Forscher Georges Schaltenbrand führte an nicht-einwilligungsfähigen, teilweise schwer behinderten Insassen der psychiatrischen Heilanstalt in Werneck Übertragungsversuche mit dem Liquor von Multiple-Sklerose-Patienten und mit Affenliquor durch, um die Infektiosität der Multiplen Sklerose zu überprüfen. 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 auch 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 Tym-

panoplastik 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 Fakultät 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 neuen *Graduate School for 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, 2005), 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. Hermann Koepsell (Vorstand)

Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 31-2700
Fax: 09 31 / 31-2087

E-Mail: hermann@koepsell.de
Internet: www.uni-wuerzburg.de/anatomie

Allgemeines und Struktur

Am Lehrstuhl I des Institutes für Anatomie und Zellbiologie werden Untersuchungen zur Struktur, Funktion, Verteilung und Regulation von Transportproteinen durchgeführt. Dabei liegt der Schwerpunkt auf Untersuchungen an Transportproteinen von Zuckern und Arzneimitteln. Außerdem wird die Funktion eines intrazellulären Regulatorproteins für Plasmamembrantransporter untersucht. Dieser Regulator ist eine neue Zielstruktur für die Beeinflussung von Transportvorgängen. Das methodische Spektrum am Lehrstuhl umfasst genetische Arbeiten, zellbiologische Untersuchungen, biochemische Untersuchungen, Transportmessungen und elektrische Messungen an Oozyten des Krallenfrosches *Xenopus laevis*, sowie die Zucht und Charakterisierung transgener Mäuse.

An den wissenschaftlichen Untersuchungen sind neben dem Lehrstuhlinhaber vier Akademiker(innen) und drei medizinisch technische Assistentinnen aus der Grundausstattung sowie vier über Drittmittel (SFB487, Teilprojekte A4 und C1) finanzierte akademische Mitarbeiter(innen) sowie medizinische Doktorand(en)innen beteiligt.

Forschungsschwerpunkte

Das Hauptinteresse der Abteilung liegt in der Aufklärung von Funktionsmechanismen und Regulation biomedizinisch wichtiger Transportproteine in der Plasmamembran. In einem Projekt werden polyspezifische Kationentransporter der SLC22-Familie untersucht, die für die Resorption von Arzneimitteln im Darm und ihre Ausscheidung in Leber und Niere verantwortlich sind. Diese Transportproteine spielen außerdem eine wichtige Rolle für die Verteilung von Neurotransmittern im Gehirn. Ausgangspunkt der Untersuchungen war die 1994 gelungene Klonierung des organischen Kationentransporters OCT1 (SLC22A1) am Lehrstuhl I. OCT1 war das erste Mitglied einer neuen Familie von polyspezifischen Arzneimitteltransportern (Familie SLC22). Ein zweiter Forschungsschwerpunkt sind Untersuchungen der Funktion und Regulation des Natrium-D-Glukosetransporters SGLT1. Dieser Transporter ist im Darm für die Resorption von D-Glukose und in der Niere für die Rückresorption von D-Glukose aus dem Primärharn verantwortlich. Im Rahmen dieser Studien untersuchen wir die Funktion

und physiologische Bedeutung des in unserer Arbeitsgruppe 1992 erstmalig klonierten intrazellulären Regulatorproteins RS1 (Gen RSC1A1). RS1 reguliert den Einbau von SGLT1 in die Plasmamembran und ist an der Steuerung der Transkription von RS1 im Zellkern beteiligt.

Substraterkennung und Transportmechanismus polyspezifischer Transporter der SLC22-Familie

Zu der SLC22-Familie gehören organische Kationentransporter, organische Anionentransporter und Transporter für Kationen und das Zwitterion Carnitin. Durch gezielte Mutageneseversuche in OCT1 konnten wir sieben Aminosäuren identifizieren, die für die Bindung unterschiedlicher Substrate und Hemmstoffe verantwortlich sind. Die Modellierung der Tertiärstruktur von OCT1 in Anlehnung an die kürzlich aufgeklärte Struktur eines kristallisierten Transportproteins mit einer ähnlicher Aminosäuresequenz ergab eine große Bindungstasche, in der sich die identifizierten Aminosäuren befinden. Strukturell unterschiedliche Substrate binden an überlappende Bereiche dieser Substratbindungstasche. Durch Fluoreszenzmarkierung einzelner Aminosäuren in OCT1 konnten Bewegungen der 11. Transmembrandomäne beim Transport organischer Kationen nachgewiesen werden. Funktionelle Effekte bestimmter Mutationen auf den Kationentransport und die durch den Kationentransport induzierten Ströme legen nahe, dass OCT1 entsprechend dem sog. „alternating access“ Modell arbeitet. Dabei bindet das Substrat zunächst in der nach außen offenen Bindungstasche, die Substratbindungstasche öffnet sich im Rahmen einer Konformationsänderung nach innen, und das Substrat wird ins Zytosol abgegeben. Mit dem Ziel, OCT1 oder den organischen Anionentransporter OAT1 in Zusammenarbeit mit einer anderen Arbeitsgruppe zu kristallisieren und die Tertiärstruktur aufzuklären, haben wir die Proteine in Insektenzellen und/oder in einem zellfreien System exprimiert, gereinigt und in funktionell aktiver Form in Proteoliposomen rekonstituiert.

Untersuchungen zur Funktion und Regulation des Na⁺-D-Glukosetransporters SGLT1

Um die Funktionen des Na⁺-D-Glukosetransporters SGLT1 (Gen SLC5A1) in verschiedenen Organen zu untersuchen, haben wir Antikörper gegen SGLT1 aus der

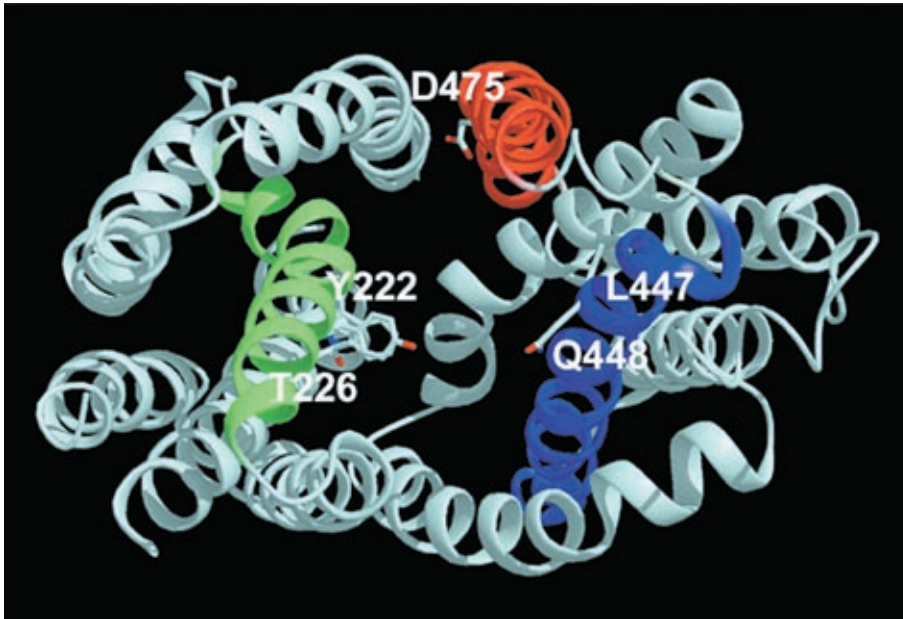


Abb. 1: Modellierter nach innen offene Bindungstasche des organischen Kationentransporters rOCT1. Ansicht von der intrazellulären Seite. Die 4. transmembranäre α -Helix (TMH) ist grün, die 10. TMH rot koloriert. Aminosäuren, deren Beteiligung an der Substratbindung experimentell nachgewiesen wurde, sind bezeichnet.

Ratte und der Maus erzeugt, mit denen wir die Verteilung von SGLT1 in Darm, Niere, Leber, Lunge und Drüsen untersuchen. Außerdem haben wir eine Maus erzeugt, bei der das SLC5A1-Gen ausgeschaltet war. Diese Mäuse überleben bei D-Glukose- und D-Galaktose-freier Diät. Vor einigen Jahren klonierten wir das intrazelluläre Regulatorprotein RS1, welches von dem intronlosen Gen RSC1A1 kodiert wird. RS1 befindet sich am trans-Golgi-Netzwerk, wo es die Abschnürung von SGLT1-haltigen Vesikeln hemmt. In sich teilenden bzw. wenig differenzierten Zellen wandert RS1 in den Zellkern und hemmt dort die Transkription von SGLT1. Mäuse, bei denen das RSC1A1-Gen ausgeschaltet wurde, zeigten eine vermehrte Resorption von D-Glukose im Darm und entwickelten eine Adipositas. Wir identifizierten zwei Domänen aus RS1, die für die post-transkriptionale Hemmung von SGLT1 verantwortlich sind. Tripeptide aus diesen Domänen führen in nanomolaren, intrazellulären Konzentrationen zu einer posttranskriptionalen Hemmung von SGLT1. Da diese Peptide von Dünndarmzellen über einen Peptidtransporter aufgenommen werden, können sie möglicherweise für die Behandlung von Adipositas eingesetzt werden.

makroskopischer Anatomie und Zellbiologie. Ausbildung von Doktoranden der Medizin und Biologie. Lehrveranstaltungen über Transporter und Kanäle.

Lehre

Unterrichtung von Studenten der Medizin und Zahnmedizin in mikroskopischer und

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Popp C, Gorboulev V, Müller TD, Gorbunov D, Shatskaya N, Koepsell H (2005) Amino acids critical for substrate affinity of rat organic cation transporter 1 line the substrate binding region in a model derived from the tertiary structure of lactose permease. *Mol. Pharmacol.* 67, 1600-1611.

Schmitt BM, Koepsell H (2005) Alkali cation binding and permeation in the rat organic cation transporter rOCT2. *J. Biol. Chem.* 280, 24481-24490.

Gorbunov D, Gorboulev V, Shatskaya N, Mueller T, Bamberg E, Friedrich T, Koepsell H (2008) High-affinity cation binding to organic cation transporter 1 induces movement of Helix 11 and blocks transport after mutations in a modeled interaction domain between two helices. *Mol. Pharmacol.* 73, 50-61.

Osswald C, Baumgarten K, Stümpel F, Gorboulev V, Akimjanova M, Knobeloch K-P, Horak I, Kluge R, Joost H-G, Koepsell H (2005) Mice without the regulator gene Rsc1A1 exhibit increased Na⁺-D-glucose cotransport in small intestine and develop obesity. *Mol. Cell. Biol.* 25, 78-87.

Vernaleken A, Veyhl M, Gorboulev V, Kottara G, Palm D, Burckhardt B-C, Burckhardt G, Pipkorn R, Beier N, van Amsterdam C, Koepsell H (2007) Tripeptides of RS1 (RSC1A1) inhibit a monosaccharide-dependent exocytotic pathway of Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 with high affinity. *J. Biol. Chem.* 282, 28501-28513.

Prof. Dr. med. Detlev Drenckhahn (Vorstand)

Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 31-2702
Fax: 09 31 / 31-2712
drenckhahn@uni-wuerzburg.de
http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/institute/institut_fuer_anatomie_und_zellbiologie/startseite/

Prof. Dr. med. Peter Kugler
Tel.: 09 31 / 31-2704

Prof. Dr. med. Esther Asan
Tel.: 09 31 / 31-2715

Allgemeine Angaben und Struktur

Am Lehrstuhl II des Instituts für Anatomie und Zellbiologie werden zwei Forschungsrichtungen verfolgt. Die Arbeitsgruppe Zellbiologie (Leiter: Prof. Dr. D. Drenckhahn) befasst sich vor allem mit der strukturellen, molekularen und funktionellen Analyse des Zellskeletts und der Regulation der Endothelbarriere. Die Arbeitsgruppe Neurobiologie (Leiter: Prof. Dr. P. Kugler, Prof. Dr. E. Asan) untersucht Transport und Stoffwechsel des neuronalen Überträgerstoffs Glutamat und befasst sich mit Fragen der Organisation verschiedener Hirnregionen (u.a. Mandelkernkomplex) und mit Strukturanalysen des Nervensystems.

Die Forschungen am Lehrstuhl II werden durch 11 promovierte Wissenschaftler/innen, 18 Doktoranden/innen und 12 technische Assistentinnen durchgeführt.

Zwei Experimentalsysteme wurden zur Messung von Kräften zwischen Molekülen und Zellen (Atomic-Force-Mikroskopie, Laser-Pinzette) in den letzten Jahren weiter ausgebaut. Außerdem wurde zwischen 2004 und 2006 ein neues Experimentalsystem zur Messung der Gefäßpermeabilität im Rattenmodell *in vivo* etabliert (Einzelkapillarperfusion).

Forschungsschwerpunkte

Regulation der Endothelbarriere *in vivo* und *in vitro*

(D. Drenckhahn, J. Waschke, N. Schlegel, A. Hübner)

Das Gefäßendothel kleidet die Innenseite der Blutgefäße aus. Gegenstand der Untersuchung ist, wie Entzündungsmediatoren durch Ausbildung von Lücken zwischen den Endothelzellen zum Ausstrom von Blutplasma führen, der zu gefährlichen Schwellungen führen kann. Dabei untersuchen wir die Regulation von Zelladhäsionsmolekülen (Cadherine, Claudine, Integrine) und Zellskelett.

Molekulare Mechanismen der Steroidvermittelten Regulation der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke

(C. Förster)

Verschiedene Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) gehen mit Störungen der Blut-Hirn-Schranke (BHS) einher, die u.a.

durch erhöhte Gefäßpermeabilität und eine Verminderung der Expression bestimmter Proteine der Occludens- und Adhärenskontakte gekennzeichnet sind. Laufende Forschungsprojekte beschäftigen sich mit funktionellen Untersuchungen zur Regulation der BHS-Funktion von zerebralen Endothelzellen durch protektiv wirkende Steroidhormone wie Glukocorticoide und Östrogene mit besonderem Schwerpunkt auf genomischer Steroidwirkung, vermittelt über die als Transkriptionsfaktoren wirkenden Östrogen- und Glukocorticoidrezeptoren.

Pathogenese des Pemphigus

(D. Drenckhahn, J. Waschke, A. Hübner)

Die lebensbedrohliche Blasen bildende Autoimmunerkrankung Pemphigus wird überwiegend durch Autoantikörper gegen Zelladhäsionsproteine (Desmocadherine) vermittelt. Wir untersuchen, ob die Autoantikörper direkt die Haftung der Zelladhäsionsproteine hemmen oder über zelluläre Signalwege die Blasenbildung hervorrufen.

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. Kanadaplin, Lamine) und untersuchen diese hinsichtlich fundamentaler und pathophysiologischer Aspekte (z.B. Laminopathien).

Glutamatttransporter im Gehirn

(P. Kugler)

Die Aminosäure Glutamat wird im Gehirn von zahlreichen Nervenzellsystemen als erregender Überträgerstoff benutzt. Das freigesetzte Glutamat muss wieder rasch durch Glutamatttransporter (EAAT1-5) entfernt werden, da es sonst Nervenzellen übererregt und schädigt. Wir untersuchen subzelluläre Lokalisation und Translokation von Glutamatttransportern in glutamatergen Neuronen.

Emotionen

(E. Asan)

Das Corpus amygdaloideum (Amygdala, Mandelkernkomplex) ist von entscheidender Bedeutung für emotionale Vorgänge. Störungen in Verschaltungen dieses Hirnareals können zu neuropsychiatrischen, insbesondere

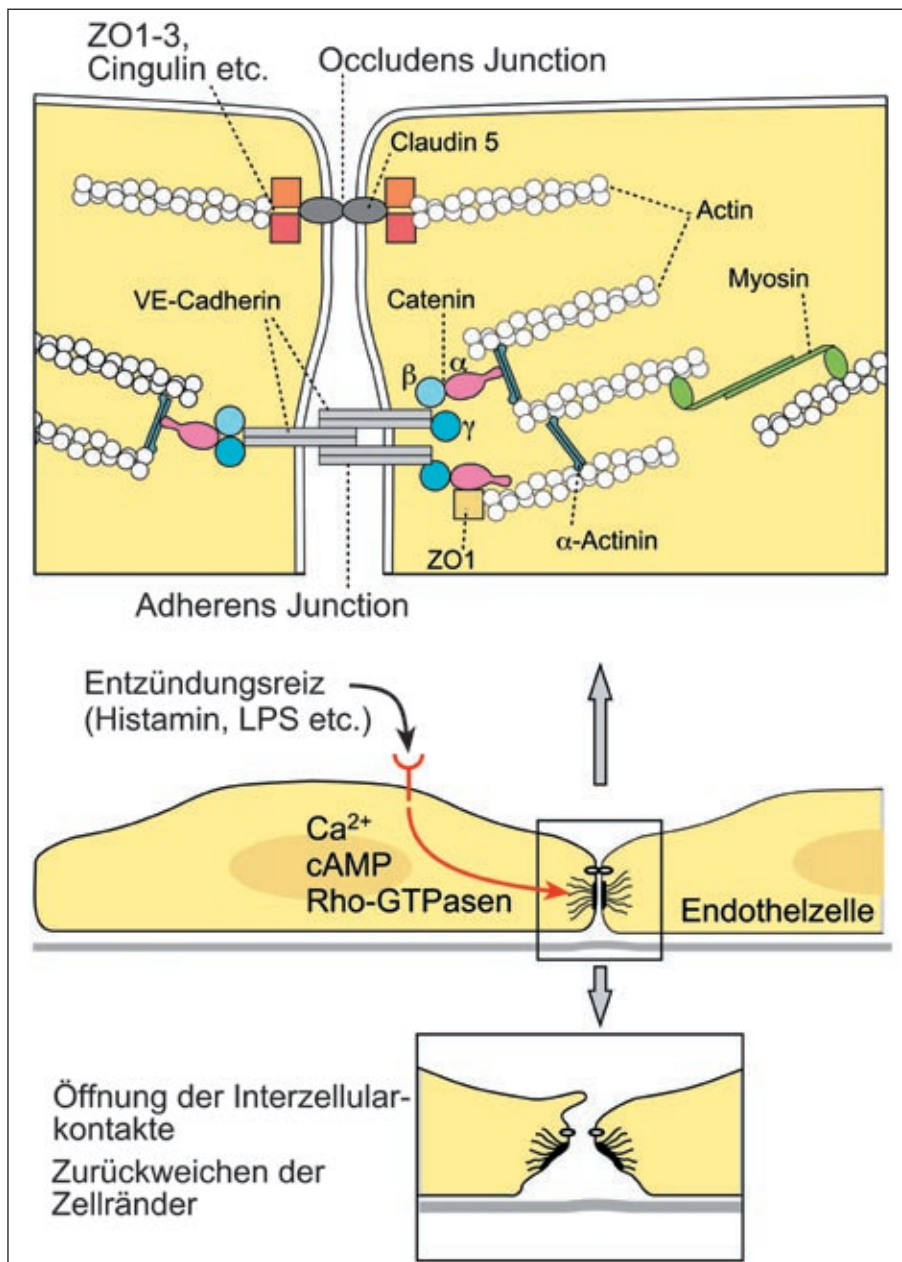


Abb. 1: Zytoskelett und Haftmoleküle (Cadherine) kontrollieren die Blut-Gewebe-Schranke (Endothelzellschicht). Wie Entzündungsreize die Schranke öffnen, wird untersucht.

dere affektiven Erkrankungen beitragen. Wir analysieren die Struktur dieser Netzwerke und erforschen, welche Faktoren für normale Funktionen bzw. pathologische Veränderungen verantwortlich sein können.

Ultrastruktur von Geweben und Zellen des Nervensystems

(E. Asan)

Morphologische Untersuchungen, besonders auf elektronenmikroskopischer Ebene, liefern einen bedeutenden Beitrag zur Analyse von Veränderungen im Nervensystem, die mögliche Ursachen für neuropsychiatrische Erkrankungen sind. Wir unterstützen

durch solche Untersuchungen die Arbeiten in zahlreichen klinischen und Grundlagen-Forschungsprojekten, die sich mit den molekularen Mechanismen bei Erkrankungen des Nervensystems beschäftigen.

Lehre

Unterrichtung von Studenten der Medizin und Zahnmedizin in mikroskopischer und makroskopischer Anatomie, Neuroanatomie und Zellbiologie (insgesamt. 430 Studenten im Jahr). Der Lehrstuhl II organisiert jährlich die Arbeitstagung der Anatomischen Gesellschaft (letzte Septemberwoche).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Asan E, Yilmazer-Hanke DM, Eliava M, Hantsch M, Lesch K-P, Schmitt A (2005) The corticotropin-releasing factor (CRF)-system and monoaminergic afferents in the central amygdala: investigations in different mouse strains and comparison with the rat. *Neuroscience*, 131:953-967.

Förster C, Silwedel C, Golenhofen N, Burek M, Kietz S, Mankertz J, Drenckhahn D (2005) Occludin as direct target for glucocorticoid-induced improvement of blood brain-barrier properties in a murine in vitro system. *J. Physiol.* 565:475-486.

Hübner S, Eam JE, Hübner A, Jans DA (2006) Laminopathy-inducing lamin A mutants can induce redistribution of lamin binding proteins into nuclear aggregates. *Exp. Cell Res.* 312:171-183.

Kugler P, Schleyer V (2004) Developmental expression of glutamate transporters and glutamate dehydrogenase in astrocytes of the postnatal rat hippocampus. *Hippocampus* 14:975-985.

Waschke J, Spindler V, Bruggeman P, Zillikens D, Schmidt G, Drenckhahn D (2006) Inhibition of Rho A activity causes pemphigus skin blistering. *J. Cell Biol.* 175:721-727.

Prof. Dr. med. Michaela Kuhn (Vorstand)

Röntgenring 9

97070 Würzburg

Tel.: 09 31 / 31-2721

Fax: 09 31 / 31-2741

E-mail: sekretariat-kuhn@mail.uni-

wuerzburg.de

Internet: www.physiologie.uni-wuerzburg.de/physiologie/

Prof. Dr. rer. nat Kai Schuh

Tel.: 09 31 / 31-2740

Allgemeines und Struktur

Die allgemeinen Forschungsschwerpunkte liegen auf den Gebieten der (Patho)Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems. Übergeordnete Themen sind die Funktionen des Herz hormons atriales natriuretisches Peptid (ANP) bei der endokrinen Blutdruckregulation sowie seine lokalen, kardialen Effekte. Weitere Gebiete sind die Interaktion von Ca^{2+} - und Stickstoff Monoxid (NO) – abhängigen Signalwegen im kardiovaskulären System und die Bedeutung der SPRED-Proteine für die Zellproliferation und Zelldifferenzierung. Ein wichtiger methodischer Ansatz in diesen verschiedenen Projekten ist die Funktionsaufklärung von Proteinen durch Gendelektion oder Genüberexpression in Mäusen. Diese Forschungsarbeiten werden unterstützt durch die DFG (SFB 688, SFB 487 und Einzelanträge) sowie durch das IZKF Würzburg.

Forschungsschwerpunkte

Endotheliale Effekte des Herz hormons atriales natriuretisches Peptid (ANP)

(M. Kuhn, B. Gaßner, B. Schreier u. Mitarbeiter)

Das kardiale natriuretische Peptid, ANP, wird in atrialen Granula gespeichert und bei Dehnung des Myokards in die Blutbahn sezerniert. Der Rezeptor, die partikuläre Guanylyl Cyclase-A (GC-A) wird in verschiedenen Geweben exprimiert und vermittelt u. a. renale, diuretische sowie vasculäre, vasodilatierende Effekte. GC-A wird in besonders hoher Dichte im mikrovaskulären Endothel exprimiert, mit unklaren Funktionen. Unsere Beobachtungen an einem neuen Mausmodell mit konditioneller, endothelspezifischer Deletion des GC-A - Rezeptors für ANP (EC GC-A KO) belegen erstmals, dass ANP physiologischerweise die endotheliale Permeabilität für Makromoleküle leicht stimuliert und dass gerade dieser Effekt eine kritische Bedeutung für die hypotensiven und hypovolämischen Funktionen dieses Herz hormons hat. Ziel unseres Teilprojektes im SFB 688 ist es, durch vergleichende funktionelle, molekularbiologische und biochemische Untersuchungen an EC GC-A KO und Kontrollmäusen mit intakter GC-A Expression, die endothelialen Effekte von ANP und deren

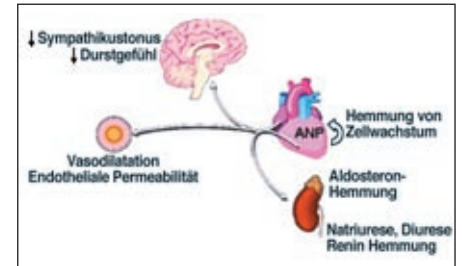


Abb. 1: Das kardiale atriale natriuretische Peptid (ANP) hat nicht nur wichtige endokrine Funktionen bei der Regulation des arteriellen Blutdrucks und Blutvolumens sondern auch lokale, auto/parakrine wachstumshemmende Effekte im Herzen.

intrazellulären Mediatoren/Effektoren zu charakterisieren.

Posttranslationale Modifikationen des ANP Rezeptors

(M. Kuhn, M. Hartmann, J. Schröter, A. Gatzinski und Mitarbeiter)

Bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere bei essentieller Hypertonie und Herzhypertrophie/Herzinsuffizienz, sind die Plasmakonzentrationen von ANP stark erhöht, jedoch seine endokrinen und kardialen Effekte deutlich vermindert, was ein Hinweis für eine Dysfunktion des GC-A – Rezeptors ist. Welche molekularen Mechanismen letztlich aber zu diesem GC-A Defekt führen, ist unklar. Beobachtungen an GC-A - exprimierenden Zelllinien zeigen, dass verschiedene vasokonstriktische und wachstumsstimulierende Hormone, wie Angiotensin II und Endothelin, zu Dephosphorylierung und darüber zur Desensibilisierung der GC-A führen können. Die (patho)physiologische Bedeutung dieser Prozesse *in vivo* ist aber bislang unbekannt. Wir untersuchen die Mechanismen, welche zu verminderter Stimulierbarkeit des GC-A - Rezeptors bei kardiovaskulären Erkrankungen führen. Die Phosphorylierungsstellen des GC-A – Rezeptors und mögliche Veränderungen des Phosphorylierungsstatus bei Rezeptor-Desensibilisierung werden mittels Massenspektrometrie in einer Zusammenarbeit mit dem Rudolf-Virchow-Zentrum (Arbeitsgruppe Professor Albert Sickmann) charakterisiert.

Kardiale Effekte von ANP

(M. Kuhn, K. Völker, S. Krautblatter, M. Klaiher und Mitarbeiter)

In einem weiteren Projekt konnten wir erstmals zeigen, dass ANP, GC-A – mediert, nicht nur endokrine blutdruck- und blut-

volumen-regulierende, sondern auch lokale, kardiale antihypertrophe Effekte ausübt (Abb. 1). Ein Verlust der lokalen myokardialen ANP-Effekte kann letztlich die Entwicklung einer Herzhypertrophie begünstigen. Funktionelle und biochemische Untersuchungen zeigten, dass ANP die intrazelluläre pH- und Ca^{2+} -Homöostase moduliert sowie Ca^{2+} -abhängige Signalwege des Zellwachstums in Kardiomyozyten hemmt. Die molekularen Prinzipien sind unser Fokus im SFB 487.

Lehre

Physiologie- und Pathophysiologie-Ausbildung (gemeinsam mit Lehrstuhl II) von Studierenden der Medizin, Zahnmedizin, Biomedizin, Pharmazie, Psychologie und Informatik, in Form von Vorlesungen, Kursen, Seminaren, integrierten Seminaren und Praktika, sowie Prüfungen.

Interaktion von Ca^{2+} - und NO-abhängigen Signalwegen

(K. Schuh, D. Fetting, T. Fischer, R. Freudinger u. Mitarbeiter)

In diesem Projekt werden transgene Modelle zur Untersuchung der Interaktionen zwischen Ca^{2+} -transportierenden Proteinen (Cav1.2, PMCA) und Ca^{2+} -abhängigen NO-Synthasen (nNOS) generiert. Die Zielproteine werden induzierbar sowie gezielt in glatten Muskelzellen des Gefäßsystems oder in Myokardzellen exprimiert. Insbesondere untersuchen wir, ob durch veränderte Ca^{2+} -Ströme die Aktivität der NO-Synthase beeinflusst oder ob durch NO-abhängige Signalwege die Aktivität der Ca^{2+} -Transporter reguliert wird.

In vivo Bedeutung des MAPK-Signalweg-Inhibitors SPRED

(K. Schuh, M. Ullrich, P. Benz u. Mitarbeiter)

Die SPRED-Proteine bilden eine Familie von membranassoziierten Proteinen mit einer N-terminalen EVH-1- Domäne, einer C-terminalen Sprouty-ähnlichen Domäne und einer c-Kit-bindenden Domäne. Im MAP-Kinase-Signalweg, bedeutend für die Proliferation und Differenzierung von Zellen, haben SPRED-Proteine eine inhibitorische Funktion. Ziel dieses Projektes ist es, die physiologische Bedeutung der SPRED-Proteine im Gesamtorganismus zu erfassen. Dazu bedienen wir uns eines *gene trap* Modells, welches zum einen eine Ablation des eigentlichen Gens bewirkt, zum anderen ein Reportergen an Stelle des Gens setzt, wodurch ein Expressionsmuster für verschiedene Organe erstellt werden kann. Ein weiteres Ziel dieses Projekts ist es herauszufinden, mit welchen Proteinen SPREDs interagieren, um ihre Funktionen ausüben zu können. Durch den integrierten Ansatz erhoffen wir uns Einblicke in die molekularen Mechanismen und *in vivo* Funktionen der SPRED-Proteine.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Sabrane K, Kruse MN, Fabritz L, Zwiener M, Zetsche B, Skryabin BV, Baba HA, Yanagisawa M, Kuhn M (2005) Vascular endothelium is critically involved in the hypotensive and hypovolemic actions of atrial natriuretic peptide. *J Clin Invest.* 115: 1666-1674.

Kilic A, Velic A, De Windt L, Fabritz L, Voß M, Mitko D, Zwiener M, Baba HA, van Eickels M, Schlatter E, Kuhn M (2005) Enhanced activity of the myocardial Na^+/H^+ exchanger NHE-1 contributes to cardiac remodeling in ANP – receptor deficient mice. *Circulation* 112: 2307-2317.

Yurukova S, Kilic A, Völker K, Leineweber K, Dybkova N, Maier LS, Brodde O-E, Kuhn M (2007) CamKII – mediated increased lusitropic responses to β -adrenoreceptor stimulation in ANP – receptor deficient mice. *Cardiovasc Res* 73: 678-688.

Kilic A, Bubikat A, Gaßner B, Baba H.A., Kuhn M (2007) Local actions of atrial natriuretic peptide counteract angiotensin II stimulated cardiac remodeling. *Endocrinology* 148: 4162-4169.

Bundschu K, Walter U, Schuh K (20007) Getting a first clue about SPRED functions. *BioEssays* 29: 897-907.

Prof. Dr. rer. nat. Andreas Karschin (Vorstand)

Röntgenring 9
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 31-2730
Fax: 09 31 / 31-2741
E-mail: karschin@mail.uni-wuerzburg.de
<http://www.physiologie.uni-wuerzburg.de/physiologiell/>

Prof. Dr. rer. nat. Stefan Gründer (Komm. Vorstand im Jahr 2007)
Tel.: 09 31 / 31-6046

Prof. Dr. rer. nat. Erhard Wischmeyer (komm. Vorstand seit 1. 1. 2008)
Tel.: 09 31 / 31-2623

Allgemeines und Struktur

Die Forschungstätigkeit am Lehrstuhl II des Physiologischen Institutes konzentriert sich auf die molekularbiologische, biochemische und pharmakologisch/funktionelle Charakterisierung von zwei Klassen von Ionenkanälen: Tandem-Poren-Kaliumkanäle und Säure-sensitive Ionenkanäle (Acid-Sensing Ion Channels). Ein weiterer Fokus unserer Forschung ist die Aufklärung der Funktionsweise von mechanisch aktivierten Ionenkanälen, insbesondere des Transduktionskanals von Haarsinneszellen.

An diesen Untersuchungen sind neben dem Lehrstuhlinhaber zwei C3 Professoren, vier wissenschaftliche Mitarbeiter, vier technische Assistentinnen sowie eine Reihe über Drittmittel finanzierte akademische Mitarbeiter beteiligt.

Forschungsschwerpunkte:

Aufklärung des molekularen Mechanismus der Aktivierung von Säure-sensitive Ionenkanälen

(S. Gründer, X. Chen)

Protonen sind der einfachste Transmitter überhaupt; sie sind sowohl an der synaptischen Transmission im ZNS als auch an der Erregung von Nozizeptoren im PNS beteiligt. Einer der wesentlichen neuronalen Rezeptoren für extrazelluläre Protonen sind die sog. Acid-sensing Ion Channels (ASICs). Aktivierung von ASICs scheint wesentlich zum Zelltod nach einem Schlaganfall beizutragen. Wir wollen die Aktivierung von ASICs durch Protonen aufklären. Dies wird unser Verständnis der Rolle dieser Rezeptoren während einer metabolischen Azidose, z. B. bei Hirnembolie, Ischämie und Angina pectoris, vertiefen.

Regulation der neuronalen Erregbarkeit und der synaptischen Übertragung durch Kaliumkanäle

(M. Weber)

Prä- und postsynaptische Ionenströme sind ausschlaggebend für die Effizienz einer synaptischen Übertragung. Bei der Verarbeitung der Schreckreaktion spielt die synaptische Umschaltstation im Hirnstamm (PnC), die z.B. Eingänge aus der Amygdala integriert, eine zentrale Rolle. Die physiologischen Mechanismen dieser Synapse sind allerdings noch weitgehend unge-

klärt. Eine wichtige Funktion könnten dabei Hintergrundkaliumströme besitzen, die modulierend auf die zelluläre Erregbarkeit einwirken. Tandem-Poren-Kaliumkanäle bilden diese Ströme und können durch Neurotransmitter wie Serotonin inaktiviert werden. Wir konnten zeigen, dass diese Kanäle die Erregbarkeit der Neurone im PnC sowie in der Amygdala maßgeblich regulieren.

Tandem-Poren-Kaliumkanäle als therapeutische Angriffspunkte von Antidepressiva

(E. Wischmeyer)

Tandem-Poren-Kaliumkanäle bilden das molekulare Korrelat der Hintergrundströme, die die Erregbarkeit von Neuronen im Zentralnervensystem steuern. Sie werden unter anderem im limbischen System des Gehirns, sowie im Herzen exprimiert. Krankhafte Veränderungen dieses zentralnervösen Gebietes können Symptome von Stimmungsschwankungen bis hin zu manifesten Depressionen hervorrufen. Therapeutisch werden Antidepressiva eingesetzt, deren Einsatz allerdings durch unerwünschte kardiale Nebenwirkungen limitiert ist. Bisher weiß man, dass ein Mitglied aus der Familie der Tandem-Poren-Kaliumkanäle durch verschiedene Antidepressiva inhibiert wird. Dieser Kanal wird auch in Herzzellen exprimiert, was vermuten lässt, dass dieser Ionenkanal die Ursache für die kardialen Nebenwirkungen bei einer Antidepressivatherapie darstellt.

Molekulare Charakterisierung eines mechanisch aktivierten Ionenkanals

(S. Gründer, D. Wiemuth, I. Kadurin)

Mechanisch aktivierte Ionenkanäle sind die wohl am wenigsten charakterisierten Ionenkanäle überhaupt, und dies obwohl sie viele wichtige physiologische Funktionen ausüben. Wir haben einen neuen Ionenkanal kloniert, der ein sehr guter Kandidat für einen Transduktionskanal von Haarsinneszellen ist. Wir wollen mit diesem Kanal assoziierte Proteine identifizieren, die für das Öffnen der Kanäle durch mechanische Kräfte entscheidend sind. Auf diese Art wollen wir exemplarisch die molekulare Organisation eines mechanosensitiven Komplexes definieren.

Zelluläre Erregbarkeit als Signal für die Genregulation von Kaliumkanälen

(F. Döring)

Die Erregbarkeit von Nervenzellen wird ganz wesentlich durch die ihre Ruhe-Kali-

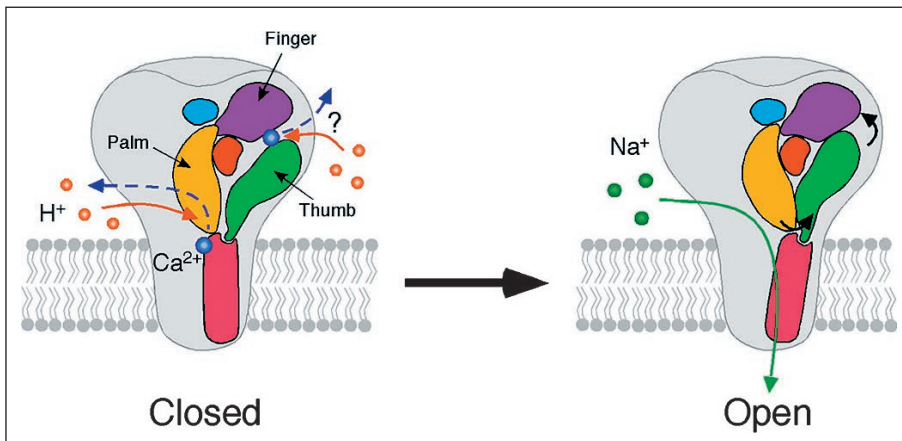


Abb. 1: Die Abbildung zeigt ein Arbeitsmodell der Arbeitsgruppe zur Aktivierung eines säuresensitiven Ionenkanals (ASIC) durch Protonen (Aus: Paukert et al. (2008) J. Biol. Chem.).

umleitfähigkeit bestimmt. Diese Leitfähigkeit wird vor allem von einwärtsgerichteten Kaliumkanälen (Kir) und Tandem-Poren-Kaliumkanälen (K₂P) getragen. Studien an *in vitro* Modellen neuronaler Zellkulturen haben gezeigt, dass die Genexpression von Kaliumkanälen durch Veränderungen des Ruhemembranpotenzials moduliert wird. Unsere Untersuchungen an K₂P-Kanal Knockout-Mäusen belegen, dass der Verlust neuronaler Kaliumleitfähigkeit, durch vermehrte Genexpression verwandter Kaliumkanäle kompensiert wird. Wir wollen klären, welche einzelnen Kaliumkanalgene durch Veränderung des Membranpotenzials in ihrer Expression reguliert werden, und die Signalwege identifizieren, die Veränderungen der zellulären Erregbarkeit an die Genregulation von Kaliumkanälen koppeln.

Molekulare Charakterisierung von Peptid-aktivierten Ionenkanälen (S. Gründer, A. Golubovic)

Es gehört zum Lehrbuchwissen, dass Neuropeptide ausschließlich G-Protein-gekoppelte-Rezeptoren aktivieren und langsame Neurotransmission vermitteln. Wir haben aus dem Süßwasserpolyphen *Hydra* einen Peptid-aktivierten Ionenkanal kloniert. Dies zeigt, dass Neuropeptide schon in einfachen Nervensystemen, sehr früh in der Evolution, für schnelle synaptische Transmission genutzt wurden. Es gibt Ionenkanalrezeptoren im menschlichen Genom, die eng mit den Kanälen aus *Hydra* verwandt sind. Gegenwärtig untersuchen wir intensiv, ob auch diese Kanäle durch Neuropeptide direkt aktiviert werden.

Lehre

Physiologie- und Pathophysiologie-Ausbildung (gemeinsam mit Lehrstuhl I) von Studierenden der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie, Psychologie, sowie der Neurobiologie (Vorlesungen, Kurse, Seminare/Übungen, Praktika sowie Physikums- und Vordiplomprüfungen). 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

Chen X, Kalbacher H, Gründer S (2005) The tarantula toxin Psalmotoxin 1 inhibits Acid Sensing Ion Channel (ASIC) 1a by increasing its apparent H⁺ affinity. J. Gen. Physiol. 126: 71-79.

Shin, J-B, Adams D, Paukert M, Siba M, Sidi S, Levin M, Gillespie PG, Gründer S (2005) *Xenopus* TRPN1 (NOMPC) localizes to microtubule-based cilia in epithelial cells, including inner ear hair cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102: 12572-12577.

Döring F, H. Scholz H, Kühnlein R, Karschin A and Wischmeyer E (2006). Novel *Drosophila* two-pore domain K⁺ channels: rescue of channel function by heteromeric assembly. Eur. J. Neurosci 24: 2264-2274.

Golubovic A, Kuhn A, Williamson M, Kalbacher H, Holstein TW, Grimmlikhuijzen CJ, Gründer S (2007) A peptide-gated ion channel from the freshwater polyp *Hydra*. J. Biol. Chem. 282: 35098-35103.

Dobler T, Springauf A, Tovornik S, Weber M, Schmitt A, Sedlmeier R, Wischmeyer E, Döring F (2007). TREK two-pore domain K⁺ channels constitute a significant component of background potassium currents in murine dorsal root ganglion neurons. J. Physiol. 585: 867-879.

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

Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 888-4149
Fax: 09 31 / 888-4150
E-Mail: pch1@biozentrum.uni-wuerzburg.de
<http://pch1.biozentrum.uni-wuerzburg.de>

Prof. Dr. rer. nat. Stefan Gaubatz
Tel.: 09 31 / 888-4138

Prof. Dr. med. Manfred Gessler
Tel.: 09 31 / 888-4159

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 Gesamtorgans 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 Biologen, Chemikern und Medizinern zusammensetzen und dass der Lehrstuhlinhaber sowohl Mitglied der Medizinischen als auch der Biologischen Fakultät ist.

Forschungs- schwerpunkte

Molekulare Analyse der Melanoment- stehung (M. Scharlt)

Wegen der unübersehbaren Komplexität und Vielfalt humaner Krebserkrankungen eignen sich einfache Tiermodelle besonders, um grundlegende Mechanismen der Tumorentstehung und Tumorprogression auf genetischer und molekularer Ebene zu entschlüsseln. Die Untersuchung der Melanombildung bei Laborfischen der Gattung Xiphophorus und beim Medaka im Vergleich mit transformierten Melanozyten der Maus und menschlichen Melanomzelllinien führten zu einem besseren Verständnis der intrazellulären Signalprozesse, die den Übergang von der normalen, gesunden Pigmentzelle zur Tumorzelle bewirken. Durch Proteom- und Microarrayanalysen konnten interessante, neue Melanommoleküle identifiziert werden, deren Eignung als Tumormarker oder therapeutische Angriffspunkte zur Zeit überprüft werden. Wegen der wichtigen, aber noch immer ungeklärten Fragen, ob Naevi (Muttermale) eine Vorstufe des Melanoms darstellen, war der Befund von besonderer Bedeutung, dass eine hohe Signalstärke des melanominduzierenden Wachstumsfaktorrezeptors Xmrk normale Melanozyten seneszent werden lässt und diese eine Naevuszell-ähnliche Form annehmen.

Funktionsanalyse der Hey-Gene (M. Gessler)

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 sind für die epithelial-mesenchymale Transformation (EMT) des Endokards notwendig, einer Voraussetzung für die korrekte Bildung von Septum und Klappen. Zudem sind Hey1 und Hey2 im Myokard an der Positionierung des atrioventrikulären Kanals als Organisationszentrum beteiligt. Die Relevanz dieser Befunde konnte durch hochauflösende Magnetresonanzmikroskopie mit Embryonen von KO-Mäusen eindrucksvoll belegt werden (Bild). Hey-Gene sind u.a. durch Hypoxie induzierbar und bewirken in Endothelien eine Arterialisierung. Gleichzeitig reprimieren sie die Expression des venösen Regulators Coup-TFII und kontrollieren so die Angiogenese. Ein Fehlen von Hey1 und Hey2 führt zu einem letalen Angiogenesedefekt.

Arbeiten zur Funktion des fmx1-Liganden aus dem Signalweg zur planaren Zellpolarität (PCP) zeigten, dass fmx1 das Dendritenwachstum im ZNS reguliert und möglicherweise auch an PCP-Prozessen in anderen Organen beteiligt ist.

Analyse von Wilms-Tumoren (M. Gessler)

Im Rahmen der Wilms-Tumor Studie konnte die Tumorbank ausgebaut werden und neue richtungsweisende Befunde zu Tumormarkern erhoben werden. So wurde eine Reihe von Genen identifiziert, deren Expression mit der Prognose der Tumoren korreliert ist. Alle bis dato publizierten Kandidatengene wurden in einer großen Kohorte von über 200 Wilms-Tumoren reevaluiert, wobei sich zeigte, dass nur ein geringer Teil statistisch signifikante Assoziationen aufwies. Die weitere Validierung und funktionelle Analyse dieser Gene ist derzeit im Gange.

Die Rolle von pRB/E2F in der Genexpression und Zellzyklusregulation (S. Gaubatz)

Das Retinoblastom-Protein (pRB) und andere sogenannte Pocketproteine spielen zusammen mit den E2F Transkriptionsfaktoren eine wichtige Rolle in der Regulation der Zellteilung, Differenzierung und Apoptose. Der Funktion des Retinoblastom-Proteins ist bei fast allen Tumoren beim Menschen gestört. In den letzten Jahren haben wir einen neuen Pocketprotein/ E2F-Multiproteinkomplex in humanen Zellen identifiziert, der eine entscheidende Rolle bei der koordinierten Aktivierung mitotischer

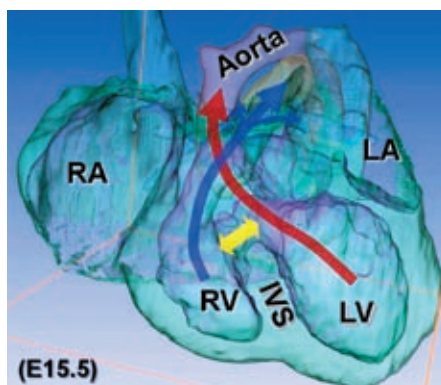


Abb. 1: Ventrikelseptumdefekt eines Hey2-Knockout-Embryos. Zwischen der rechten und linken Herzkammer (RV, LV) entsteht durch eine nicht geschlossene Herzscheidewand (IVS) eine offene Verbindung (Doppelpfeil). (Bild: Lang & Gessler).

Gene im Zellzyklus spielt. Dementsprechend führt der Verlust einzelner Komponenten des Komplexes zum Zellzyklusarrest in der G2 Phase und schließlich zu zellulärer Seneszenz. Während die Inaktivierung der LIN9 Untereinheit zur frühen embryonalen Letalität in KO Mäusen führt, fördert eine unvollständige Inhibition die Tumorenstehung, sowohl in Zellkulturexperimenten als auch in vivo in einem Mausmodell. Dies ist möglicherweise auf eine Schwächung des Spindel-Kontrollpunkts und der damit verbundenen genomischen Instabilität zurückzuführen.

Lehre

Die beiden Lehrstühle für Physiologische Chemie übernehmen ein breit gefächertes 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 24 Studenten des B.Sc./M.Sc.-Studiengangs Biomedizin in einer Reihe von Kursen intensiv in den Fächern Biochemie, Molekularbiologie und Entwicklungsbiologie unterrichtet. Für die Studenten der Biologie werden Fortgeschrittenenpraktika im Nebenfach Physiologische Chemie und in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl Biochemie im Hauptfach Biochemie angeboten. Darüber hinaus wurden im Rahmen der am Lehrstuhl angesiedelten Graduiertenkollegs 639 und 1048 und der Graduate School of Life Sciences (GSLs) zusätzliche Aufgaben in der Ausbildung von Doktoranden übernommen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Fischer A., Schumacher N., Maier M., Sendtner M., and Gessler M. (2004). The Notch target genes Hey1 and Hey2 are required for embryonic vascular development. *Genes & Development* 18: 901-911.

Osterloh L., von Eyss B., Schmit F., Rein L., Hubner D., Samans B., Hauser S. and Gaubatz S. (2007) The human synMuv-like protein LIN-9 is required for transcription of G2/M genes and for entry into mitosis. *EMBO J*, 26: 144-157

Schmit F., Korenjak M., Mannefeld M., Franke C., von Eyss B., Gargic S., Haenel F., Brehm A., Gaubatz S. (2007) LINC, a human complex that is related to pRB-containing complexes in invertebrates regulates expression of G2/M genes. *Cell Cycle*, 6: 1903-13

Wellbrock C., Froschauer C., Hassel, J., Fischer P., Becker J., Vetter C.S., Behrmann I., Kortylewski M., Heinrich P. C., Scharl M. (2005) STAT5 contributes to interferon resistance of melanoma cells. *Curr. Biol.*, 15: 1629-1639

Schäfer M., Rembold M., Wittbrodt J., Scharl M. and Winkler C. (2005) Medial floor plate formation in zebrafish consists of two phases and requires trunk-derived Midkine-a, *Genes Dev*, 19: 897-902

Prof. Dr. med. Manfred Gessler
(Vorstand, kommissarisch)

Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 888-4159
Fax: 09 31 / 888-7038
E-mail: bz-phch2@biozentrum.uni-wuerzburg.de
http://www.pch2.biozentrum.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Ernst Conzelmann
Tel.: 09 31 / 888-4120

Prof. Dr. Jürgen Hoppe
Tel.: 09 31 / 888-4130

Prof. Dr. Walter Sebald (Emeritus)
Tel.: 09 31 / 888-4111

Allgemeine Angaben und Struktur

Der Lehrstuhl PC II ist Teil des 1990 gegründeten Biozentrums, in dem unter der Verantwortung der Fachbereiche Biologie, Chemie und Medizin 10 Abteilungen in Forschung und Lehre zusammenarbeiten. PCII führt in der Vorklinik den Biochemie-Unterricht für Mediziner und Zahnmediziner durch. Der Lehrstuhl ist am Studiengang „Biomedizin“ beteiligt. Als wissenschaftliche Einrichtung ist der Lehrstuhl PCII Fach- und Fachbereichs-übergreifend organisiert und greift medizinisch/ klinische Probleme (Asthma, Allergie, Organ-Regenerationen, Zelltod, Fettsäurestoffwechsel) auf.

Forschungs- schwerpunkte

Struktur, Wirkungsweise und zelluläre Funktionen von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren
(W. Sebald)

Uns interessieren insbesondere Interleukine, die an der Entstehung von allergischen Erkrankungen und Asthma beteiligt sind, sowie BMP/TGF- β , welche die Entwicklung und Regeneration von Organen steuern.

Im Einzelnen werden folgende Projekte durchgeführt:

- Molekulare Erkennung und primäre Aktivierungsschritte in BMP/GDF-Rezep-

torkomplexen (W. Sebald).

- Osteogene Stammzell-Differenzierung und Therapie von Knochenverlust (W. Sebald).
- Struktur und Spezifität der VWFC Domänen von Crossveinless-2 (T. Müller, W. Sebald).
- BMP Heterodimere.
- L51P BMP-2 als Nogginblocker.
- Industrielle Herstellung von rekombinanten Proteinen.
- Interleukin-4 Antagonist.

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

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

Rolle der murinen Caspase-12
(J. Hoppe)

Caspase-12 wurde ursprünglich als Initiatorcaspase beschrieben, die ausschließlich ER-Stress abhängig über die Ausschüttung

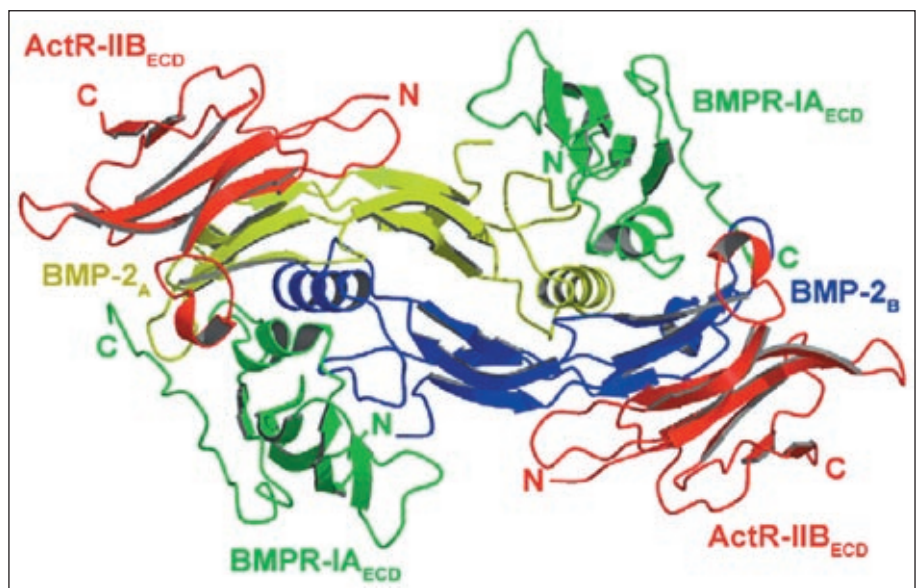


Abb. 1: Der Knochenwachstumsfaktor BMP-2 wirkt auf seine Zielzellen, indem es 2 Typen von Rezeptorkinasen in der Plasmamembran verklammert. Gezeigt ist die von uns aufgeklärte Struktur des ternären Komplexes aus dem dimeren BMP-2 und je 2 Ektodomänen der Rezeptoren BMPRI-IA und ActR-IIB.

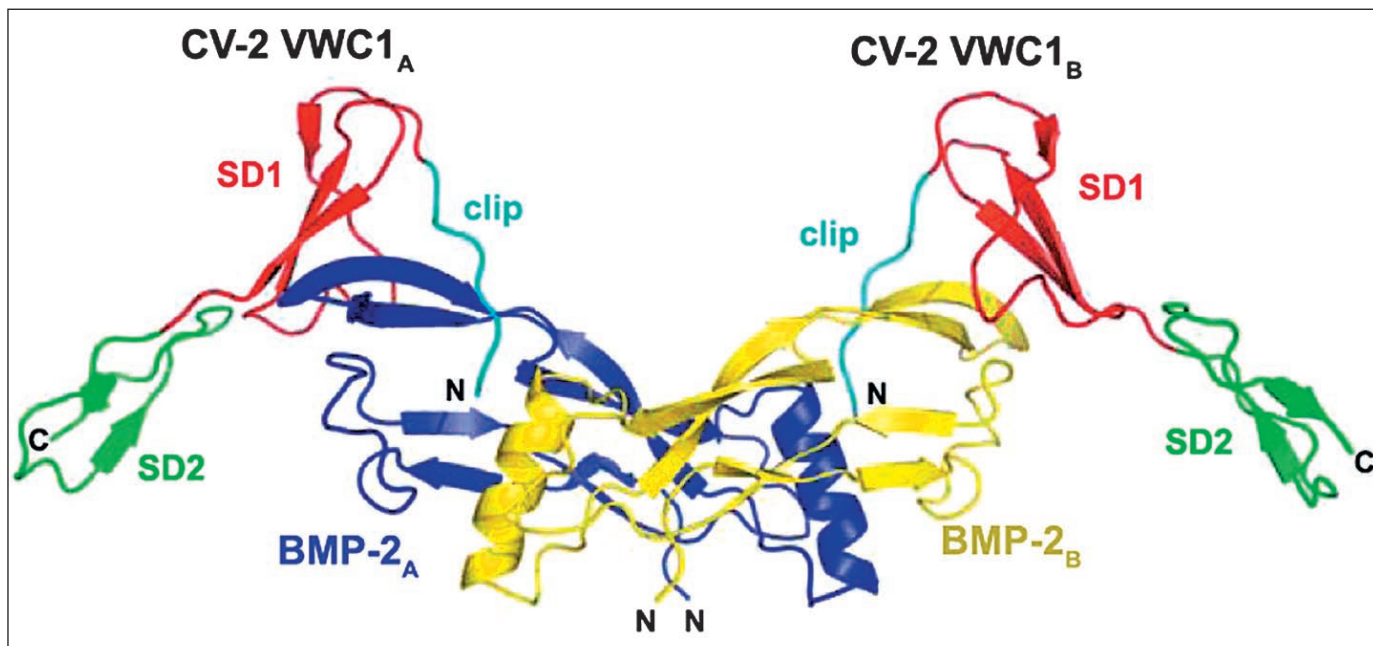


Abb. 2: Die Aktivität von BMP-2 wird unter anderem durch die Bindung von Proteinen mit VWC Domänen reguliert. Gezeigt ist die von uns aufgeklärte Struktur des Komplexes aus dem dimeren BMP-2 und zwei VWC Domänen des Modulatorproteins crossveinless-2.

von Ca^{2+}_i aktiviert wird. Unsere Befunde zeigten keine Korrelation von Caspase-12 und ER-Stress. Durch Einwirkung anderer Apoptosefaktoren, die nicht über ER-Stress laufen, kommt es zu einer Spaltung der Caspase-12 nach Asp-94 durch Caspase-3. Diese Spaltung ist auch in einigen Zelllinien nach ER-Stress zu beobachten.

Weiterhin wurden Spaltstellen-spezifische Antikörper gegen die Linkerregion zwischen großer und kleiner Untereinheit der Caspase-12 erzeugt. Eine weitere Prozessierung der Caspase-12 konnte damit nicht nachgewiesen werden. Caspase-12 wird ER-abhängig oder -unabhängig nur nach Asp-94 prozessiert. Diese Prozessierung positioniert Caspase-12 unterhalb von Caspase-3. Die Einordnung als Initiatorcaspase ist damit zumindest fraglich.

Lehre

Der Lehrstuhl Physiologische Chemie II übernimmt zusammen mit dem Lehrstuhl I (siehe dort) die gesamte 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 Biomedizin.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Issa, J. P., do Nascimento, C., Bentley, M. V., Del Bel, E. A., Iyomasa, M. M., Sebald, W., and de Albuquerque, R. F., Jr. (2008): Bone repair in rat mandible by rhBMP-2 associated with two carriers. *Micron* 39: 17-24.

Kotzsch, A., Nickel, J., Seher, A., Heinecke, K., van Geersdaele, L., Herrmann, T., Sebald, W., and Mueller, T. D. (2008): Structure analysis of BMP-2 type I receptor complexes reveals a mechanism of receptor inactivation in juvenile polyposis syndrome. *J Biol Chem.* 283: 5876-5887.

Saremba, S., Nickel, J., Seher, A., Kotzsch, A., Sebald, W., and Mueller, T. D. (2007): Type I receptor binding of bone morphogenetic protein 6 is dependent on N-glycosylation of the ligand. *Febs J* 275: 172-183.

Weber, D., Kotzsch, A., Nickel, J., Harth, S., Seher, A., Mueller, U., Sebald, W., and Mueller, T. D. (2007): A silent H-bond can be mutationally activated for high-affinity interaction of BMP-2 and Activin type IIB receptor. *BMC Struct Biol* 7: 6.

Zhang, J. L., Huang, Y., Qiu, L. Y., Nickel, J., and Sebald, W. (2007): von Willebrand factor type C domain-containing proteins regulate bone morphogenetic protein signaling through different recognition mechanisms. *J Biol Chem* 282: 20002-20014.

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

Oberer Neubergweg 10a

97074 Würzburg

Tel.: 09 31 / 888-3093

Fax: 09 31 / 888-3099

E-mail: gesch.med@mail.uni-wuerzburg.de

<http://www.medizingeschichte.uni-wuerzburg.de>

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Institut für Geschichte der Medizin ist die einzige Einrichtung der Medizinischen Fakultät, an der medizinrelevante Themen primär mit geisteswissenschaftlichen Methoden untersucht werden. Der kleinen Zahl der Wissenschaftler auf Planstellen (Vorstand und zwei Mitarbeiterstellen) stand in den letzten Jahren durchschnittlich eine fast doppelt so große Zahl von drittmittelfinanzierten Mitarbeitern gegenüber (DFG, Fritz-Thyssen-Stiftung, KAAD, Industriemittel). Etwa ein Dutzend weiterer Wissenschaftler/innen sind dem Institut durch Lehraufträge oder als Privatdozenten bzw. außerplanmäßige Professoren assoziiert. Räumlich ist das Institut größtenteils in der für diesen Zweck gestifteten ehemaligen Praxisklinik des früheren Würzburger Ordinarius für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde Horst Wullstein und seiner Frau Sabina untergebracht. 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 vormodernen Medizin (ca. 1400-1850). Daneben hat sich in jüngerer Zeit epochenübergreifend die Geschichte der medizinischen Ethik als zweiter Forschungsschwerpunkt herausgebildet. Eine Reihe von überwiegend drittmittelfinanzierten Projekten ist am Institut angesiedelt.

Alltagsgeschichte der Medizinischen Ethik

(M. Stolberg, K. Nolte)

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 verhielten. So konnten wir eine verbreitete Akzeptanz der aktiven Sterbehilfe in der Bevölkerung schon um 1700 nachweisen und den markanten Wandel im Umgang mit infausten Prognosen und der „informierten Zustimmung“ bei Operationen verfolgen.

Ärztliche Autorität in der Frühen Neuzeit

(M. Stolberg, D. Groß, J. Steinmetzer, T. Walter)

In diesem Projekt verfolgen wir die Karrieren und Karrierewege frühneuzeitlicher Ärzte und die unterschiedlichen Formen der Professionalisierung, der Selbstdarstellung, des Net-working und ähnliche Strategien, mit deren Hilfe einzelne Ärzte wie die Ärzteschaft insgesamt damals eine autoritative Position erlangen konnten, obwohl ihre Heilerfolge jenen der zahlreichen weniger gebildeten Konkurrenten aus heutiger Sicht kaum überlegen waren.

Ambulante ärztliche Praxis 1600-1850

(M. Stolberg, K. Nolte)

Über den Alltag der ambulanten ärztlichen Versorgung in früheren Jahrhunderten ist bislang nur wenig bekannt. Das gilt für die Zusammensetzung der Patientenschaft (Stand, Alter, Geschlecht) wie für die Art und Weise, auf die herrschende medizinische Theorie am Krankenbett in konkrete diagnostische und therapeutische Praxis umgesetzt wurde. Anhand von Krankenjournalen aus der freien ärztlichen Praxis und von Polikliniken (hier speziell aus den Würzburger und Göttinger Polikliniken um 1800) wollen wir diesen Fragen in einem internationalen Kooperationsprojekt nachgehen.

Forschungsgruppe Klostermedizin

(J. G. Mayer, R. Windhaber)

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.

Geschichte der Palliativmedizin

(M. Stolberg, H. Langrieger/K. Max)

Die lange Vorgeschichte der modernen Palliativmedizin ist bislang weitgehend unbekannt. In diesem Projekt untersuchen wir für die Zeit vom 16. bis zum 20. Jahrhundert, wie Ärzte und Pflegekräfte mit Unheilbaren und Sterbenden jeweils umgingen und welche Rolle Hospitäler, Armenhäuser und andere Versorgungseinrichtungen für die palliative Versorgung solcher Patienten früher hatten.



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

schen Fakultät der Universität Würzburg sowie an den Universitäten Ulm und St. Gallen wahr.

Kulturgeschichte der Harnschau 1500-1850

(M. Stolberg)

Anhand von Harntraktaten und anderen medizinischen Schriften, von Handschriften, Gerichtsprotokollen, Selbstzeugnissen von Ärzten und Patienten und bildlichen Darstellungen der Harnschau wird in diesem Projekt der überragenden Geltungskraft der Harnschau vom 15. bis ins 19. Jahrhundert und ihren Gründen nachgegangen.

Lehre

Das Institut führt jedes Semester insgesamt 16 scheinpflichtige Kurse für Human- und Zahnmediziner in Berufsfelderkundung und Terminologie sowie ein bis zwei medizinhistorische Wahlfach-Seminare für Humanmediziner nach der AO durch. 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. Das Institut ist zugleich für die Bereiche Medizingeschichte und Medizintheorie im Rahmen des Querschnittsbereichs GTE an der Universität Regensburg verantwortlich. Des Weiteren nehmen einzelne Mitarbeiter/innen Lehraufträge an der Philosophi-

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Groß, D.; Steinmetzer, J. (2006) Volcher Coiter (1534-1576) und die Konstituierung ärztlicher Autorität in der Vormoderne. Aachen.

Nolte, K. (2007) Vom Umgang mit unheilbar Kranken und Sterbenden in „Kranken-Besuchs-Anstalten“ zu Beginn des 19. Jahrhunderts. In: Würzburger medizinhistorische Mitteilungen 26: 28-52.

Nolte, K. (2006) Wege zu einer „Patientengeschichte des Sterbens“ 19. Jahrhundert, in: BIOS 19/2006, Heft 1, 36-51.

Stolberg, M. (2007) Active euthanasia in early modern society. Learned debates and popular practices. In: Social history of medicine 20: 205-221.

Stolberg, M. (2007) „Cura palliativa“. Begriff und Diskussion der palliativen Krankheitsbehandlung in der vormodernen Medizin (ca. 1500-1850). In: Medizinhistorisches Journal 42: 7-29.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller
(komm. Vorstand)

Klinikstr. 3
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 31 27 13
Fax: 09 31 / 31 60 80
E-mail: psychotherapie@uni-wuerzburg.de
<http://www.psychotherapie.uni-wuerzburg.de>

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie wurde 1958 als erstes seiner Art in Deutschland gegründet. Es nimmt Aufgaben in Forschung, Lehre und Krankenversorgung wahr. Seine interdisziplinär angelegten Forschungen spannen sich von der erkenntnistheoretischen und klinischen Untersuchung der Grundlagen und Wirkungsweise der Psychotherapie bis hin zur empirischen Erforschung von Prozessen der Krankheitsverarbeitung und Rehabilitation. In der Lehre vertritt das Institut folgende Fächer im Medizinstudium: Medizinische Psychologie und Soziologie im ersten, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin sowie Rehabilitationswissenschaften im zweiten Studienabschnitt. Zur Krankenversorgung unterhält es eine psychotherapeutische Poliklinik sowie Konsil- und Liaisondienste für das Universitätsklinikum.

Das Institut verfügt über 8 festangestellte und derzeit 14 über Drittmittel finanzierte wissenschaftliche Mitarbeiter. Es bestehen enge klinische und wissenschaftliche Kooperationen mit den Kliniken der Medizinischen Fakultät. Das Institut ist Mitglied des Brustzentrums und des Herz-Kreislaufzentrums der Universitätsklinik. Es besitzt einen Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften, der den Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbund Bayern koordiniert (RFB; siehe Kapitel 5.6 Forschungsverbünde).

Forschung

Psychokardiologie

(H. Faller)

Die Prävalenz einer Depression bei chronischer Herzinsuffizienz ist hoch. Gemeinsam mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Prof. Angermann, Prof. Ertl) werden die Fragestellungen untersucht, welche Risikofaktoren das Auftreten einer Depression begünstigen und ob eine Depression selbst einen Risikofaktor für die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz darstellt (Abb. 1). Außerdem wird eine Intervention zur Optimierung des Krankheitsmanagements einschließlich telefonischer Patientenschulung hinsichtlich Mortalität, Morbidität, Rehospitalisierung und Lebensqualität evaluiert (INH-Studie). In einer zukünftigen Studie wird die Effektivität einer Pharmakotherapie der Depression in Bezug auf die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz geprüft (MOOD-HF-Studie).

Psychoonkologie

(H. Faller)

Anknüpfend an Projekte zur Krankheitsverarbeitung bei Krebskranken und deren Bedeutung für den Krankheitsverlauf werden in einer neuen multizentrischen Studie folgende Fragestellungen untersucht: Wie hoch ist die Prävalenz psychischer Belastung und psychischer Störungen bei Krebskranken? Wie groß ist der Bedarf an psychosozialer Unterstützung? Hierfür werden Patienten aus unterschiedlichen Behandlungsphasen (Akutbehandlung, Rehabilitation) und in unterschiedlichen Settings (Kliniken, Praxen) befragt.

Psychonephrologie

(S. Neuderth)

In der Transplantationsmedizin gewinnt die Option der Lebendnierenspende zunehmend an Bedeutung. In Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Nephrologie) wurden alle Spender und Empfänger, die im Vorfeld einer Lebendnierenspende psychologisch begutachtet worden waren, schriftlich nachbefragt. Hierbei wurden Aspekte des Transplantationsprozesses (z. B. Entscheidungsfindung, Risikowahrnehmung, Informationsstand), gesundheitsbezogene Lebensqualität, psychische Belastungen, Selbstwert und Benefit Finding erfasst.

Adipositasstherapie

(M. Schowalter)

In Kooperation mit dem Adipositaszentrum der Universitätsklinik Würzburg führen wir eine umfassende Untersuchung der prä- und postoperativen psychologischen Einflussfaktoren der bariatrischen Chirurgie bei morbidem Adipositas durch. Hier werden zum einen Entscheidungskriterien für die Indikationsstellung zur Operation und ein postoperatives Nachsorgeprogramm entwickelt. Zum anderen erfolgt die Evaluation des Erfolgs dieses Nachsorgeprogramms und der kurz- und langfristigen psychosozialen Ergebnisse der Operation.

Patientenschulung

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

Patientenschulungen sind ein zentraler Bestandteil in der medizinischen Rehabilitation bei chronischen Erkrankungen. Mehrere Forschungsprojekte haben die Ziele, Patientenschulungen konzeptuell weiterzuentwickeln (Verbesserung der Patientenorientierung), eine Bestandsaufnahme der aktuellen Schulungspraxis durchzuführen und eine Patientenschulungs-Datenbank zu entwickeln sowie die Wirksamkeit von Schulungsprogrammen bei bestimmten Indikationen (z. B. chronische Rückenschmerzen) zu prüfen. Dabei werden auch spezielle Strategien zur Förderung der Nachhaltigkeit von Schuleffekten und des Transfers in den Alltag eingesetzt, wie z.B. Planungsinerventionen und Nachsorgemaßnahmen unter Nutzung moderner Medien (Telefon-nachsorge, life-online-Nachsorge mittels Internet) (s. a. RFB, Kap. 5.6 Forschungsverbünde).

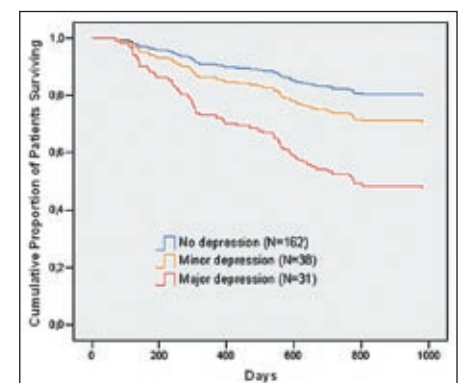


Abb. 1: Depression und Überlebenszeit bei Herzinsuffizienzpatienten je nach Depression.

Berufsbezogene Maßnahmen in der Rehabilitation

(H. Vogel, S. Neuderth)

Um die Wiedereingliederungschancen von Rehabilitanden zu erhöhen, ist es erforderlich, Patienten mit beruflichen Problemlagen frühzeitig zu identifizieren und ihnen entsprechende berufsbezogene Maßnahmen anzubieten. Projekte befassen sich mit der Entwicklung eines entsprechenden Screening-Verfahrens, mit einer Bestandsaufnahme berufsbezogener Maßnahmen in der Rehabilitation sowie mit der stärkeren Einbeziehung des Patienten in die Indikationsstellung (shared decision making) (s. a. RFB, Kap. 5.6 Forschungsverbünde).

Qualitätssicherung

(H. Vogel, S. Neuderth)

Am Institut wurden Qualitätssicherungsprogramme für eine große Zahl von Einrichtungen und Institutionen entwickelt. Dazu gehören ein Konzept für die Qualitätssicherung der Rehabilitation durch die Gesetzliche Unfallversicherung sowie ein Qualitätssicherungskonzept für Prävention und Rehabilitation in Mutter-Kind-Einrichtungen. Der Verbesserung der Qualität dient auch die Entwicklung von Leitlinien für den Rehabilitationsprozess. Das Institut ist im Rahmen des Leitlinienprogramms der Deutschen Rentenversicherung für den Bereich Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen verantwortlich.

Lebensqualitätsmessinstrumente

(H. Faller)

Ein Schwerpunkt der Forschung des Instituts liegt in der Entwicklung und psychometrischen Prüfung von Selbsteinschätzungsinstrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In Kooperation mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Prof. Angermann, Prof. Ertl) wurde ein innovatives Verfahren zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz psychometrisch evaluiert (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; Abb. 2). In Kooperation mit der Orthopädischen Universitätsklinik (Prof. König) wurde die deutsche Version des Short Musculoskeletal Function Assessment Questionnaire entwickelt und evaluiert. In einer großen multizentrischen Studie wurden die in der medizinischen Rehabilitation häufig eingesetzten Lebensqualitätsfragebögen SF-36, IRES und SCL-90-R hinsichtlich ihrer Änderungssensitivität ge-

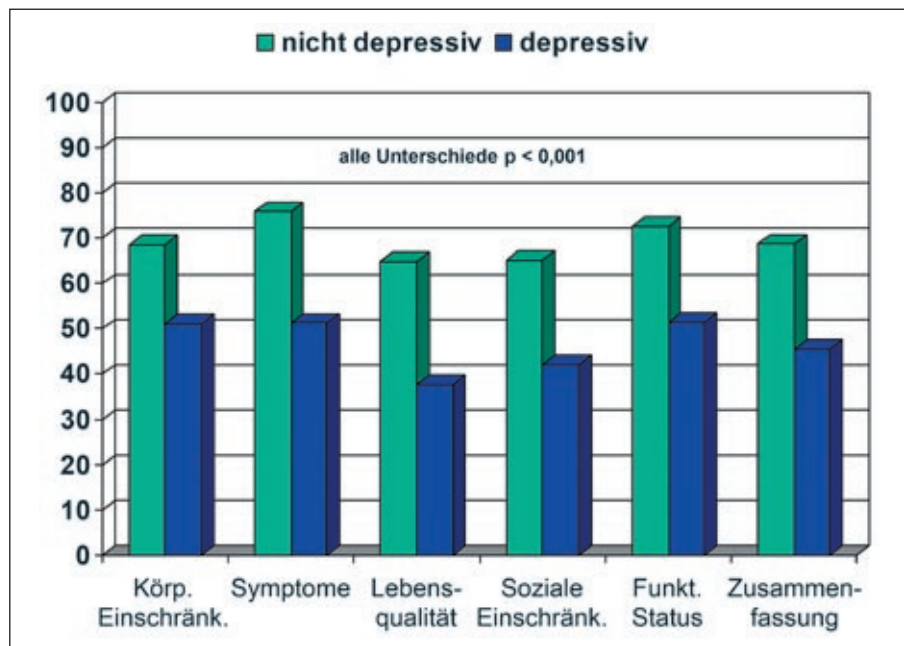


Abb. 2: Auswirkungen einer Depression auf die krankheitsspezifische Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz (KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).

prüft. In einer neuen multizentrischen Studie wird der Health Education Impact Questionnaire (heiQ) übersetzt und psychometrisch evaluiert werden (in Kooperation mit der Medizinischen Hochschule Hannover).

Lehre

In den Fächern Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie werden folgende Pflichtveranstaltungen durchgeführt: Vorlesung, Kurs, Integriertes Seminar/Seminar mit klinischen Bezügen. Hinzu kommt ein Wahlfachseminar „Forschungsmethodik und Evaluation (evidence based medicine)“. Das Institut ist zudem an der integrierten Vorlesung und am integrierten Praktikum in Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie beteiligt. (Zur Lehre in den Querschnittsbereichen s. RFB, Kap. 5.6 Forschungsverbünde).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Faller H, Schmidt M (2004) Prognostic value of depressive coping and depression in survival of lung cancer patients. *Psycho-Oncology* 13:359-363.

Faller H, Störk S, Schowalter M, Steinbüchel T, Wollner V, Ertl G, Angermann CE (2007) Depression and survival in chronic heart failure: Does gender play a role? *Eur J Heart Fail* 9:1018-1023.

Faller H, Störk S, Schowalter M, Steinbüchel T, Wollner V, Ertl G, Angermann CE (2007) Is patients' health-related quality of life an independent predictor of survival in chronic heart failure? *J Psychosom Res* 63:533-538.

Schowalter M, Benecke A, Lager C, Heimbucher J, Bueter M, Thalheimer A, Fein M, Richard M, Faller H (2008) Changes in depression following gastric banding operation: a 5 to 7-year prospective study. *Obesity Surgery* 18:314-320.

Prof. Dr. med. Matthias Frosch (Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-46160
FAX 09 31 / 201-46445
Email: secretary@hygiene.uni-wuerzburg.de
<http://www.hygiene.uni-wuerzburg.de>
<http://www.meningococcus.de>
<http://www.echinococcus.de>

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Brehm
Tel.: 09 31 / 201-46168

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bhanu Sinha
Tel.: 09 31 / 201-46949

Prof. Dr. med. Ulrich Vogel
Tel.: 09 31 / 201-46802

Allgemeines und Struktur

Die Hauptaufgaben des Institut für Hygiene und Mikrobiologie sind die Labordiagnostik von Infektionen durch Bakterien, Pilze und Parasiten, 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. 85.000 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, Pilzen und Parasiten bearbeitet und Konzepte entwickelt, die neue Möglichkeiten zur Diagnostik, Therapie und Vorbeugung von Infektionskrankheiten eröffnen.

Am Institut wurde vom Bundesministerium für Gesundheit das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) eingerichtet. Zu den Aufgaben des NRZM gehört die Identifizierung und serologische bzw. molekularbiologische Typisierung von Meningokokken, individuelle Beratung zum Fallmanagement und die Beratung von Gesundheitsämtern bei der epidemiologischen Untersuchung gehäuft auftretender Meningokokkenkrankungen. Mit diesem Aufgabekatalog ist das Institut in eine europaweite Gruppe von Referenzzentren, die „European Monitoring Group on Meningococci“ eingebunden. Ferner sind am Institut die Konsiliarlaboratorien für *Haemophilus influenzae* und Echinokokkose im Auftrag des Robert-Koch Instituts angesiedelt, in denen diagnostische Spezialuntersuchungen durchgeführt werden und Beratungen zu Fragen der Diagnostik, Therapie, Prävention und Epidemiologie erfolgen.

Forschungsschwerpunkte

Infektionsbiologie von Meningokokken-Infektionen

(O. Kurzai, A. Schubert-Unkmeir, M. Frosch)

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 und die Interaktion der Erreger mit dem Komplementsystem und dendritischen Zellen als wichtige Säulen der angeborenen Immunabwehr beleuchten.

Populationsbiologie und Biofilmbildung von Meningokokken

(U. Vogel, H. Claus)

Meningokokken und ihre Ausbreitung über gesunde Keimträger werden mit Hilfe populationsbiologischer Methoden untersucht. Um die molekularen Mechanismen der Besiedlung des Menschen besser zu verste-

hen, findet ein Biofilmmodell Anwendung. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich zudem mit der Variabilität des bakteriellen Kapselpolysaccharids und seiner biochemischen Modifikationen, da solche Polysaccharide nicht nur bei der invasiven Infektion, sondern auch bei der Übertragung von Wirt zu Wirt von Bedeutung ist.

Genomforschung an pathogenen Bakterien

(C. Schoen, M. Frosch)

Einen erregerrübergreifenden Forschungsschwerpunkt am Institut stellt die Genomforschung an pathogenen Bakterien dar. Durch den Vergleich von Genomen pathogener und apathogener Bakterienarten können Rückschlüsse auf die Grundlagen der Pathogenität eines Erregers gezogen und Erkenntnisse zur Evolution von Pathogenität gewonnen werden. Gesamtgenomsequenzen sind außerdem Voraussetzung für die Herstellung von DNA-Microarrays, mit denen umfassende Analysen der Genregulation oder der Genomvariation durchgeführt werden können. Diese Arbeiten werden im Rahmen eines vom BMBF geförderten Kompetenzzentrums „Genomforschung an pathogenen Bakterien (PathoGenoMik)“ durchgeführt. Am Institut wurde ein DNA-Microarraylabor etabliert, das es ermöglicht, für jeden Krankheitserreger, dessen Genomsequenz verfügbar ist, sowie für bekannte eukaryontische Gensequenzen (z. B. Mensch, Maus) Microarrays zu produzieren und Experimente (Genomvergleiche,

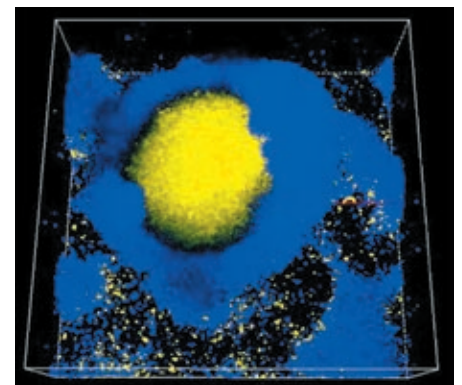


Abb. 1: Bakterieller Biofilm zweier Varianten von *Neisseria meningitidis*. Die Stämme exprimieren zur Visualisierung ihres Wachstums in einem dynamischen Flussmodell unterschiedliche fluoreszierende Proteine. Das Biofilmmodell wird z.B. zur Analyse des DNA-Austausches zwischen Meningokokken verwendet, ein Vorgang der maßgeblich zur Ausprägung genetischer Diversität der Bakterien beiträgt.

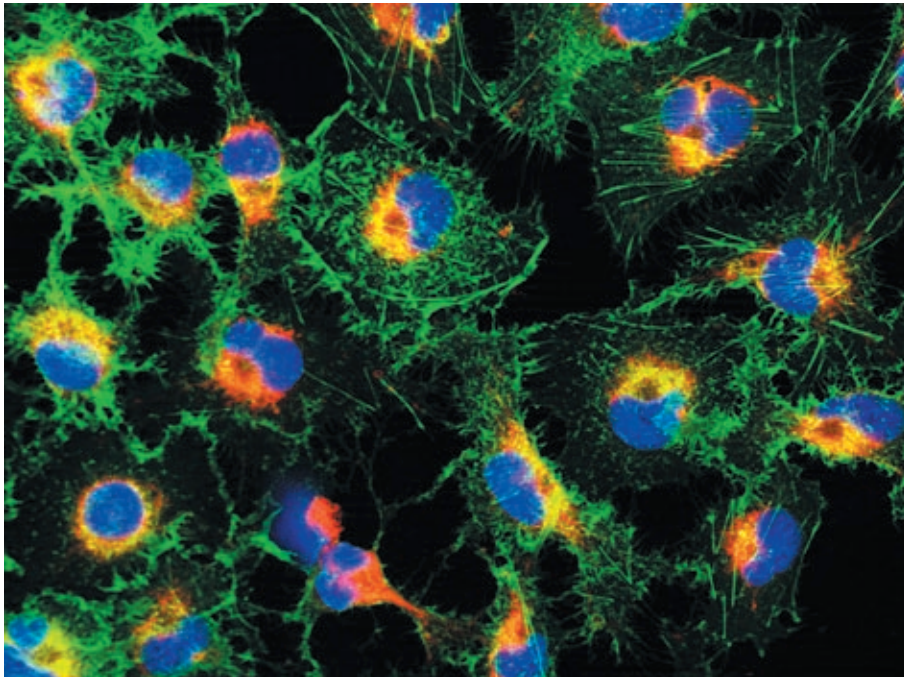


Abb. 2: Fluoreszenzaufnahme von infizierten mikrovasculären Gehirndothelzellen (HBMEC): Die Mitochondrien sind mit Mitotracker Red CMXRos (rot), die Aktin-Filamente mit Alexa Fluor 488 phalloidin (grün) gefärbt. Die Gegenfärbung der Kerne mit DAPI ist blau dargestellt.

Analysen der globalen Genregulation etc.) durchzuführen.

Staphylococcus aureus

(B. Sinha)

Staphylococcus aureus ist einer der häufigsten bakteriellen Infektions-Erreger des Menschen. Jedoch ist ein hoher Anteil der Bevölkerung besiedelt, ohne zu erkranken. Wesentlich für das Verständnis, wie sich eine Infektion entwickeln kann, ist die genaue Kenntnis, wie das Bakterium mit Wirtszellen interagiert. Unsere Arbeiten zeigen, dass *S. aureus* auch in Wirtszellen eindringen und auch bei menschlichen Infektionen intrazellulär vorliegen und persistieren kann. Die Invasion erfolgt über einen Phagozytose-ähnlichen Mechanismus. Zellbiologische Fragestellungen zur Reifung von Phagosomen bei der Invasion sowie Untersuchungen zur Korrelation von Invasivität und Virulenz sind Schwerpunkte laufender Forschungsvorhaben. Daneben werden Veränderungen von *S. aureus* nach Kontakt mit Bioziden analysiert.

Immunantwort auf humanpathogene Pilze

(O. Kurzai)

Pilzinfektionen stellen eine zunehmende

Bedrohung immunsupprimierter Patienten dar. Durch Charakterisierung der molekularen Grundlagen für die Erkennung von *Candida albicans* und *Aspergillus fumigatus* durch das angeborene Immunsystem werden die Grundlagen protektiver Immunität definiert und mögliche Ansatzpunkte für adjuvante Immuntherapien identifiziert.

Fuchsbandwurm und alveoläre Echinokokkose

(K. Brehm)

Die alveoläre Echinokokkose ist eine lebensbedrohliche Parasiten-Erkrankung des Menschen, bei der das Lebergewebe durch den Befall der Bandwurmlarve zerstört wird. Unsere Untersuchungen am Parasiten haben ergeben, dass dieser für seine Entwicklung hormonelle Kommunikationssysteme benutzt, die denen des Wirts erstaunlich ähnlich sind. Weiterführende Analysen konzentrieren sich auf die Möglichkeit einer Kreuz-Kommunikation der Hormonsysteme des Menschen und des Parasiten, die an der langen Persistenz der Bandwurmlarve und an immunmodulatorischen Vorgängen im Wirt beteiligt sind. Durch Genom- und Proteom-Analysen werden zudem Parasiten-spezifische Faktoren gesucht, die sich als Zielmoleküle für die Entwicklung von Antinfektiva eignen.

Lehre und Weiterbildung

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Elias, J., Harmsen, D., Claus, H., Hellenbrand, W., Frosch, M., and Vogel, U. (2006). Spatio-temporal analysis of meningococcal disease in Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 12:1689-1695.

Schoen, C., Blom, B., Claus, H., Schramm-Gluck, A., Brandt, P., Müller, T., Goesmann, A., Joseph, B., Konietzny, S., Kurzai, O., Schmitt, C., Friedrich, T., Linke, B., Vogel, U., Frosch, M. (2008). Whole genome comparison of disease and carriage strains provides insights into virulence evolution in *Neisseria meningitidis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105: 3473-34788.

Spiliotis, M., Konrad, C., Gelmedin, V., Tappe, D., Brückner, S., Mösch, H.U., Brehm, K. (2006) Characterisation of EmMPK1, an ERK-like MAP kinase from *Echinococcus multilocularis* which is activated in response to human epidermal growth factor. *Int. J. Parasitol.* 36:1079-1112.

Werbeck C, Becker K, Mellmann A, Juuti KM, von Eiff C, Peters G, Kuusela PI, Friedrich A, Sinha B. (2007) *Staphylococcal Cassette Chromosome mec* type I, *spa* type, and expression of PIs are determinants of reduced cellular invasiveness of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *J. Infect. Dis.*, 195:1678-1685.

Wozniok, I., Hornbach, A., Schmitt, C., Frosch, M., Einsele, H., Löffler, J., Kurzai, O. (2008) Induction of ERK kinase signaling triggers morphotype specific killing of *Candida albicans* filaments by human neutrophils. *Cell Microbiol.* 10: 807-20.

Prof. Dr. med. Axel Rethwilm (Vorstand)

Versbacher Str. 7

97078 Würzburg

Tel.: 09 31 / 20 14 95 54

Fax: 09 31 / 20 14 95 53

Email: virologie@vim.uni-wuerzburg.de

<http://www.virologie.uni-wuerzburg.de/>

Prof. Dr. Michael Klein

Tel.: 09 31 / 20 14 91 64

**Prof. Dr. Volker ter Meulen (Emeritus,
Präsident der Akademie Leopoldina)**

Tel.: 09 31 / 20 14 99 71

Allgemeines und Struktur

Die Forschungsziele der Arbeitsgruppen des Lehrstuhles für Virologie umfassen grundlegende Analysen zur Regulation viraler Replikation und Genexpression, komplexe Untersuchungen zur Pathogenese viraler Erreger, Untersuchungen zur Sensibilität von Viren gegenüber antiviralen Medikamenten und die Entwicklung von viralen Gentransfervektoren zur Therapie angeborener und erworbener menschlicher Erkrankungen. Dem Lehrstuhl obliegen darüber hinaus virusdiagnostische Untersuchungen im Rahmen der klinischen Virologie. Am Lehrstuhl für Virologie sind insgesamt ca. 65 wissenschaftliche Mitarbeiter beschäftigt, die sich auf die unterschiedlichen Arbeitsgruppen verteilen. Inhaltlich und methodisch besteht eine enge Assoziation mit dem Lehrstuhl für Immunologie im gleichen Hause; die Arbeitsgruppen unterhalten außerdem zahlreiche Kooperationen mit den Mitgliedern des Zentrums für Infektionsforschung, verschiedenen Sonderforschungsbereichen und Graduiertenkollegs sowie dem interdis-

ziplinären Zentrum für klinische Forschung. Neben den bestehenden internationalen Kooperationen mit Arbeitsgruppen in Europa und den USA ist der Lehrstuhl insbesondere bemüht, die Zusammenarbeit mit afrikanischen Ländern auszubauen.

Forschungs- schwerpunkte

Molekulare Mechanismen Masernvirus-induzierter Immunsuppression

(S. Schneider-Schaulies)

Die mit Masernvirus (MV) Infektionen verbundene Immunsuppression ist hauptsächlich für deren hohe Morbiditätsraten verantwortlich. Zentrales Merkmal der Suppression ist die Expansionshemmung peripherer T-Lymphozyten, die durch den Kontakt mit den den viralen Glykoproteinen entsteht. Die Identifizierung des beteiligten Rezeptors sowie assoziierter Signalwege ist Gegenstand derzeitiger Untersuchungen. Die Aktivierung der Phosphatidyl-inositol-3-Kinase ist wichtigster Angriffspunkt der MV induzierten T-Zell-Paralyse. Wahrscheinlich sind dendritische Zellen (DCs) zentral für die Induktion der MV-induzierten Immunsuppression. DCs nehmen MV über spezifische Rezeptoren (CD150 unterstützt durch DC-SIGN) auf und reifen, können jedoch nicht die Aktivierung und Expansion kokultivierter T-Zellen vermitteln, da sie mit diesen keine für eine Aktivierung notwendige stabile Interaktion eingehen. Neben anderen Faktoren, sind hierfür die innerhalb der Kontaktfläche lokalisierten viralen Glykoproteine verantwortlich.

Neuroimmunologische und neurodegenerative Mechanismen bei Prionkrankheiten

(M. Klein)

Prionkrankheiten sind tödlich verlaufenden neurodegenerative Erkrankungen, die durch schwammartige (spongiforme) Veränderungen im Gehirn charakterisiert sind. Das Prion, der infektiöse Erreger, besteht hauptsächlich aus einem zellulären Protein, dem Prion-Protein (PrP^C), und vermehrt sich durch Umfaltung von PrP^C in die pathologische Form PrP^{Sc}. Nach Infektion akkumulieren Prionen zuerst im lymphatischen System bevor es anschließend zur Neurodegeneration kommt. Die Mechanismen, wie Prionen in das Gehirn einwandern, sich vermehren und zur Zerstörung des Nervensystems führen sowie die Funktion des zellulären PrP^C, werden in verschiedenen Teilprojekten ana-

lysiert. Daneben werden immuntherapeutische Konzepte getestet, um einen Schutz vor der Erkrankung und nach einer bereits erfolgten Infektion zu entwickeln.

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 immunkompromitierten Patienten. Eine effektive antivirale Therapie oder ein lizenzierter Impfstoff 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 verwenden daher das Pneumovirus der Maus (PVM), ein enger Verwandter von RSV mit vergleichbarer Symptomatik in Mäusen, als Ersatzmodell. Unter Verwendung der Reversen Genetik, die es ermöglicht, gezielt Mutationen in das PVM-Genom einzuführen, werden Pathogenitätsfaktoren des Virus und des Wirts identifiziert und charakterisiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen zu einem besseren Verständnis des RSV-induzierten Krankheitsbildes führen und zum rationalen Design einer attenuierten RSV-Vakzine beitragen.

Modellsysteme für Virusaufnahme und Mechanismen der Virusausbreitung

(J. Schneider-Schaulies)

Es wird in verschiedenen Modellsystemen an Mechanismen der Virusausbreitung geforscht. Im Mittelpunkt des Interesses steht das Masernvirus, das eine vorübergehende Immunsuppression auslöst und im zentralen Nervensystem persistieren kann. Kürzlich wurde ein Tiermodell der persistierenden ZNS-Infektion mit neurotropem rekombinantem Masernvirus in immun-kompetenten Mäusen etabliert, um neue Therapieansätze zu entwickeln. Die Rolle von cytotoxischen und regulatorischen T-Zellen, und die Anwendung möglicherweise therapeutisch verwertbarer antiviraler kurzer interferierender RNA (siRNA) werden untersucht. Mit siRNAs gegen die Transkripte der für die virale Replikation benötigten Proteine konnte eine effektive Hemmung der Virusvermehrung erreicht werden. Testsysteme zur Identifizierung von Inhibitoren der Virusaufnahme und -ausbreitung werden auch für das Hundestaupe-, Nipah- und Denguevirus entwickelt.

Molekularbiologie der Foamyviren

(J. Bodem, A. Rethwilm)

Foamyviren weisen in ihrer Replikation einige Besonderheiten im Vergleich zu den besser untersuchten Orthoretroviren auf. Dazu gehören unter anderem die für Retroviren untypische Genomkonservierung, die Mechanismen der transkriptionalen und posttranskriptionalen Regulation der Genexpression sowie des Partikelzusammenbaus und der Reifung. Diesen Phänomenen wird in der Arbeitsgruppe unter Verwendung molekularbiologischer Methoden nachgegangen.

Entwicklung foamyviraler Vektoren für die Gentherapie

(C. Scheller, A. Rethwilm)

Der gutartige Charakter natürlicher Infektionen mit Foamyviren und weitere einzigartige Eigenschaften gaben Anlass zur Entwicklung von Foamyvirus-Vektoren für die Gentherapie. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung replikations-defizienter Foamyvirus-Vektoren. Schwerpunkte der Arbeiten liegen auf der Transduktion mesenchymaler und hämatopoietischer Stammzellen mit therapeutischen Genen.

ZNS Gentransfer

(E. Koutsilieri, C. Scheller, M. Klein, A. Rethwilm)

Die Forschungsarbeiten zu diesem Gebiet verfolgen die Schwerpunkte, den Einfluss der NMDA-Rezeptor Untereinheiten in der Pathogenese der Alzheimerschen Krankheit und die Rolle von Neuromelanin als Immunogen bei der Parkinsonschen Erkrankung zu untersuchen. Darüber hinaus werden gentherapeutische Ansätze zur Behandlung von Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson im Maus- und Rattenmodell untersucht. Mit Hilfe von AAV-Vektoren und der siRNA-Technologie wird versucht, im Mausmodell der Alzheimerschen Krankheit durch intracerebralen Gentransfer krankheitsrelevante Gene (z.B. APP) zu deaktivieren bzw. protektive Proteine (z.B. IDE) zu überexprimieren. Foamyvirale Vektoren werden benutzt, um hämatopoetische Stammzellen der Maus mit neurotrophen Faktoren zu transduzieren (M. Parkinson).

Pathogenese der SIV/HIV Demenz

(E. Koutsilieri, C. Scheller)

Die HIV/SIV Demenz ist wahrscheinlich die Folge einer Mikroglia-Aktivierung im ZNS,

verbunden mit der Produktion von Entzündungs-Mediatoren und einer daraus resultierenden Schädigung nicht-infizierter Neuronen. Wir untersuchen diese Vorgänge im SIV/Rhesus-Affen Modell und an HIV. Die Untersuchungen beinhalten die Rolle des NMDA-Rezeptors auf die Progression der Neurodegeneration, sowie ihre Beziehung zu exzitatorischen Aminosäuretransportern.

Klinische Virologie

(B. Weißbrich, J. Schubert, U. Herre)

Neben der virusdiagnostischen Bearbeitung von 30-35 Tausend jährlichen Einsendungen werden klinisch-virologische Fragestellungen bearbeitet. In enger Kooperation mit der Universitätskinderklinik wird die Epidemiologie und klinische Relevanz von neuen respiratorischen Viren untersucht. Das humane Bocavirus (Erstbeschreibung 2005) z.B. wurde in 11 % der Nasenrachensekrete von Kindern, die mit akuten respiratorischen Erkrankungen in der Universitätskinderklinik behandelt wurden, nachgewiesen. Auffällig war eine sehr hohe Anzahl an Koinfektionen mit anderen respiratorischen Viren. Unter anderem durch serologische Untersuchungen soll weiter abgeklärt werden, ob das humane Bocavirus tatsächlich krankmacht, oder ob es sich um einen „innocent bystander“ handelt.

Kooperationsprojekte mit Mwanza/Tansania und Kapstadt/Südafrika

(C. Scheller, J. Bodem, E. Koutsilieri, A. Rethwilm)

Der Schwerpunkt dieser Aktivitäten liegt auf der Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten einer anti-retroviralen HIV-Therapie unter afrikanischen Bedingungen und der Charakterisierung afrikanischer HIV-Isolate. Hier ist insbesondere das Resistenzmuster gegenüber anti-retroviralen Medikamenten von Interesse. Von allen Kontinenten sind die Länder Afrikas am stärksten von der HIV-Pandemie betroffen, was beträchtliche sozio-ökonomische und medizinische Konsequenzen mit sich bringt. An diesem Punkt durch klinisch-virologische Forschungstätigkeiten einzugreifen, ist das Ziel der Kooperationsprojekte mit Südafrika und Tansania.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Yun SW, Ertmer A, Flechsig E, Gilch S, Riederer P, Gerlach M, Schätzl HM, Klein MA (2007) The tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate delays prion neuroinvasion by inhibiting prion propagation in the periphery. *J. Neurovirol.* 13, 328-337.

Müller N, Avota E, Schneider-Schaulies J, Harms H, Krohne G, Schneider-Schaulies S (2006) Measles virus contact impedes cytoskeletal remodeling associated with T cell adhesion, spreading and CD3 clustering in the immunological synapse. *Traffic* 7, 849-858.

Neske F, Blessing K, Tollmann F, Schubert J, Rethwilm A, Kreth HW, Weissbrich B (2007) Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis. *J. Clin. Microbiol.* 45, 2116-2122.

Meisner F, Neuen-Jacob E, Sopper S, Schmidt M, Schlammes S, Scheller C, Vosswinkel D, Ter Meulen V, Riederer P, Koutsilieri E (2008) Disruption of excitatory amino acid transporters in brains of SIV-infected rhesus macaques is associated with microglia activation. *J. Neurochem.* 104, 202-209.

Sopper S, Nierwetberg D, Halbach A, Sauer U, Scheller C, Stahl-Hennig C, Mätz-Rensing K, Schäfer F, Schneider T, ter Meulen V, Müller JG (2002) Impact of simian immunodeficiency virus (SIV) infection on lymphocyte numbers and T-cell turnover in different organs of rhesus monkeys. *Blood* 101, 1213-1219.

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

Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-49951
Fax 09 31 / 201-49243
Email: huenig@vim.uni-wuerzburg.de
<http://www.uni-wuerzburg.de/virologie>

Prof. Dr. Thomas Herrmann
Tel.: 09 31 / 201-49955

Prof. Dr. Manfred Lutz
Tel.: 09 31 / 201-49957

Allgemeines und Struktur

Die am Lehrstuhl tätigen Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit der Differenzierung, Aktivierung und den gegenseitigen Interaktionen von T- und B-Lymphozyten, sowie NKT Zellen, Myeloiden Suppressorzellen und Dendritischen Zellen. Die Ansätze der Grundlagenforschung sollen zu einem besseren Verständnis der Funktionsweise des Immunsystems und immunologisch vermittelter Erkrankungen führen. Dieses Wissen wird anschließend zur Erprobung neuer experimenteller Therapieansätze bei Allergien, Autoimmunerkrankungen, Transplantationen und der Graft-versus-host-disease eingesetzt. Es bestehen vielseitige Interaktionen innerhalb der Universität und rege Kooperationen im In- und Ausland. Daneben wird die Autoimmun Diagnostik für Patienten des Klinikums durchgeführt (Leiter Dr. T. Kerkau).

Forschungs- schwerpunkte

Funktion des kostimulatorischen Rezeptors CD28

(T. Hünig)

Mit Hilfe neu entwickelter monoklonaler Antikörper mit Spezifität für das CD28 Molekül der Maus untersuchen wir die Effekte der Blockade bzw. Stimulation dieses Rezeptors auf die Zusammensetzung und Funktion des Immunsystems der Maus.

Regulatorische T-Zellen in Maus und Ratte

(T. Hünig)

Neben der Suche nach neuen, funktionell wichtigen Oberflächenrezeptoren auf regulatorischen T-Zellen interessiert uns vor allem der Mechanismus, durch den stimulatorische CD28-spezifische monoklonale Antikörper die Zahl und funktionelle Aktivität regulatorischer T-Zellen dramatisch erhöhen.

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 selektiv mit „Killer“

CD8 T-Zellen, aber nicht mit „Helfer“ CD4 T-Zellen MS-ähnliche Läsionen im ZNS der Mäuse auslösen.

T-Zellaktivierung durch nicht-konventionelle Antigene

(T. Herrmann)

Die meisten T Zellen erkennen Komplexe von MHC Molekülen und Peptidantigenen. Darüber hinaus gibt es aber auch nicht-konventionelle Antigene wie Glykolipide oder „Phosphoantigene“. Die AG Herrmann analysiert vor allem die Aktivierung von T-Zellen mit Spezifität für solche nicht-konventionellen Antigene (NKT-T Zellen der Ratte, humane $V\gamma 9V\delta 2$ T Zellen). Weiterhin wird die Funktion eines „neuen“ nicht-polymorphen MHC Klasse II Moleküles der Ratte (RT1D2) untersucht.

Toleranzinduktion durch Dendritische Zellen

(M. Lutz)

Dendritische Zellen nehmen sowohl immunogene Funktionen wahr, sind jedoch auch an der Aufrechterhaltung immunologischer Toleranz beteiligt. Tolerogene Eigenschaften werden durch „unreife“ oder „semi-reife“ Aktivierungsstadien vermittelt, wogegen „reife“ und „lizenzierte“ Dendritische Zellen Immunität induzieren. Untersucht werden von uns durch Dendritische Zellen induzierte physiologische T-Zell-Toleranzmechanismen in Antigen-transgenen K5-mOVA Mäusen, wie Anergie, Immundeviation und regulatorische T-Zellen, aber auch Therapieansätze durch Injektionen in vitro generierter tolerogener Dendritischer Zellen in Mausmodellen für Autoimmunität, Transplantation und Allergien.

Immunsuppression durch Myeloide Suppressorzellen

(M. Lutz)

Myeloide Suppressorzellen im Menschen und der Maus stellen frühe Differenzierungsstadien der myeloischen Reihe dar, die in einer bestimmten Phase ihrer Entwicklung über die Produktion von Stickstoffmonoxid eine Immunsuppression von CD4 und CD8 T-Zellen vermitteln können. Diese Eigenschaft dient physiologisch zur Begrenzung überschießender Immunität, wird jedoch auch von Tumoren und verschiedenen mikrobiellen Erregern, wie Mykobakterien, ausgenutzt. Das Verständnis der Induktion Myeloider Suppressorzellen soll therapeu-

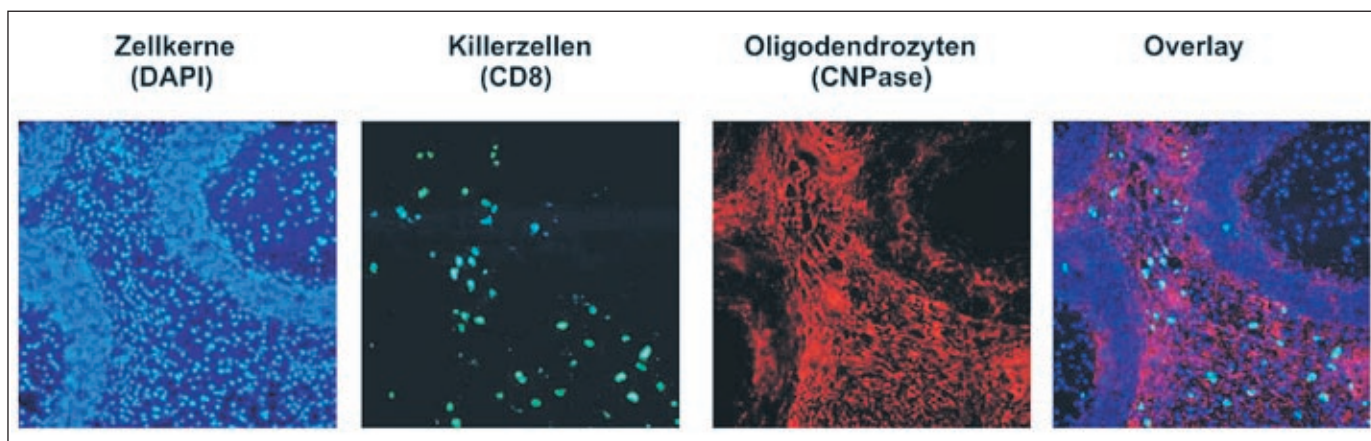


Abb. 1: Angriff von Killer-T-Lymphozyten auf die Myelinscheiden des Gehirns. Der Schnitt durch das Kleinhirn (Cerebellum) der Maus zeigt die Ansammlung von Killerzellen (grün) in der zentralen Region, der sogenannten weißen Substanz, in der die Oligodendrozyten (rot) die Myelinscheiden um die Nervenbahnen bilden. Es wurden transgene Mäuse verwendet, die das Hühnereiweiß (OVA) als Modellantigen in Oligodendrozyten sowie Killerzellen mit OVA-spezifischen Rezeptoren exprimieren. Ähnliche Ansammlungen von Killerzellen werden in Läsionen bei Patienten mit multipler Sklerose beobachtet.

tisch zu einer verbesserten Immunität bei der Tumorabwehr und bei der anti-mikrobiellen Impfstoffentwicklung führen.

Komplikation bei allogener Knochenmarkstransplantation auftretende Graft-versus-host-disease dar.

Regulation der B-Zellentwicklung und -reifung.

(I. Berberich, M. Herold)

B-Zellen reifen im Knochenmark und werden schließlich nach Kontakt mit Antigen in der Milz und den Lymphknoten aktiviert. Während all dieser Entwicklungs- und Differenzierungsschritte wird darüber gewacht, dass eine entsprechende B-Zelle für den Gesamtorganismus „nützlich“ ist, d.h. Fremdanigene erkennt. Autoreaktive B-Zellen werden abgetötet. Die Entscheidung darüber hängt auch von einem intakten Zustand der Energie-liefernden Mitochondrien ab. Dieser wird durch sog. anti-apoptische Proteine der Bcl-2 Familie gewährleistet. Als Forschungsschwerpunkt wird die Regulation und die Bedeutung von A1/Bfl1, einem Mitglied dieser Proteinfamilie, im oben skizzierten Rahmen *in vitro* und *in vivo* untersucht.

Regulation fehlgeleiteter Immunreaktionen

(T. Kerkau, N. Beyersdorf)

Die Gruppe bearbeitet in Tiermodellen von Maus und Ratte die Bedeutung und Möglichkeiten zur therapeutischen Manipulation regulatorischer T-Zellen bei pathologischen Immunreaktionen. Schwerpunkte stellen hierbei Autoimmunerkrankungen, wie das Multiple Sklerose-Modell Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis und die als

Lehre

Es werden Grundvorlesungen für Mediziner, Biomediziner und Biologen durchgeführt, die durch eine Reihe von Seminaren für Fortgeschrittene ergänzt werden. Diese theoretischen Veranstaltungen werden durch insgesamt 8 Wochen verschiedenster Praktika pro Jahr unterstützt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Beyersdorf, N., S. Gaupp, K. Balbach, J. Schmidt, K.V. Toyka, C.H. Lin, T. Hanke, T. Hünig, T. Kerkau, and R. Gold. (2005) Selective targeting of regulatory T cells with CD28 superagonists allows effective therapy of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 202:445-455.

Cao Y, C. Toben, S.Y. Na, K. Stark, L. Nitschke, A. Peterson, R. Gold, A. Schimpl, and T. Hünig (2006) Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in transgenic mice expressing ovalbumin in oligodendrocytes. *Eur. J. Immunol.* 36:207-15.

Herold, M.J., J. Zeitz, C. Pelzer, C. Kraus, A. Peters, G. Wohlleben, and I. Berberich (2006) The Stability and Anti-apoptotic Function of A1 Are Controlled by Its C Terminus. *J. Biol. Chem.* 281:13663-13671.

Pyz, E., O. Naidenko, S. Miyake, T. Yamamura, I. Berberich, S. Cardell, M. Kronenberg, T. Herrmann (2006) The complementarity determining region 2 of BV8S2 (V beta 8.2) contributes to antigen recognition by rat invariant NKT cell TCR. *J. Immunol.* 176:7447-55.

Rößner, S., C. Voigtländer, C. Wiethe, J. Hänig, C. Seifarth, and M.B. Lutz (2005) Myeloid dendritic cell precursors generated from bone marrow suppress T cell responses via cell contact and nitric oxide production *in vitro*. *Eur. J. Immunol.* 35:3533-3544.

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Jörg Hacker
(Vorstand)

Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 31 25 75
Fax: 09 31 / 31 25 78
E-Mail: j.hacker@mail.uni-wuerzburg.de
<http://www.infektionsforschung.uni-wuerzburg.de/>

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Heidrun Moll
Tel.: 09 31 / 31 26 27

Prof. Dr. rer. nat. Joachim Morschhäuser
Tel.: 09 31 / 31 21 52

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Institut für Molekulare Infektionsbiologie wurde 1993 gegründet und ist Teil des "Zentrums für Infektionsforschung". Die Arbeitsgruppen des Instituts beschäftigen sich mit Fragen der Entstehung, der molekularen Mechanismen und der Verhinderung von Infektionskrankheiten. Darüber hinaus stehen Probleme der Immunreaktion infizierter Organismen im Mittelpunkt des Interesses. Ausdruck der Interdisziplinarität des Instituts ist die Tatsache, dass der Lehrstuhlinhaber sowohl Mitglied der Medizinischen als auch der Biologischen Fakultät ist. Eine enge Assoziation besteht zwischen dem Institut und den Nachwuchsgruppen des „Zentrums für Infektionsforschung“. Dem Institut obliegt auch die organisatorische Verankerung der Nachwuchsgruppen innerhalb der Universität.

Forschungsschwerpunkte

Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppen des Instituts gilt der Analyse der Mechanismen, die es Krankheitserregern gestatten, Infektionen auszulösen. Weiterhin werden die Reaktionen der Wirtszellen auf Infektionserreger studiert. Dabei werden neben mikrobiologischen und zellbiologischen Verfahren auch Methoden aus den Bereichen Genomics (Genomanalyse) und Proteomics (Proteinexpressionsanalyse) angewendet. Es werden folgende Projekte verfolgt:

Virulenzmechanismen und Genomdiversität bei Enterobakterien

(U. Dobrindt)

Enterobakterielle Infektionserreger besitzen im Gegensatz zu apathogenen Vertretern derselben Art zusätzliche DNA-Regionen (sogenannte Pathogenitäts- oder Genomische Inseln), deren Struktur, Funktion und Übertragungsfähigkeit studiert werden. Diese Untersuchungen beinhalten Methoden der funktionalen und komparativen Genomik sowie der Proteomik von Mikroorganismen.

Adhärenz und Invasivität bei Enterobakterien

(T. Ölschläger)

Es wird besonderes Augenmerk auf die Analyse der Adhärenz und der Invasion gelegt. Dabei werden die Interaktionen zwischen bakteriellen Haftfaktoren und eukaryonti-

schen Rezeptoren untersucht. Die analysierten Antigene sollen u.a. zur Entwicklung neuer Impfstoffe ausgenutzt werden.

Immunologie der Leishmaniose

(H. Moll, K. Remer)

Leishmanien verursachen unterschiedliche Krankheitsbilder, deren Ausprägung von der Immunantwort des befallenen Wirtes abhängt. An diesem Modell lassen sich die immunologischen Mechanismen der Abwehr von Infektionserregern deshalb gut darstellen. Es wird die Rolle von Chemokinen und dendritischen Zellen untersucht.

Biologie und Pathogenität von *Candida albicans*

(J. Morschhäuser)

Es werden Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen von Infektionen durch *Candida albicans* und zur Natur von Antimykotika-Resistenzen durchgeführt. Dazu werden die Signale und Signalübertragungswege studiert, welche die Morphogenese, Virulenzgenexpression und Antimykotikaresistenz bei *C. albicans* kontrollieren.

Molekulare und zelluläre Studien der Pathogenität von *Legionella pneumophila*

(K. Heuner)

Der Erreger der Legionärskrankheit, *Legionella pneumophila*, ist in der Lage, in menschliche Lungenmakrophagen einzudringen und diese zu zerstören. Der natürliche Aufenthaltsort dieser Krankheitserreger sind Protozoen in der Umwelt. Die Wechselwirkungen dieser Protozoen mit Legionellen werden studiert. Dabei stehen Untersuchungen zur Funktion und Regulation verschiedener spezifischer Virulenzfaktoren im Vordergrund.

Virulenz- und Resistenzmechanismen von Staphylokokken

(W. Ziebuhr, K. Ohlsen)

Staphylokokken gehören zu den wichtigsten Erregern von Krankenhausinfektionen. Die Fähigkeit dieser Krankheitserreger, Biofilme und Antibiotikaresistenzen auszubilden wird intensiv untersucht. Die Genexpression der Erreger unter infektionsnahen Bedingungen wird u.a. mit Hilfe von *in vivo*-Modellen studiert. Diese Untersuchungen beinhalten Methoden der funktionalen und komparativen Genomik sowie der Proteomik von Mikroorganismen.

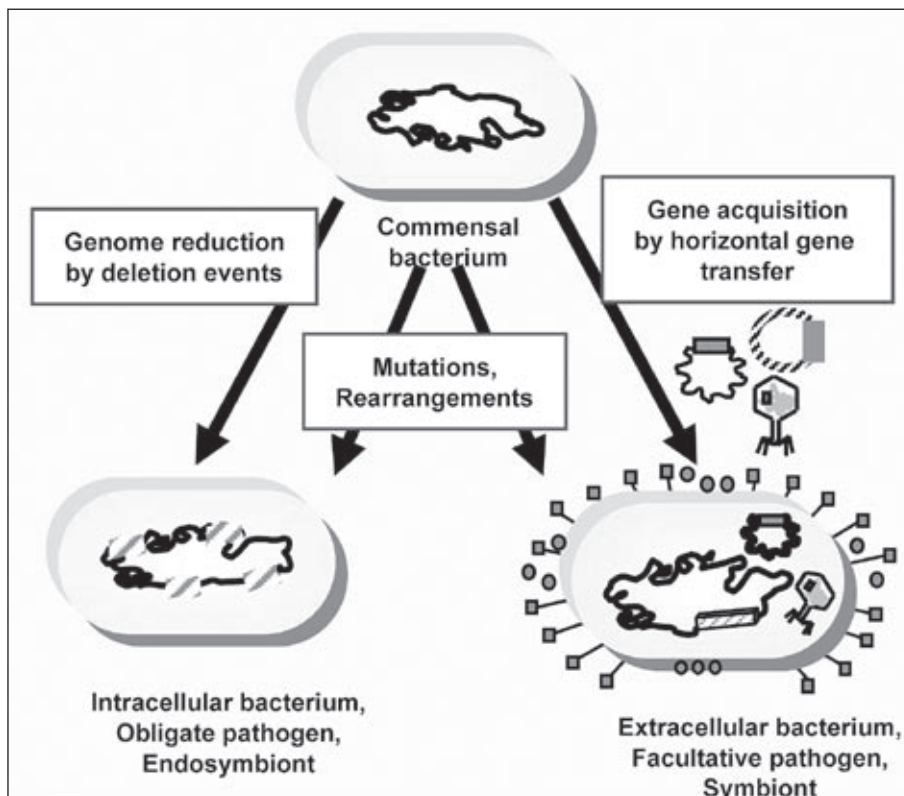


Abb. 1: Genomplastizität und ihr Einfluss auf die Entstehung verschiedener pathogener Bakterienvarianten durch Genomumlagerungen, Verlust genetischer Information sowie die Aufnahme von Pathogenitätsinseln, Phagen und Plasmiden.

Charakterisierung pathogener Reaktionen von *Entamoeba histolytica*

(H. Bruhn)

Entamoeba histolytica verursacht Amöbenruhr, die zweithäufigste Todesursache bei Parasiteninfektionen weltweit. Die Amöbe lebt als Kommensal im menschlichen Darm und kann von dort in das umliegende Gewebe gelangen und dieses zerstören, was häufig schwere Leberabszesse zur Folge hat. Die Faktoren, die an der Zerstörung der Wirtszellen durch die Amöbe beteiligt sind, werden auf molekularer Ebene charakterisiert.

Lehre

Ein beträchtlicher Teil der Lehrveranstaltungen wird im Rahmen des „Lehrexportes“ bei der Ausbildung von Biologen im Fach Mikrobiologie geleistet. Diese Veranstaltungen umfassen Vorlesungen zur Allgemeinen Mikrobiologie sowie zu Fragen der Pathogenität und Immunologie, Seminare zu aktuellen Themen der Infektionsbiologie sowie Kurse und Praktika. Ein Teil dieser Veranstaltungen ist auch in das Curriculum der Biomedizin-Ausbildung integriert. Ausge-

hend vom Graduiertenkolleg „Infektiologie“, werden in Anlehnung an die Internationale Graduiertenschule „Lebenswissenschaften“ der Universität Würzburg Veranstaltungen für die Graduiertenausbildung organisiert und umgesetzt. Dabei handelt es sich um Vorlesungen, Kurse, aber auch Tagungen und Sommerschulen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Nougayrède, J.-P., Homburg, S., Taieb, F., Boury, M., Brzuszkiewicz, E., Gottschalk, G., Buchrieser, C., Hacker, J., Dobrindt, U., and Oswald, E. (2006) *Escherichia coli* induces DNA double strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 313:848-851.

Brzuszkiewicz, E., Brüggemann, H., Liesegang, H., Emmerth, M., Ölschläger, T., Nagy, G., Albermann, K., Wagner, C., Buchrieser, C., Em dy, L., Gottschalk, G., Hacker, J., and Dobrindt, U. (2006) Comparative genomic analysis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains reveals how to become an uropathogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103:12879-12884.

Reuß, O., and Morschhäuser, J. (2006) A family of oligopeptide transporters is required for growth of *Candida albicans* on proteins. *Mol. Microbiol.* 60:795-812.

Moll, H. (2006) Dendritic cells in leishmaniasis: regulators of immunity and tools for new immune intervention strategies. In: *Handbook of Dendritic Cells – Biology, Diseases and Therapies* (M.B. Lutz, A. Stein-kasserer, and N. Romani, eds.) Wiley-VCH, Weinheim, Germany, pp. 669-691.

Hauck, C.R., and Ohlsen, K. (2006) Sticky connections: extracellular matrix protein recognition and integrin-mediated cellular invasion by *Staphylococcus aureus*. *Curr. Opin. Microbiol.* 9:1-7.

2.13 Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie

Prof. Dr. sc. techn. Werner K. Lutz (Vorstand)

Versbacher Str. 9

97078 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-48402

Fax: 09 31 / 201-48446

E-mail: lutz@toxi.uni-wuerzburg.de

<http://www.toxikologie.uni-wuerzburg.de>

Prof. Dr. Helga Stopper

Tel.: 09 31 / 201-48427

Prof. Dr. Gilbert Schönfelder

Tel.: 09 31 / 201-48777

Allgemeines 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 bestehen Möglichkeiten für die Haltung von Versuchstieren und 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 6 Arbeitsgruppen, geleitet von dem Lehrstuhlvorstand (Prof. Werner Lutz), den beiden Universitätsprofessoren (Dr. Helga Stopper, Dr. Gilbert Schönfelder), zwei akademischen Direktoren / apl. Professoren (Dr. Erwin Eder, Dr. Wolfgang Dekant,) und einer wissenschaftlichen Assistentin/Habilitandin (Dr. Angela Mally). Unterstützt durch technische Assistenz (im Durchschnitt 10) bewältigen Postdocs (5) und Doktorierende (15) mit Abschluss in Chemie, Lebensmittelchemie, Biologie, Pharmazie und Medizin unsere Forschungsarbeiten.

Forschung

Mit Drittmiteinnahmen von durchschnittlich EUR 100.000 pro Wissenschaftlerstelle und Jahr sowie 20 Publikationen in referierten Zeitschriften pro Jahr nimmt der Lehrstuhl im Vergleich zu den anderen Lehrstühlen für Toxikologie in Bayern eine Spitzenstellung ein.

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, 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 Genomschäden, 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.

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-Wirkungsbeziehung 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), bei Erwärmung gebildete Stoffe (Acrylamid, Furan), sowie Phytoestrogene untersucht. Dazu kommen verschiedene Fette und die davon abgeleiteten Oxidationsprodukte (z.B. ungesättigte Aldehyde). Im Arzneimittelbereich liegt das Schwergewicht auf den-

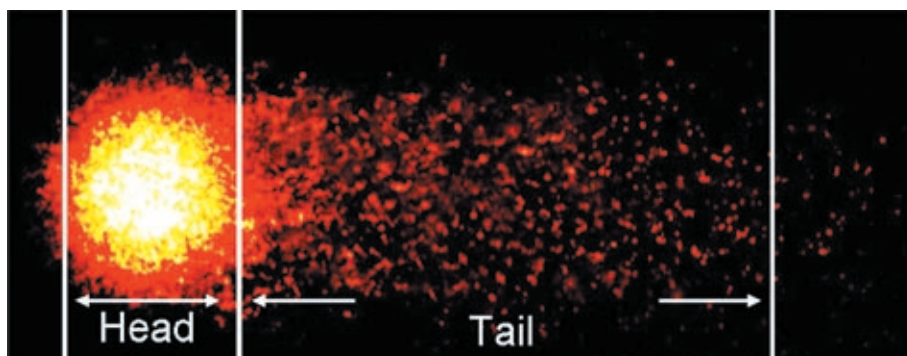


Abb. 1: „Comet assay“ Erbsubstanz wandert nach Schädigung aus dem Zellkern (Head) hinaus und bildet eine Art Kometenschweif (Tail).

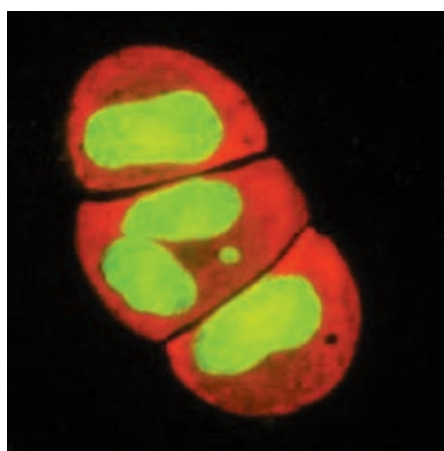


Abb. 2: Durch Schädigung der Erbsubstanz bilden sich bei der Zellteilung neben den zwei Tochterkernen weitere DNA-haltige Fragmente (als „Mikrokern“ in der Zelle in der Mitte erkennbar).

jenigen 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 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 Nach-

weis der Sachkunde gemäß Chemikalienverbotsverordnung anerkannt. Prof. Lutz ist Vorsitzender der Studienkommission Biomedizin und der Eignungsfeststellungskommission Biomedizin (Master of Science). Prof. Stopper ist Koordinatorin des Graduiertenprogramms „Target Proteins“. Alle Dozenten sind an den Kursen beteiligt, die von der Gesellschaft für Toxikologie in der DGPT für die Nachdiplomausbildung zum Fachtoxikologen DGPT und EUROTOX angeboten werden.

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

Lutz, W. K., Lutz, R. W. and Andersen, M. E. (2006) Dose-incidence relationships derived from superposition of distributions of individual susceptibility on mechanism-based dose responses for biological effects. *Toxicol. Sci.* 90, 33-38.

Menendez, D., Krysiak, O., Inga, A., Gehrhardt, B., Resnick, M.A. and Schönfelder, G. (2006) A SNP in the *flt-1* promoter integrates the VEGF system into the p53 transcriptional network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 1406-1411.

Brink, A., Schulz, B., Stopper, H. and Lutz, W. K. (2007) Biological significance of DNA adducts investigated by simultaneous analysis of different endpoints of genotoxicity in L5178Y mouse lymphoma cells treated with methyl methanesulfonate. *Mutat. Res.* 625, 94-101.

Walitza, S., Werner, B., Romanos, M., Warnke, A., Gerlach, M. and Stopper, H. (2007) Does methylphenidate cause a cytogenetic effect in children with attention deficit hyperactivity disorder? *Environ. Health Perspect.* 115, 936-940.

Rached, E., Hard, G.C., Blumbach, K., Weber, K., Draheim, R., Lutz, W.K., Ozden, S., Steger, U., Dekant, W., and Mally, A. (2007) Ochratoxin A: 13-week oral toxicity and cell proliferation in male F344/N rats. *Toxicol. Sci.* 97, 288-98.

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

Versbacher St. 9
97078 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-48400
Fax: 09 31 / 201-48539
E-Mail: i-pharm@toxi.uni-wuerzburg.de
www.pharmakologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt
Tel.: 09 31 / 201-48710

Prof. Dr. Stefan Schulz
Tel.: 09 31 / 201-48984

deutung für Organfunktionen und ihre Beeinflussung durch bekannte und neue Arzneimittel erforscht. Der Lehrstuhl betreibt dazu eine SPF-Einheit für die Generierung transgener Tiere und verfügt über Einrichtungen für schnelle mikroskopische Bildgebung, konfokale, 2-Photonen- und TIRF-Mikroskopie und für Elektrophysiologie.

Der Lehrstuhl betreibt eine Arzneimittelinformationsstelle, die mit Hilfe zahlreicher Datenbanken Arzneimittelinformation im Bereich des Klinikums und für externe Ärzte und Apotheker anbietet.

zeptoren erkannt. Rezeptoren stellen den wichtigsten Angriffspunkt für Arzneimittel dar. Wir untersuchen ihre Funktion und Regulation an verschiedenen Modellsystemen, vor allem an Rezeptoren für Adrenalin und Noradrenalin und Parathormon. Wir studieren die biochemischen Mechanismen, die die Gewöhnung an langanhaltende Reize – und damit zum Teil Resistenz gegen Arzneimittel – bewirken. In den letzten Jahren haben wir Verfahren entwickelt, die es ermöglichen, die Aktivierung und Inaktivierung von Rezeptoren mit Hilfe von Fluoreszenz mikroskopisch direkt 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 und künftig auch in ganzen Organen zu analysieren.

Forschungsschwerpunkte

Schwerpunkt der Arbeiten des Lehrstuhls sind Rezeptoren für die „Stresshormone“ Adrenalin und Noradrenalin sowie verwandte Rezeptoren, die zum Beispiel Opiate, Somatostatin und Adenosin binden. 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. Diese Forschungen werden durch die DFG, besonders die SFBs 487 und 688, die EU, das BMBF, die Bayerische Forschungsförderung und weitere Drittmittel ermöglicht.

Mechanismen und Funktion G-Proteingekoppelter Rezeptoren

(M. Lohse, C. Hoffmann, V.O. Nikolaev)

Kommunikation zwischen Zellen erfolgt mit Hormonen und Neurotransmittern. Diese werden von Zellen mit Hilfe spezifischer Re-

G-Proteine und Steuerung von Ionenkanälen

(M. Bünemann)

Viele Ionenkanäle werden über Rezeptoren und G-Proteine gesteuert. Wir untersuchen, wie diese Steuerung molekular funktioniert. Mit ähnlichen Fluoreszenzverfahren, wie oben für Rezeptoren genannt, versuchen wir, eine ganze Signalkaskade vom Rezeptor bis zum Kanal sichtbar zu machen.

Somatostatin- und Opiatrezeptoren

(S. Schulz)

Opiatrezeptoren sind der Angriffsort für Substanzen wie Morphin und Heroin und spielen eine zentrale Rolle bei der Schmerzwahrnehmung; Somatostatinrezeptoren

Allgemeine Angaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Pharmakologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Toxikologie (Prof. Lutz) das Institut für Pharmakologie und Toxikologie. Daneben beherbergt das Institut derzeit auch wesentliche Teile des 2002 gegründeten Rudolf-Virchow-Zentrums, dessen Sprecher Prof. Lohse ist.

Am Lehrstuhl arbeiten insgesamt 75 Mitarbeiter (davon 40 über Drittmittel finanziert). In verschiedenen Arbeitsgruppen werden die molekularen Mechanismen der Kommunikation zwischen Zellen, ihre Be-

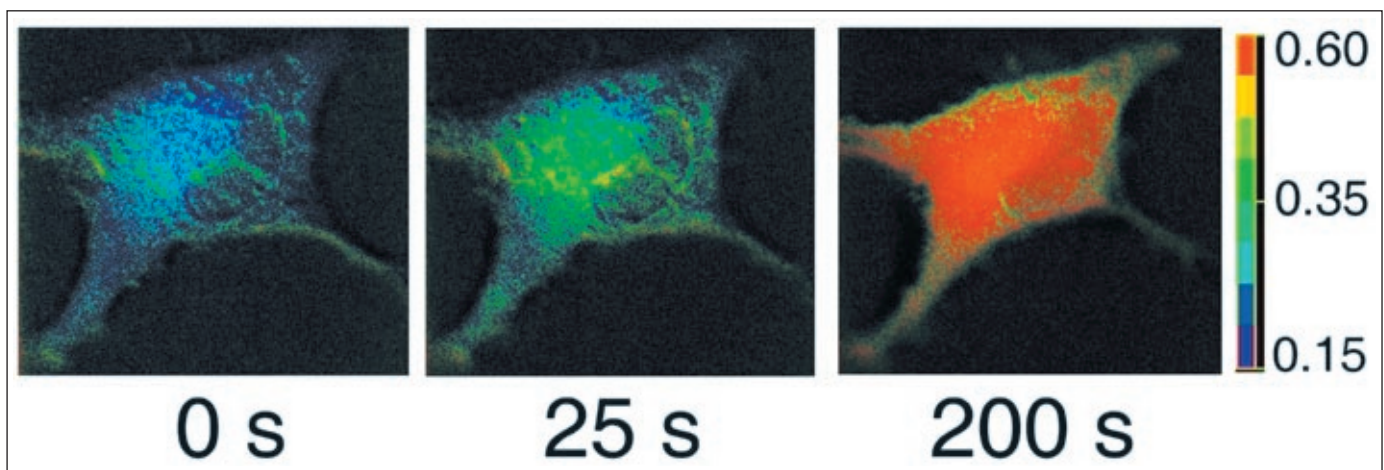


Abb. 1: Ein neu entwickelter Fluoreszenz-Sensor zeigt durch Rotfärbung den Anstieg des intrazellulären Botenstoffs cGMP in primären Mesangialzellen aus der Niere.

regulieren Zellwachstum und scheinen bei vielen Tumoren wichtig zu sein. Beide Rezeptorfamilien gehören zu den G-Proteingekoppelten Rezeptoren. Wir studieren ihre Regulation und ihre Wanderung innerhalb von Zellen mit dem Ziel, Liganden für diese Rezeptoren für eine verbesserte Schmerz- und Tumorthherapie zu finden.

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

Adenosin ist ein ubiquitärer Botenstoff, der über vier verschiedene 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 (S. Engelhardt, K. Lorenz)

Chronische Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Erkrankungen im Alter. Ausgehend von einem Mausmodell, in dem sich innerhalb von Monaten eine Herzinsuffizienz entwickelt, werden Gene und Mechanismen gesucht, die an der Entstehung der Herzinsuffizienz und der Vergrößerung des Herzens beteiligt sind und die neue Behandlungsmöglichkeiten eröffnen können. Verschiedene solche Kandidaten konnten in den letzten Jahren identifiziert werden. Beispiele dafür sind der Natrium/Protonen-Austauscher NHE1, das Interleukin-Konversionsenzym ICE, der Transkriptionsregulator NAB, und der Proteinkinase-Inhibitor RKIP. In jüngster Zeit wurde auch die Rolle von neu entdeckten mikro-RNAs untersucht.

Rezeptor-Antikörper bei Herzinsuffizienz

(R. Jahns, gemeinsam mit Medizinischer Klinik)

Wir haben in jahrelangen Untersuchungen nachgewiesen, dass bei etwa einem Drittel von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz Antikörper gegen β 1-adrenerge Rezeptoren vorkommen, die die Überlebenschancen der Patienten halbieren. Durch Immunisierung von Ratten haben wir ein entsprechendes Tiermodell entwickelt. In einem vom BMBF-Go Bio-Programm geförderten Projekt soll nun untersucht werden, ob und wie sich dieses Problem mit cyclischen Peptiden therapeutisch angehen lässt.

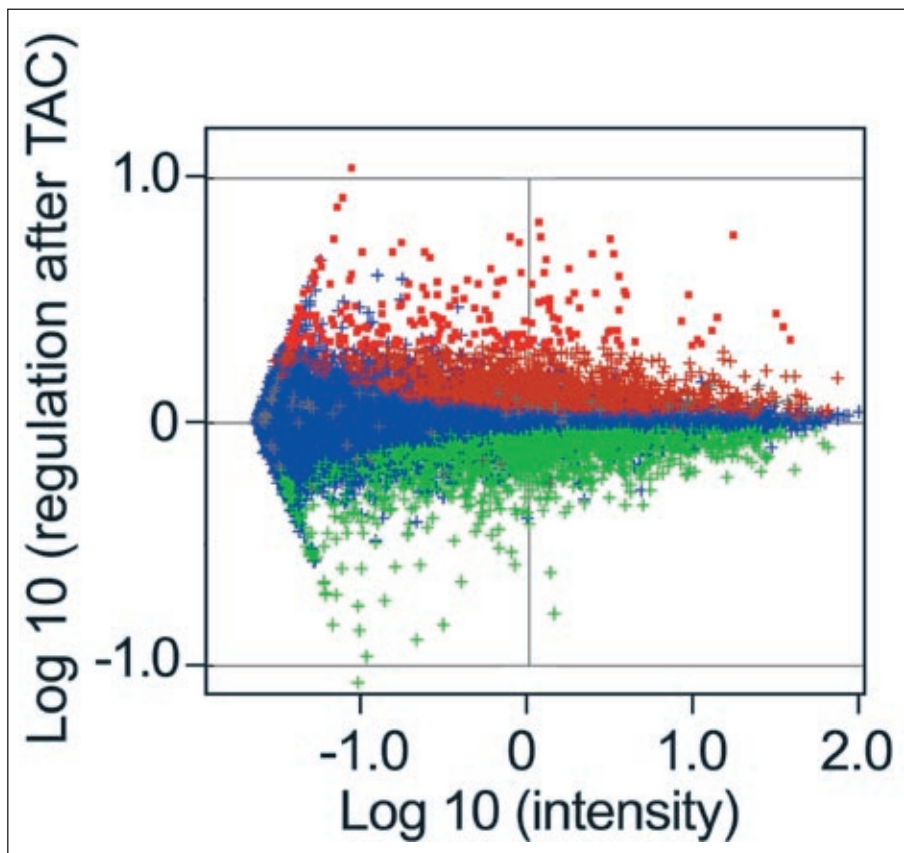


Abb. 2: Genexpression im Herzen – von 20.000 untersuchten Genen sind in insuffizienten Herzen viele weniger (grün) oder stärker (rot) aktiv als im gesunden.

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 ebenso wie am Aufbaustudiengang Experimentelle Medizin. Es besteht die volle Weiterbildungsberechtigung für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Behr B, Hoffmann C, Ottolina G, Klotz KN (2006) Novel mutants of the human beta1-adrenergic receptor reveal amino acids relevant for receptor activation. *J Biol Chem.* 281, 18120-18125.

Buitrago M, Lorenz K, Maass AH, Oberdorf-Maass S, Keller U, Schmitteckert EM, Ivashchenko Y, Lohse MJ, Engelhardt S (2005) The transcriptional repressor Nab1 is a specific regulator of pathological cardiac hypertrophy. *Nature Medicine* 11, 837-844.

Hoffmann C, Gaietta G, Bünemann M, Adams S, Oberdorf-Maass S, Behr B, Vilardaga JP, Tsien RY, Ellisman MH, Lohse MJ (2005) A FIAsh-based FRET approach to determine G-protein coupled receptor activation in living cells. *Nature Methods* 2, 171-176.

Lorenz K, Lohse MJ, Quitterer U (2003) Protein kinase C switches the Raf kinase inhibitor from Raf-1 to GRK-2. *Nature* 426, 574-579.

Vilardaga JP, Nikolaev VO, Lorenz K, Ferrandon S, Zhuang Z, Lohse MJ (2008) Conformational cross-talk α 2-adrenergic and μ -opioid receptors controls cell signaling. *Nature Chemical Biology* 4, 126-131.

Prof. Dr. med. D. Patzelt (Vorstand)

Versbacher St. 3
97078 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-47020

E-Mail: i-rechtsmedizin@mail.uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/rechtsmedizin

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg hat einen Stellenplan, der an akademischem Personal neben dem Vorstand 4 Ärzte umfasst, 2 Toxikologen und einen Molekularbiologen. Diese bisherige Stellenausstattung orientiert sich an den Aufgaben des Faches in Forschung, Lehre und dem rechtsmedizinischen Äquivalent der medizinischen Betreuung.

Die rechtsmedizinische Betreuung umfasst die praktische gerichtsärztliche Tätigkeit im Territorium (Unterfranken sowie angrenzende Gebiete Oberfrankens und Baden-Württembergs), die im Auftrag von Gerichten, Staatsanwaltschaften und Polizeidienststellen realisiert wird. Hauptaufgabe ist die Aufklärung des nicht natürlichen Todes, die Beurteilung rechtlich relevanter Körperverletzungen bei Lebenden, die forensische Spurenkunde als Dienstleistung zur Aufklärung von Kapitalverbrechen, die Aufklärung strittiger Abstammung und die forensisch-toxikologische Analytik zur Todesursachenfeststellung sowie zur Aufklärung von Straßenverkehrsdelikten.

Forschungsschwerpunkte

Die rechtsmedizinische Forschung orientiert sich an den Anforderungen aus der Rechtsprechung an das Fach. Sie hat demzufolge forensisch-pathologische, forensisch-molekularbiologische und forensisch-toxikologische Aspekte. Wegen der naturwissenschaftlichen Ausrichtung des Faches in Würzburg sind juristische und forensisch-psychiatrische Fragestellungen nicht mehr besetzt.

Bei der Aufklärung des nicht natürlichen Todes ist die Bestimmung der Todeszeit innerhalb der 24-Stunden-Frist recht gut möglich, außerhalb dieser Frist jedoch ein weitgehend ungelöstes Problem. Hier hat die vom eigenen Institut eingeführte RNA-Analytik einen neuartigen Ansatz gewiesen: Über die Messung der Stabilität der mRNA mittels Realtime-PCR kann das Spektrum der Todeszeit-assoziierten Leichenveränderungen erweitert werden.

In der molekularen Genetik war es bis zur Präsentation eigener Forschungsergebnis-

se nicht möglich, zur Diagnose Blut zusätzlich die Information über die Herkunft des Blutes (z. B. Menstrualblut oder Blut aus Verletzungen) zu geben. Dies gelang auch international erstmals durch die eigene Beschäftigung mit rezeptorspezifischer endometrialer mRNA.

Für die unzureichend beantwortbare Frage nach dem Alter von Blutspuren und dem Lebensalter von Spurenlegern bzw. unbekannten Personen wurden über das mRNA-analytische Verfahren Wege eröffnet bzw. über die Präsentation des 4977-Basenpaar-Defizits im mitochondrialen Genom eine spurenkundliche Aussage über das Lebensalter präsentiert.

Es wurden zum Teil über Doktoranden Arbeiten zur molekularbiologischen Speziesdiagnostik durchgeführt, DNA-analytische Untersuchungen an Haaren sowie gelagertem Skelettmateriale und schließlich die Frage positiv beantwortet, ob aus dem Sperma vasktomierter Männer eine Individualzuordnung gelingt.

Die Transplantationschirurgie, die pränatale Medizin und die Stammzellforschung haben ethische Fragestellungen über die Grenzbereiche des menschlichen Lebens aufgeworfen. Es ist vom eigenen Institut eine die Diskussion versachlichende Unterscheidung der anthropologischen Kategorie *Mensch* von der biologischen Kategorie *menschliches Leben* vorgelegt worden.

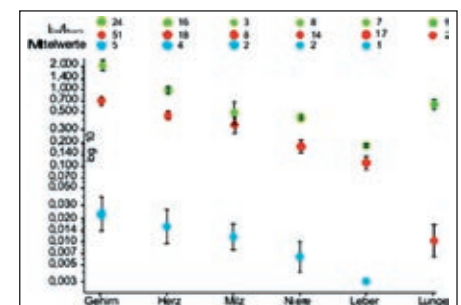


Abb. 1: Lebensaltersschätzung über mitochondriale Sequenzanalyse (altersabhängige Anhäufung der 4977 bp-Deletion): Dargestellt ist der Mittelwert der Standardabweichung für die jeweilige Gewebeart in den drei Altersgruppen ≤ 30 Jahre (blau), ≤ 70 Jahre (rot) und ≤ 90 Jahre (grün). Zusätzlich ist die Anzahl der jeweils untersuchten Proben angegeben.

Lehre

Die rechtsmedizinische Lehre für Medizinstudenten wird über die Hauptvorlesung, über Praktika sowie Seminare realisiert. In der Hauptvorlesung wird vordergründig die richtige Vornahme der ärztlichen Leichenschau gelehrt, was umfassende Kenntnisse der forensischen Traumatologie und Toxikologie voraussetzt, und über ein obligatorisches Leichenschaupraktikum in Kleingruppenunterricht vertieft wird. Ansonsten ist die Lehre gegliedert in Thanatologie, forensische Traumatologie, forensische Serologie/molekulare Genetik, forensische Toxikologie sowie medizinische Rechtsfragen. Letzteres Thema erhält wegen der Verrechtlichung der Medizin zunehmend Gewicht, damit die zukünftigen Ärzte lernen, sich bei ihrer Tätigkeit im rechtlich vorgegebenen Rahmen so zu bewegen, dass ihnen kein Vorwurf einer Pflichtverletzung erwachsen kann. Die Erkennung der Zeichen von häuslicher Gewalt hat im Rahmen der forensischen Traumatologie einen Schwerpunkt. Im Rahmen der Querschnittsfächer wird im Thema der Gesundheitsvorsorge über *Suchtprävention* und *Suchttherapie* vorgetragen, im Rahmen der Wahlpflichtfächer ein Seminar *Ethik in der Medizin* abgehalten.

Über Lehrexport wird eine gut besuchte Vorlesung für Studenten der Rechtswissenschaften *Rechtsmedizin für Juristen* angeboten, ferner für Rechtsreferendare eine Unterweisung über die Wirkungen von Alkohol und Drogen im Straßenverkehr mit wissenschaftlich begleitetem Trinkversuch.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bauer M, Patzelt D (2002) Evaluation of mRNA markers for the identification of menstrual blood. *J Forensic Sci* 47: 1278 – 1283.

Bauer M, Polzin S, Patzelt D (2003) Quantification of RNA degradation by semi-quantitative duplex and competitive RT-PCR: a possible indicator of the age of bloodstains? *Forensic Sci Int* 138: 94 – 103.

Bauer M, Patzelt D (2003) A method for simultaneous RNA und DNA isolation from dried blood and semen stains. *Forensic Sci Int* 136: 76 – 78.

Bauer M, Gramlich I, Polzin S, Patzelt D (2003) Quantification of mRNA degradation as possible indicator of postmortem interval - a pilot study. *Legal Med (Tokyo)* 5: 220 – 227.

Patzelt D (2004) Grenzbereiche menschlichen Lebens. *Rechtsmedizin* 14: 247 – 250.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans Konrad Müller-Hermelink (Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-47776
Fax: 09 31 / 201-47440
E-Mail: path62@mail.uni-wuerzburg.de
www.pathologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Stephan Gattenlöhner
Tel.: 09 31 / 201-47420

Prof. Dr. Wolfgang Roggendorf
Tel.: 09 31 / 201-47429

Prof. Dr. Edgar Serfling
Tel.: 09 31 / 201-47431

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Pathologische Institut der Universität Würzburg ist ein klinisch-theoretisches Institut mit ca. 100 Mitarbeitern, darunter ca. 15 Pathologen. Zu seinen Aufgaben zählt hauptsächlich die histologische und zytologische Diagnostik von Biopsie-Material und die Durchführung von klinischen Obduktionen, primär für die Universitätskliniken, darüber hinaus für weitere Krankenhäuser sowie niedergelassene Ärzte aller Fachrichtungen. Institutsinterne Abteilungen für angewandte Zytologie und Tumorgenetik, Neuropathologie und molekulare Pathologie vertreten besondere diagnostische Bereiche und spezielle Forschungsthemen. Das Institut besitzt einen ausgeprägten Schwerpunkt für Hämatopathologie, speziell Lymphknotenpathologie mit ausgeprägter Konsultationstätigkeit für andere pathologische Institute bei der Abklärung schwierig zu interpretierender neoplastischer Veränderungen im lymphatischen Gewebe und Knochenmark. Als eines von sechs deutschen Referenzzentren für Lymphknotenpathologie begutachtet das Institut Biopsien im Rahmen aller multizentrischen Therapiestudien zu malignen Lymphomen.

Forschungsschwerpunkte

Lymphomforschung und Referenzzentren für Lymphknotenpathologie (H. K. Müller-Hermelink)

Die Forschungsgruppe von Dr. E. Haralambieva analysiert die biologische Heterogenität des Multiplen Myeloms durch genetische Charakterisierung auf der Basis eines selbst entwickelten FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)-Protokolls, welches das Erkennen von verschiedenen chromosomalen Translokationen in Parafin-eingebetteten Gewebeproben erlaubt. Die Forschungsgruppe von Dr. E. Geissinger untersucht das biologische Verhalten von peripheren T-Zell-Lymphomen und konnte bereits zeigen, daß anaplastische großzellige Lymphome (ALCL) weder den T-Zell-Rezeptor (TCR) noch die assoziierten Signalmoleküle exprimieren. In der selben Gruppe analysierte PD Dr. A. Zettl die genetische Heterogenität des peripheren T-Zell-Lymphoms und wies zwei genetisch und klinisch unterschiedliche Varianten des Enteropathie-assoziierten intestinalen T-Zell-Lymphoms nach. Im Rahmen des Referenzzentrums für Lymphknotenpathologie wird die referenzpathologische Begutachtung der Pati-

enten in den Klinischen Studien der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) und die europaweite multizentrische Studie peripherer T-Zell-Lymphome koordiniert.

Molekulare Pathogenese maligner B-Zell-Lymphome

(A. Rosenwald)

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der molekularen Pathogenese ausgewählter B-Zell-Lymphome. Durch globale Genexpressionsanalysen und eine umfassende genetische Charakterisierung dieser Tumoren wird ihre molekulare Klassifikation angestrebt. Ein Beispiel dafür ist die molekulare Charakterisierung von Burkitt-Lymphomen, an der die Forschungsgruppe im Rahmen von zwei Konsortien beteiligt war. Darüber hinaus ist die Forschungsgruppe als eines von weltweit sieben Zentren an der Entwicklung eines durch die US-amerikanische FDA genehmigten diagnostischen Microarrays (Lymphomchip) beteiligt.

Therapeutische Relevanz von CD56-abhängigen Signalübertragungswegen bei ischämischer Kardiomyopathie und malignen hämatopoetischen Neoplasien

(S. Gattenlöhner)

Die Forschungsgruppe konnte zeigen, daß die spezifische Überexpression des Zelladhäsionsmoleküls CD56 (NCAM) im Myokard von Patienten mit ischämischer Kardiomyokardie (ICM) von neuartigen Isoformen des Transkriptionsfaktors RUNX1 reguliert wird. Außerdem fand sie in Transfektions-Assays, daß Kardiomyozyten von Mäusen mit stabiler Überexpression von CD56 eine starke Apoptoseinduktion sowie einen verminderten Kalziuminflux aufweisen, was zum Untergang von Kardiomyozyten und einer verringerter myokardialer Kontraktilität führt, beides Wesensmerkmale der Herzinsuffizienz. Im Gegensatz dazu induziert CD56 in malignen hämatologischen Neoplasien, wie z.B. der akuten myeloischen Leukämie oder dem multiplen Myelom, eine nukleäre Translokation von NF- κ B und steigert die Expression von bcl2L12, was in Leukämiezellen zur Wachstumsinduktion sowie Apoptosehemmung führt, welche sich durch NF- κ B Weidelacton blockieren lassen. Da die Überexpression von CD56 und ihren abhängigen Signalkaskaden sowohl für die Progression der ICM als auch für maligne hämatopoetische Neoplasien von Bedeutung ist, könnte die Inhibition oder Regulierung

dieser Signalwege neue Ansätze für die Therapie dieser bisher überwiegend tödlich verlaufenden Krankheiten eröffnen.

Immuntherapien für das Rhabdomyosarkom und rhabdoid differenzierte Tumoren

(S. Gattenlöhner)

Das Rhabdomyosarkom (RMS) ist der häufigste bösartige Weichteiltumor bei Kindern mit einer hohen Mortalitätsrate trotz moderner multimodaler Therapien. Da eine starke Expression der α -Untereinheit des Azetylcholin-Rezeptors (AChR), welche die fetale Isoform definiert, hochcharakteristisch für Rhabdomyoblasten ist, untersuchten wir, ob RMC-Zellen durch eine gegen den fetalen AChR-Rezeptor gerichtete Immuntherapie inaktiviert werden können. Basierend auf humanen Fab-Fragmenten mit Spezifität für den fetalen AChR-Rezeptor, entwickelten wir einen chimärischen T-Zell-Rezeptor (TCR), welcher das fAChR-spezifische Antikörperfragment (single chain Fv scFv) enthält und an die zeta-Kette des TCR gekoppelt ist, sowie ein aus dem Pseudomonas-Exotoxin-A abgeleitetes Immunotoxin. Sowohl der TCR als auch das Immunotoxin inaktivieren humane embryonale sowie alveoläre RMS-Zelllinien in vitro und verzögern die RMS-Entwicklung in einem transplantierten Mausmodell. Fetale AChR werden außer auf RMS auch auf anderen rhabdoid differenzierten Tumoren wie malignen Melanomen exprimiert. Die anti-fAChR- bzw. scFv-basierte Immuntherapie könnte eine vielversprechende Alternative zu herkömmlichen Therapien für derartige aggressive und hochmaligne Tumoren sein.

Transkriptionskontrolle in T-Lymphozyten

(E. Serfling)

Die Arbeit dieser zur Abteilung für molekulare Pathologie des Pathologischen Instituts gehörenden Forschungsgruppe betrifft die Transkriptionskontrolle von Lymphokin-Genen in T-Lymphozyten, insbesondere der Interleukingene 2, 4 und 5. Dies führte zu einer detaillierten Analyse der NFAT-Transkriptionsfaktoren, deren Induktion – auf dem Wege über erhöhte Ca^{++} -Spiegel sowie Calcineurin-vermittelte Signale – der Hauptmechanismus zur Aktivierung von T-Lymphozyten zu sein scheint. Für die Zukunft geplant sind Studien zur Expression und Funktion von individuellen Isoformen von NFATc1 sowie zur Analyse der Inter-

aktion von NFATc mit anderen Transkriptionsfaktoren wie GATA-3, STAT6 und Foxp3. Diesbezüglich kooperiert die Forschungsgruppe mit der Portomics-Gruppe am Rudolf-Virchow-Zentrum für experimentelle Biomedizin sowie mit der Abteilung für molekulare Pflanzenphysiologie (beide Universität Würzburg).

Humane Krebsimmunität durch natürliche Antikörper

(P. Vollmers)

Die Arbeit dieser Arbeitsgruppe betrifft die Immunität gegen Krebserkrankungen bei Menschen. In der Immunüberwachung spielen Antikörper (AK) eine wichtige Rolle. Zur Erforschung ihrer Funktion und Angriffspunkte analysierte die Arbeitsgruppe Tausende von ihnen, wobei sich zeigte, daß alle tumorspezifischen AK zu den natürlichen AK gehören, überwiegend vom IgM Isotyp. Genetisch kodiert werden sie von bestimmten Keimbahn-Genen. Ihre Angriffspunkte sind post-transkriptionell modifizierte Kohlenhydrat-Epitope auf Zelloberflächen-Rezeptoren wie z.B. CD55, CFR-1 oder GRP78. Darüberhinaus zeigte sich, daß alle getesteten AK maligne Zellen in vitro und in vivo durch Induktion von Apoptose eliminieren. Die Entwicklung einiger AK, in Kooperation mit australischen und US-amerikanischen Pharmafirmen, befindet sich im vorklinischen Stadium. Die weitergehende Forschung konzentriert sich auf die Angriffspunkte der AK sowie auf apoptotische Abläufe.

Neuroonkologie und –Degeneration

(W. Roggendorf)

Die neuroonkologische Forschung untersucht Ependymome, relativ häufige Hirntumoren im Kindesalter mit bisher unsicherer Prognose, weil die Histologie keine gesicherten Parameter zur Tumorbio-logie liefert. Mittels molekularer Analysen wurden auf den Chromosomen 6, 9 und 22 gehäuft Deletionen gefunden. Diese Daten und Ergebnisse einer Microarray DNA-Analyse zur Genexpression werden mit klinischen Parametern korreliert. Im Forschungsprojekt zur Neurodegeneration werden einerseits Untersuchungen zur Rolle der Mikrozirkulation und ihrer Störungen bei M. Alzheimer durchgeführt, andererseits werden im Verbund mit anderen europäischen Gewebbanken Standardisierungsprotokolle erstellt, die Grundlage für weitere Forschungsvorhaben an humanem Gewebe sein werden.

Lehre

Zentraler Bestandteil der Lehre ist die Ausbildung der Medizinstudenten in Pathologie, welche als Blockpraktikum durchgeführt wird, bestehend aus Vorlesungen, Seminaren, makro-pathologischen Falldemonstrationen (Autopsien) sowie einem 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. Zur Weiterbildung bietet das Institut mehrere klinisch-pathologische Konferenzen für verschiedene (Universitäts-)Kliniken an.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Gattenlöhner S, Bröcker EB, Müller-Hermelink HK. (2008) Malignant melanoma with metastatic rhabdomyosarcomatoid transdifferentiation. *N Engl J Med.* 358:649-50.

Leich E, Hartmann EM, Burek C, Ott G, Rosenwald A. (2007) Diagnostic and prognostic significance of gene expression profiling in lymphomas. *APMIS.* 115:1135-46.

Vollmers HP, Brändlein S. (2007) Natural antibodies and cancer. *J Autoimmun.* 29:295-302.

Serfling E, Chuvpilo S, Liu J, Höfer T, Palmetshofer A. (2006) NFATc1 autoregulation: a crucial step for cell-fate determination. *Trends Immunol.* 27:461-9.

Gattenlöhner S, Chuvpilo S, Langebrake C, Reinhardt D, Müller-Hermelink HK, Serfling E, Vincent A, Marx A. (2007) Novel RUNX1 isoforms determine the fate of acute myeloid leukemia cells by controlling CD56 expression. *Blood.* 110:2027-33.

Lukashova I, Kneitz S, Monoranu C, Rutkowski S, Hinkes B, Vince GH, Huang B, Roggendorf W. (2007) Ependymoma gene expression profiles associated with histological subtype, proliferation, and patient survival. *Acta Neuropathol.* 113:325-37.

2.17 Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung

Prof. Dr. med. Ulf R. Rapp (Vorstand)

Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-45140
Fax: 09 31 / 201-45835
E-Mail: rappur@mail.uni-wuerzburg.de
<http://www.uni-wuerzburg.de/strahlenkunde>

Prof. Dr. Albrecht Müller
Tel.: 09 31 / 201-45848

Prof. Dr. Thomas Raabe
Tel.: 09 31 / 201-45841

Allgemeine Informationen und Struktur

Das Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung (MSZ) wurde 1993 gegründet und durch umfangreiche Baumaßnahmen, die im Jahr 2006 beendet wurden, an moderne Sicherheitsstandards angepasst. Das MSZ ist das Bayerische Zentrum für Experimentelle Krebsforschung der Universität Würzburg und ist mit einer W3, zwei W2 und sechs W1 Stellen ausgestattet. Darüber hinaus konnten im Jahr 2007 eine unabhängige Junior-Gruppe des Bayerischen Genomforschungsnetzwerkes BayGene (Eugen Kerkhoff) sowie eine DFG Emmy-Noether-Gruppe (Krishnaraj Rajalingam) am MSZ angesiedelt werden. Das gemeinsame Ziel der rund 70 Mitarbeiter ist ein besseres Verständnis der Mechanismen, die zu Krebserkrankungen führen, um daraus neuartige therapeutische Ansätze entwickeln zu können. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Analyse von Signalwegen, die in Tumoren gestört sind. In Zusammenarbeit mit pharmazeutischen Unternehmen werden neue Inhibitoren und therapeutische Impfstoffe gegen Krebs entwickelt. Aufgrund der engen Beziehung zwischen Krebs und regenerativen Stammzellen untersucht eine Arbeitsgruppe die Biologie von Stammzellen und Tumor-Stammzellen (Prof. Dr. Albrecht Müller). Das Forschungsspektrum wird durch Arbeiten mit Modellorganismen wie z.B. der Fruchtfliege *Drosophila* (Abteilung Entwicklungsgenetik/Neurobiologie; Prof. Thomas Raabe) komplementiert. Die MSZ arbeitet eng mit mehreren Instituten der Fakultäten für Medizin, Biologie und Chemie zusammen und ist in zahlreiche lokale, nationale und internationale Forschungsverbünde integriert.

Forschungsschwerpunkte

Untersuchungen des Zellwachstums, der Differenzierung und des Zelltodes sind die wichtigsten Forschungsgebiete am MSZ. Störungen dieser Prozesse stehen in direktem Zusammenhang mit der Entstehung einer Vielzahl von Erkrankungen wie z.B. Krebs. Aktuelle Methoden der modernen Molekularbiologie, Biochemie, Zellbiologie, Genetik und strukturellen Analyse finden hierbei Anwendung. Einige der Forschungsgruppen sollen hier vorgestellt werden:

Tumorgenetik

(U. R. Rapp, R. Götz)

Lungenkrebs ist mit mehr als einer Million Todesfällen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung in der industrialisierten Welt. Tiermodelle, die die menschliche Erkrankung kopieren, bieten nicht nur die Möglichkeit krebsinduzierende Onkogene und weitere genetische Faktoren zu untersuchen, sondern können auch zur präklinischen Evaluierung neuer Therapieformen eingesetzt werden. In der Arbeitsgruppe wurde ein Maus-Modell für das Nicht-Kleinzellige Lungenkarzinom etabliert. Diese Mäuse exprimieren in spezifischen Zellen der Lunge eine onkogene Variante der RAF-Kinase, C-RAF BXB. Innerhalb von zwei Wochen nach der Geburt entwickeln sich Lungetumore, die jedoch keine Metastasen bilden. Wird allerdings zusätzlich in diesen Mäusen die Zell-Zell-Adhäsion gehemmt, so kommt es zur Ausbildung von sehr aggressiven Adenokarzinomen, die Metastasen bilden (Ceteci et al, 2007). In laufenden Studien werden die molekularen Details der Progression von gutartigen zu bösartigen Tumoren der Lunge untersucht. Dies soll mittelfristig zur Identifizierung von molekularen Zielmolekülen für die Krebstherapie führen.

Neurobiologie

(U. R. Rapp, R. Götz)

Die RAF-Kinase-Familie umfasst drei Familienmitglieder, A-, B- und C-RAF. Die AG Neurobiologie versucht die individuellen Funktionen dieser drei Isoformen im Nervensystem mittels Mausgenetik zu bestimmen. So konnte gezeigt werden, dass bestimmte Zelltypen des heranwachsenden Embryos entweder C- oder B-RAF für ihr Überleben erfordern. Zur weiteren Bewertung der Funktion von RAF bei der Unterdrückung des Zelltods, wurde die Rolle von BAG1, einem Co-Chaperon des Hitzeshock-Proteins HSP70, das mit RAF interagiert, näher untersucht. Die Arbeitsgruppe konnte nachweisen, dass BAG1 eine wesentliche Rolle bei der Differenzierung und dem Überleben von Neuronen und blutbildenden Zellen spielt (Götz et al, 2005). Zur Abgrenzung der Funktion von B-RAF im Gehirn wurden Mäuse, bei denen die B-RAF Funktion ausgeschaltet werden kann, mit Mäusen verglichen, die A-RAF in den B-RAF Locus integriert haben. Es stellte sich heraus, dass B-RAF- und A-RAF individuelle Funktionen ausüben, und dass B-RAF ein wichtiger Vermittler des neuronalen Überlebens und der Migration und Bildung von Dendriten ist (Camarero et al, 2006).



Abb. 1: Das Gebäude des MSZ in der Versbacher Straße.

Tumor-Therapie

(U. R. Rapp, B. Bergmann)

Immuntherapie ist ein viel versprechender Ansatz für die Behandlung von Krebs. Die Idee ist, das Immunsystem des Patienten in einer Weise zu beeinflussen, dass es in der Lage ist den eigenen Tumor zu erkennen und zu zerstören. Aufgrund der begrenzten Leistungsfähigkeit gegenwärtiger Therapieansätze, müssen neue wirksamere Methoden entwickelt werden. Es hat sich gezeigt, dass Immuntherapien dann besonders erfolgreich, wenn unterschiedliche Teile des Immunsystems bei der Tumorbekämpfung zusammenwirken. In der Gruppe Tumorthherapie werden intrazelluläre Bakterienstämme als Träger für Tumor-Proteine eingesetzt. Diese Bakterien können dem Menschen nicht schaden, sondern induzieren eine spezifische Immunantwort gegen den Tumor. Die größten Fortschritte wurden bislang mit einem Salmonellen-Impfstoff gemacht, der ein RAF-Onkogen exprimiert. Die Arbeitsgruppe konnte im Tiermodell nachweisen, dass nach der Verabreichung des Impfstoffes nicht nur die Tumormasse reduziert sondern auch die Lebensdauer der Lungentumor-Mäuse erhöht wurden (Gentschev et al, 2005). In Zusammenarbeit mit der Firma Aeterna Zentaris laufen gegenwärtig Vorbereitungen für die klinische Erprobung eines Salmonellen-basierten Impfstoffes gegen Prostata-Krebs. Bei Erfolg wird dieses Konzept auch auf andere Tumortypen ausgedehnt werden.

Biologie von Stammzellen

(A. Müller)

Stammzellen sind seltene aber für Entwicklung und Geweberegeneration sehr wichtige Zelltypen. Forschung an Stammzellen und zellulärer Pluripotenz sind sehr viel versprechende Bereiche humanmedizinischer Forschung. Die Möglichkeit, adulte Stammzellen in beliebige Zellen zu reprogrammieren,

ist von enormer Bedeutung für regenerative 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 nur unvollständig bekannt. Die AG Biologie von Stammzellen konzentriert sich auf embryonale, blutbildende und mesenchymale Stammzellen und fragt, wie globale Chromatinzustände das Stammzell-Verhalten leiten (Schmittwolf et al, 2005). Ebenso wird das Entwicklungspotenzial von mesenchymalen und uniparentalen embryonalen Stammzellen untersucht. Albrecht Müller ist Sprecher des nationalen DFG-Schwerpunktprogramm 1356: Pluripotenz und zelluläre Neuprogrammierung und Mitglied des Bioethik-Ausschusses der Bayerischen Staatsregierung.

Molekulare Genetik

(T. Raabe)

Eine der zentralen Herausforderungen in der neurobiologischen Forschung ist die Aufklärung der zellulären und molekularen Mechanismen der Gehirnentwicklung. Trotz großer anatomischer Unterschiede von Wirbeltieren und Wirbellosen zeigt sich immer häufiger, dass auf molekularer Ebene zahlreiche Ähnlichkeiten bei der Entwicklung des Nervensystems bestehen. Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* bietet die Möglichkeit, die Entwicklung des Gehirns im Detail untersuchen zu können. Die Gruppe konzentriert sich auf die Signalwege, die in neuronalen Stammzellen Proliferation, Differenzierung und Spezifizierung steuern.

Lehre

Prof. Rapp ist Sprecher des Deutsch-Französischen Graduiertenkollegs 1141: „Signal Transduktion: Wo Krebs und Infektionen konvergieren“ (<http://www.gcwn.de>) und stellvertretender Sprecher der BioMedTec International Graduate School of Sciences „Leitstrukturen der Zellfunktion“ (Elitenetzwerk Bayern; <http://www.bigss.de>). Am MSZ arbeiten gegenwärtig rund 30 Studenten der Biologie, Medizin oder Biomedizin mit dem Ziel einen Diplom- oder Dokortitel zu erhalten. Vorlesungen, Seminare und Praktika werden für Studenten der Medizin, der Biologie und der Biomedizin mit Schwerpunkt Radiologie, Neurobiologie, Zellbiologie, Biochemie und Genetik angeboten.

Götz R, Wiese S, Takayama S, Camarero GC, Rossoll W, Schweizer U, Troppmair J, Jablonka S, Holtmann B, Reed JC, Rapp UR, Sendtner M (2005) *Bag1* is essential for differentiation and survival of hematopoietic and neuronal cells. *Nat Neurosci* 8:1169-78.

Camarero GC, Tyrsin OY, Xiang C, Pfeiffer V, Pleiser S, S Wiese, Götz R, Rapp UR (2005) Cortical migration defects in mice expressing A-RAF from the B-RAF locus. *Mol Cell Biol*. 26:7103-15.

Ceteci F, S Ceteci, Karreman C, Kramer BW, Asan E, Götz R, Rapp UR (2007) Disruption of tumor cell adhesion promotes angiogenic switch and progression to micrometastasis in RAF-driven murine lung cancer. *Cancer Cell* 12:145-59.

Gentschev I, Fensterle J, Schmidt A, T Potapenko, Troppmair J, Goebel W, Rapp UR (2005) Use of a recombinant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strain expressing C-Raf for protection against C-Raf induced lung adenoma in mice. *BMC Cancer* 5:15.

Schmittwolf C, Kirchhoff N, Jauch A, Harder F, Zenke M, Müller AM (2005) *In vivo* haematopoietic activity is induced in neurosphere cells by chromatin-modifying agents. *EMBO J* 24:554-66.

Prof. Dr. med. Holger Höhn (Vorstand)

Biozentrum

Am Hubland

97074 Würzburg

Tel.: 09 31 / 8 88 40 71

Fax: 09 31 / 8 88 40 69

E-mail: hoehn@biozentrum.uni-wuerzburg.de

<http://www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/>

Prof. Dr. rer. nat. Clemens R. Müller-Reible

Tel.: 09 31 / 8 88 40 63

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 genetischen Beratung in die Patientenversorgung eingebracht. Das Fach wird daher durch einen Grundlagen-orientierten Lehrstuhl für Humangenetik (Prof. Höhn) und eine Anwendungs-orientierte selbständige Abteilung für Medizinische Genetik (Prof. Grimm) vertreten. Lehrstuhl und Abteilung sind in thematisch unterschiedliche Arbeitsgruppen organisiert. Beide Einrichtungen beteiligen sich an der genetischen Krankenversorgung und erbringen die Lehre für Medizin-, Biomedizin- und Biologiestudenten. Verwaltungsmässig ist das Institut den „sonstigen klinischen Einrichtungen“ der Medizinischen Fakultät zugeordnet.

Forschungsschwerpunkte

Zytogenetik und vergleichende Genomforschung

(M. Schmid)

Der fachübergreifende Forschungsschwerpunkt befasst sich mit Aspekten der Chromosomenevolution, Chromosomenpathologie, und vergleichender Genomforschung. Als bevorzugtes Modellsystem dient die artenreichste Amphibienspezies *Eleutherodactylus*. In Zusammenarbeit mit der AG von Manfred Scharl (Lehrstuhl für Physiologische Chemie I) wurden hochkonservierte Genkopplungsgruppen zwischen menschlichen Chromosomen und den Genomen von Vögeln und Fischen nachgewiesen. Die vergleichende Untersuchung von Fischen, Amphibien, Vögeln und Säugetieren (einschließlich des Menschen) verbessert das Verständnis molekularer und chromosomaler Mechanismen der Vertebraten-Evolution. Die in der AG Schmid benutzten Modelle und molekularzytogenetischen Methoden (FISH, SKY, CGH) werden den AG des Biozentrums und des Klinikums bei der Bearbeitung spezieller Fragestellungen zur Verfügung gestellt.

Molekulare Humangenetik

(C. R. Müller-Reible)

Erbliche Muskelerkrankungen und Blutgerinnungsstörungen stehen im Mittel-

punkt der AG. 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. Durch Ko-Expressionsstudien mit den Faktoren FIX und FX der Vitamin-K-abhängigen Gerinnung wird eine Optimierung der therapeutischen Dosierung von Marcumar angestrebt. Im Rahmen kollaborativer Projekte werden genetische Veränderungen und Allel-Verteilungen bestimmter Schlüsselproteine bei erblichen Muskelerkrankungen untersucht (z.B. Calpain, Emerin; Ryanodin-Rezeptoren). Langjährige Zusammenarbeiten bestehen u.a. mit der Klinik für Anästhesiologie und dem Lehrstuhl für Zell- und Entwicklungsbiologie

Somazellgenetik

(D. Schindler)

Zentrales Thema dieser AG ist die Erforschung von Genen, welche die genetische Stabilität von Somazellen sicherstellen und daher vor neoplastischen Erkrankungen schützen. Diese sogenannten „Caretaker“-Gene sind an der Schadenserkenkung und Schadensbehebung (DNA-Reparatur) im menschlichen Genom beteiligt. Dazu gehören u.a. ATM, WRN, NBS, RAD50, LIG IV, MCPH1, sowie die Gruppe der FANC-Gene. In jüngster Zeit war die AG Schindler an der Entdeckung von drei dieser Gene beteiligt (FANCF, FANCFN, FANCI). Insbesondere dem neu entdeckten FANCFN-Gen kommt als Interaktor und Partner des Brust- und Eierstockkrebsgens BRCA2 eine überragende Rolle bei der Entstehung frühkindlicher Tumore zu. Im Rahmen von Kooperationen mit internationalen Arbeitsgruppen wurden zahlreiche zellgenetische, epidemiologische und funktionelle Aspekte der inzwischen 13 Fanconi-Anämie Gene aufgeklärt. Es steht ausser Frage, dass die FA-Genfamilie eine wichtige Rolle bei Erkennung und Abwehr genetischer Schäden in somatischen Zellen des Menschen spielt. Funktionsbeeinträchtigungen dieser Gene bedingen genetische Instabilität, erhöhen die Krebsdisposition und führen zu vorzeitigen Alterserscheinungen.

Menschliche Progeriesyndrome

(H. Höhn)

Genetische Instabilitätssyndrome mit progeroiden Manifestationen dienen als Mo-

delle zum Verständnis von normalen und pathologischen Alterungsvorgängen. Das Werner Syndrom (WS) wird durch biallelische Mutationen in einer RecQ-Helikase bedingt, welche auch als Exonuklease funktioniert. Multiple Genomumbauten kennzeichnen den chromosomalen Phänotyp von WS-Zellen, jedoch zeigt die progeroide Symptomatik des Werner Syndroms nur oberflächliche Übereinstimmung mit dem normalen Alterungsprozess. Die Fanconi Anämie (FA) ist die einzige Erkrankung des Menschen, deren Zellen eine konstitutionelle Überempfindlichkeit gegen oxidativen Stress zeigen. ROS-induzierte Schäden werden für das vorzeitige Knochenmarksversagen und die erhöhte Neoplasie-Raten von FA-Patienten verantwortlich gemacht. Die Validität der freien-Radikal Theorie des Alterns lässt sich anhand der Fanconi Anämie erstmals auch am Menschen überprüfen, ebenso wie das Phänomen der „somatischen Reversion“ als mögliche Ursache der Pleiotropie von Alterungsprozessen.

Lehre

Neben der scheinpflichtigen Lehrveranstaltung „klinische Humangenetik“ im 6. Semester des Medizinstudiums bietet das Institut mehrere Spezialvorlesungen und Gruppen-Praktika an, die sowohl von Medizin- als auch von Biomedizin und Biologiestudenten 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 bisherigen Diplom- und Lehramtsstudiengängen für Biologie, in dessen Rahmen Hauptvorlesungen, Studentenseminare, das zytogenetische Praktikum, ein F1-Praktikum sowie ein Fortgeschrittenen-Praktikum über moderne Methoden der Zellanalytik durchgeführt werden. Pro Jahr wählten ca. 30 Biologie-Studenten das Fach Humangenetik als Nebenfach im Rahmen ihres Hauptstudiums. Zukünftig wird das Institut entsprechend zu den Bachelor- und Masterstudiengängen der Fakultät für Biologie beitragen. Neben Bachelor-, Diplom-, und Masterarbeiten von Biologie- und Biomedizinstudenten betreut das Institut die Dissertationen von jährlich bis zu 20 Studenten der Medizin und Biologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kalb R, Neveling K, Hoehn H, et al (2007) Hypomorphic mutations in the gene encoding a key Fanconi anemia protein, FANCD2, sustain a significant group of FA-D2 patients with severe phenotype. *Am J Hum Genet* 80:895-910.

Nanda I, Buwe A, Wizenman A, Takata M, Haaf T, Scharl M, Schmid M (2007) Fanconi Anemia genes in vertebrates: evolutionary conservation, sex-linkage, and embryonic expression of *fancc* and *fancl* in avian cells. In: *Fanconi Anemia. A paradigmatic disease for the understanding of cancer and aging* (Schindler D, Hoehn H, eds) *Monogr Hum Genet* 15: 183-199

Neveling K, Bechtold A, Hoehn H (2007) Genetic instability syndromes with progeroid features. *Z Geront Geriat* 40:1-10.

Pelz HJ, Rost S, Hünerberg M, Freigin A, Heiberg AC, Baert K, MacNicol AD, Prescott CV, Walker AS, Oldenburg J, Müller CR (2005) The genetic basis of resistance to anticoagulants in rodents. *Genetics* 170:1839-1847

Reid S, Schindler D, Hanenberg H, et al (2007) Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nature Genetics* 39:162-164

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm (Leiter)

Verfügungsgebäude am Theodor-Boveri-Weg
97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 888-4076
Fax: 09 31 / 888-4434
E-mail: tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de
http://www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/med_genetik/

Aufgaben und Struktur

Aufgabe der Abteilung für Medizinische Genetik ist die angewandte Humangenetik. Die Medizinische Genetik versucht wissenschaftliche Erkenntnisse aus der humangenetischen Grundlagenforschung dem Patienten im Sinne einer vorsorgenden oder gelegentlich sogar voraussagenden Medizin nahezubringen. Dabei stehen sowohl die erblichen Erkrankungen oder Prädispositionen in der Familie als auch der Bevölkerung insgesamt im Blickpunkt. Der wichtigste Kontakt zu Patienten oder Ratsuchenden stellt die genetische Beratung dar. In speziellen Sprechstunden und Konsilen werden Kinder mit komplexen angeborenen Krankheitsbildern (Syndromen) untersucht, um Wege zu einer rationalen Diagnostik, zur Prognose und evtl. Linderung des Krankheitsbildes aufzuzeigen. Überhaupt sind die Bereitstellung diagnostischer Angebote und die anschließende detaillierte Ergebnisvermittlung eines der Hauptanliegen in der Medizinischen Genetik. Dabei liegen uns die Berücksichtigung ethischer Aspekte und die Patientenautonomie besonders am Herzen. Die diagnostischen Arbeiten werden über die Titelgruppe 77 finanziert. Es besteht im Bereich der Patientenversorgung eine enge Kooperation mit Frau PD Dr. med. Ermute Kunstmann (Praxis für Humangenetik, Theodor-Boveri-Weg, Würzburg). Die Praxis für Humangenetik und die Abteilung für Medizinische Genetik bilden zusammen das Zentrum für Medizinische Genetik Würzburg.

In der Abteilung Medizinische Genetik sind folgende Einrichtungen integriert:

Muskelzentrum der Deutschen Gesellschaft für Muskelkranke e.V.

(Sprecher: Prof. Dr. K. Reiners, Neurologie, und Prof. Dr. T. Grimm; Koordinatorin: Frau Dipl. Soz. Päd. A. Eiler)

Aufgabe des Muskelzentrums ist die Betreuung und Beratung von Muskelkranken und ihren Familien. Es wird gemeinsam mit der Neurologie geführt.

Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs

(Sprecher Prof. Dr. T. Grimm und Prof. Dr. J. Dietl, Frauenklinik)

Patientinnen mit Brustkrebs bzw. deren Angehörige können sich zur Beratung an das Brustkrebszentrum wenden (genetische Beratung und DNA-Diagnostik; Vorsorgeunter-

suchungen in der Frauenklinik). (siehe Beitrag 5.2.6 Seite 144)

Forschungsschwerpunkte

Als Schwerpunkte bearbeitet die Abteilung phänotypische und populationsgenetische Aspekte von erblichen Muskelkrankheiten.

Genetik der proximalen myotonen Myopathie

(W. Kress, T. Grimm)

Arbeiten beschäftigen sich mit der Heterogenität und der Inzidenz in Deutschland. In einer großen afghanischen Familie wurden drei für die CCTG-Expansion homozygote Patienten entdeckt. Der Ausprägungsgrad der klinischen Symptome ist im wesentlichen nicht schwerer als in heterozygoten Patienten.

Statistische und formale Genetik

(T. Grimm)

Voraussetzungen für Risikoberechnungen in der medizinischen Genetik sind exakte Schätzungen der genetischen Modelle einzelner Erbkrankheiten. Insbesondere bei den X-chromosomal Muskeldystrophien werden Untersuchungen durchgeführt, um Mutationsraten im männlichen und weiblichen Geschlecht in Abhängigkeit der Mutationstypen zu schätzen.

Genetik der Legasthenie

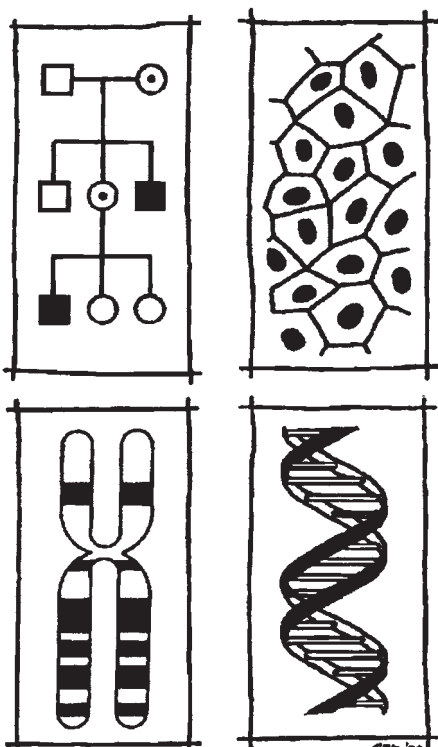
(T. Grimm)

Ca. 5% der deutschen Schüler sind von Lese- und Rechtschreibschwäche betroffen. Familienuntersuchungen zeigen familiäre Häufung und z.T. monogene Vererbung. In einer Familie mit autosomal dominantem Erbgang konnte ein neuer Genort nachgewiesen werden.

Kraniosynostosen

(W. Kress)

Etwa 20 % der Kraniosynostose-Patienten haben eine autosomal dominant vererbliche komplexe Kraniosynostose mit zusätzlichen Symptomen an Händen und Füßen. Genveränderungen findet man in Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren.



Familiäre Kavernome

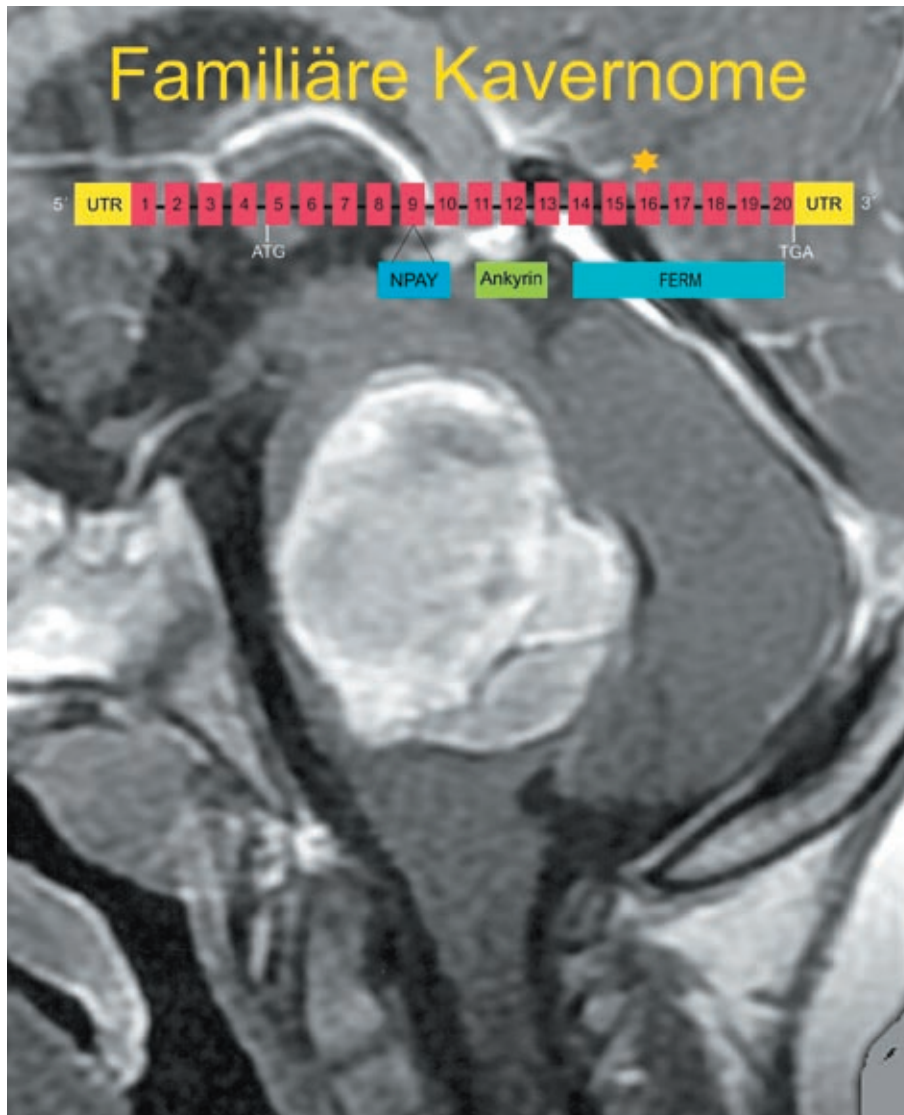


Abb. 1: Hirnstammkavernom einer dreijährigen CCM1-Mutationsträgerin mit rechtsseitiger Hemiparese.

AG Genetik von Gefäßerkrankungen (U. Felbor)

Diese AG erforscht mit Unterstützung des Bayerischen Genomforschungsnetzwerkes und der DFG die molekularen Ursachen erblicher Gefäßfehlbildungen. Für die prävalenten zerebralen kavernösen Malformationen (CCM), einer monogenen Form des hämorrhagischen Schlaganfalls, wurden zahlreiche Beiträge zur Charakterisierung der Gendefekte und -funktionen von bisher drei ursächlichen Genen (CCM1, CCM2 und CCM3) geliefert, deren Genprodukte in einem Proteinkomplex vorliegen. Darüber hinaus wurde die molekulargenetische Diagnostik erstmalig in Deutschland etabliert. Mit einer Mutationsdetektionsrate von über 90% für familiäre CCM-Fälle und von über 60% für sporadische Fälle wird im internationalen Vergleich eine Spitzenstellung ein-

genommen. Des weiteren wurden in den vergangenen Jahren die Wirkweisen des Angiogeneseinhibitors Endostatin und die molekularen Mechanismen der Neurodegeneration Kathepsin B- und L-defizienter Mäuse adressiert.

Ethische Aspekte der Humangenetik (T. M. Schroeder-Kurth)

Die rapiden Entwicklungen auf den Gebieten der pränatalen und prädiktiven Gendiagnostik sowie die klinische Anwendung gentechnologischer Verfahren (Gentherapie) werfen eine Vielzahl von ethischen Fragen auf. Sowohl auf nationaler als auch auf europäischer Ebene werden Empfehlungen, Richtlinien und kritische Stellungnahmen zu ethischen Fragen in der Humangenetik erarbeitet.

Lehre

Die Abteilung ist an den Hauptvorlesungen Humangenetik für Mediziner, Biomediziner und Biologen beteiligt. Zusätzlich bietet sie Praktika und Famulaturen für Medizinstudenten an, in denen Theorie und Praxis der genetischen Diagnostik und der genetischen Familienberatung erlernt werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Chandran K, Sullivan NJ, Felbor U, Whelan SP, Cunningham JM. (2005) Endosomal proteolysis of the Ebola virus glycoprotein is necessary for infection. *Science* 308:1643-1645.

Fischer C, Gross W, Krüger J, Cremer M, Vogel F, Grimm T. (2006) Modelling germline mosaicism and different new mutation rates simultaneously for appropriate risk calculations in families with Duchenne muscular dystrophy. *Ann Hum Genet* 70:237-248.

Kress W, Schropp C, Lieb G, Petersen B, Büsse-Ratzka M, Kunz J, Reinhart E, Schäfer WD, Sold J, Hoppe F, Pahnke J, Trusen A, Sörensen N, Krauss J, Collmann H. (2006) Saethre-Chotzen syndrome caused by TWIST 1 gene mutations: functional differentiation from Muenke coronal synostosis syndrome. *Eur J Hum Genet* 14:39-48.

Schoser BG, Schröder JM, Grimm T, Sternberg D, Kress W. (2007) A large German kindred with cold-aggravated myotonia and a heterozygous A1481D mutation in the SCN4A gene. *Muscle Nerve* 35:599-606.

Stahl, S., Gaetzner, S., Voss, K., Brackertz, B., Schleider, E., Sürücü, O., Kunze, E., Netzer, C., Korenke, C., Finckh, U., Habek, M., Poljakovic, Z., Elbracht, M., Rudnik-Schöneborn, S., Bertalanffy, H., Sure, U., Felbor, U. (2008) Novel CCM1, CCM2, and CCM3 mutations in patients with cerebral cavernous malformations: in-frame deletion in CCM2 prevents formation of a CCM1/CCM2/CCM3 protein complex. *Hum Mutat* (in press).

Tradition und Fortschritt bedeuten keinen Widerspruch. Beides zeichnet das Universitätsklinikum Würzburg aus: Aus der Verbindung der Medizinischen Fakultät mit dem Juliusspital im Jahre 1581 entstand das erste Modell eines Universitätsklinikums. Im heutigen hoch technisierten Gesundheitswesen zählt Würzburg zu den großen Kliniken der Maximalversorgung in Deutschland und genießt nicht nur in der Region als „gute Adresse“ für die Krankenversorgung, sondern auch international einen exzellenten Ruf, vor allem im Bereich Forschung und Lehre.

19 Kliniken und 22 Polikliniken sowie vier klinische Institute gehören dem Klinikum an. Integriert sind vier experimentell ausgerichtete Institute bzw. Abteilungen. Weiterhin sind 6 Berufsfachschulen des Gesundheitswesens angeschlossen, die zusammen über mehr als 500 Ausbildungsplätze verfügen.

In neun Zentren steht die fächerübergreifende Zusammenarbeit im Mittelpunkt: Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF), interdisziplinäres Tumorzentrum, Herz/ Kreislaufzentrum, Brustzentrum, Perinatalzentrum, Zentrum für Stammzelltransplantation, Transplantationszentrum, Rheumazentrum und das interdisziplinäre Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten.

Das neue Zentrum für Molekulare Medizin (ZEMM) wird die Verbindung zwischen klinisch-theoretischer Forschung und klinischer Forschung intensivieren. Eine Aktivität in dieser Richtung war auch der Aufbau einer Zentralstelle für klinische Studien.

Das Klinikum verfügt nach Bettenplan 2006 über 1.509 Krankenbetten, der Nutzungsgrad der 1.456 aufgestellten Betten lag bei 76,1% bei einer durchschnittlichen Verweildauer von 8,3 Tagen. Im Jahre 2006 wurden 48.603 Patienten stationär behandelt und insgesamt 401.925 Pflegetage erbracht, ambulant wurden 176.035 Patienten behandelt. Etwa 81% aller Patienten kommen aus den Regierungsbezirken Unter-, Mittel- und Oberfranken sowie anderen Teilen Bayerns. Aus dem angrenzenden Baden-Württemberg stammen 12,5% der Patienten, die restlichen 6,5% aus dem übrigen Deutschland und dem Ausland.

Am Klinikum sind insgesamt über 4.227 Vollkräfte beschäftigt, darunter 742 Ärzte, 1219 Pflegekräfte, 348 Mitarbeiter im Funktionsdienst und 992 Mitarbeiter im Medizinisch-technischen Dienst.

Im Zentrum Operative Medizin, dass im Jahr 2004 in Betrieb genommen wurde, sind folgende bislang auf dem Campus getrennte Kliniken vereint: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie, Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz und thorakale Gefäßchirurgie sowie die Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie. Diese Kliniken nutzen optimierte Strukturen – wie den Service des Instituts für Transfusionsmedizin oder des Instituts für Röntgendiagnostik, die Mitarbeitern und Patienten gleichermaßen zugute kommen. Im Zentrum Operative Medizin steht neben modernster medizinischer Versorgung der neueste Komfort für den Patienten bereit.

In unmittelbarer Nachbarschaft zum Zentrum Operative Medizin entsteht derzeit das Zentrum für Innere Medizin, in welches die Medizinischen Kliniken (I und II), die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin mit Strahlenunfallzentrum, das Institut für Röntgendiagnostik, das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie sowie das Zentrallabor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie einziehen. Die Inbetriebnahme ist für das Jahr 2009 geplant.

Zu den baulichen Aktivitäten in der Zukunft gehören die Sanierung der Kopfklinik und die Errichtung eines „Mutter-Kind-Zentrums“, in dem die Frauenklinik und die Kinderklinik zukünftig untergebracht werden sollen.

Derzeit finden umfangreiche Sanierungsarbeiten in den Kliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, in der Hautklinik und in der Frauenklinik statt.

Im Hinblick auf eine optimale Verzahnung zwischen Kliniken und Service-/Logistikbereich sind Modernisierungsmaßnahmen, insb. der Küche und der Apotheke, in Planung. Darüber hinaus wird die Infrastruktur für Informations- und Kommunikationssysteme derzeit umfangreich erweitert und in allen Klinikbereichen vereinheitlicht. Weitreichende Umstrukturierungen im Bereich der Klinikumsorganisation (u.a. bzgl. medizinische Informatik, Qualitätsmanagement, Medizinisches Controlling, Risikomanagement) und insbesondere die Einrichtung einer eigenen Abteilung für Strategie und Entwicklung sollen dazu verhelfen, dass das Universitätsklinikum Würzburg auch in Zukunft den Herausforderungen eines sich ständig verändernden Ge-



sundheitsmarktes mit einem verstärkten Wettbewerb gewachsen ist und gleichzeitig die Arbeitsumgebung für eine weiterhin erfolgreiche Tätigkeit auf den Gebieten von Forschung und Lehre zur Verfügung gestellt werden kann.

Abb. 1: Eingangsbereich des Zentrums für Operative Medizin (ZOM).

Prof. Dr. Chr. Reiners
Ärztlicher Direktor

Prof. Dr. med. Norbert Roewer (Direktor)

Zentrum für Operative Medizin

Oberdürrbacherstr. 6

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-30001

Fax: 09 31 / 201-30019

E-mail: Anaesthesie-Direktion@klinik.uni-

wuerzburg.de

www.anaesthesie.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik verfügt über eine interdisziplinäre Intensivstation mit 12 Betten, auf der Patienten nach großen chirurgischen Eingriffen und Mehrfachverletzte nach schweren Unfällen behandelt werden. Alle Intensivbetten sind mit modernstem bettseitigem Monitoring und Datenmanagementsystem, sowie Respiratoren zur Beatmung und allen Verfahren zur Organersatztherapie ausgestattet.

Durch die Klinik werden pro Jahr etwa 26.000 Anästhesien für operative und diagnostische Eingriffe in allen Kliniken der Universität Würzburg und in der Orthopädischen Universitätsklinik (König-Ludwig-Haus) durchgeführt. Die Schmerzambulanz sowie die Schmerztagesklinik der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie behandeln ambulant chronische Schmerzpatienten und verzeichnen jeweils um die 9000 Patientenkontakte im Jahr.

An der Klinik besteht eine Sektion für präklinische Notfallmedizin, deren Aufgabe Lehre und Forschung im der Bereich der präklinischen Notfallversorgung ist.

Die Klinik verfügt ferner über ein Simulationszentrum mit einem modernen Anästhesie- und Notfallsimulator. An einem künstlichen Patienten kann mit computergesteu-

erter Technik routinemäßiges Vorgehen während Narkosen, aber auch die Beherrschung selten auftretender Notfallsituationen, realitätsnah trainiert werden.

In einem eigenen Labor der Klinik werden Untersuchungen zur Diagnostik der Malignen Hyperthermie durchgeführt. Die maligne Hyperthermie ist eine seltene vererbte Stoffwechselerkrankung des Skelettmuskels, die zu einer lebensbedrohlichen Situation bei Narkosen führen kann.

Forschungsschwerpunkte

Schmerzforschung

(G. Sprotte)

Es bestehen Arbeitsgruppen für experimentelle und klinische Schmerzforschung, die sich mit den Mechanismen des Immunsystems bei der Chronifizierung von Schmerzsyndromen beschäftigen. Dabei werden sowohl Untersuchungen an chronisch Schmerzkranken, als auch in experimenteller Forschung durchgeführt.

Hemmung der Darmmotilität beim Intensivpatienten

(M. Herbert)

Bei kritischkranken Patienten ist die Tätigkeit des Magen-Darm-Traktes gestört. Als Folge können weitere Komplikationen und eine Zustandsverschlechterung des Patienten auftreten. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind wenig bekannt. Mit Hilfe von Untersuchungen am Darm bei Tiernodellen wird die Wirkung von Medikamenten, die in der Intensivmedizin angewendet werden und unverzichtbar sind, auf die Motilität untersucht.

Evidence Based Medicine

(P. Kranke)

„Evidence-based medicine“ versucht zu bestimmen, die Patientenbehandlung betreffenden Fragestellungen, die gegenwärtig beste Datenlage zur Anwendung an Patienten zur Verfügung stellen. Ziel dieser Arbeitsgruppe ist die Förderung einer evidenz-basierten Grundlage und Denkweise im Bereich der perioperativen Medizin. Zu diesem Zweck werden systematische Übersichtsarbeiten in den Gebieten Anästhesie, Schmerztherapie, Palliativmedizin, Intensivmedizin, sowie in benachbarten und themenverwandten Gebieten erstellt.

Ultraschallverfahren in der Anästhesie

(U. Schwemmer)

Mit Hilfe portabler moderner Ultraschallgeräte lassen sich schonend selbst kleinste anatomische Strukturen unter der Körperoberfläche darstellen. Zur Durchführung einer Regionalanästhesie muss das Lokalanästhetikum mit Hilfe einer Nadel in die Nähe des zu blockierenden Nervens injiziert werden. Ultraschall stellt ein Verfahren zur Nervendetektion „unter Sicht“ dar und erlaubt das gezielte Aufsuchen und die Blockade des Nervens. Ziel der Arbeitsgruppe ist es anhand klinischer Studien die Sicherheit und Erfolgsraten ultraschallgeführter Nervenblockaden zu validieren. Ferner wird untersucht, ob Ultraschallverfahren die Komplikationsrate als auch den Zeitaufwand bei der Anlage zentralvenöser und arterieller Kanülen reduzieren können.

Transösophageale Echokardiographie

(B. Steinhübel)

Bei der Technik der Transösophagealen Echokardiographie wird eine Ultraschallsonde durch die Speiseröhre vorgeschoben. Durch die unmittelbare Nähe des Herzens zur Speiseröhre kann durch die Ultraschallsonde die Funktionsweise des Herzens beurteilt werden. Unter Verwendung miniaturisierter Sonden werden an der Klinik Untersuchungen zur Pumpfunktion des Herzens während der Narkose und in der Intensivmedizin durchgeführt.

Organprotektion

(F. Kehl)

Gasförmige Anästhetika haben neben ihrer Hauptwirkung der Narkose die Eigenschaft, Organe in einen Zustand erhöhter Toleranz gegenüber schädigenden Einflüssen (z.B. Ischämie/Reperfusion) zu versetzen. Die

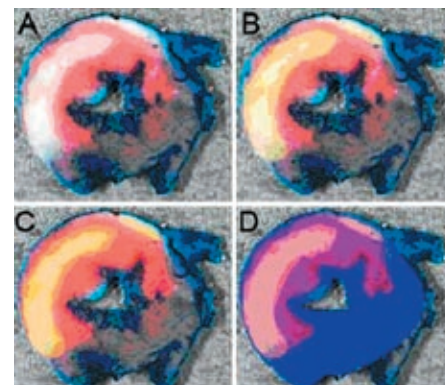


Abb. 1: Planimetrie der Herzinfarktgröße (Maus).

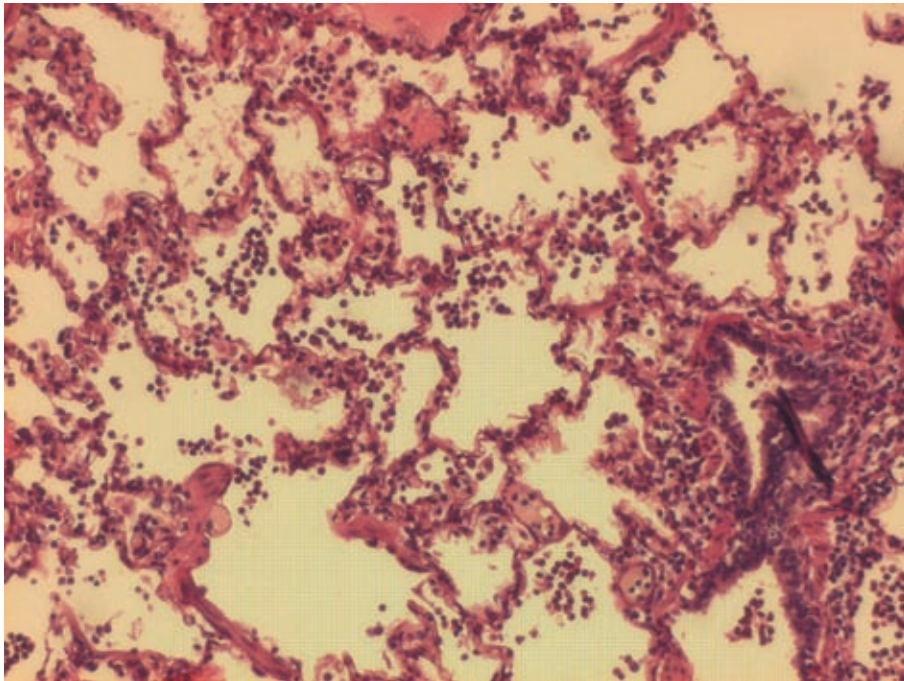


Abb. 2: Akutes Lungenversagen (Schwein).

zellulären Mechanismen, die der Reduktion eines Ischämie/Reperfusion-Schadens durch Anästhetika zugrunde liegen, sind nicht vollständig aufgeklärt. Die bearbeiteten Projekte der Arbeitsgruppe haben das Ziel, mit Hilfe verschiedener Kleintiermodelle und Untersuchungen an Zellkulturen Trigger, Mediatoren und Endeffektoren der Anästhetika-induzierten Toleranz auf das Herz und das Gehirn zu identifizieren und deren zelluläre Interaktion zu charakterisieren.

Akutes Lungenversagen des Erwachsenen

(J. Brederlau)

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS), ausgelöst durch Pneumonie, Sepsis und Polytraumatisierung ist nach wie vor ein Krankheitsbild mit einer Letalität von 40-60 %. Voraussetzung für das Überleben der betroffenen Patienten ist ein Therapiekonzept, das der Lunge eine Chance zur Erholung gibt. Dabei kommt der Auswahl der Beatmungsform und der Reduktion der Beatmungsdruckamplitude entscheidende Bedeutung zu. Die Arbeitsgruppe untersucht am Großtiermodell bei einem experimentell ausgelösten ARDS, sowie klinisch bei Intensivpatienten mit einem ARDS, die Auswirkungen verschiedener Beatmungsverfahren, wie z.B. der Hochfrequenzoszillationsbeatmung, sowie von extrakorporalen Lungenassistenzsystemen und Lagerungsmaßnahmen auf die Lungenfunktion.

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. Ziel der Projekte ist die Untersuchung der pathophysiologischen Zusammenhänge der Mikrozirkulationsstörungen der intestinalen Organe Leber und Darm im Rahmen von systemischen Entzündungsreaktionen und im Schock. Ein Organversagen von Leber oder Darm ist mit einer hohen Sterblichkeit verbunden. Mit Hilfe verschiedener Kleintiermodelle, sowie mittels klinischer Studien werden die zugrunde liegenden Mechanismen der Mikrozirkulationsstörungen in Leber und Darm und deren gezielte Beeinflussung durch therapeutische Maßnahmen, untersucht.

Intelligente Diagnose- und Monitoringverfahren

(J. Broscheit)

Die Arbeitsgruppe befaßt sich mit dem Aufbau wissensbasierter Systeme, die den Anästhesisten in seiner täglichen Arbeit aktiv unterstützen. Dazu werden zu bestimmten Fragestellungen Wissensdatenbanken auf der Grundlage von Expertenwissen erstellt. Über eine Web-basierte Oberfläche kann der Benutzer Fragestellungen einge-

ben, welche unter Benutzung von in der Wissensbasis abgelegtem Expertenwissen Lösungen schlußfolgert. Die Arbeitsgruppe arbeitet in Kooperation mit dem Lehrstuhl IV, Künstliche Intelligenz und Angewandte Informatik, des Instituts für Informatik der Universität Würzburg.

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.

Lange M, Redel A, Roewer N, Kehl F (2007) Beta-blockade abolishes anesthetic preconditioning: Impact on clinical applicability. *Anesthesiology* 106, 1062

Muellerbach R, Kredel M, Roewer N, Brederlau J (2007) High-frequency oscillatory ventilation reduces lung inflammation: a large-animal 24-h model of respiratory distress. *Intensive Care Med.* 33, 1423

Wunder C, Roewer N, Eichelbrönnner O (2005) Carbon monoxide, but not endothelin-1, plays a major role for the hepatic microcirculation in a murine model of early systemic inflammation. *Crit. Care Med.* 33, 2323

Kranke P, Eberhardt L, Roewer N, Tramer MR (2007) Algorithms for the prevention of postoperative nausea and vomiting: an efficacy and efficiency simulation. *Eur. J. Anaesthesiol.* 24, 856

Prof. Dr. med. Prof. h.c. Arnulf Thiede (Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-31000
Fax: 09 31 / 201-31009
E-mail: thiede_A@chirurgie.uni-wuerzburg.de
<http://www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/chirurgie1/content.html>

Prof. Dr. med. Burkhard Höcht
Tel.: 09 31 / 201-31071

Prof. Dr. rer. nat. Karin Ulrichs
Tel.: 09 31 / 201-31700

Prof. Dr. rer. nat. Ana Maria Waaga-Gasser
Tel.: 09 31 / 201-31715

Aufgaben und Struktur

Die Chirurgische Klinik I deckt das gesamte Spektrum der Allgemein- und Viszeralchirurgie, der Gefäß- und der Kinderchirurgie ab. Die Klinik verfügt über 132 Betten einschließlich einer chirurgischen Intensivstation und einer Überwachungsstation (Intermediate Care) und führt pro Jahr ca. 6000 chirurgische Eingriffe durch. In der poliklinischen Ambulanz werden folgende Spezialsprechstunden angeboten: Interdisziplinäre Tumorsprechstunde, Ösophagus- und Magenenerkrankungen, Leber, Galle und Pankreas, Endokrine Erkrankungen, Funktionsdiagnostik des Gastrointestinal-Traktes, Endoskopie, Proktologie einschließlich Endosonographie sowie Gefäß- und Kinderchirurgie.

Krankenversorgung

Die onkologische Chirurgie stellt einen wichtigen Schwerpunkt der Klinik dar. Gemäß den Therapievorgaben des interdisziplinären Tumorboards werden die Patienten leitlinienkonform therapiert. Besondere Expertise besteht in der Versorgung des Magen-, Pankreas- und Rektumkarzinoms, primärer und sekundärer Lebertumore und des Schilddrüsenkarzinoms. Seit zwei Jahren werden Ösophagus-, Kolon- und Rektumkarzinome auch minimal invasiv operiert. In der endokrinen Chirurgie werden eine funktionsgerechte Schilddrüsenchirurgie mit Monitoring des Nervus recurrens und minimal-invasive Verfahren zur Therapie von Nebenschilddrüsen- und Nebennierenfunktionsstörungen durchgeführt. Die Coloproktologie bietet u.a. Therapieverfahren für Hämorrhoidalleiden, Obstipation und komplexe Fistelleiden an. Besondere Expertise besteht auch in der Versorgung von Bauchwandhernien. Patienten mit morbidem Adipositas werden in einem interdisziplinären Team aus Chirurgen, Internisten und Psychologen betreut („Würzburger Modell“). Die Kinderchirurgie behandelt sämtliche kinderchirurgischen Krankheitsbilder auf höchstem Niveau. Hierzu gehört die operative Versorgung Frühgeborener, die Therapie von angeborenen Missbildungen, die Basiskinderurologie und die Kindertraumatologie. 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.

Forschungsschwerpunkte

Klinische Forschung

Klammernahtsysteme und laparoskopische Operationsverfahren werden jeweils nach dem neuesten Stand der Technik durchgeführt. In der Gefäßchirurgie werden moderne kombinierte endovaskuläre und operative Eingriffe zur Therapie von Aneurysmen und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit evaluiert. Die Klinik beteiligt sich an einer internationalen und an mehreren nationalen Multicenterstudien u.a. zur Therapie der Refluxkrankheit, des Rektumkarzinoms, der Lebermetastasen und der akuten Cholezystitis. Auch ein Operationsverfahren zur Pankreaslinksresektion wird evaluiert. In der onkologischen Arbeitsgruppe wurde eine unizentrische randomisierte Studie zur Rekonstruktion der Nahrungspassage nach Gastrektomie und eine Studie nach tiefer anteriorer Rektumresektion durchgeführt.

Experimentelle Forschung

Für die experimentelle Forschung sind eigene Arbeitsgruppen für Experimentelle Chirurgie und Molekulare Onkoimmunologie etabliert worden. Die Experimentelle Chirurgie mit ihrem Schwerpunkt Immunbiologie/Zelltherapie untersucht Toleranzmechanismen nach experimenteller Organtransplantation und zelltherapeutische Ansätze zur Heilung des Diabetes mellitus. Die Molekulare Onkoimmunologie untersucht Immunantworten gegen Tumore des Gastrointestinaltraktes zur Entwicklung diagnostischer und therapeutischer Ansätze. Zu den vielfältigen und engen Kooperationen vor Ort bestehen enge Kontakte u.a. zur Harvard Medical School in Boston/USA, zu den Universitäten Oxford/UK und Rochester (New York)/USA, zur LMU München und zum Prince of Wales Hospital in Sydney.



Abb. 1: Herstellung des Magenpouches beim laparoskopischen Magenbypass.

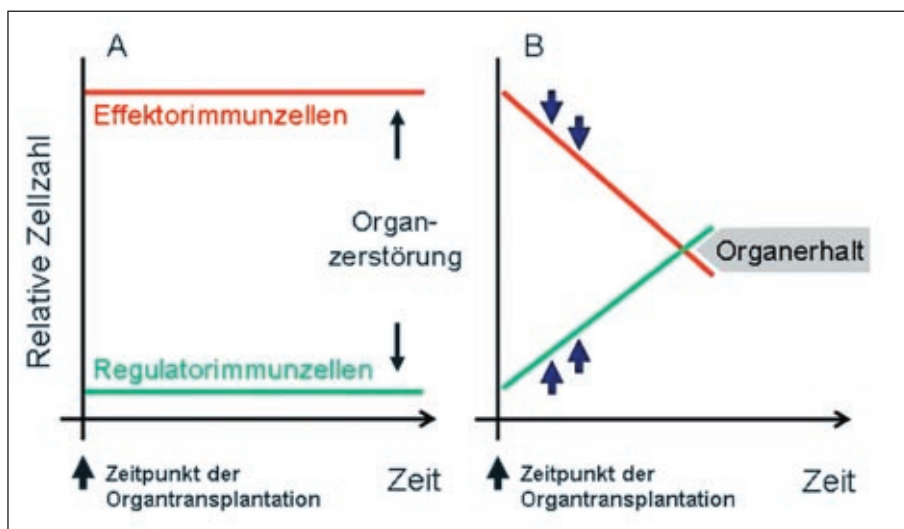


Abb. 2: Die Zerstörung von Organtransplantaten zu verhindern, ist das Ziel der Transplantationsforschung. Neben „Effektorimmunzellen“ verfügt das Immunsystem auch über so genannte „Regulatorimmunzellen“. Diese können zwar Immunantworten abschalten, doch ist in der Regel ihre Zellzahl zu gering, um das Organtransplantat zu schützen (A). Ihren Anteil nach Transplantation gezielt zu erhöhen und gleichzeitig die „Effektorimmunzellen“ zu verringern (B), wird gegenwärtig als ein erfolgversprechendes Konzept auch für die Klinik gesehen.

Lehre

In Vorlesungen und Seminaren werden sämtliche Aspekte der modernen Chirurgie behandelt. Der Unterricht am Krankenbett wurde entsprechend den Anforderungen einer praxisorientierten Ausbildung optimiert. Mit der Erweiterung des studentischen SkillsLab um das Interdisziplinäre Trainings- und Simulationszentrums (INTUS) erhalten die Studenten zusätzliche Möglichkeiten, Operationen und Interventionen an Trainingssimulatoren unter realistischen Bedingungen zu trainieren. Trainingskurse zur Schilddrüsen- und Mikrochirurgie sowie für laparoskopische Operationsverfahren und Weiterbildungskurse in gastrointestinaler Funktionsdiagnostik und Endosonographie werden regelmäßig durchgeführt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Klein I, Cornejo JC, Polakos NK, John B, Wuensch SA, Topham DJ, Pierce RH, Crispe IN (2007). Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. *Blood* 110: 4077-4085.

Ruhnke M, Ungefroren H, Nussler A, Martin F, Brulport M, Schormann W, Hengstler J G, Klapper W, Ulrichs K, Hutchinson J A, Soria B, Parwaresch R M, Heeckt P, Kremer B, Fändrich F (2005). Differentiation of in vitro modified human peripheral blood monocytes into hepatocyte-like and pancreatic islet-like cells. *Gastroenterology* 128: 1774-1786.

Sitaru C, Mihai S, Otto C, Chiriac M, Hauber I, Dotterweich B, Saito H, Rose C, Ishiko A, Zillikens D (2005). Induction of dermal-epidermal separation in adult mice by passive transfer of antibodies to type VII collagen. *J Clin Invest* 115: 870-878.

Schatton T, Murphy GF, Frank NY, Yamaura K, Waaga-Gasser AM, Gasser M, Zhan Q, Jordan S, Duncan LM, Weishaupt C, Fuhlbrigge RC, Kupper TS, Sayegh MH, Frank MH. (2008) Identification of human melanoma initiating cells. *Nature* 451: 345-349.

Steger U, Kingsley CI, Karim M, Bushell AR, Wood KJ (2006). CD25+CD4+ regulatory T cells develop in mice not only during spontaneous acceptance of liver allografts but also after acute allograft rejection. *Transplantation* 82: 1202-1209.

3.4 Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie

Prof. Dr. med. Rainer Meffert (Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-37000
Fax: 09 31 / 201-37009
E-mail: meffert_r@klinik.uni-wuerzburg.de /
unfallchir@chirurgie.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/unfallchirurgie

Prof. Dr. med. Arnulf Weckbach
Tel.: 0931 / 201-37010

Aufgaben und Struktur:

Die Klinik wurde mit der Berufung des neuen Ordinarius am 01.01.2007 zu einer eigenständigen Einheit. Innerhalb dieser Klinik verfügen wir über eine eigenständige Sektion für Plastische und Ästhetische Chirurgie, welche von Herrn Dr. med. I. Kuhfuß geleitet wird.

In der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie sind 18 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 Juli 2007 haben wir das Traumanetzwerk Nordbayern – Würzburg gegründet, dem sich bisher 18 Kliniken der Region angeschlossen haben.

Für die Patientennotfallversorgung stehen ein hochmoderner Schockraum mit Spiral-CT sowie moderne Funktionseinrichtungen, wie z.B. eine zentrale Sterilisation, Operationssäle, Intensivstationen und Physiotherapieeinrichtungen zur Verfügung. Darüber hinaus verfügt die Röntgenabteilung über modernste Angiografie-, CT- und MRT-Diagnostik.

Krankenversorgung

Die verschiedenen Schwerpunkte der Klinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie machte aufgrund der weitergehenden Spezialisierung die Einrichtung von Spezialsprechstunden erforderlich. Neben der Spezialsprechstunde für Wirbelsäulen-, Becken- und Problemfrakturen sind die BG-Sprechstunde, die Hand-sprechstunde, die Arthroskopiesprechstunde für Schulter- und Kniegelenksverletzungen sowie für Endoprothetik und Fußverletzungen mittlerweile fester Bestandteil. Darüberhinaus werden Sprechstunden für besondere Fragestellungen auf dem Gebiet der plastischen und ästhetischen Chirurgie angeboten.

Zur Verbesserung des Patientenkomforts haben wir Terminsprechstunden eingerichtet, um die Wartezeiten trotz der hohen Anzahl von Notfallpatienten reduzieren zu können. Die Schwerpunkte der Klinik spiegeln sich in unserer Versorgungsstatistik von über 3000 Operationen wider. Neben ca. 180 Eingriffen an der traumatisierten Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule schließen sich ca. 60 Eingriffe am Beckenring, ca. 150 Osteosynthesen langer Röhrenknochen und ca. 300 komplexe Gelenkverletzungen an. Einen ebenso großen Anteil machen mit ca. 500 Eingriffen die Handchirurgie und mit ca. 300 Eingriffen die Plastische Chirurgie aus. Im Rahmen des Traumanetzwerkes wurden ca. 100 Schwerverletzte (Polytraumen) über unseren Schockraum interdisziplinär versorgt.

Forschungsschwerpunkte

Klinische Forschung und Studien

Nach Gründung der eigenständigen Klinik im Januar 2007, befinden sich sowohl der klinische als auch der experimentelle Forschungsanteil im Aufbau und in der Strukturierung. Einer der etablierten Schwerpunkte der klinischen Forschung bezieht sich auf die Verletzungen von Wirbelsäulen. Hierzu stehen wir als aktive Teilnehmer der Arbeitsgruppe Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie im stetigen Austausch mit anderen Schwerpunkt-kliniken. Minimal invasive, thorakoskopisch assistierte Eingriffe stellen hierbei eine besondere Herausforderung dar. Ein weiterer Schwerpunkt betrifft die Erfassung von instabilen Beckenfrakturen. Als teilnehmende Klinik der „Beckengruppe“ der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie wird das Outcome von Beckenring- und Hüftpfannenbrüchen analysiert.

Im Rahmen der Neustrukturierung der Klinik wurde der Antrag auf eine W2-Professur für

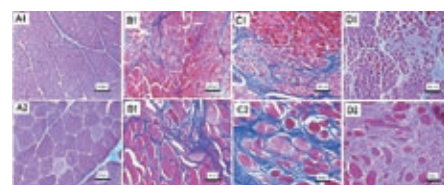


Abb. 1: Histologische Muskelpräparate. Kein Weichteiltrauma (A), zunehmendes Weichteiltrauma mit bindegewebiger Verdrängung des Muskels in aufsteigender Reihenfolge (B-D).

unfallchirurgische Forschung und Biomechanik bewilligt und ist für das Jahr 2008 ausgeschrieben.

Experimentelle Forschung

Das unfallchirurgische Labor umfasst ca. 70m² und wurde im ersten Jahr mittels Computer für Literatur-Internetrecherchen ausgestattet. Es findet sich ein mikroskopischer, volldigitaler Arbeitsplatz zur computerunterstützten Bildanalyse und Quantifizierung. Die gleichen Software-Programme werden durch eine zusätzliche Apparatur für Mikroradiografie oder Kontaktradiografie verwendet. Für biomechanische Analysen wurde eine Zwick-Roell-2020 als Zweikanalgerät installiert und steht für biomechanische Untersuchungen zur Verfügung. Hier werden derzeit an einem Frakturmodell am bovinen Metakarpalknochen unterschiedliche Montagen winkelstabiler Mini-Implantate zur Versorgung in der Handchirurgie analysiert. Des Weiteren werden zur belastungsstabilen Versorgung von Sprunggelenksverletzungen neue Implantate entwickelt und getestet, mit dem Ziel, die Verankerungsstabilität von Implantaten beim osteoporotischen Knochen zu verbessern. Um Implantate zu verbessern und weiterzuentwickeln existieren Firmenkooperationen.

In 2007 war unser wissenschaftlicher Schwerpunkt das experimentell induzierte Weichteil- und Knochentrauma sowie die Muskelregeneration.

Nahezu täglich sehen wir in unserer Klinik komplexe Extremitätenverletzungen mit starker Schädigung des Knochens und der umgebenden Weichteile.

Durch eine Modellsimulation ist es uns ermöglicht, die klinische Problemsituation des komplexen Extremitätentraumas experimentell nachzuvollziehen. Ein definiertes muskuloskelettales Trauma schädigt den Muskel und führt zu einem Kompartmentsyndrom (Bild 1), welches durch Verkürzung der Extremität mit anschließender Distraction behandelt wird (Bild 2). Begleitend erfolgen quantitative Muskelkraftmessungen in-vivo. So konnten Aussagen über die Muskelkraftregeneration im Verlauf der Untersuchungen getroffen werden. Darüber hinaus werden die Präparate sowohl histologisch, histomorphometrisch als auch radiographisch analysiert.

Basierend auf diesem Modell und diesen Ergebnissen werden wir nun in einem

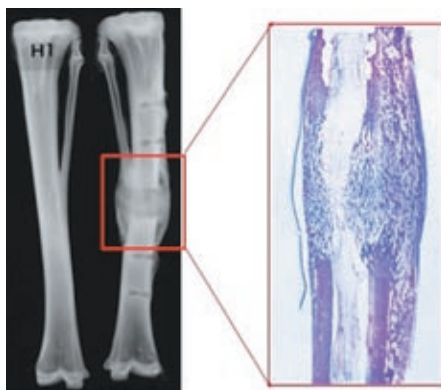


Abb. 2: Durch Kallusdistraction neu gebildeter Knochen (Kallusregenerat) zur Wiederherstellung der Extremitätenlänge.

nächsten Schritt die Regeneration von Weichteilen und Knochen unter dem Einfluss von angiogenetischen und neurotrophen Wachstumsfaktoren untersuchen und so ggf. Rückschlüsse für die klinische Situation ziehen. Das Projekt wird vom IZKF-Würzburg gefördert.

Lehre

Die Lehre unterteilt sich in die Ausbildung der Studenten sowie die Fort- und Weiterbildung junger Assistenzärzte sowie Fachärzte in der speziellen Zusatzweiterbildung.

Neben regelmäßigen Hauptvorlesungen zur gesamten Unfall-, Hand-, Plastischen und Wiederherstellungschirurgie bieten wir ein umfangreiches Lehrangebot für die Studenten an. Hierzu zählen neben den klinischen Untersuchungskursen Praktika mit bedside-teaching, wöchentliche Blockpraktika mit Abschlussprüfung, eine Vielzahl an Hospitationen in unseren Spezialsprechstunden sowie das Angebot der Operationsassistenz. Studenten im praktischen Jahr werden neben ihrer praktischen Ausbildung jede Woche zu einem Seminar eingeladen, welches dem Repetitorium für das Abschlussexamen entspricht.

Zur Fort- und Weiterbildung der Assistenzärzte werden zweimal täglich Klinikbesprechungen durchgeführt. Viermal jährlich werden thematisch bezogen aktuelle Behandlungskonzepte in der Unfallchirurgie im Rahmen des sogenannten traumatischen Stammtisches angeboten. Ebenso findet viermal jährlich eine themenbezogene, interdisziplinäre Polytraumakonferenz statt, zu denen über die eigenen Grenzen hinaus Mitarbeiter der Nachbarkliniken und des Rettungsdienstes eingeladen sind.

Ebenso werden Fortbildungsnachmittage thematisch im Bereich der Plastischen Chirurgie sowie der Handchirurgie angeboten. In Kooperation mit dem Institut für Anatomie (Herr Prof. Drenckhahn) werden erstmals in 2008 Operationskurse an Körperpendern durchgeführt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Meffert, R H, S P Frey, H Jansen, S Ochman, M J Raschke, M Langer. (2008) Muscle strength quantification in small animals: A new transcutaneous technique in rabbits. *J Orthop Res* (im Druck).

Meffert, R H, H Jansen, S P Frey, M J Raschke, M Langer, (2007) The influence of Soft tissue Trauma on Bone Regeneration after Acute Limb Shortening. *Clin Orthop Rel Res.* 460:202-209.

Morrison R., Thierolf A., Weckbach, A, (2007) Volumetric changes of iliac crest autografts used to reconstruct the anterior - column in thoracolumbar fractures - a follow-up using CT-scans. *Spine* 32:3030-3035.

Prof. Dr. med. Markus Böck (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-31300

Fax: 09 31 / 201-31376

E-mail: markus.boeck@mail.uni-wuerzburg.de

www.transfusionsmedizin.uni-wuerzburg.de

Allgemeines

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 Immunsorptionen
- Stammzellspender-Datei

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 ist verantwortlich für die Suche nach verwandten Stammzellspendern und betreibt darüber hinaus eine regionale Stammzellspender-Datei zur nationalen und internationalen Vermittlung allogener, nicht-verwandter Stammzellspender. Einen klinischen Schwerpunkt stellt die therapeutische Hämaphere-

se 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.

Forschungsschwerpunkte

Biochemischer und funktioneller Vergleich verschiedener Thrombozytenkonzentrate

Thrombozytenkonzentrate können mittels Apherese oder Differentialzentrifugation aus Vollblut hergestellt werden. Einen Forschungsschwerpunkt der Abteilung stellt die biochemische und funktionelle Charakterisierung beider Präparate sowie deren qualitative Verbesserung dar.

Lagerung und Transport von Erythrozytenkonzentraten unter verschiedenen Umgebungsbedingungen

Erythrozytenkonzentrate müssen entsprechend den gültigen Richtlinien bei $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ in erschütterungsfreien Kühlschränken gelagert werden. Während diese Vorschrift bei der normalen Lagerung durch eine entsprechende Logistik relativ gut einzuhalten ist, ist dies beim Transport der Blutkonserven schon sehr viel schwieriger. Es ist allerdings wenig darüber bekannt, ob und ggf. wie lange man diese Kühlung in der Praxis unterbrechen kann, ohne daß die Konserven Schaden nehmen. Daher werden unter-

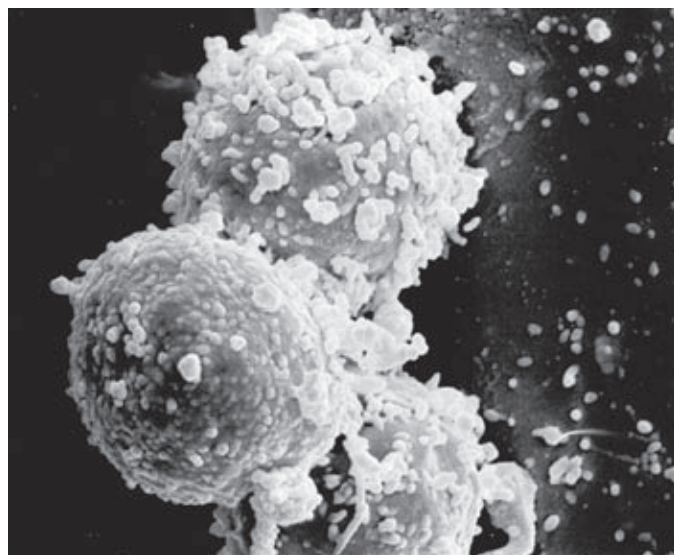


Abb. 1: Leukozyten aus einem gelagerten Erythrozytenkonzentrat.

schiedliche Lagerungs- und Transportbedingungen hinsichtlich ihrer schädigenden Wirkung auf die Erythrozyten untersucht.

Lehre

Folgende Lehrveranstaltungen werden von der Abteilung für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie angeboten:

- Hauptvorlesung Transfusionsmedizin
- Blockpraktikum Transfusionsmedizin und Immunhämatologie
- Blutgruppenserologisches Praktikum
- Blutgruppenserologie und Transfusionskunde (Vorlesung)
- Immunhämatologie (Vorlesung)
- Therapeutische und präparative Häma- pheresen (Seminar)
- Transfusion bei Problempatienten (Vor- lesung)
- Herstellung von Blutprodukten: Quali- tätssicherung in Theorie und Praxis (Vor- lesung)
- Biologie und Funktionalität des Erythro- zyten (Vorlesung)
- Blutersatz mit und ohne Erythrozyten (Vorlesung)
 - Die Stammzelltransplantation: Von der Spendersuche zum Transplantat (Semi- nar)
 - Das HLA-System (Grundlagen und klini- sche Bedeutung) (Seminar)

Darüber hinaus publiziert das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämo- therapie eine virtuelle Vorlesung im Inter- net (www.transfusionsmedizin.uni-wuerz- burg.de)

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

R.J. Deleeuw, A. Zettl, E. Klinker, E. Ha-
ralambieva, M. Trottier, R. Chari, Y. Ge,
R.D. Gascoyne, A. Chott, H.K. Müller-Her-
melink, W. L. Lam. (2007) Whole-Genome
Analysis and HLA Genotyping of Enteropa-
thy-Type T-Cell Lymphoma Reveals 2 Dis-
tinct Lymphoma Subtypes. *Gastroentero-
logy* 132: 1902 -1911.

F. Gronen, K. Ruprecht, B. Weissbrich, E.
Klinker, A. Kroner, H. Hofstetter, P. Rieck-
mann. (2006) Frequency analysis of HLA-
B7-restricted Epstein-Barr virus-specific
cytotoxic T lymphocytes in patients with
multiple sclerosis and healthy controls. *J
Neuroimmunol.* 180 :185-92.

I. Shimanovich, S. Herzog, E. Schmidt, A.
Opitz, E. Klinker, E.B. Bröcker, M. Goebe-
ler and D. Zillikens. (2006) Improved pro-
tocol for treatment of pemphigus vulgaris
with protein A immunoabsorption. *Clin Exp
Dermatol.* 31: 768-74.

K. Otto, M.H. Andersen, A. Eggert, P. Kei-
kavoussi, L. Ostergaard, M. Böck, J.C.
Rath, E.B. Bröcker, P. Straten, E. Kämp-
gen, J.C. Becker. (2005) Lack of toxicity of
therapy-induced T cell responses against
the universal tumour antigen surviving.
Vaccine 23: 884-889.

J.E. Herrero-Gonzalez, C. Sitaru, E. Klin-
ker, E.B. Bröcker, D. Zillikens. (2005) Suc-
cessful adjuvant treatment of severe bull-
ous pemphigoid by tryptophan immunoab-
sorption. *Clin Exp Dermatol.*; 30: 519-522

3.6 Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- u. Thorakale Gefäßchirurgie

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

Zentrum Operative Medizin

Oberdürrbacher Str. 6

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 20 13 30 01

Fax: 09 31 / 20 13 30 09

E-mail: Leyh_R@klinik.uni-wuerzburg.de

www.htc-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie verfügt über 56 Betten, eine OP-Einheit mit drei Operationssälen sowie eine eigene Intensiv-/Intermediate-Care-Station mit 14 Betten. In der Klinik sind 24 Ärzte und ein Psychologe tätig.

Pro Jahr werden ca. 1600 Operationen der gesamten Erwachsenenherz- und Lungenchirurgie durchgeführt, davon ca. 700 Eingriffe mit der Herz-Lungen-Maschine.

Die Klinik hat 2007 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 Tumoramбуlanz.

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 Bypassoperationen am schlagenden Herzen. Daneben sind Klappenrekonstruktionen, vor allem der Aortenklappe mittels David- oder Yacoub-Operationen sind zu nennen. Bei ausgewählten Patienten erfolgt die sogenannte ROSS-Operation. Durch Einführung einer mobilen Herz-Lungen-Maschine (Lifebridge) konnte die Notfallversorgung von schwerst Herz- oder Lungengeschädigten Patienten, die mit diesem System von unserer Klinik in anderen Häusern abgeholt werden, deutlich verbessert werden.

Pro Jahr erfolgen ca. 400 Eingriffe an der Lunge und den angrenzenden Organen. Schwerpunkte sind hier minimal-invasive Verfahren und Operationen an der Lunge mit Hilfe des einzigen Lasersystems in Mainfranken, womit eine maximale Gewebeschonung und Erhaltung von gesundem Lungengewebe erreicht wird. Am anderen Ende des operativen Spektrums stehen die Operationen bei Pleuramesotheliom, welche thoraxchirurgische Maximalchirurgie bedeuten und in unserer Klinik regelmäßig durchgeführt werden.

Ferner deckt die Klinik die gesamte Rhythmuschirurgie ab. Dies umfasst neben der Versorgung mit Schrittmachern, Defibrillatoren und biventrikulären Systemen auch die Therapie des Vorhofflimmerns mittels Mini-MAZE-Operation. Hierbei werden mit besonderen Radiofrequenz- oder Argon-

Gas-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.

Transplantatvaskulopathie nach Herztransplantation:

Nach umfangreichen Vorarbeiten mit Etablierung eines heterotopen Herztransplantationsmodells in der Ratte durch Herrn Dr. Lange laufen nun Versuche mit Toleranzinduktion in der Ratte durch die Gabe von CD28-Antikörpern. Im zweiten Versuchsschritt wird die Toleranzinduktion dann durch CTLA4-AK aufgehoben.

Daneben sind Versuche zur immunsuppressiven Potenz des inhibitorischen Blockpeptids (IBP) durch Dr. Lange gemeinsam mit Herrn PD Dr. Ritter in Vorbereitung. IBP hemmt das Protein, welches Calcineurin in den Zellkern einschleust. Die intranukleäre Elimination von Calcineurin legt einen immunsuppressiven Effekt von IBP nahe, allerdings ohne die Nebenwirkungen der klassischen Calcineurin-Inhibitoren Cyclosporin A und Tacrolimus.

Anhand von knock-out-Mäusen soll darüber hinaus die Rolle des Nrf-2 Transkriptionsfaktors auf den oxidativen Stress im Herz-Transplantat untersucht werden. Hierbei werden Parameter der Lipidperoxidation in der Akut- und der Langzeitphase bestimmt werden

Herz-/Lungentransplantation:

In zwei Großtierstudien wird die Modulation des pulmonalen bzw. cardialen Ischämie-Reperfusionsschadens (IRS) durch Resveratrol untersucht. Simultan erfolgen in vitro-untersuchungen an Transplantatgewebe der Ratte. Resveratrol konnte den IRS verschiedener Organe, z.B. Leber, Niere günstig beeinflussen, wobei die Effekte an Herz

und Lunge nur wenig bzw. gar nicht untersucht worden sind (Dres Sommer, Oezkur).

Blutbedarf:

Der relativ hohe Blutbedarf in der Herzchirurgie hat zu in vitro-Versuchen mit cryopräservierten Erythrozyten geführt. Vorarbeiten, die auch von der Bundeswehr gefördert waren, durch Dr. Hickethier liegen vor. Er nimmt die alten Projekte wieder auf und wird weitere in-vitro-Daten zu Leukozyten und Thrombozytenfunktion erheben. Weitere Untersuchungen über die Funktion des Gerinnungssystems nach Cryopräservierung sind geplant.

Neuropsychologische Untersuchungen in der Herzchirurgie:

Herr Krannich, der klinische Psychologe der Abteilung, untersucht die neuropsychologische Leistungsfähigkeit von Patienten mit koronarer Herzkrankheit im Verlauf der stationären Anschlussheilbehandlung. Es ist bekannt, dass der Anteil kognitiv beeinträchtigter Patienten vor einer Bypassoperation bereits bei 45 bis 80% liegt. Die kognitiven Leistungen verschlechtern sich nach der Operation weiter. Über die Entwicklung dieser Defizite während einer Rehabilitationsmaßnahme ist wenig bekannt. Es soll nun untersucht werden, wie ausgeprägt diese Defizite bei Beginn und am Ende der Reha-Maßnahme sind. Damit ist ein Vergleich verschiedener Interventionen bei Vorliegen einer KHK, z.B: Stentimplantation, ACVB-Operation, konservative Therapie möglich. Prospektiv soll ein neuropsychologisches Training für die Rehabilitation aufgebaut werden.

Mit einem ähnlichen Testaufbau sollen auch Patienten nach Herzoperationen mit Kreislaufstillstand untersucht werden. Bei Vergleich mit KHK-Patienten, die ohne Kreislaufstillstand operiert werden, erhielt man so Informationen, welche Defizite durch die tiefe Hypothermie, den Kreislaufstillstand bzw. bei Vergleich mit Klappenpatienten ohne Arteriosklerose welche Defizite durch die Herz-Lungen-Maschine bedingt sind.

Thoraxchirurgie:

Die Metastasenentfernung aus der Lunge ist ein etabliertes chirurgisches Verfahren. Jedoch ist der psychologische Effekt der Maßnahme überhaupt nicht untersucht, wird aber als Rechtfertigung für das Vorgehen herangezogen, weil in der Regel keine Symptomverbesserung bei zumeist asymptomatischen Patienten erreicht wird. Vor diesem Hintergrund werden alle Patienten,

die sich einer Metastasenentfernung bei uns unterziehen in einer psychologischen Studie auf ihre Erwartungshaltung hinsichtlich der Operation nachuntersucht und in regelmäßigen Intervallen wieder interviewt (Dr. Krannich, Dr. Bohrer, Dr. Neukam).

Daneben bestehen laufende Projekte zum Effekt der Leberzirrhose auf das Outcome nach herz- und nach thoraxchirurgischen Eingriffen sowie zum Einfluss von Meningeomen auf das neurologische Outcome nach Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine (PD Dr. Aleksic, Dr. Gorski, Dr. Sommer)

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.

Daneben wird seit 2007 erstmalig ein Seminar über „Ethik und Chirurgie“ angeboten.

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.

Für 2008 ist die Hospitation von zwei Gastärzten aus Serbien und Jordanien vorgesehen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Eich C, Bräuer A, Timmermann A, Schwarz SKW, Russo SG, Neubert K, Graf BM, Aleksic I. (2007) Outcome of 12 drowned children with attempted resuscitation on cardiopulmonary bypass: An analysis of variables based on the "Utstein Style for Drowning". *Resuscitation* 75: 42-52.

Erasmí A, Sievers HH, Bechtel JF, Hanke T, Stierle U, Misfeld M. (2007) Remodeling or reimplantation for valve-sparing aortic root surgery? *Ann Thorac Surg* 83: 752-756.

Krannich JH, Weyers P, Lueger S, Herzog M, Bohrer T, Elert O. (2007) Presence of depression and anxiety before and after coronary artery bypass graft surgery and their relationship to age. *BMC Psychiatry* 7:47.

Schimmer C, Sommer SP, Bensch M, Leyh R. (2007) Primary treatment of deep sternal wound infection after cardiac surgery: a survey of German heart surgery centers. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 6:708-11.

Schimmer C, Reents W, Elert O: (2006) Primary closure of median sternotomy: a survey of all German surgical heart centers and a review of the literature concerning sternal closure technique. *Thorac Cardiovasc Surg* 54:408-13.

Prof. Dr. med. Hubertus Riedmiller (Direktor)

Zentrum Operative Medizin (ZOM)
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-32001
Fax: 09 31 / 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) sowie ein Labor für Molekulare Uro-Onkologie. Für die operative Versorgung von ca. 2.500 Erwachsenen und ca. 350 pädiatrischen Patienten mit etwa 2.500 Schnitt- und laparoskopischen Operationen und über 1.800 endourologischen Eingriffen pro Jahr stehen 3 modernste Operationssäle zur Verfügung. Die Ausstattung umfasst eine Multifunktionseinheit zur extrakorporalen Stosswellenlithotripsie, einen (video)urodynamischen Meßplatz, Laser der jüngsten Generation sowie Ultraschallgeräte mit Farbdoppler.

Das Leistungsspektrum umfasst das gesamte Gebiet der Urologie (Maximalversorgung) mit den Schwerpunkten Uro-Onkologie (insbesondere orthotoper Harnblasenersatz und kontinente kutane Harnableitung nach radikaler Zystoprostatektomie, auch nerverhaltend; radikale perineale und retropubische Prostatektomie, auch in potenzerhaltender Technik; organerhaltende Nierentumorchirurgie; Polychemotherapie; Immunmodulation), Kinderurologie (Korrektur komplexer Fehlbildungen), plastisch-rekonstruktive Urologie (Ileum-Harnleiterersatz, offene Harnröhrenchirurgie, komplexe Fistelchirurgie) inkl. Uro-Prothetik, gynäkologische Urologie und Nierentransplantationen (inkl. Lebendnierentransplantation).

Forschungsschwerpunkte

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

(B. Kneitz, E. Gerharz)

Defekte im 'Mismatch'-Reparatur (MMR) System spielen für die Entstehung von Mikrosatelliten-instabilen Tumoren des Kolons, aber auch von Tumoren verschiedener anderer Organsysteme eine wichtige Rolle. Welche Bedeutung MMR-Defekte für die Pathogenese oder Prognose des Prostatakarzinoms (PCa) haben, und ob MMR-defekte Tumore eine eigene Risikogruppe darstellen, konnte bisher nicht eindeutig geklärt werden. Um diese diagnostisch und therapeutisch relevanten Fragen zu beantworten, wurden verschiedene MMR-defek-

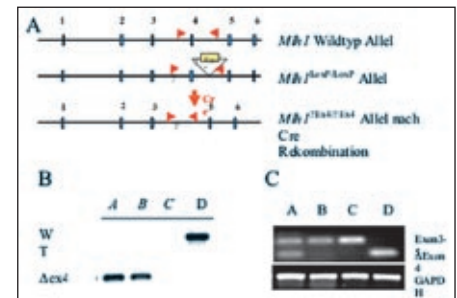


Abb. 1: Etablierung eines transgenen Maus-Modells zur Inaktivierung der Mismatch Reparatur-Aktivität in der Prostata unter Verwendung des Cre-loxP-Systems.

te Mausmodelle etabliert (siehe Abb.1), die unter anderem eine Prostata-spezifische Tumorgenese ermöglichen. Mit Hilfe dieser transgenen Mausmodelle werden molekulare und genetische Mechanismen der Entstehung, Progression und Metastasierung des PCas, 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.

Aberrante Expression von 'Spindle checkpoint'-Genen in Tumoren der Prostata

(B. Kneitz, E. Gerharz)

'Spindle Checkpoint'-Gene haben die Aufgabe, die Integrität des Genoms während der Zellteilung zu überwachen. Es wurde gezeigt, dass Defekte in 'Spindle Checkpoint'-Genen im Zusammenhang mit der Tumorgenese stehen. Um die Bedeutung von aberranter Expression dieser Gene für die Entstehung von Prostatakarzinomen zu untersuchen, wurde die Expression dieser Gene in einer Gruppe von PCa-Patienten analysiert. Ergänzend wurde ein 'Spindle Checkpoint'-defektes Mausmodell etabliert. Dieses Modell wird unter anderem eingesetzt, um die Bedeutung von 'Spindle Checkpoint'-Dysfunktionen für die Entstehung von Therapieresistenzen zu untersuchen.

Identifikation von Tumorsuppressor- und OnkomikroRNAs in Tumoren des Urogenitaltrakts

(B. Kneitz, M. Spahn, F. Hillig)

Eine Gruppe von sehr kleinen nicht kodierenden RNA-Molekülen wird als mikroRNAs (miRNA) bezeichnet. Als Funktion der

miRNAs wurde die Regulation der Expression von Zielgenen beschrieben. MiRNAs spielen offensichtlich eine Rolle in der Tumorgenese, da spezifische Signaturen von miRNA-Expressionsprofilen für verschiedene Tumorarten bestimmt werden konnten. In zwei Projekten untersuchen wir die Bedeutung von miRNAs für die Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms und des klarzelligen Nierenzellkarzinoms.

Unsere Projekte basieren auf der Arbeitshypothese, dass beide Karzinomentitäten eine spezifische miRNA-Signatur besitzen und dass miRNAs eine Zuordnung zu unterschiedlichen Stadien der Tumorprogression erlauben. Unter Verwendung von Material aus Gewebekbanken von Karzinom-Patienten mit einem langjährigen Follow-up werden Expressionsprofile von miRNAs unter Verwendung von miRNA-Microarrays (siehe Abb. 2) und qRT-PCR-Analysen erstellt. Die resultierenden Datensätze werden bioinformatisch analysiert, um potentielle miRNAs zu identifizieren, die für die Tumor-Entwicklung und Progression verantwortlich sind. Um die biologischen Einflüsse der aberranten Expressionsprofile von miRNAs nachzuvollziehen, werden einzelne miRNAs funktionell analysiert.

Die Ergebnisse stellen konkrete Ansatzpunkte für die zukünftige Diagnostik und eventuell auch die Therapie in Aussicht.

Charakterisierung der tumorspezifischen Antikörperantwort beim Urothelkarzinom der Harnblase - Identifikation eines neuartigen serologischen Markers für das Urothelkarzinom der Harnblase.

(P. Ardelt)

Derzeit beruhen die klinische Diagnostik und Verlaufskontrolle des Urothelkarzinoms auf der invasiven Zystoskopie und der mit einer ungenügenden Spezifität behafteten Urinzytologie. Ein tumorspezifischer serologischer Marker zur Früherkennung und Verlaufskontrolle wäre insbesondere bei der BCG-Immuntherapie von großer klinischer Bedeutung. Ziel des Projekts ist es, durch Charakterisierung der patienteneigenen humoralen Immunantwort einen solchen serologischen Marker zu identifizieren. Mittels Phage Display-Technik wurden Oligopeptidsequenzen isoliert, gegen die sich die patienteneigene Antikörperantwort richtet. Die Spezifität der Bindung an die Antikörper wurde mittels kompetitiver Bindungsinhibition nachgewiesen. Für eine der Sequenzen konnte bereits gezeigt werden,

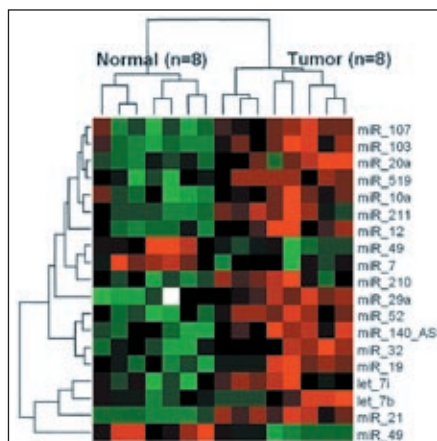


Abb. 2: MiRNA-Expressionssignatur von Nierenzellkarzinomen.

dass eine Antikörperantwort das Vorliegen eines Urothelkarzinoms (Subtyp Carcinoma in situ) anzeigt. Zurzeit werden zu den Sequenzen die korrespondierenden Antigene identifiziert. In weiteren Screenings mittels Phage Display sollen Antigene ermittelt werden, gegen die durch die Immuntherapie mit BCG spezifisch eine Immunantwort ausgelöst wurde. Aufbauend auf den gewonnenen Ergebnissen werden die Grundlagen der tumorspezifischen Immunantwort analysiert.

Behandlung von Patienten mit Hoch-Risiko-Prostata-Karzinom

(M. Spahn, H. Riedmiller)

Der flächendeckende Einsatz des Prostata Spezifischen Antigens (PSA) in der Früherkennung des Prostatakarzinoms hat zu einer Verschiebung zu günstigeren Tumorstadien mit besseren Behandlungserfolgen geführt. Der Anteil an Patienten mit sogenannten 'High risk-Prostatakarzinomen' (1992 AJCC TNM Stadium: $\geq T2c$ oder PSA ≥ 20 ng/ml oder Gleason Score ≥ 8) ist zwar rückläufig, jedoch weiterhin signifikant (1990: 39%; 2003: 22%). Das Risiko einer PSA-Progression liegt hier bei etwa 40% innerhalb der ersten 5 Jahre.

Die Behandlung von Patienten mit Hoch-Risiko-Prostata-Karzinom wird kontrovers diskutiert. Oft wird eine Bestrahlung in Kombination mit einer antiandrogenen Therapie gewählt. Nur wenige Untersuchungen haben bisher die operativen Therapieverfahren in dieser Tumorgruppe untersucht. Wir evaluieren die Ergebnisse verschiedener operativer Techniken (radikale Prostatektomie, radikale Zystoprostatektomie), kombiniert mit stadienabhängigen adjuvanten Behandlungsmethoden.

Lehre und Weiterbildung

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 Biostatistik. Darüberhinaus besteht ganzjährig die Möglichkeit zur Hospitation in Ambulanz und Operationssaal.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

T. Heinke, E.W. Gerharz, R. Bonfig, H. Riedmiller: (2003) Ventral onlay urethroplasty using buccal mucosa for complex stricture repair. *Urology*, 61: 1007-1007.

E.W. Gerharz, L. Mosekilde, J.S. Thomson, J.A. Gasser, C. Moniz, P.J. Barth, P.G. Ransley, C.R.J. Woodhouse: (2003) The effect of enterocystoplasty on bone strength assessed at four different skeletal sites in a rat model. *Bone* 33: 549-556.

R. Bonfig, E.W. Gerharz, H. Riedmiller: (2004) Ileal ureter replacement in complex reconstruction of the urinary tract. *BJU International* 93: 575-580.

E.W. Gerharz, A. Mansson, S. Hunt, E. Skinner, W. Mansson: (2005) Quality of life after cystectomy and urinary diversion: An evidence-based analysis. *J Urol*, 174: 1729-1736.

E. Avdievich, C. Reiss, S. J. Scherer, Y. Zhang, S. M. Maier, B. Jin, H. H. Jr., A. Rosenwald, H. Riedmiller, R. Kuchelapati, P. E. Cohen, W. Edelmann and B. Kneitz: (2008) Distinct Effects of the Recurrent Mlh1G67R Mutation on MMR Functions, Cancer and Meiosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* Mar 12 [Epub ahead of print].

Prof. Dr. med. Jochen Eulert (Direktor)

König-Ludwig-Haus

Brettreichstr. 11

97074 Würzburg

Tel.: 09 31 / 803-1102

Fax: 09 31 / 803-1109

E-mail: office.klh@mail.uni-wuerzburg.de

www.orthopaedie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Franz Jakob

Tel.: 09 31 / 803-1580

Aufgaben und Struktur

Die Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung für Erkrankungen der Bewegungsorgane, ihrer Verletzungen und deren Folge. Die Klinik steht in der Trägerschaft des Bezirks Unterfranken. Integriert sind der Lehrstuhl für Orthopädie, die Universitätspoliklinik für Orthopädie und ein Kompetenzzentrum Osteologie. Neben dem Lehrstuhlinhaber sind an der Patientenversorgung und den Aufgaben in Lehre und Forschung ein C3-Professor, 6 Oberärzte und 22 Assistenzärzte beteiligt. Das Haus verfügt über 140 Betten, in 5 Operationssälen werden im Jahr über 3.800 Eingriffe durchgeführt. In der Poliklinik werden pro Jahr ca. 10.000 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 (Stamm-) Zellen und die Entwicklung zellbasierter therapeutischer Strategien für die Regeneration mesenchymaler Gewebe wie Knochen, Knorpel und Sehnen. Das Zentrum unterstützt den Lehrstuhl vor allem in der Repräsentation von Forschung und Lehre in der Orthopädie und ist ein wichtiger Ansprechpartner bei der Etablierung des interdiszi-

plinären Muskuloskelettalen Forschungs- und Behandlungszentrums an der Medizinischen Fakultät.

Ambulante und stationäre Versorgung orthopädischer Patienten erfolgt mit folgenden Schwerpunkten:

- Schulter- und Ellenbogenchirurgie
- Sprunggelenks- und Fußchirurgie
- Kinderorthopädie
- Wirbelsäulenthherapie
- Endoprothetik von Hüft-, Knie-, Schulter- und Ellenbogengelenk
- Arthroskopien von Knie-, Schulter-, Ellenbogen-, Sprung- und Handgelenk
- Sportorthopädie
- Osteologie (metabolische und degenerative Erkrankungen, besondere Berücksichtigung von Osteoporose und Tumorerkrankungen)

Konsiliarische Betreuung zahlreicher anderer Kliniken und Behindertenzentren.

Forschungsschwerpunkte

Das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung verfügt über einen wissenschaftlichen Labortrakt mit insgesamt 500 qm Arbeitsfläche (S1, S2 und Radioaktivität). Das Zentrum wird durch den Bezirk Unterfranken unterstützt. Es besteht eine umfangreiche Drittmittelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe KFO 103, DFG-Forschergruppe FOR 793, Einzelanträge), das BMBF und das IZKF der

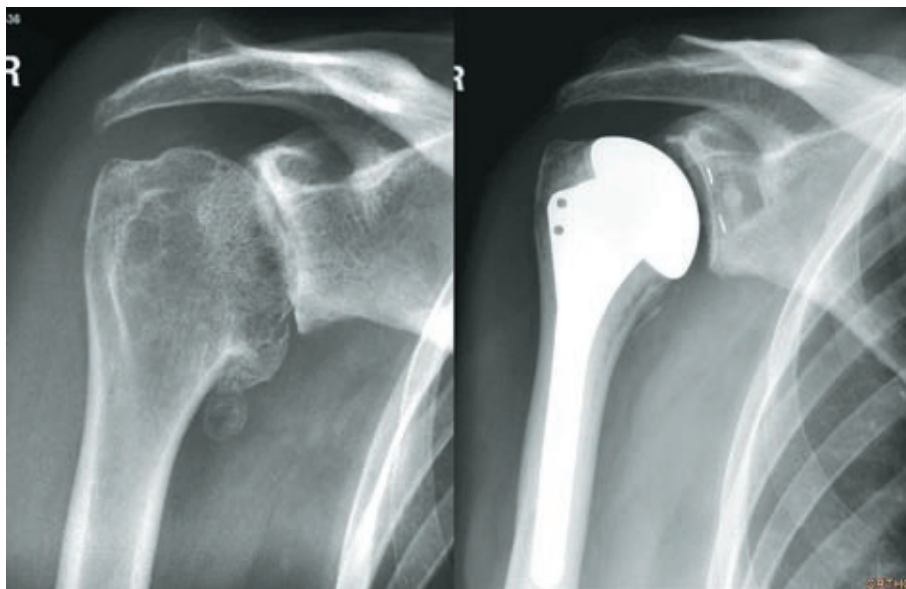


Abb. 1: Anatomische Schulterprothese bei Omarthrose.

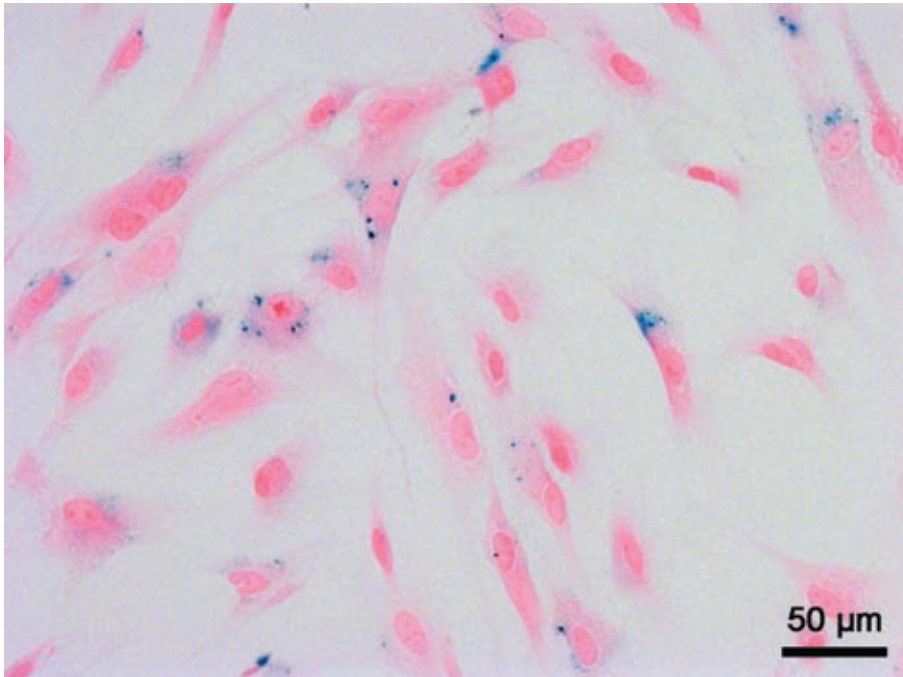


Abb. 2: Markierung von humanen mesenchymalen Stammzellen mit superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikeln (VSOP): histologischer Nachweis der Partikel im Zytoplasma der Zellen mittels Berliner Blau Färbung (Heymer et al. 2008).

Universität Würzburg, die Arbeitsgemeinschaft Osteosynthese AO, die Arbeitsgemeinschaft Arthrose, sowie durch die erweiterte Forschungsförderung des Freistaats Bayern und Industriekooperationen. Die Anzahl der Drittmittelstellen beträgt 19 (Stand 2007).

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit

- Biologie Mesenchymaler Stammzellen (F. Jakob, R. Ebert, T. Schilling, P. Benisch)
- Molekulare Orthopädie und Zellbiologie (N. Schütze, T. Schilling, R. Schenk, K. Schlegelmilch)
- Tissue Engineering (U. Nöth, M. Weber, A. Heymer)
- Gentherapie bei Muskuloskelettalen Erkrankungen (A. Steinert)
- Molekulare und klassische Biomechanik (F. Jakob, L. Seefried, J. Stehle, S. Müller-Deubert)
- Frakturheilung nach Trauma und bei Osteoporose (KFO 103 in Kooperation mit KFO 102 Berlin; FOR 793)
- Particle Disease (B. Baumann)
- Spezielle Verfahren der operativen Rekonstruktion des Schultergelenks (F. Gohlke, O. Rolf)
- Spezielle Kinderorthopädie und Wirbelsäulenchirurgie (P. Raab, V. Ettl)
- Klinische Studien zur Osteoporose (F. Jakob, L. Seefried, S. Goebel)

- Entwicklung innovativer zellbasierter therapeutischer Strategien für Muskuloskelettale Erkrankungen (U. Nöth, A. Steinert, L. Rackwitz, T. Barthel)
- Endoprothetik der Hüfte und des Kniegelenks (J. Eulert, B. Baumann, O. Rolf)
- Schmerzforschung in der Orthopädie (S. Goebel, J. Eulert)

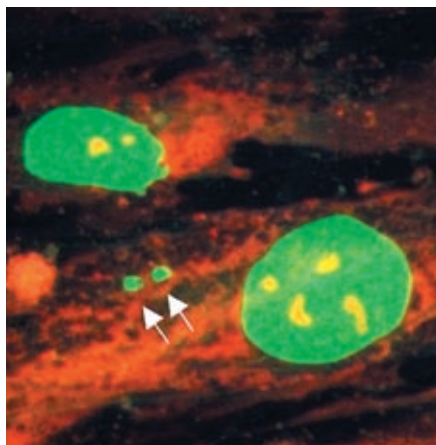


Abb. 3: Darstellung von Micronuclei in humanen mesenchymalen Stammzellen. Antioxidative Enzyme reduzieren diese Zeichen von genotoxischem Stress in der Phase der ex vivo Zellkultur (Ebert et al. 2006).

Lehre

- Kursus der allgemeinen klinischen Untersuchungen in dem nichtoperativen und dem operativen Stoffgebiet
- Vorlesung Grundlagen der Orthopädie
- 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
- Molekulare Aspekte von Knochenkrankungen – Gene und Zellbiologie
- Molekulare Methoden in der osteologischen Grundlagenforschung
- Integriertes Seminar Muskel- und Skelettkrankheiten und ihre molekularen Grundlagen

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Steinert AF, Weber M, Kunz M, Palmer GD, Nöth U, Evans CH, Murray MM. (2008) In situ IGF-1 gene delivery to cells emerging from injured anterior cruciate ligament. *Biomaterials* 29: 904-916.

Nöth U, Rackwitz L, Heymer A, Weber M, Baumann B, Steinert A, Schütze N, Jakob F, Eulert J. (2007) Chondrogenic Differentiation of Human Mesenchymal Stem Cells in Collagen Type I Hydrogels. *J Biomed Mat Res* 83A: 623-635.

Schilling T, Küffner R, Klein-Hitpass L, Zimmer R, Jakob F, Schütze N. (2007) Microarray analyses of transdifferentiated mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem*. 103: 413-433.

Ebert R, Ulmer M, Zeck S, Meissner-Weigl J, Schneider D, Stopper H, Schupp N, Kassem M, Jakob F. (2006) Selenium supplementation restores the antioxidative capacity and prevents cell damage in bone marrow stromal cells in vitro. *Stem Cells*. 24:1226-35.

Baumann B, Hendrich C, Barthel T, Bockholt M, Walther M, Eulert J, Rader CP. (2007) 9- to 11-year results of cemented titanium mueller straight stem in total hip arthroplasty. *Orthopedics*. 30: 551-7.

Prof. Dr. med. Johannes Dietl (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 4

97080 Würzburg

Tel: 09 31 / 201-25251

Fax: 09 31 / 201-25406

E-mail: frauenklinik@mail.uni-wuerzburg.de

www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Frauenklinik (84 Planbetten, 33 Ärzte, 102 Schwestern, 14,5 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 Operationssälen 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, pränatale Diagnostik. Sie verfügt über Laboratorien für Endokrinologie, 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 Radio; Brachytherapie) und des Instituts für Röntgendiagnostik (Mammographie, Vakuumbiopsie), sowie der Klinik für Anästhesiologie (Schmerzambulanz).

Im Jahre 2007 erfolgten 2.264 operative Eingriffe, 1.386 Entbindungen, 5411 DRG-Aufnahmen, 22.080 ambulante Behandlungen (3577 Chemotherapien). Schwerpunkte der Klinik sind: Die interdisziplinäre Therapie gynäkologischer Tumoren einschließlich der Mamma (Zertifiziertes Brustzentrum), das Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs, die Behandlung von

Deszensus und Harninkontinenz, Betreuung von Risikoschwangerschaften, Behandlung der Kinderlosigkeit.

Forschungsschwerpunkte

Fetomaternale Grenzzone

(U. Kämmerer, L. Rieger, S. Segerer, J. Dietl)

Hier werden die Interaktionen zwischen mütterlichem Immunsystem und der Plazenta analysiert, die zu einer Toleranz kindlichen Gewebes in der Schwangerschaft führen. Ein Teilprojekt betrachtet die Wirkung löslicher Faktoren wie Cytokine, Wachstumsfaktoren (besonders TPO) und Hormone, welche die zellulären Interaktionen beeinflussen. Im Rahmen einer klinischen Forschergruppe (KFO 124, Zusammenarbeit mit der Hautklinik, J. Becker) wird ferner die Plazentation als Modellsystem für Tumoren untersucht. Im Rahmen des neuen „Erstantragstellerprogramms“ des IZKF Würzburg wird ein Projekt zur Rolle des Thrombopoietins in der Frühschwangerschaft gefördert (S. Segerer)

Forschungsprojekt „Immune escape von Tumoren“

(J. Wischhusen, C. Weidler, Y. Dombrowski, S. Häussler)

Durch IZKF-Förderung kann eine Nachwuchsforschergruppe die Mechanismen untersuchen, mit denen sich Tumorzellen vor dem Angriff des Immunsystems schützen. Besondere Aufmerksamkeit gilt in diesem Kontext den Mitgliedern der TGF- β Superfamilie, da TGF- β aufgrund von Migrations-, Invasions- und Angiogenese-fördernden Wirkungen für viele Tumoren ein obligater Promotor der Tumorprogression ist. Zudem können Mitglieder der TGF- β Familie massive immuninhibitorische Effekte auf Immunzellen ausüben und so zum „Immune escape“ der Tumorzellen beitragen. In enger Assoziation mit der Nachwuchsforschergruppe wird im Rahmen eines IZKF-Projektes (Z-4/72) die Rolle des „Macrophage Migration Inhibitory Factors“ (MIF) für die Interaktionen zwischen Ovarialkarzinomzellen und dem Immunsystem aufgeklärt.

(M. Krockenberger, A. Hönig)

Im Rahmen eines DFG-Projekts (BE 1394/9-1) wird zusammen mit der Hautklinik (J. Becker) die Rolle von Tumorstammzellen bei der Invasion von Tumoren untersucht.

(J. Wischhusen)

Untersuchungen zur Funktion und Prognostik von LASP bei der Metastasierung von Brust- und Ovarialkarzinom

(A. Hönig, M. Kapp, U. Kämmerer)

LIM und SH3 Domain Protein (LASP) ist ein Aktin-bindendes Zytoskelettprotein, das an der Migration von Zellen beteiligt ist. In einer Studie in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie (E. Butt) wird die Expression von LASP mit der auftretenden Metastasierung bei Brustkrebspatientinnen korreliert, um eine mögliche Bedeutung des Proteins für den Tumorverlauf zu klären. Das Projekt wird von der Deutschen Krebshilfe gefördert (Nr. 107706)

Therapeutische Strategien zur Behandlung von vorzeitigen Wehen (IZKF-Projekt E-38)

(T. Frambach, M. Ivanisevic)

Wehenhemmende Medikamente haben unterschiedliche Wirkungsmechanismen und – Spektren. Bei Langzeitbehandlung kommt es jedoch zu einem raschen Wirkungsverlust und oft kann eine Frühgeburt nicht vermieden werden. In diesem Kooperationsprojekt mit dem Institut für Pharmakologie (M. Lohse) werden grundlegende Mechanismen dieser Wirkstoffe an Myometrium von schwangeren Uteri aufgeklärt. Das Ziel ist die Identifizierung neuer und die Optimierung etablierter Therapiestrategien zur Senkung der Morbidität und Mortalität aufgrund von Frühgeburtlichkeit durch vorzeitige Wehen.

Stoffwechsel von Tumoren / Klinische Studie zu kohlenhydratarmer Ernährung bei Tumorerkrankungen

(M. Schmidt, N. Pfetzer, U. Kämmerer)

Viele Tumorzellen weisen einen auffällig hohen Zuckerumsatz auf. Die Ursache hierfür liegt meist in einer überproportional gesteigerten Glykolyse. Mögliche therapeutische Ansätze durch gezielte Inhibition einzelner glykolytischer Enzyme werden sowohl *in vitro* an Zellkulturen als auch *in vivo* (an Mäusen, Zusammenarbeit mit der Experimentellen Transplantationschirurgie, C. Otto) untersucht. Für Patienten wird im Rahmen einer klinischen Studie die Wirkung des Zuckerentzuges im Rahmen einer kohlenhydratarmen öl/eiweißreichen Ernährung bei Tumoren verschiedenster Entitäten untersucht. Eine Förderung erfolgte über „Hilfe im Kampf gegen Krebs e. V.“



Frühgeborenes im Inkubator.

Neue GnRH-Antagonisten in der Therapie gynäkologischer Malignome (J. Engel, A. Hönig)

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 Mammakarzinoms wird die Wirkung dieser neuen nicht-peptidischen GnRH-Antagonisten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirkmechanismen untersucht.

Metalloproteasen und Galectine bei Plazentation und Tumoren (J. Anacker, A. Köhrmann, N. Kohrenhagen)

Metalloproteasen (MMPs) sind Enzyme die eine wesentliche Rolle bei der Wanderung von Zellen in Geweben spielen. Galectine sind wichtige Matrixbestandteile, die neben ihrer Funktion für die Gewebestruktur auch immunregulatorische Eigenschaften aufweisen. In diesem Projektbereich wird die Rolle dieser wichtigen Faktoren für die Plazentation und die Metastasierung von

Tumoren (Mamma-CA, Cervix-CA) untersucht

Interstitielle Brachytherapie versus externe Strahlentherapie nach brusterhaltender OP (A. Hönig, J. Dietl)

Unter der Federführung der Klinik für Strahlentherapie (M. Flentje, J. Göbel) wird im Rahmen einer Multicenter-Studie der Einfluss der partiellen interstitiellen Brachytherapie der Brust (Teilbrustbestrahlung) versus konventionelle externe Strahlentherapie im Hinblick auf das Inbrust-Rezidiv bei low risk-invasivem Mammakarzinom untersucht.

Optimierung der In Vitro Fertilisation (IVF) (C. Rennemeier, E. Horn)

Der Schwerpunkt der Arbeit des IVF-Labors besteht in der kontinuierlichen Weiterentwicklung bestehender Protokolle, um dadurch die Erfolgsquoten der IVF zu erhöhen. In diesem Zuge wurden Laborabläufe hinsichtlich der Aufbereitung von Gameten und Embryonen und deren Kulturbedingungen optimiert. Eine neue Methode zur Vitrifikation von mehrzelligen Embryonen bzw. von Blastozysten wurde eingeführt.

Begleitend zur Routine wurden verschiedene Forschungsvorhaben begonnen. Dazu gehört das Studium des Einflusses von Seminalplasma auf die Funktion von verschiedenen Zelltypen des uterinen Endometriums.

Lehre

Die curriculare Lehre in der Geburtshilfe und Frauenheilkunde gliedert sich in eine Hauptvorlesung (8. Semester), Seminare und klinische Visiten (9. Semester) und ein Blockpraktikum (10. Semester). 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, Tumorbio-logie und interdisziplinärer Onkologie. Für die niedergelassenen Kollegen finden neben überregionalen Fortbildungsveranstaltungen regelmäßige interdisziplinäre Konferenzen im Rahmen des Perinatalzentrums und des Brustzentrums statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Dietl J, Engel JB, Wischhusen J. (2007) The role of regulatory T cells in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 17: 764-70.

Engel JB, Schally AV, Dietl J, Rieger L, Hönig A. (2007) Targeted therapy of breast and gynecological cancers with cytotoxic analogues of peptide hormones. *Mol Pharm*. 4: 652-8.

Engert S, Rieger L, Kapp M, Becker JC, Dietl J, Kämmerer U. (2007) Profiling chemokines, cytokines and growth factors in human early pregnancy decidua by protein array. *Am J Reprod Immunol*. 58:129-37.

Grunewald TG, Kämmerer U, Kapp M, Eck M, Dietl J, Butt E, Hönig A. (2007) Nuclear localization and cytosolic overexpression of LASP-1 correlates with tumor size and nodal-positivity of human breast carcinoma. *BMC Cancer*. 7:198.

Krockenberger M, Hönig A, Rieger L, Coy JF, Sutterlin M, Kapp M, Horn E, Dietl J, Kämmerer U. (2007) Transketolase-like 1 expression correlates with subtypes of ovarian cancer and the presence of distant metastases. *Int J Gynecol Cancer*. 17:101-6.

Prof. Dr. med. Christian P. Speer FRCP (Edin.)
(Direktor)

Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-27830
Fax: 09 31 / 201-27833
E-mail: speer@mail.uni-wuerzburg.de
www.kinderklinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Hermann Girschick
Tel.: 09 31 / 201-27731

Prof. Dr. Helge Hebestreit
Tel.: 09 31 / 201-27889

Prof. Dr. Paul-Gerhard Schlegel
Tel.: 09 31 / 201-27888

Prof. Dr. Hans-Michael Straßburg
Tel.: 09 31 / 201-27734

Aufgaben und Struktur

Die Kinderklinik der Universität Würzburg (Planstellen: 53,2 ärztliche Mitarbeiter, 163,5 Schwestern, 33,75 technische Mitarbeiter/ Verwaltungsangestellte) verfügt über insgesamt 113 Planbetten einschl. pädiatrisch-neonatologischer Intensivstation (12 Planbetten) und neonatologischer Intensivstation in der Frauenklinik (Perinatalzentrum mit 12 Planbetten). Sie ist in folgende Funktionsbereiche gegliedert: Neonatologie (Prof. Dr. C. P. Speer, Dr. W. Thomas, Dr. J. Wirbelauer, Dr. R. Wössner), Pädiatrische Intensivmedizin (Prof. Dr. C. P. Speer, Dr. W. Thomas, Dr. J. Wirbelauer), Onkologie/Hämatologie/Stammzelltherapie (Prof. Dr. P.-G. Schlegel, Dr. F. Deinlein, PD Dr. M. Eyrich, PD Dr. S. Rutkowski), Kardiologie (Dr. J. Wirbelauer), Pulmonologie/Mukoviszidose/Sportmedizin (Prof. Dr. H. Hebestreit), Gastroenterologie (Fr. Dr. A. Dick), Nephrologie (Fr. Dr. A. Beissert), Endokrinologie (Prof. Dr. H. Hebestreit), Diabetes (Dr. R. Wössner), Neuropädiatrie/Sozialpädiatrie (Prof. Dr. H.-M. Straßburg), Immunologie/Infektiologie (Prof. Dr. H. Girschick), Rheumatologie (Prof. Dr. H. Girschick), u.a.. Es werden Patienten aller pädiatrischer Altersgruppen, vom Frühgeborenen bis zum Adoleszenten, mit dem gesamten Spektrum pädiatrischer Erkrankungen ambulant und stationär behandelt. Engste Kooperationspartner sind: Pädiatrische Neurochirurgie, Kinderchirurgie, Urologie mit Kinderurologie und die Kliniken für Zahn-, Mund und Gesichtschirurgie. Im Jahr werden derzeit etwa 6.500 Patienten stationär und teilstationär behandelt und etwa 7.500 Patienten poliklinisch betreut.

Ziel der Untersuchungen ist die molekulare Charakterisierung von Botenstoffen, die bei Umbauprozessen in der Lunge bei Frühgeborenen mit bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) und bei Kindern mit Asthma bronchiale involviert sind.

Maligne Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen

Die Kinderklinik Würzburg ist seit mehr als 20 Jahren Sitz der Studienleitung von prospektiven Phase II und Phase III Therapieoptimierungsstudien für Kinder und junge Erwachsene mit Medulloblastom, PNET und Ependymom, die im Auftrag der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) multizentrisch in Deutschland und Österreich durchgeführt werden. Zur Verbesserung der Überlebensrate wird in diesen Studien die Effektivität unterschiedlicher Strahlen- und Chemotherapiekonzepte altersabhängig untersucht und die Wertigkeit biologischer Parameter für die Einschätzung der Prognose evaluiert (s. Abb. 1).

Rekonstitution des Immunsystems nach Stammzelltherapie

Nach Eröffnung des Stammzelltransplantationszentrums im Jahre 2005 wird in diesem Forschungsprojekt die Neuformung des Immunsystems nach Transplantation hochaufgeklärter Stammzellen über HLA-Barrieren hinweg untersucht. Die Kinderklinik Würzburg ist seit mehr als 20 Jahren Sitz der Studienleitung von prospektiven Phase II und Phase III Therapieoptimierungsstudien für Kinder und junge Erwachsene mit Medulloblastom,

Forschungsschwerpunkte

Entzündungsvorgänge bei akuten und chronischen Lungenerkrankungen Früh- und Neugeborener

Ziel dieses Projekts ist es, die pathogenetischen Mechanismen zu verstehen, um wirksame präventive und therapeutische Strategien für diese Erkrankung zu entwickeln.

Charakterisierung von „airway remodeling“ Prozessen bei chronisch pulmonalen Entzündungsreaktionen

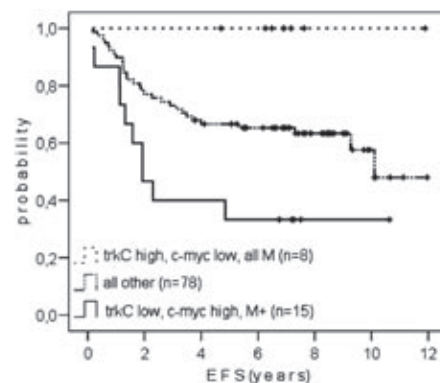


Abb. 1: Ereignisfreies Überleben bei 101 Kindern der Studie HIT'91 mit Medulloblastom nach klinischen Kriterien und den biologischen Parametern c-myc und trkC (Rutkowski et al., Clinical Cancer Research 2007).

PNET und Ependymom, die im Auftrag der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) multizentrisch in Deutschland und Österreich durchgeführt werden. Zur Verbesserung der Überlebensrate wird in diesen Studien die Effektivität unterschiedlicher Strahlen- und Chemotherapiekonzepte altersabhängig untersucht und die Wertigkeit biologischer Parameter für die Einschätzung der Prognose evaluiert (s. Abb. 1).

Neue zelluläre Therapiekonzepte bei Hirntumoren

Im Rahmen eines neu gegründeten EU Netzwerks werden innovative zelluläre Therapieansätze für die Behandlung von malignen Hirntumoren getestet und bis zur Anwendung am Patienten weiterentwickelt. Ein solcher Therapieansatz sieht z.B. die kombinierte Gabe von patientenspezifischen Dendritischen Zellen (als Tumorzellen mit patienteneigenem Tumor beladen) und Tumor-spezifischen, zytotoxischen T-Zellen vor.

Entzündungsvorgänge bei Infektionen und Autoimmunerkrankungen

In einer Reihe von Forschungsprojekten im Grundlagenbereich sowie von klinischen Studien werden die Pathomechanismen, die Diagnose und die Therapie von Entzündungsvorgängen bei Autoimmunitätskrankungen (Rheuma, Systemischer Lupus erythematoses), Infektionen (Lyme Borreliose, siehe auch Abb. 2), aber auch Stoffwechselerkrankungen (Hypophosphatasie) im menschlichen Organismus untersucht.

MR-tomographische Verfahren zur Untersuchung der Lunge

In diesem interdisziplinären Projekt wird die Wertigkeit des Thorax-MRT im Nieder- und Hochfeldgerät zur Diagnose anatomisch-pathologischer Lungenveränderungen sowie zur funktionellen Beurteilung von Ventilation und Perfusion untersucht.

Ergometrische Untersuchungstechniken und Trainingseffekte bei Gesunden und Kindern mit chronischen Erkrankungen

In mehreren Studien wird evaluiert, ob und über welche Mechanismen körperliche Belastung bei gesunden Kindern eine präven-

tive Bedeutung hat und bei Patienten mit chronischen Erkrankungen zur Verbesserung des Verlaufs führt. Auch wird die Wertigkeit von Belastungsuntersuchungen für die Diagnose und Therapie von Krankheiten untersucht.

Lehre

Die Kinderklinik bietet zahlreiche Lehrveranstaltungen im Rahmen des Medizinstudiums an. Insbesondere die Hauptvorlesung Pädiatrie wird dabei bei den regelmäßigen Evaluationen durch die Studenten immer als eine der besten Vorlesungen der medizinischen Fakultät beurteilt. Prof. Dr. C. P. Speer besitzt die volle Weiterbildungsmächtigung für das Fach Kinderheilkunde und die Teilbereiche Neonatologie und spezielle pädiatrische Intensivmedizin. Die Schwerpunktleiter sind für die Bereiche Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Neuropädiatrie, Kinderpneumologie sowie Kinderreumatologie weiterbildungsberechtigt. Die Kinderklinik führt regelmäßig klinische Visiten und überregionale Fortbildungsveranstaltungen für niedergelassene Ärzte 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 45 Nationen. Dieses Symposium stellt außerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika das weltweit größte wissenschaftliche Forum für Neonatologie dar. 2007 fand die Jahrestagung der Süddeutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Würzburg statt.

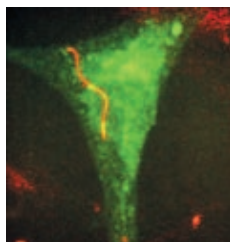


Abb. 2: In einen Synovial-Fibroblasten eingedrungene Borreliose (konfokale Laser-Scanning Mikroskopie), welche intrazellulär über Monate persistieren kann und dadurch die Entzündungsvorgänge der Lyme-Arthritis auslösen kann.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hebestreit H, Kieser S, Rüdiger S, Schenk T, Junge S, Hebestreit A, Ballmann M, Posselt HG, Kriemler S. (2006) Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal* 28:734-739.

Kunzmann S, Schmidt-Weber C, Zingg JM, Azzi A, Kramer BW, Blaser K, Akdis CA, Speer CP. (2007) Connective tissue growth factor expression is regulated by histamine in lung fibroblasts: Potential role of histamine in airway remodelling. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119:1398-1407.

Kunzmann S, Speer CP, Jobe AH, Kramer BW. (2007) Antenatal inflammation induced TGF-beta1 but suppressed CTGF in preterm lungs. *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology* 292:L223-L231.

Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff J, Kortmann R, Kuehl J. (2005) Treatment of early childhood medulloblastoma by post-operative chemotherapy alone. *New England Journal of Medicine* 352:978-986.

Singh SK, Girschick HJ. (2004) Molecular survival strategies of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *The Lancet Infectious Diseases* 4:575-583.

Prof. Dr. med. Georg Ertl (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-36300
Fax: 09 31 / 201-36302
E-mail: weyer_l@klinik.uni-wuerzburg.de
<http://www.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/MedizinischeKlinikund-Poliklinik/content.html>

Prof. Dr. Bruno Allolio
Tel.: 09 31 / 201-36209

Frau Prof. Christiane Angermann
Tel.: 09 31 / 201-70460

Prof. Dr. Peter Josef Schanzenbächer
Tel.: 09 31 / 201-36347

Prof. Dr. Wolfram Voelker
Tel.: 09 31 / 201-36328

Prof. Dr. Christoph Wanner
Tel.: 09 31 / 201-36330

Aufgaben und Struktur

Die Medizinische Klinik und Poliklinik I deckt schwerpunktmäßig sechs Bereiche der Inneren Medizin in Forschung, Lehre und Patientenversorgung ab: Angiologie, Endokrinologie, Kardiologie, Internistische Intensivmedizin, Nephrologie und Pneumologie. Die Klinik verfügt über 57 ärztliche Planstellen und 33 Drittmittelstellen für wissenschaftliche Mitarbeiter. Mit 165 Planbetten (inklusive einer Intensivstation mit 24 Betten) werden jährlich ca. 10.000 Patienten stationär betreut. Die Notfallambulanz versorgt jährlich 1200 ambulante Patienten, in den zahlreichen Spezialambulanzen werden über 12.000 Patienten betreut.

Klinische Schwerpunkte Angiologie

Der Schwerpunkt Angiologie befindet sich seit Mai 2007 in zügigem Aufbau. Seither wurden (mit stetig steigender Tendenz) monatlich ca. 60 Patienten gezielt angiologisch untersucht. Das diagnostische Leistungsspektrum umfasst Erkrankungen der Arterien, Venen und Lymphgefäße, Methoden wie oszillographische Funktionsdiagnostik, CW-Doppler und Druckmessung, Laufbanduntersuchung und duplexsonogra-

phische Bildgebung stehen zur Verfügung. Die Ausweitung der Angiologie ist für den Aufbau eines interdisziplinären Gefäßzentrums in Zusammenarbeit mit interventioneller Radiologie und Gefäßchirurgie und für die klinische Forschung komplementär zum vaskulären Forschungsschwerpunkt notwendig.

Endokrinologie und Diabetologie

(B. Allolio)

Auf der endokrinologisch-diabetologischen Schwerpunktstation wurden im Jahr 2007 1145 Patienten betreut. In zwei Spezialambulanzen (Endokrinologie bzw. Stoffwechsel) erfolgten über 5000 Patientenvorstellungen. Insgesamt wurden ca. 900 funktionsdiagnostische Untersuchungen und über 50.000 Hormonmessungen im endokrinologischen Labor durchgeführt. Zusätzlich wurden mehr als 300 Patienten mittels Schilddrüsenultraschall untersucht. Seit 2003 ist die Abteilung Referenzzentrum für das Nebennierenkarzinom, und allein im Jahr 2007 wurden über 90 Patienten betreut. Es finden regelmäßige strukturierte und evaluierte ambulante Einzel- und Gruppenschulungen von Patienten mit Diabetes mellitus statt.

Kardiologie (G. Ertl, J. Bauersachs)

- **Herzkatheterlabor** (P. Schanzenbächer)
In 2 Herzkatheterlabors werden über 3000 invasive Eingriffe pro Jahr durchgeführt, davon 800 perkutane koronare Interventionen. Im Jahr 2007 wurden im Rahmen der Herzkatheterbereitschaft 150 Notfall-Untersuchungen durchgeführt. Neben Eingriffen an den Koronarien gehört auch die kathetergestützte Implantation von Systemen zum Verschluss des Vorhofseptumdefekts und offenen Foramen ovale zum Leistungsspektrum.

- **Elektrophysiologie** (W. Bauer)
Der „Schwerpunkt Elektrophysiologie“ bietet das gesamte Spektrum der interventionellen und nicht-interventionellen Elektrophysiologie an. Bei den 380 Interventionen konnte in der Mehrzahl der Fälle in gleicher Sitzung eine therapeutische Hochfrequenz- oder Kryoablation durchgeführt werden. In der Herzschrittmachambulanz, der Rhythmusprechstunde und in der ICD-Ambulanz wurden 2007 mehr als 2500 Patienten betreut. In Kooperation mit der Herzchirurgie wurden 150 Herzschrittmachersysteme und zur Prävention maligner Rhythmusstörungen 140 ICD implantiert.

- **Nicht invasive Kardiologie** (C. Angermann, W. Voelker)

Es werden jährlich über 10.000 EKG's, 1500 Belastungs-EKG, 850 24-h-EKG's, 8600 Echokardiographien (inklusive Stress- und transösophageale Echokardiographien) sowie 850 24-h-Blutdruckmessungen durchgeführt. Der „Schwerpunkt Kardiologie an der Poliklinik“ stellt dabei die wichtige Schnittstelle zwischen klinischer Forschung und Patientenversorgung in Praxis und Klinik dar. Der Schwerpunkt liegt in der interdisziplinären Betreuung von herzinsuffizienten Patienten einschließlich genetischer Beratung und psychologischer Betreuung. Die Ambulanzen an den beiden Standorten versorgten 2007 mehr als 4000 Patienten.

Schwerpunkt Internistische Intensivmedizin

(H. Langenfeld, S. Maier)

Der Schwerpunkt umfasst die Intensiv- und Überwachungsstation mit 24 intensivmedizinischen Betten und die Notfallambulanz und betreut Patienten mit Erkrankungen aus dem gesamten Spektrum der Inneren Medizin. Im Jahre 2007 wurden auf der Intensivstation 1455 und auf der Überwachungsstation 2030 Patienten versorgt. Über die Notfallambulanz wurden insgesamt 5630 Patienten stationär aufgenommen bzw. ambulant behandelt. Das *Herzinfarktnetz Mainfranken* wurde 2007 gegründet und wird von der Intensivstation koordiniert.

Nephrologie

(C. Wanner)

In den 5 Funktionseinheiten wurden Patienten wie folgt betreut: (1) Hämodialyse chronisch-stationär 3500 Behandlungen, Hämodialyse akutes Nierenversagen 1500 Behandlungen, (2) Peritonealdialyse - IPD und CAPD - 15 Patienten, (3) Schwerpunktstation mit 930 Patienten, (4) Spezialambulanzen mit 2200 Patientenkontakten: Nierenambulanz 520 Patienten, Vaskulitisambulanz 75 Patienten, Transplantationsnachsorge 110 Patienten, Fabry-Zentrum 133 Patienten, (5) In 2005-07 wurden 120 Nierentransplantationen realisiert (inklusive Lebendspendeprogramm).

Pneumologie

(M. Schmidt)

Es wurden 830 Patienten stationär betreut (Bronchialkarzinom, schwere Pneumonie, schwere COPD oder interstitielle Lungenkrankheiten). 34 Patienten wurden

im Schlaflabor stationär, 41 mit Schlafapnoe-Screening ambulant untersucht. In der pneumologischen Spezialambulanz gab es über 2700 Patientenkontakte (ambulante Chemotherapie bei Bronchialkarzinom, interstitielle Lungenkrankheit, Sarkoidose, Tuberkulose, Pleuraergüsse).

Forschungsschwerpunkte

Endokrinologische Arbeitsgruppe

(B. Allolio)

Einen Schwerpunkt der Arbeitsgruppe stellen grundlagenwissenschaftliche und klinische Studien zu Nebennierentumoren (insbesondere des Nebennierenkarzinoms) dar. Unter anderem mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe und des BMBF werden das Deutsche Nebennierenkarzinom-Register und die erste randomisierte, internationale Therapiestudie beim Nebennierenkarzinom (FIRM-ACT-Studie) koordiniert. In präklinischen und klinischen Studien werden neue therapeutische Targets für das Nebennierenkarzinom evaluiert. In der von M. Fassnacht geleiteten *Max-Eder-Forschungsgruppe* der Deutschen Krebshilfe werden immuntherapeutische Konzepte beim Nebennierenkarzinom und in einem Teilprojekt der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe „Tumormikromilieu“ die Rolle der Glukokortikoide auf die Tumormikroenvironment untersucht. Einen dritten Schwerpunkt bilden gemeinsam mit der Klinik für Nuklearmedizin initiierte Projekte, bei denen es um die Etablierung neuer radioaktiver Tracer für die Nebennierenbildgebung geht, und die durch die Sander-Stiftung und das IZKF gefördert werden. Daneben werden mehrere „investigator-initiated“ Studien zur Akromegalie, Hyponatriämie und Nebenniereninsuffizienz durchgeführt sowie durch unterschiedliche Pharmafirmen initiierte Studien zum Diabetes mellitus und zur Osteoporose.

Kardiologische Forschungsschwerpunkte

(G. Ertl, J. Bauersachs)

Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich in einem breiten in vitro und in vivo Ansatz mit molekularen Mechanismen, der Bildgebung, der Behandlung und Versorgung der Herzinsuffizienz und Herzhypertrophie. Hierbei werden experimentell Untersuchungen am Herzen, an Kardiomyozyten in Kultur, an peripheren Gefäßen, an Progenitorzellen sowie an Blutplättchen durchgeführt. Hieraus sind bereits potentielle neue Therapieansätze entstanden. Experimentel-

le Ergebnisse werden in klinische Studien und in die Patientenversorgung transferiert. Besonders unterstützt wird interdisziplinäre Forschung sowohl von Grundlagenforschern aus den Naturwissenschaften und der Medizin (Pharmakologie, Biochemie, Genetik) als auch von klinischen Forschern aus der Kardiologie und anderen internistischen Disziplinen, der Klinischen Biochemie und Pathobiochemie, Psychologie, Psychiatrie und Neurologie (s.u. und SFB 688). Prof. Ertl ist stellvertretender Sprecher des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz und des SFB 688, sowie Sprecher der Sektion Herz-Kreislauf des Fachkollegiums Medizin der DFG.

Laufende Projekte:

- Hormonale Regulation kardiovaskulärer Heilungsprozesse (J. Bauersachs)
- IZKF-Nachwuchsgruppe „Wound Healing Post Myocardial Infarction“ (T. Thum)
- BMBF-Projekt GoBio-1: Neutralisierende Zyklopeptide gegen aktivierende Beta1-Rezeptor Antikörper zur Therapie der Herzinsuffizienz (R. Jahns)
- Rolle der angeborenen Immunität in der kardialen Ischämie (S. Frantz, G. Ertl, SFB 688)
- Calportin pharmaceuticals (O. Ritter)
- NO-Synthasen/oxidativer Stress und Atherosklerose (P. Kuhlencordt)
- Na-Kanal-Untereinheiten des Herzens (S. Maier)
- Echokardiographie und seltene Herzkrankheiten: Strain Rate Imaging der regionalen Myokardfunktion und Rolle nicht-ischämischer Fibrose bei hypertropher Kardiomyopathie (Friedreich Ataxie und Morbus Fabry) und Aortenklappenstenose im hypertrophen Myokard in klinischen Langzeitstudien nach pharmakologischer bzw. chirurgischer Therapie (F. Weidemann)

Kardiale MRT und Biophysik (W. Bauer):

- Entwicklung von MR-kompatiblen Schrittmacher - ICD Systemen. Interdisziplinäres Projekt (Med. Klinik/Herz-/Kreislaufzentrum/Physik/Industrie, gefördert durch die Bayerische Forschungsförderung)
- Elektrophysiologische Intervention im MR-Tomographen.
- Entwicklung und Anwendung molekularer/zellulärer Kontrastmittel für MRT (SFB 688)
- Bildgebung der Arteriosklerose und der myokardialen Heilung (SFB 688)

VR-Simulation in der Kardiologie (W. Voelker)

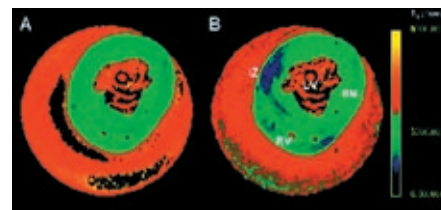


Abb. 1: Darstellung apoptotischer Zellen mittels spezifischer MR Kontrastmittel nach akuter Ischämie am Rattenherz.

- Die Medizinische Klinik und Poliklinik I betreibt federführend das Interdisziplinäre Trainings- und Simulationszentrum (INTUS) an der Universitätsklinik Würzburg. Die VR-Simulationstechnologie (u.a. im Rahmen eines DFG-Normalverfahrens) wird weiterentwickelt und als Ausbildungs- und Planungsinstrument in der Kardiologie evaluiert.

Klinisch-kardiologische Forschung/Versorgungsforschung

(C. Angermann, S. Störk, G. Ertl)

Am ‚Schwerpunkt Kardiologie an der Poliklinik‘ ermöglicht eine klinische Studieneinheit (in Kooperation mit KKS Leipzig) anspruchsvolle klinische und Versorgungsforschung.

- Biomaterialbank (>7000 serielle Blutproben von herzinsuffizienten Patienten)
- Handheld-BNP-Studie zur Primärdiagnostik (BMBF Kompetenznetz Herzinsuffizienz)
- Prospektive Studie ‚Rheuma und Herz‘
- Therapiestudie Aldo-DHF (BMBF Kompetenznetz Herzinsuffizienz)
- Kohortenstudie „Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz“ (BMBF)
- Krankheitsmanifestation und -management (INH-Studie/BMBF)
- MOOD-HF-Studie zur Therapie der Depression bei Herzinsuffizienz (BMBF)
- Diagnostische BetaAk-HF Studie zu Antikörpern bei Herzinsuffizienz und deren Antagonisierung bei Patienten mit Herzinsuffizienz (R. Jahns GoBio/Ausgründung der Fa. Corimmun GmbH)

Nephrologische Arbeitsgruppe

(C. Wanner)

Klinisches Thema ist die Identifizierung von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Typ 2 Diabetikern mit chronischer Nierenerkrankung. Fragestellungen werden in großen multizentrischen randomisierten Studien und Kohortenstudien beantwortet. Gegenwärtig wird die Biobank der abgeschlossenen 4D Studie (Die Deut-

Bauer WR, Nadler W. (2006) Molecular transport through channels and pores. *PNAS* 103: 11446-11451.

Burkard N, Rokita AG, Kaufmann SG, Hallhuber M, Wu R, Hu K, Hofmann U, Bonz A, Frantz S, Cartwright EJ, Neyses L, Maier LS, Maier SK, Renne T, Schuh K, Ritter O. (2007) Conditional nNOS overexpression impairs myocardial contractility. *Circ Res* 100: e32-44.

Fassnacht M, Hahner S, Polat B, Koschker AC, Kenn W, Flentje M, Allolio B (2006) Adjuvant radiation therapy of the tumor bed prevents local recurrences in adrenocortical carcinoma *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4501-4504.

Huber RM, Flentje M, Schmidt M, Pöllinger B, Gosse, Willner J, Ulm K (2006) Simultaneous chemotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: study CTRT99/97 by the bronchial carcinoma therapy group. *J Clin Oncol* 24: 4397-4404.

Nikolaev VO, Boivin V, Störk S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ, Jahns R (2007) A novel fluorescence method for the rapid detection of functional beta1-adrenergic receptor autoantibodies in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 50, 423-431.

Schneider R, Sauvant C, Betz B, Otremba M, Fischer D, Holzinger H, Wanner C, Galle J, Gekle M (2007) Downregulation of organic anion transporters OAT1 and OAT3 correlates with impaired secretion of para-aminohippurate after ischemic acute renal failure in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: F1599-1605.

Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, Daffara F, Tauchmanova L, Conton PA, Rossetto R, Buci L, Sperone P, Grossrubatscher E, Reimondo G, Bollito E, Papotti M, Saeger W, Hahner S, Koschker AC, Arvat E, Ambrosi B, Loli P, Lombardi G, Mannelli M, Bruzzi P, Mantero F, Allolio B, Dogliotti L, Berruti A (2007) Adjuvant mitotane treatment in patients with adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* 356:2372-2380.

Thum T, Galuppo P, Wolf C, Fiedler J, Kneitz S, van Laake LW, Doevendans PA, Mummery CL, Borlak J, Haverich A, Gross C, Engelhardt S, Ertl G, Bauersachs J (2007) MicroRNAs in the Human Heart: A Clue to Fetal Gene Reprogramming in Heart Failure. *Circulation* 116: 258-267.

Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E (2005) German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353: 238-248

Weidemann F, Niemann M, Herrmann S, Kung M, Störk S, Waller C, Beer M, Breunig F, Wanner C, Voelker W, Ertl G, Bijlens B, Strotmann JM (2007) A new echocardiographic approach for the detection of non-ischaemic fibrosis in hypertrophic myocardium. *Eur Heart J* 28: 3020-3026.

sche Diabetes Dialyse Studie) aufgearbeitet, sowie erfolgen auch posthoc Analysen der Datenbank. Die SHARP Studie (Study on heart and renal protection) wurde in Kooperation mit der Universität Oxford begonnen und 1789 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion werden durch die Studienzentrale (ZKS) betreut. Fragestellungen zur Progression seltener Nierenerkrankungen (z.B. M. Fabry) werden durch prospektive Kohortenstudien beantwortet. In eine große multinationale Studie ist die Transplantationseinheit mit allen Patienten eingebunden. Die Studienzentrale der KfH-Stiftung Präventivmedizin wird aufgebaut und große Kohortenstudien werden betreut. Experimentell werden Pathomechanismen der Schädigung und Erholung des ischämischen akuten Nierenversagens untersucht unter Berücksichtigung von oxidativem Stress und Regulation der eNOS in verschiedenen Mausmodellen. Weitere Untersuchungen in Kooperation erfolgen zur Regulation der Transportproteine für die organische Anionen OAT1 und OAT3.

Pneumologische Arbeitsgruppe

(M. Schmidt)

Im Bereich der Grundlagenforschung wird die Rekrutierung der Lungenfibroblasten aus Blutfibrozyten und Charakterisierung des Homing sowie die Mobilisierung von Fibrozyten bei chronisch progressiven und akut exazerbierenden idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten untersucht. Klinische Forschungsschwerpunkte stellen Projekte zur Chemostrahlentherapie des Bronchialkarzinoms, darunter eine multizentrische Studie zur simultanen Chemostrahlentherapie des NSCLC (Sponsor: Pharmaindustrie) dar. Daneben wird der Nutzen von Erlotinib beim fortgeschrittenem NSCLC (Sponsor: Pharmaindustrie) und von Epoetin beta unter Chemoimmuntherapie bei SCLC und NSCLC (Sponsor: Pharmaindustrie) untersucht.

Interdisziplinäre Projekte

Einen besonderen Stellenwert im klinischen und wissenschaftlichen Bereich der Medizinischen Klinik I besitzt die interdisziplinäre Forschung. Sie findet ihren Ausdruck in zahlreichen Projekten, die gemeinsam von mehreren Arbeitsgruppen innerhalb der Klinik und des Klinikums, aber auch innerhalb der Universität zusammen mit Arbeitsgruppen der naturwissenschaftlichen Fakultäten bearbeitet werden. Exemplarisch sollen hier einige dieser Projekte aufgeführt werden:

- Interdisziplinäre Trainings- und Simula-

tionszentrum (INTUS): multiple Kliniken und Institute

- M.Fabry: Nephrologie, Kardiologie
- Herzinsuffizienz-Projekte: Kardiologie, Endokrinologie, Nephrologie, Human-genetik, Psychiatrie, Psychologie, Pharmakologie, Neurologie
- Kardiale MR-Tomographie: Kardiologie, Physik, Chemie, Nuklearmedizin
- Entwicklung molekularer/zellulärer Kontrastmittel: Kardiologie, Chemie, Physik, Nanotechnologie, Nuklearmedizin, Med. Klinik II
- Neue Bildgebungsverfahren für Nebennierentumoren: Endokrinologie, Nuklearmedizin

Die Medizinische Klinik I leitet mit dem Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie den Sonderforschungsbereich SFB 688 „Kardiovaskuläre Zell-Zell-Interaktion“ (s. Abschnitt 5.1.6, Seite 127) und ist an der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppen KFO 124 „Tumormikromilieu“ (s. Abschnitt 5.5.2, Seite 159) beteiligt. Zusätzlich sind Kliniker und Wissenschaftler der Klinik in folgenden Forschungszentren aktiv: Herz-Kreislaufzentrum, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Zentrum für Infektionsforschung.

Lehre

Die Medizinischen Kliniken I und II betreiben den Studentenunterricht gemeinsam, da der Lehraufwand für das Fach Innere Medizin sehr groß ist (ca. 3000 Unterrichtsstunden pro Semester). Wir haben im 5. Semester die Grundlagen der Anamnese und körperlichen Untersuchung (Praktikum klinische Untersuchungsmethoden incl. SkillsLab) zu vermitteln. Im 6. und 7. Semester unterrichten wir den speziellen Stoff der Inneren Medizin (Klinisches Praktikum, Seminar und Vorlesung Innere Medizin I und II). Im 10. Semester bieten wir das Blockpraktikum Innere Medizin und im 11. und 12. Semester die Ausbildung im Praktischen Jahr – neben Wahlfächern und begleitenden Veranstaltungen - an. Dabei hat sich die enge Zusammenarbeit mit der Studentenvertretung in der Fachschaft bewährt. Ein eigenes Sekretariat für die Lehre wurde eingerichtet. In Zukunft wird die Lehre organisatorisch und curricular durch die neu geschaffenen 1 ½ Stellen des Dekanates für den studentischen Unterricht unterstützt.

Prof. Dr. med. Hermann Einsele (Direktor)

Josef-Schneider Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-70000
Fax: 09 31 / 201-70731
E-mail: Einsele_H@medizin.uni-wuerzburg.de
<http://www.klinik.uni-wuerzburg.de/medizin2>

Prof. Dr. Ralf Bargou
Tel.: 09 31 / 201-70150

Prof. Dr. Herbert Csef
Tel.: 09 31 / 201-70220

Prof. Dr. Michael Scheurlen
Tel.: 09 31 / 201-70170

Aufgaben und Struktur

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg (41 Ärzte, 74 Schwestern, 44 Personen technisches Personal) ist an den Standorten „Klinikstraße/Röntgenring“ und „Luitpoldkrankenhaus“ lokalisiert.

(1) Klinikstraße/Röntgenring:

1. Fachspezifische Schwerpunktambulanzen (; hämatologisch-onkologische, rheumatologisch-immunologische, psychosomatische) sowie Hämatologisch-onkologische Therapieambulanz,
2. Ultraschallabteilung
3. Routine- und Forschungslaboratorien (Klinisch-chemisches, ; Immunologisches Labor, Labor für Experimentelle Hämatologie)
4. Röntgenring: Abteilung für Molekulare Innere Medizin (Forschungslaboratorien)

(2) Luitpoldkrankenhaus

1. Hämatologisch/onkologische Stationen Virchow und Magnus-Alsleben
2. Stammzell-Transplantationszentrum
3. Interdisziplinäre Onkologie/Phase-I/II Unit
4. Schwerpunkt /Infektiologie mit Station Schottmüller und Infektionsambulanz
5. Rheumatologische Station (Station Schottmüller)
6. Schwerpunkt Gastroenterologie mit Station Romberg, gastroenterologischer Ambulanz, Endoskopie- und Sonographie-Abteilungen
7. Infektiologisches Labor
8. Auvera-Haus, Grombühl: Gastroenterologisches Labor, Metabolic suite

Die Klinik ist in die Schwerpunkte

- **Hämatologie/Onkologie** (Herr Prof. Dr. R. Bargou,
- **Gastroenterologie** (Prof. Dr. M. Scheurlen),
- **Immunologie/Rheumatologie** (Prof. Dr. H.-P. Tony),
- den Arbeitsbereich **Psychosomatik** (Prof. H. Csef)
- und **Infektiologie** (Prof. Dr. H. Klinker)

gegliedert.

Es werden Patienten mit Erkrankungen aus allen Gebieten der Inneren Medizin ambulant und stationär untersucht und behandelt. Andere Kliniken der Universität und Krankenhäuser in Würzburg und Umgebung

werden konsiliarisch beraten. Besondere klinische Schwerpunkte sind:

- (1) Diagnostik und Therapie hämatologischer Neoplasien (MDS, Leukämie, Lymphom, Myelom)einschließlich Hochdosis-Chemotherapie und autologer und allogener Stammzell-Transplantation.
- (2) Diagnostik und Therapie solider Tumore, einschließlich neuer Medikamente und Immuntherapie. Interdisziplinäre Betreuung von Tumorpatienten.
- (3) Early Clinical Trial Unit: neue Zytostatika, neue Antikörper, Antikörperkonstrukte, Immuntherapeutika bei Lymphomen, Myelom, Leukämie und soliden Tumoren, v.a. gastrointestinalen Tumoren.
- (4) Betreuung und Therapie von Patienten mit akuten und chronischen Infektionskrankheiten (v.a. AIDS und chronische Virushepatitiden)
- (5) Diagnostik und Therapie entzündlich rheumatischer Gelenkerkrankungen, einschließlich neuer Medikamente, Immuntherapie, Phase II-III Studien
- (6) Diagnostik und Therapie entzündlicher Systemerkrankungen (Vaskulitiden, Kollagenosen etc)
- (7) Diagnostik und Therapie von Immundefekten (CVID, medikamentös induzierte Immundefekte)
- (8) Diagnostik und Therapie von Patienten mit akuten und chronischen, gut- und bösartigen Erkrankungen des Verdauungstraktes und der Leber einschließlich der operativen Endoskopie
- (9) Therapie von Patienten mit psychosomatischen Erkrankungen im engeren Sinne (z. B. Anorexia nervosa) und Patienten mit funktionellen (somatoformen) Störungen. Kriseninterventionen und psychotherapeutische Interventionen bei Krebskranken.

Forschungsschwerpunkte

Hämatologie/Onkologie

- (1) Zelluläre (Gen-modifizierte T-Zellen, Tumorantigen-spezifische T-Zellen, $\gamma\delta$ T-Lymphozyten) und humorale (Antikörper-basierte) Immuntherapie maligner Erkrankungen (AG's Bargou, Kunzmann, Topp, Grigoleit, Beilhack)
- (2) Funktion und Spezifität von humanen $\gamma\delta$ T-Lymphozyten (AG Kunzmann)
- (3) Alterationen im Tumorstoffwechsel als therapeutische Zielstruktur maligner Erkrankungen (AG Kunzmann)

Beilhack, A., Schulz, S., Baker, J., Beilhack, G. F., Nishimura, R., Baker, E. M., Landan, G., Herman, E. I., Butcher, E. C., Contag, C. H. and Negrin, R. S., (2008) Prevention of acute graft-versus-host disease by blocking T-cell entry to secondary lymphoid organs. *Blood* 111: 2919-28.

Fernandez, I., Zeiser, R., Karsunky, H., Kambham, N., Beilhack, A., Soderstrom, K., Negrin, R. S. and Engleman, E., (2007) CD101 surface expression discriminates potency among murine FoxP3+ regulatory T cells. *J Immunol* 179: 2808-2814.

Chatterjee, M., S. Jain, T. Stühmer, M. Andrusis, U. Ungethüm, R.-J. Kuban, H. Lorentz, K. Bommert, M. Topp, D. Krämer, H. K. Müller-Hermelink, H. Einsele, A. Greiner, and R. C. Bargou. (2007) STAT3 and MAPK signaling maintain overexpression of heat shock proteins 90 α and β in multiple myeloma cells, which critically contribute to tumor-cell survival. *Blood* 109: 720 - 728.

Adamopoulou E, Diekmann J, Tolosa E, Kuntz G, Einsele H, Rammensee HG, Topp MS. (2007) Human CD4+ T cells displaying viral epitopes elicit a functional virus-specific memory CD8+ T cell response. *J Immunol*. 178:5465-72.

Mezger M, Steffens M, Beyer M, Manger C, Eberle J, Toliat MR, Wienker TF, Ljungman P, Hebart H, Dornbusch HJ, Einsele H, Loeffler J. (2008) Polymorphisms in the chemokine (C-X-C motif) ligand 10 are associated with invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation and influence CXCL10 expression in monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 111: 534-6.

Melcher R, Al-Taie O, Kudlich T, Hartmann E, Maisch S, Steinlein C, Schmid M, Rosenwald A, Menzel T, Scheppach W, Luhrs H (2007). SNP-Array genotyping and spectral karyotyping reveal uniparental disomy as early mutational event in MSS- and MSI-colorectal cancer cell lines. *Cytogenet Genome Res*. 118:214-21.

Rincon-Orozco B, Kunzmann V, Kabelitz D, Wrobel P, Steinle A, Herrmann T. (2005) Activation of V γ 9V δ 2 T cells by NKG2D. *J Immunology* 175:2144-51.

R. Seggewiss, K. Loré, F.J. Guenaga, S. Pittaluga, J. Mattapallil, C.K. Chow, D. Ambrozak, R. T. Bailer, R. A. Koup, R.E. Donahue, C.E. Dunbar, D.C. Douek. (2007) Keratinocyte growth factor augments immune reconstitution after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation in rhesus macaques. *Blood* 110: 441-449.

Schöttker B, Feuchtinger T, Schumm M, Klinker E, Handgretinger R, Einsele H, Stuhler G: (2008) Five donors - one recipient: modeling a mosaic of granulocytes, natural killer and T cells from cord-blood and third-party donors. *Nature Clin Pract Oncol* Published online: 25 March 2008, | doi:10.1038/ncponc1105.

Westwood JA, Smyth MJ, Teng MW, et al: (2005) Adoptive transfer of T cells modified with a humanized chimeric receptor gene inhibits growth of Lewis-Y-expressing tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:19051-6.

- (4) Charakterisierung der pathogen-spezifischen Immunität und deren Umsetzung in immuntherapeutischen Strategien (Topp)
- (5) Charakterisierung von Signalwegen in aktivierten T-Zellen und deren Inhibition zur Behandlung der GvH (AG Stuhler/Grigoleit)
- (6) Regulation der viralen T-Zell -Immunität durch Kostimulation, Antigen präsentierenden Zellen und lösliche Faktoren (AG Grigoleit/Stuhler)
- (7) Charakterisierung onkogener Signalwege beim Multiplen Myelom und Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen (AG Bargou)
- (8) Entwicklung molekularer und immunologischer Therapieansätze bei Non-Hodgkin-Lymphomen (AG Knop, Bargou)
- (9) Phase-I Unit zur Durchführung innovativer Therapieansätze bei hämato-onkologischen Patienten.und Patienten mit soliden Tumoren
- (10) In vivo Imaging in Modellen der Graft-versus-Host Disease und immunologischen Anti-Tumor-Antwort (AG Beilhack)
- (11) Entwicklung prädiktiver Marker zur Vorhersage einer drohenden Graft-versus-Host Disease (Beilhack)
- (12) Immunrekonstitution nach allogener Transplantation (AG Grigoleit/Stuhler)
- (13) Tyrosinkinaseinhibitoren und ihre Effekte auf unterschiedliche Immunzellen (T-Zellen, NK-Zellen, DCs) (AG Seggewiss)
- (14) neue Strategien in der allogenen Stammzell-Transplantation (Nabelschnurbluttransplantation, haploidentische Stammzelltransplantation)
- (15) Aberrante Signaltransduktion in Tumorzellen (AG Bargou)
- (16) Vakzinierung gegen infektiöse und maligne Erkrankungen (AG Grigoleit)
- (17) Entwicklung von Impfstrategien gegen HCMV-Infektionen (AG Grigoleit)
- (18) Selektive Allodepletion von GvHD-induzierenden T-Zellen als eine Methode zur Therapieoptimierung in der allogenen Stammzelltransplantation (AG Mielke)
- (19) Therapieoptimierung mit Taxanen auf der Basis pharmakokinetischer, -dynamischer und -genetischer Erkenntnisse bei Patienten mit soliden Tumoren Screening, Prophylaxe und Behandlung chemotherapieinduzierter peripherer Neuropathien (AG Mielke)

Rheumatologie/klinische Immunologie

- (1) Modulation des B-Zellrepertoires bei Autoimmunerkrankungen

- (2) Immunrekonstitution bei immunologischen Erkrankungen
- (3) Entwicklung des B-Zellsystems bei Autoimmunerkrankungen
- (4) Transkriptionelle Regulation des niedrig affinen IgE-Rezeptors (CD23)
- (5) Pathologische Immunregulation bei Lupus erythematoses (LED).

Gastroenterologie

- (1) Molekulare Diagnostik hereditäre Tumorerkrankungen des Gastrointestinaltrakts
- (2) Kognitive, emotionale und somatische Störungen unter Interferontherapie bei Hepatitis C und ihre Behandlung.
- (3) Wissensbasierte interaktive Subgruppenanalyse zur Qualitätskontrolle und Wissensentdeckung der gastroenterologischen Sonographie in standardisierten elektronischen Patientenakten.
- (4) Molekular-/zytogenetische und funktionelle Charakterisierung von kolorektalen, neuroendokrinen und hepatozellulären Karzinomen.
- (5) Antimikrobielle Aktivität humaner Kolonepithelzellen unter besonderer Berücksichtigung des Cathelicidins LL-37
- (6) Ernährungsmedizinische Untersuchungen zur Verwendung neuer funktioneller Kohlenhydrate in der Prävention entzündlicher und neoplastischer Darmerkrankungen und bei Diabetes mellitus

Infektiologie

- (1) Antiretrovirale Therapie bei AIDS.
- (2) Drug-Monitoring antiviraler Substanzen

Psychosomatik

- (1) Psychoonkologie und Psychoneuroimmunologie. Palliativmedizin und medizinische Ethik.
- (2) Psychosomatische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Reizdarmsyndrom) und des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. Stress und Herzinfarkt).

Lehre und Weiterbildung

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II bietet zahlreiche Lehrveranstaltungen im Rahmen des Medizinstudiums und der internistischen Weiterbildung an. Prof. Dr. H. Einsele besitzt die volle Weiterbildungsermächtigung für das Fach Innere Medizin. Über die Weiterbildung Innere Medizin bestehen Weiterbildungsermächtigungen (je 2 Jahre) für mehrere Teilgebiete besitzen: Herr PD. Dr. F. Weissinger (Hämatologie/Onkologie), Prof. Dr. M. Scheurlen (Gastroenterologie Prof. Dr. H.-P. Tony (Rheumatologie) und Prof. Dr. H. Kliniker (Zusatzweiterbildung Infektiologie). Die Klinik organisiert zahlreiche Fortbildungsveranstaltungen und Tagungen für Ärzte und Patienten, häufig in Kooperation mit Patientenorganisationen.

Prof. Dr. rer. nat. Harald Wajant (Leiter)

Röntgenring 11

97070 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201710 00

E-mail: harald.wajant@mail.uni-wuerzburg.de

<http://www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/MedizinischeKlinikund-PoliklinikII/abteilungfrmoekulareinneremedizin/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 Poliklinik, die klinische Fragestellungen beforschen möchten, die Möglichkeit zu geben zeitlich begrenzt eigene Forschungsprojekte im Themenbereich der Abteilung zu entwickeln und für eine externe Drittmittelförderung antragsfähig zu machen.

Forschungsschwerpunkte

Der Forschungsschwerpunkt der Abteilung bilden die Liganden und Rezeptoren der Tumornekrosefaktor (TNF)-Familie und der TNF-Rezeptorfamilie. Klinisch-relevante Aspekte der Signaltransduktion dieser Moleküle und deren mögliche therapeutische Nutzung werden in 3 Arbeitskreisen beforscht.

Arbeitskreis: Therapeutische Fusionsproteine

Einige Liganden der TNF-Familie haben starke immunstimulative oder apoptos-einduzierende Eigenschaften. Diese würde man sich gerne tumortherapeutisch zu Nutze machen. Ein grundlegendes Problem hierbei ist, dass die systemische Aktivierung der entsprechenden TNF-Rezeptoren in aller Regel mit sehr starken Nebenwirkungen einhergeht. In diesem Arbeitskreis werden daher Fusionsproteine von TNF-Liganden entwickelt, die nur nach Bindung an ein membranständiges Antigen aktiv werden. 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 Tumoral. real.

Arbeitskreis: Todesrezeptoren

(D. Siegmund)

Die zur TNF-Rezeptorfamilie gehörenden Todesrezeptoren CD95, TRAILR1 und TRAILR2

wurden bisher vor allem hinsichtlich der Induktion von Apoptose, dem programmierten Zelltod, untersucht. 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. 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 versucht der Arbeitskreis, unter welchen Begleitumständen die Stimulation von Todesrezeptoren und Tumorzellen die Aggressivität und Metastasierung von Tumoren erhöht. Insbesondere werden auch die molekularen Grundlagen der entzündlichen Todesrezeptor-Signaltransduktion im Allgemeinen untersucht.

Arbeitskreis: TNFR1-TNFR2 Kooperation

(F. Henkler)

Das für die TNF-Ligandenfamilie namensgebende Zytokin TNF kommt sowohl als lösliches, wie auch als membranständiges Molekül vor. Dabei muss beachtet werden, dass die beiden TNF-Varianten sich in ihrer Fähigkeit unterscheiden, den TNF-Rezeptor1 (TNFR1) und den TNFR2 zu aktivieren. Da beide TNF-Rezeptoren die Synthese von TNF selbst induzieren können und sich sonst 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. 1). Der Arbeitskreis beschäftigt zum einen mit den molekularen Regulationsprinzipien, die diese Komplexität bedingen, und zum anderen mit deren Bedeutung für den Verlauf verschiedener TNF-assoziiierter Erkrankungen.

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.

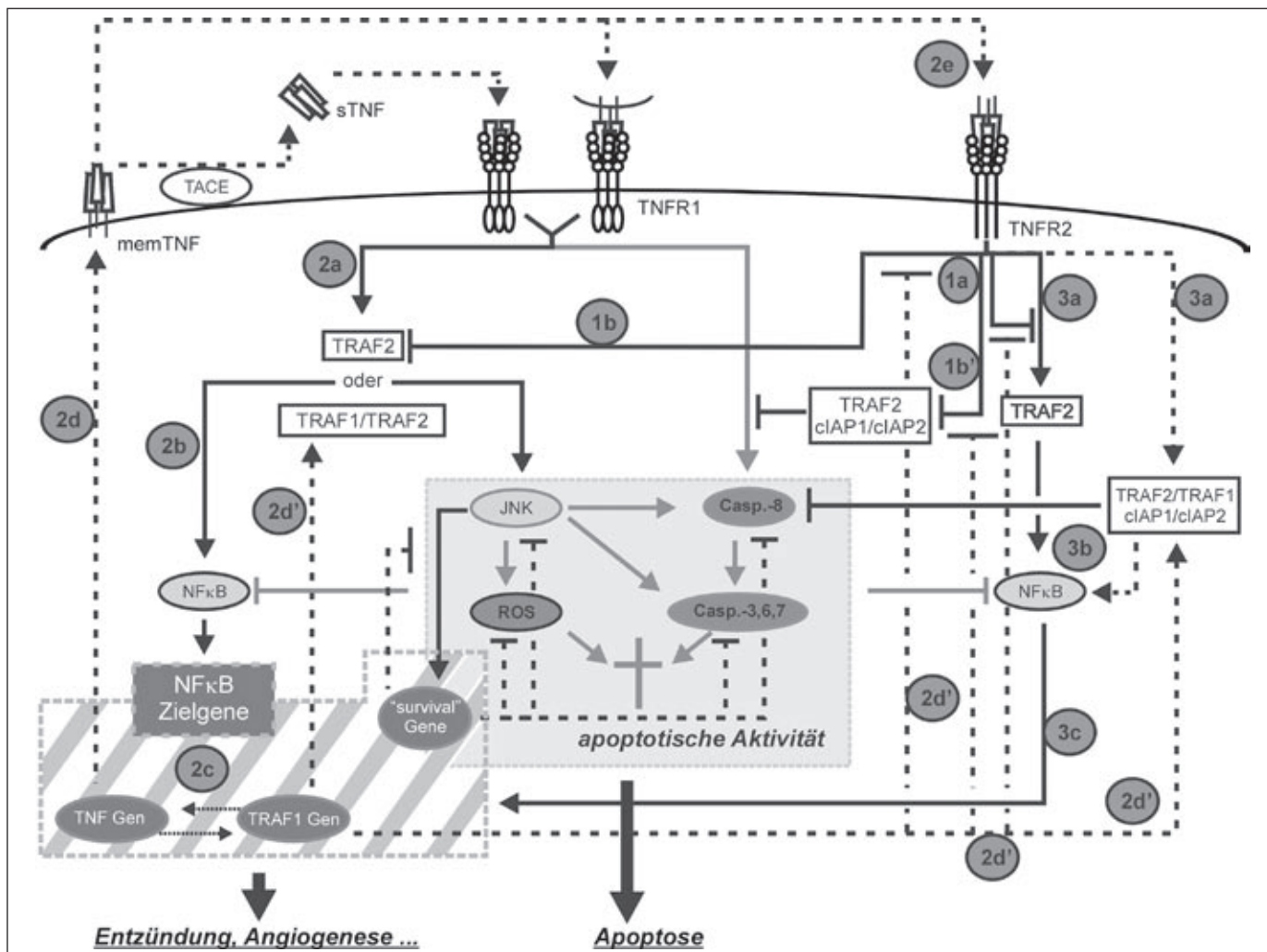


Abb. 1: TNFR1 und TNFR2 sind in komplexer Weise in ihrer Funktion miteinander verknüpft. Die Aktivierung des TNFR2 mit Membran-TNF führt zur Degradation des Adaptorproteins TRAF2 (1a,b). Da dieses Protein für die TNFR1-induzierte NFκB-Aktivierung wichtig ist und darüber hinaus die Rekrutierung der apoptosehemmenden clAP-Proteine an den TNFR1 vermittelt (2a,b), führt dies zu einer Sensitivierung der Zellen für den TNFR1-vermittelten Zelltod. Die Stimulation von TNFR1 durch lösliches TNF induziert nach NFκB-Aktivierung endogenes TNF (2a-d). Dieses kann in seiner membranständigen Form wiederum den TNFR2 stimulieren und so Zellen durch den oben dargestellten Mechanismus für die TNFR1-induzierte Apoptose sensibilisieren (2a-2e gefolgt von „1“). Ein weiteres Zielgen des NFκB-Signalwegs ist TRAF1 (2d'). Dieses bildet mit TRAF2 heteromere Komplexe und verhindert dadurch dessen Degradation (2a-2c dann 2d'). TRAF1 wirkt somit der TNFR2-vermittelten Verstärkung der TNFR1-induzierten Apoptose entgegen. TRAF1 verstärkt darüber hinaus die TNFR2-induzierte nicht-apoptotische Signaltransduktion (3a-3c), welche gleichfalls zur Induktion von TRAF1 und Membran-TNF führen kann (2d und 2d').

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Berg D, Lehne M, Müller N, Siegmund D, Münkler S, Sebald W, Pfizenmaier K, Wajant H. (2007) Enforced covalent trimerization increases the activity of the TNF ligand family members TRAIL and CD95L. *Cell Death Differ.* 14:2021-34.

Trauzold A, Siegmund D, Schniewind B, Sipos B, Egberts J, Zorenkov D, Emme D, Röder C, Kalthoff H, Wajant H. (2006) TRAIL promotes metastasis of human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene.* 25:7434-9.

Watermann I, Gerspach J, Lehne M, Seufert J, Schneider B, Pfizenmaier K, Wajant H. (2007) Activation of CD95L fusion protein prodrugs by tumor-associated proteases. *Cell Death Differ.* 14:765-74.

Henkler F, Behrle E, Dennehy KM, Wicovsky A, Peters N, Wamke C, Pfizenmaier K, Wajant H. (2005) The extracellular domains of FasL and Fas are sufficient for the formation of supramolecular FasL-Fas clusters of high stability. *J Cell Biol.* 168:1087-98.

Kreuz S, Siegmund D, Rumpf JJ, Samel D, Leverkus M, Janssen O, Häcker G, Dittich-Breiholz O, Kracht M, Scheurich P, Wajant H. (2004) NFκappaB activation by Fas is mediated through FADD, caspase-8, and RIP and is inhibited by FLIP. *J Cell Biol.* 166:369-80.

3.13 Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie - Zentrallabor (IKBZ)

Prof. Dr. med. Ulrich Walter (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201- 45144 / -45479

Fax: 09 31 / 20145153

E-mail: institut@klin-biochem.uni-wuerzburg.de

<http://www.ikbz.de>

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt

Tel.: 09 31 / 201-44060

Prof. Dr. rer. nat. Michael Zimmer

Tel.: 09 31 / 3293619

Forschungsschwerpunkte

Im Mittelpunkt stehen pathophysiologische, genetische, diagnostische Grundlagen wichtiger Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Thrombosen, Blutungsstörungen, Koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz etc.) unter Einsatz muriner und humaner Modellsysteme (Schwerpunkt Blutplättchen und plasmatische Blutgerinnung). Die Projekte werden u.a. durch die DFG/SFB 688 (www.sfb688.de) und weitere Drittmittelgeber inklusive Industrie gefördert.

Forschungsthema des Lehrstuhles

(U. Walter)

Das zentrale Interesse liegt hier auf der Aufklärung der physiologischen, pathophysiologischen, diagnostischen Bedeutung von Signalwegen, die humane Blutplättchen hemmend beeinflussen. Ein Schwerpunkt liegt auf der Analyse des NO/ cGMP/ PKG / VASP (Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein) Signalweges und seiner Interaktion mit aktivierenden, (z.B. vWF-, Thrombin-, ADP-stimulierten) Signalwegen. In Vorarbeiten konnte die FACS-Analyse des phosphorylierten VASP (P-VASP) als derzeit bester Laborparameter für den spezifischen Nachweis der ADP-Rezeptorhemmung durch Thienopyridine (z.B. Clopidogrel, Prasugrel) etabliert werden. Im Rahmen des SFB688 (TPA2) und in Kooperation mit Prof. A. Sickmann (Rudolf-Virchow-Zentrum) und Prof. T. Dandekar (Bioinformatik/Biozentrum) wird auch ein systembiologischer Ansatz verfolgt. Eine weitere Arbeitsgruppe (PD Dr. E. Butt) untersucht (gefördert durch die Krebsstiftung, in Kooperation mit der Frauenklinik) die biologische Bedeutung des humanen Proteins LASP-1 bei Wachstum und Metastasierung von Tumoren wie Brustkrebs, auch mit dem Ziel, LASP-1 als prognostischen Marker für das Metastasierungspotential zu etablieren.

Vaskuläre Biologie

(B. Nieswandt)

Die AG bearbeitet mit genetisch veränderten Mauslinien Defekte thrombozytärer Rezeptoren oder Signalwege. Es geht um die Aufklärung der molekularen Mechanismen, die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation der Zellen steuern, auch mit dem Ziel der Entwicklung neuer Antithrombosestrategien.

Klinische Molekularbiologie

(M. Zimmer)

Thema der AG ist die Genetik und Pathogenese von kardialen Erkrankungen und Kardiomyopathien, aktuell die Funktion eines neuen, eine dilatative Kardiomyopathie verursachenden Krankheitsgens. Weitere Themen sind Laminopathien als Folge von Haploinsuffizienz des Lamin A/C Gens sowie die massenspektrometrische Hochdurchsatz-SNP-Typisierung.

Die unabhängige Nachwuchsgruppe im Zentrallabor (PD Dr. Dr. T. Renné, gefördert 2002-2007 u.a. als SFB355/SFB688 Nachwuchsgruppe) bearbeitet das durch den Gerinnungsfaktor XII (Hagemann-Faktor) aktivierte Kontaktphasensystem.

Ein Fehlen des Faktor XII erhöht bei Menschen und Mäusen die Blutungsneigung nicht. Erstaunlicherweise konnte in Mausmodellen gezeigt werden, dass Faktor XII Defizienz vor Gefäßthromben und Schlaganfällen schützt. Daher wird dieser Faktor derzeit als attraktive Zielstruktur für eine sichere Thromboseprophylaxe untersucht. Weitere Schwerpunkte sind die Regulationsmechanismen der endothelialen (vaskulären) Permeabilität unter Berücksichtigung des Bradykinin-regulierten NO/cGMP/cAMP/VASP Signalweges.

Dem Institut und der Humangenetik zugeordnet ist eine unabhängige BayGene Stiftungs-Professur Vaskuläre Genetik (Prof. Dr. med. Ute Felbor; Tel: 0931/888-4096; felbor@biozentrum.uni-wuerzburg.de). Forschungsschwerpunkte sind die Pathogenese und Diagnostik zerebraler kavernöser Malformationen (CCM1, CCM2, CCM3). Hierbei handelt es sich um eine erbliche Form des hämorrhagischen Schlaganfalles (http://www.baygene.de/pro-dt-3_5a.htm).

Lehre

Es werden die Bereiche Klinische Chemie/Laboratoriumsdiagnostik/Pathobiochemie vertreten, weitere Studiengänge (Biomedizin, Exp. Medizin, MDPHD-Programm) sowie die GSLS (Graduate School of Life Sciences) unterstützt und zahlreiche medizinische und naturwissenschaftliche Dissertationen betreut. Der Institutsleiter ist Ärztlicher Leiter der Staatlichen Berufshochschule für techn. Assistenten in der Medizin (www.mta-schule.uni-wuerzburg.de)

Aufgaben und Struktur

Das seit 1995 bestehende Institut ging aus einer DFG-finanzierten Klinischen Forschergruppe hervor, wurde 2001 mit dem Zentrallabor der Medizinischen Klinik zusammengelegt und vertritt die Bereiche

- Klinische Chemie & Laboratoriumsmedizin (Zentrallabor/Gerinnungsambulanz und Wiss. Nachwuchsgruppe)
- Klinische Biochemie & Pathobiochemie (Lehrstuhl & Professuren Klinische Molekularbiologie und Vaskuläre Biologie)

in Forschung, Lehre u. Krankenversorgung. In der Krankenversorgung ist das Zentrallabor (Leiter: Dr. med. Udo Steigerwald) für den Großteil der Laboruntersuchungen für stationäre und ambulante Patienten im Klinikum zuständig, u.a. Klinische Chemie, Hämatologie, Hämostaseologie, Immunologie, Serologie, molekulare Diagnostik sowie die Notfall-Diagnostik. Angeschlossen ist auch eine Gerinnungsambulanz mit dem Hämophiliezentrum für Erwachsene.

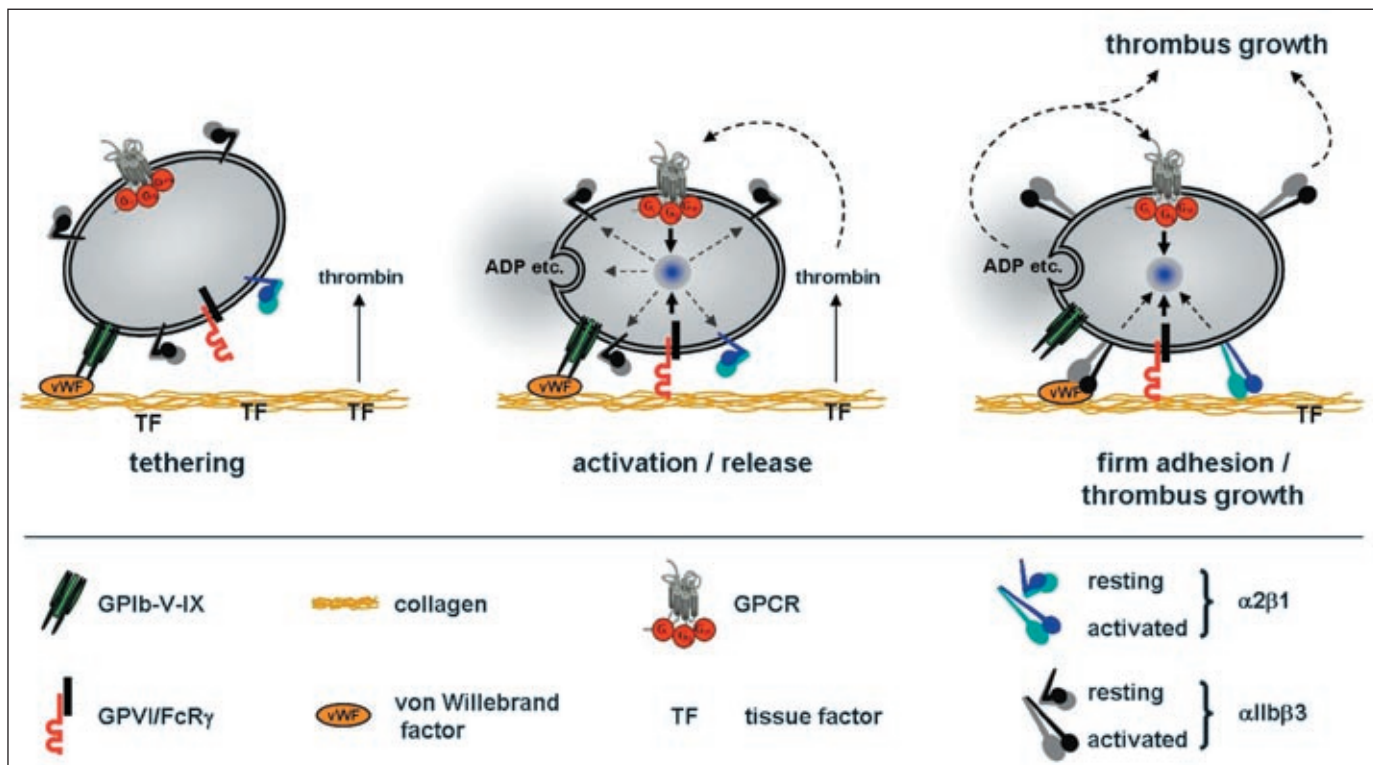


Abb.1: Blutplättchenadhäsion an das Subendothel der verletzten Gefäßwand [Sachs U, Nieswandt B (2007) *CircRes* 100:979-91].

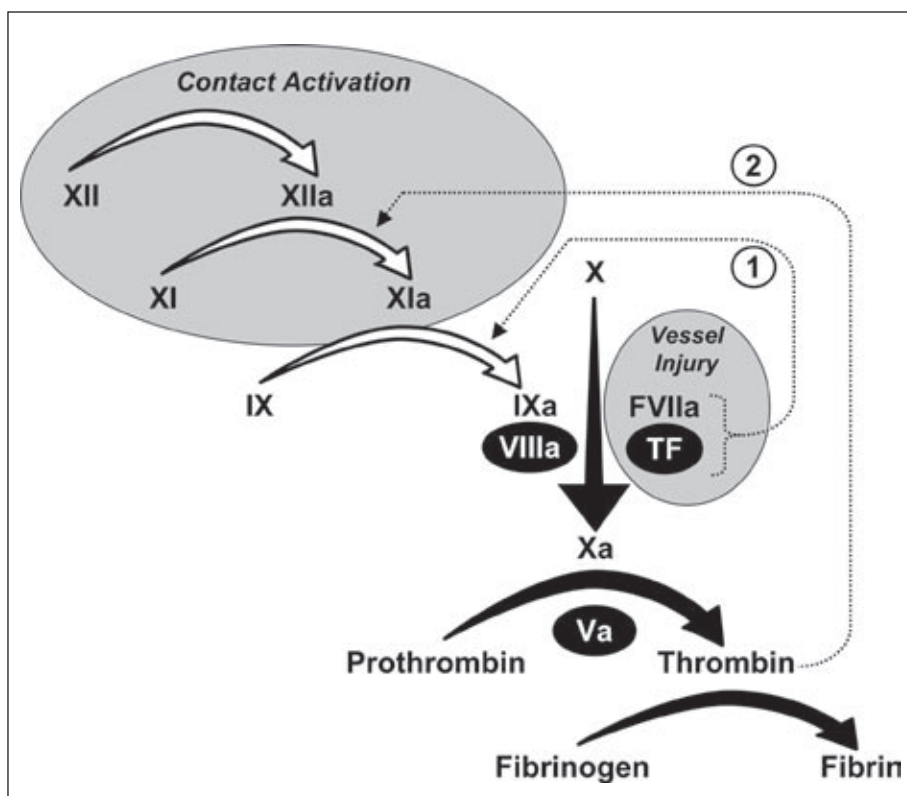


Abb. 2: Aktuelles Modell der plasmatischen Blutgerinnung [Gailani D, Renné T (2007) *Art Thromb Vasc Biol* 27:2507-13].

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Begonja AJ, Geiger J, Rukoyatkina N, Rauchfuss S, Gambaryan S, Walter U (2007) Thrombin stimulation of p38 MAP kinase in human platelets is mediated by ADP and thromboxane A2 and inhibited by cGMP / cGMP-dependent protein kinase. *Blood* 109:616-618.

Benz PM, Blume C, Moebius J, Oschatz C, Schuh K, Sickmann A, Walter U, Feller SM, Renné T (2008) Cytoskeleton assembly at endothelial cell-cell contacts is regulated by α IIb-spectrin-VASP complexes. *J Cell Biol*, 180:205-219.

Grosse J, Braun A, Varga-Szabo D, Beyersdorff N, Schneider B, Zeitlmann L, Hanke P, Schropp P, Mühlstedt S, Zorn C, Huber M, Schmittwolf C, Jagla W, Yu P, Kerkau T, Schulze H, Nehls M, Nieswandt B. (2007) An EF hand mutation in Stim1 causes premature platelet activation and bleeding in mice. *J Clin Invest* 117:3540-3550.

Grunewald TG, Kammerer U, Winkler C, Schindler D, Sickmann A, Honig A, Butt E (2007) Overexpression of LASP-1 mediates migration and proliferation of human ovarian cancer cells and influences zyxin localisation. *Br J Cancer* 96:296-305.

Zahedi RP, Lewandrowski U, Wiesner J, Wortelkamp S, Moebius J, Schütz C, Walter U, Gambaryan S, Sickmann A (2008) Phosphoproteome of Resting Human Platelets. *J Proteome Research*, 7:526-534.

3.14 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker (Direktorin)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-26351
Fax: 09 31 / 201-26700
E-mail: broecker_e@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/haut/content.html

Prof. Dr. Henning Hamm
Tel.: 09 31 / 201-26738

Prof. Dr. Jürgen C. Becker
Tel.: 09 31 / 201-26396

Aufgaben und Struktur

Die Klinik bietet das gesamte Spektrum der konservativen und operativen Dermatologie in Krankenversorgung, Forschung und Lehre an. Weiterbildungsermächtigungen liegen vor für die Facharztweiterbildung zum Dermatologen sowie für die Zusatzbezeichnungen Allergologie, Dermatohistologie, Medikamentöse Tumorthherapie und Proktologie. Außer der Direktorin waren im Berichtszeitraum 4 Professoren und 3 Privatdozenten in Forschung und Lehre tätig. An der Klinik arbeiten 9 Oberärzte, 4 Fachärzte und 14 Weiterbildungsassistenten. In Forschungsprojekten arbeiten 2 Naturwissenschaftler auf Planstellen, zusätzlich 10 Drittmittel-finanzierte wissenschaftliche Mitarbeiter. Die Klinik ist in folgende Bereiche gegliedert:

- Allgemeine Poliklinik mit Spezialsprechstunden, Privatambulanz
- Tagesklinik
- Stationen (Konservative Station, operativ-onkologische Station, Privatstation)
- OP
- Allergieambulanz
- Lichtambulanz
- Dermatohistologie, Immunfluoreszenz
- Infektiologisches Labor
- Forschungslabore

Klinische Schwerpunkte

- Dermato-Onkologie (J. C. Becker, E.-B. Bröcker, S. Ugurel-Becker)
- Allergologie einschließlich Berufsdermatologie (A. Trautmann)
- Autoimmundermatologie (E.-B. Bröcker, S. Benoit)
- Haarkrankheiten, Hyperhidrose (H. Hamm)
- Operative Dermatologie (N. Berens, H. Hamm, G. Weyandt)
- Phlebologie und Proktologie (N. Berens, G. Weyandt)
- Pädiatrische Dermatologie (H. Hamm)
- Infektiologie (A. Kolb-Mäurer)
- Dermatohistologie (E.-B. Bröcker, C. Kauczok)

Forschungsschwerpunkte

Tumorbologie und Tumorummunologie

Dieser jahrelange Forschungsschwerpunkt, initiiert von der Direktorin, wird geleitet von Prof. Dr. J. C. Becker und befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Biologie ku-

taner Tumoren im Rahmen der klinischen Forschergruppe KFO 124 (<http://www.tumor-microenvironment.de/index.htm>) sowie zahlreicher Drittmittel-geförderter Forschungsprojekte, die im folgenden genannt werden:

- Tumorstammzellen in Hauttumoren (J. C. Becker, R. Houben) (siehe auch Abbildung)
- Signaltransduktion im Merkelzellkarzinom (J. C. Becker, R. Houben)
- Melanomimmunologie (D. Schrama)
- Melanomgenetik, Chemoresistenz und präklinische Testung innovativer Therapien (S. Ugurel-Becker)
- Melanomgenese und molekulare Melanomdiagnostik (J. C. Becker, E.-B. Bröcker, C. Kauczok)
- Kutane Lymphome (J. C. Becker, C. Kauczok)
- Therapieresistenz maligner Tumoren (Mi. Schön, Ma. Schön) Mechanismen der Tumormetastasierung, Tumor-Endothelinteraktionen, Apoptoseresistenz, molekulare Wirkmechanismen kleinmolekularer Substanzen
- Todesvermittelte Signalwege in epithelialen Hauttumoren (T. Giner) (IZKF)
- Einfluss von Polymorphismen auf die Prognose des Melanoms (J. C. Becker, S. Ugurel-Becker, D. Schrama)
- Zellmigration (P. Friedl) Kollektive Invasion von Tumorzellen; RAS/RAF-Regulation der Tumordinvasion; Tumordinvasion entlang von Gefäßen; Multiphotonenmikroskopie kleiner Tumormassen; Zellbasierte Therapie von Tumoren

Immunologie und Entzündungsforschung

- Interaktion zwischen T-Lymphozyten und Keratinozyten bei Ekzemkrankheiten (A. Trautmann, A. Kerstan)
- Immuntherapie mit Wespengift als Modell für therapeutische Immunmodulation beim Menschen (Trautmann, A. Kerstan)
- Interaktion von T-Zellen mit dendritischen Zellen und Zielzellen (P. Friedl)
- Leukozyten-Rekrutierung bei entzündlichen Hautkrankheiten (Mi. Schön)
- Interaktion dendritischer Zellen mit pathogenen Mikroorganismen (A. Kolb-Mäurer)
- Signalwege in der Pathogenese des Pemphigus (E. Schmidt, E.-B. Bröcker)

Genodermatosen (H. Hamm)

Klinische und genetische Charakterisierung

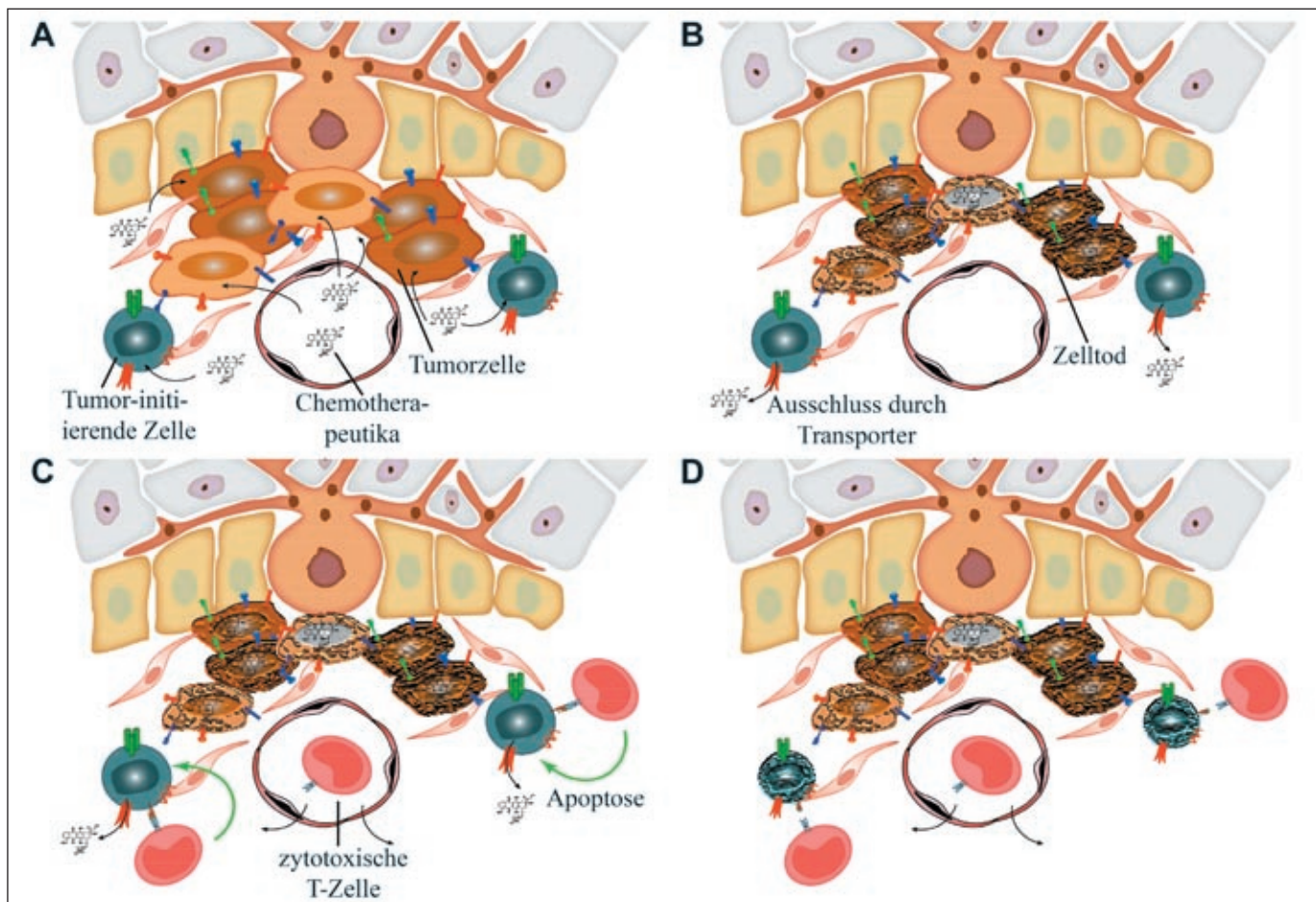


Abb. 1: Tumorinitierende Zellen (Tumorstammzellen) sind resistent gegenüber Zytostatika. Möglicherweise werden sie aber durch eine geeignete Immunantwort angreifbar.

von Genodermatosen in Kooperation mit dem deutschen Netzwerk für Ichthyosen und verwandte Verhornungsstörungen, dem deutschen Netzwerk Epidermolysis bullosa und der Universitäts-Hautklinik Maastricht, Niederlande.

Lehre und Weiterbildung

In Praktika und Vorlesungen wird das gesamte Spektrum der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und dermatologischen Onkologie angeboten. Die Klinik beteiligt sich in der interdisziplinären Lehre für Medizinstudenten und am Studiengang Biomedizin. Schwerpunkte der Doktorandenbetreuung sind die aufgeführten Forschungsprojekte.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Curtin JA, Fridlyand J, Kateshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. (2005) Distinct sets of genetic alterations in melanoma *N Engl J. Med.* 353: 2135-47.

de Zwart-Storm EA, Hamm H, Stoeve-sandt J, Martin P, Steijlen PM, van Geel M, van Steensel MA. (2008) A novel missense mutation in GJB2 disturbs gap junction protein transport and causes focal palmoplantar keratoderma with deafness. *J Med Genet.* 45: 161-6.

Schön MP, Schön M: TLR7 and TLR8 as targets in cancer therapy. *Oncogene* Doi:10.1038/sj.onc.1210913.

Uğurel S, Schrama D, Keller G, Schaden-dorf D, Bröcker EB, Houben R, Zapatka M, Fink W, Kaufmann HL, Becker JC. (2008) Impact of the CCR5 gene polymorphism on the survival of metastatic melanoma patients receiving immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother.* 57: 685-91.

Wolf K., Wu Y.I, Liu Y., Tam E., Geiger J., Overall C., Stack M.S., Friedl P. (2007) Multistep pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol.* 9:893-904.

Prof. Dr. med. Dietbert Hahn (Direktor)

Institut für Röntgendiagnostik

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-34320

Fax: 09 31 / 201-34251

E-mail: i-radiologie@roentgen.uni-wuerzburg.de

www.uni-wuerzburg.de/radiologie

Prof. Dr. med. László Solymosi (Leiter der Abteilung für Neuroradiologie des Instituts für Röntgendiagnostik)

Tel.: 09 31 / 201-34790

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Röntgendiagnostik ist für die gesamte moderne radiologische Diagnostik im Klinikum der Universität Würzburg zuständig. Zwei C3/W2-Professoren, 13 Oberärzte und 20 Ärzte und wissenschaftliche Mitarbeiter stehen dafür gemeinsam mit 53 MTRA zur Verfügung. Zum Institut für Röntgendiagnostik gehören die Abteilung für Neuroradiologie und die Abteilung für Kinderradiologie.

An 5 Spiral-Computertomographiegeräten und 4 Magnetresonanztomographiegeräten mit ständiger Bereitschaft werden jährlich ca. 60.000 Patienten untersucht. Ultraschalldiagnostik wird mit 6 hochmodernen Geräten jährlich an ca. 30.000 Patienten durchgeführt. Zum Ausschluss von Brustkrebs werden ca. 8.000 Patientinnen pro Jahr mit Mammographie, Ultraschall und MR untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt ist die minimal invasive Behandlung von Verengungen des Gefäßsystems und der Gallenwege mit Hilfe von Ballonkathetern oder Metall-Gefäßstützen.

Die Kinderradiologie beinhaltet die bildgebende Diagnostik vom Frühgeborenen bis zum Jugendlichen. Es werden Röntgen-, Ultraschall- und Magnetresonanztomographieuntersuchungen durchgeführt. Schwerpunkte der Abteilung sind Strahlenschutz beim Kind, pädiatrisch urologische Diagnostik, onkologische Diagnostik, Skelettreifung, Entwicklungsdiagnostik und Fehlbildungsdiagnostik.

Das Institut für Röntgendiagnostik besitzt die vollständige Weiterbildungsberechtigung für Diagnostische Radiologie einschließlich Kinder- und Neuroradiologie.

Forschungsschwerpunkte

Methodische Entwicklung und klinische Anwendung der MR-Untersuchung der Lunge

(T. Pabst, H. Köstler, C. Ritter, M. Beissert)

Am Institut für Röntgendiagnostik werden methodische und klinische Entwicklungsarbeiten auf dem Gebiet der MR-Bildgebung der Lunge mit dem Ziel durchgeführt, die heute noch in der Entwicklungsphase befindlichen MR-Untersuchungsverfahren zu verbessern und in die klinische Routine zu integrieren. Neben der Darstellung



Abb.1: Hochauflösende Darstellung der Lungengefäße.

der Morphologie der Lunge und deren Gefäße erfolgt zur Bestimmung der Funktion eine Perfusion- und der Ventilationsuntersuchung. Weiterhin soll der Stoffwechsel der Patienten in Ruhe und unter Belastung untersucht werden. Der klinische Schwerpunkt liegt bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen und Patienten mit Mukoviszidose.

Nichtinvasive kardiale Bildgebung

(M. Beer, C. Ritter, H. Köstler, T. Pabst)

Schwerpunkte sind die Primärdiagnostik der koronaren Herzerkrankung sowie die Entwicklung neuer Untersuchungstechniken zum Nachweis bzw. Ausschluss sekundärer Kardiomyopathien. Neben der Erfassung morphologischer und funktioneller Parameter, werden gezielt metabolische Veränderungen mittels der ^{31}P -MR-Spektroskopie erforscht. Bei den funktionellen Verfahren stellt die Weiterentwicklung der hochauflösenden MR-Bildgebung zur Bestimmung der Durchblutung des Herzens (Herzperfusion) und deren Absolutquantifizierung einen Schwerpunkt dar.

Untersuchung des Herzens mit der Computertomographie

(M. Beissert, M. Weininger)

Mit der Entwicklung der Mehrzeilen-CT-Geräte mit sehr schnellen Röhrenrotationszeiten ist klinisch eine nicht invasive CT-Kardiagnostik möglich geworden. Deshalb ist es wissenschaftlich erforderlich, das Potential dieser neuen Methode bezüglich der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung zu validieren. Dies umschließt sowohl das koronare Kalziumscoring in der Risikostratifizierung als auch die CT-Koronarangiographie.

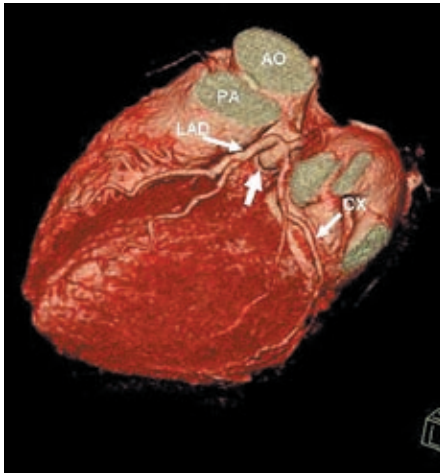


Abb. 2: Die 3-D Rekonstruktion des Herzens zeigt die genaue Anatomie der Koronararterien und ermöglicht im aktuellen Fall die Diagnose einer Gefäßwandaussackung (Aneurysma) der Koronararterien (weißer Pfeil).

Ganzkörper-Untersuchung mit der Magnetresonanztomographie und der Computertomographie

(M. Beissert, M. Weininger, T. Pabst)

Die Ganzkörperbildgebung mittels Magnetresonanztomographie und Computertomographie, insbesondere zur Diagnostik onkologischer Patienten gewinnt zunehmend an Bedeutung für die klinische Radiologie. Ein Schwerpunkt liegt in der Evaluation der beiden Methoden an unterschiedlichen Krankheitsbildern.

Pädiatrische Radiologie

(M. Beer, M. Stenzel)

Schwerpunkt sind Entwicklung wie klinischer Einsatz hochauflösender MR-Verfahren zur Beurteilung inflammatorischer und maligner Erkrankungen sowie angeborener Stoffwechselstörungen mit Beteiligung des Muskuloskelettsystems zum frühzeitigen Krankheitsnachweis und sensibler Therapieevaluierung ohne jegliche Strahlenexposition.

Neue MR-Messmethoden

(H. Köstler)

Durch veränderte Aufnahmestrategien soll die Auflösung der MR-Bildgebung verbessert und gleichzeitig das Rauschen in den Bildern reduziert werden. Dazu soll eine klinisch einsetzbare dichtegewichtete Magnetresonanztomographie entwickelt und systematisch untersucht werden.

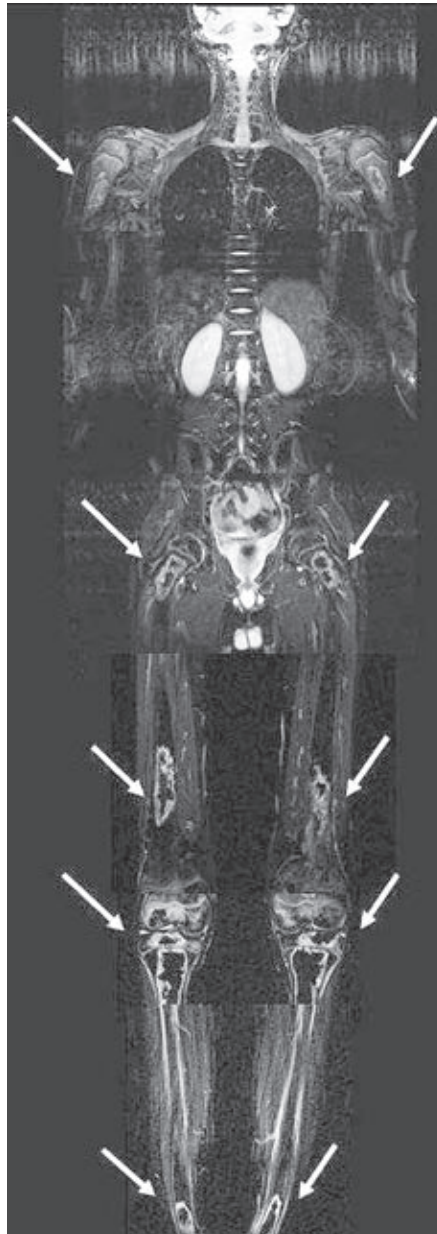


Abb. 3: 16-jähriger Patient mit c-ALL. Ganzkörper-MRT in T2-Wichtung (TIRM-Sequenz) beim Auftreten der klinischen Beschwerden, jedoch unauffälligem konventionellen Röntgenbild mit multiplen Osteonekrose-Herden im Humerus, im Femur, in der Tibia bds. (weiße Pfeile).

Lehre

Das Institut für Röntgendiagnostik führt alle 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

Ritter C., del Savio K., Brackertz A., Beer M., Hahn D., Köstler H.. (2007) Hochauflösende quantitative MR-tomographische Bestimmung der subendo- und subepimyokardialen Perfusion unter Stress und in Ruhe. *Fortschr. Röntgenstr.* 179:945-952.

Weininger M, Ritter C, Beer M, Hahn D, Beissert M.. (2007) Evaluation of the optimal image reconstruction interval for coronary artery imaging using 64-slice computed tomography. *Acta Radiol.* 48:620-7.

Köstler H, Landschütz W, Koeppe S, Seyfarth T, Remmert H, Lipke C, Sandstedt J, Spindler M, von Kienlin M, Hahn D, Beer M.. (2007) Age and gender dependence of human cardiac phosphorus metabolites determined by SLOOP 31-MR-Spectroscopy. *Magnet Reson Med* 56: 907-11.

Beer M, Weidemann F, Breunig F, Knoll A, Koeppe S, Machann W, Hahn D, Wanner C, Strotmann J, Sandstedt J. (2006) Late Enhancement and Fabry Cardiomyopathy: Impact of Enzyme Replacement Therapy on Cardiac Morphology and Function. *Am J Cardiol* 97:1515-1518.

Beer M, Wirbelauer J, Buchner S, Fuchs J, Machann W, Beissert M, Darge K, Hahn D, and Köstler H.. (2007) MR-Bildgebung und Spektroskopie zur Charakterisierung von Kardiomyopathien bei Jugendlichen. *Rofo-Fortschr Gebiete Röntgenstrahlen Bildgeb Verfahren* 179, 932-937.

Prof. Dr. med. László Solymosi (Leiter)

Josef-Schneider-Str. 11.

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-34790

Fax: 09 31 / 201-34803

E-mail: a-neuroradiologie@neuroradiologie.

uni-wuerzburg.de

www.neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Monika Warmuth-Metz

Tel.: 09 31 / 201-34799

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 Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie und der Kinderklinik wird der zweite diagnostische Schwerpunkt, die pädiatrische Neuroradiologie definiert. Ein Alleinstellungsmerkmal 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

(M. Bendszus)

Der Schwerpunkt ist durch eine mit der Neurologie gemeinsame Stiftungsprofessur gefördert und mit PD Bendszus besetzt. Erforscht werden neue innovative Kontrastmittel bei Entzündungen und Regeneration des Nervensystems, Durchführung von prospektiven Studien zur Hirnregeneration nach toxischen Schädigungen (z.B. Alkohol) und zum Auftreten spezifischer neuropsychologischer Defizite.

Neuroonkologie

(M. Warmuth-Metz)

In allen deutschen, multizentrischen, pädiatrisch neuroonkologischen Studien fungiert die Abteilung als neuroradiologisches Referenzzentrum. MR-Untersuchungen zur Evaluation der Therapie bei experimentellen Gliomen sowie von neuen MR-Kontrastmitteln. Drittmittelgefördert.

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, moderner Mehrzeilen-Computertomograf, 2-Ebenen-DSA-Anlage mit flat-panel-Technik und Dyna-CT, ein eigener 3T- und 2 mit der Allgemeinradiologie gemeinsam genutzte 1,5T-Kernspintomografen stehen zur Verfügung.

Personal: 3 Oberärzte, 4 Assistenzärzte, ein Assistenzarzt aus dem Institut für Röntgendiagnostik, 9,5 MTRA-Stellen, 4 drittmittel-finanzierte Assistenzarztstellen und 5 wissenschaftliche Hilfskräfte (Teilzeit).

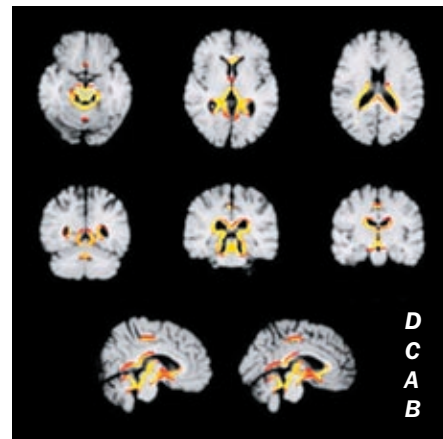


Abb. 1: Volumenzunahme des Gehirns nach Alkoholentzug.

Pädiatrische Neuroradiologie

(M. Warmuth-Metz)

Enge Zusammenarbeit mit der Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie auf dem Gebiet der Tumoren, spinalen Fehlbildungen und Gefäßmissbildungen.

MR Bildgebung von neuromuskulären Erkrankungen

(M. Bendszus)

Tierexperimentelle und klinische Studien zur Detektion von Schädigungen des peripheren Nervensystems und von denervierter Muskulatur.

MR-Diffusionsbildgebung

(A. Bartsch)

Entwicklung neuer Verfahren der MR-Diffusionsbildgebung zur Überprüfung der Integrität der weißen Hirnsubstanz (Tract Based Spatial Statistics) und Entwicklung und Testung der Diffusions-Traktographie unter aversiven Bedingungen.

MR-Funktionelle Bildgebung

(A. Bartsch)

Kooperation mit der HNO-, Neurochirurgischen, Neurologischen und Psychiatrischen Kliniken. Projekt in der DFG-finanzierten Klinischen Forschergruppe ADHS. Charakterisierung und Quantifizierung von neuronalen Ruhenetzwerken mit fMRT. Mapping vor neurochirurgischen Operationen und cochleären, Hirnstamm- und Mittelhirn-Implantationen. Untersuchung der Effekte der Elektrokrampftherapie und akuter Alkoholeinwirkung auf das Gehirn. FMRT und Per-

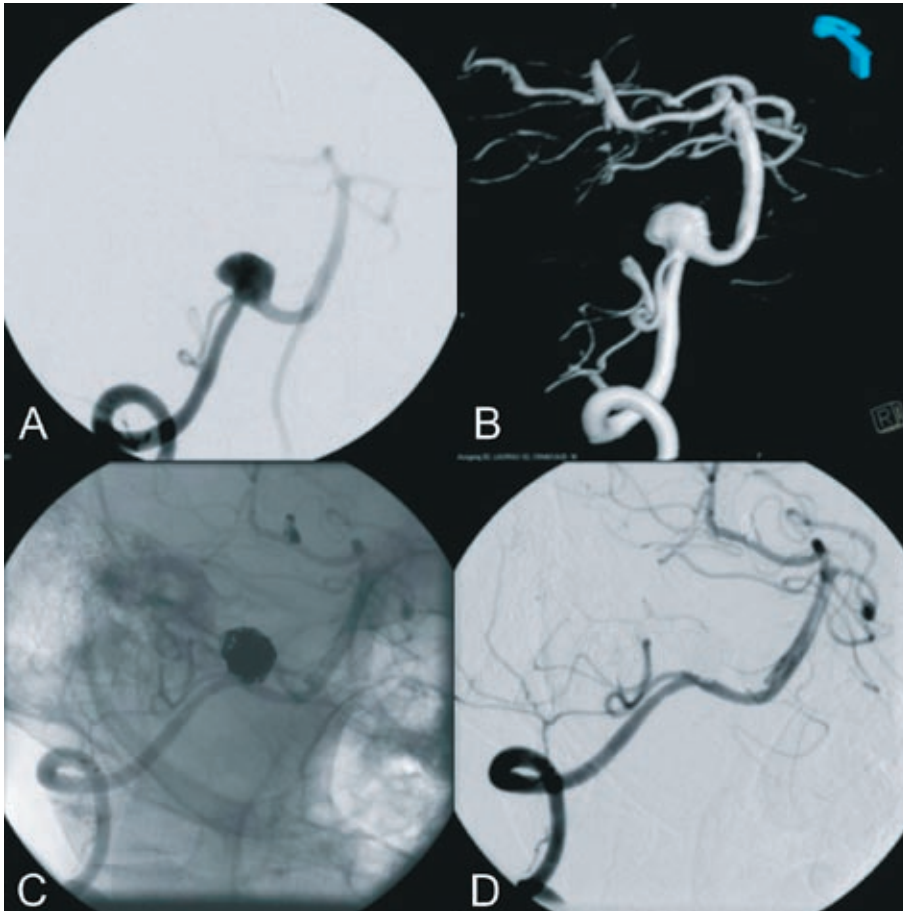


Abb. 2: Aussackung einer Hirnschlagader vor (A, B) und nach (C, D) Ausschaltung mit Platinspiralen.

fusionsquantifizierung bei malignen Tumoren.

Interventionelle Neuroradiologie – Gefäßokkludierende Maßnahmen (L. Solymosi)

Intravasale Behandlung von Gefäßmissbildungen und gefäßreichen Tumoren in internationalen und nationalen Studien. Optimierung von Embolisationsmaterialien und -techniken. Drittmittelgefördert.

Interventionelle Neuroradiologie – Gefäßrekanalisierende Maßnahmen (L. Solymosi)

Verbesserung der Effektivität der Gefäßrekanalisation. Untersuchung von medikamentöser und mechanischer Rekanalisation. Diagnostik und interventionelle Therapie von Vasospasmus nach einer Subarachnoidalblutung. Teilnahme in SPACE Collaborative Group zur Prüfung der Therapie der Karotisstenosen (SPACE und SPACE II).

Lehre

Die Abteilung nimmt ihre Lehraufgaben in der universitären Ausbildung von Studenten mit Teilnahme an der Vorlesung und Kursen des Faches Radiologie, sowie mit eigenen Kursen wahr.

Der Leiter der Abteilung besitzt die volle Weiterbildungsermächtigung (3 Jahre) für das Fach Neuroradiologie.

Die Abteilung organisiert regelmäßige Fortbildungsveranstaltungen mit nationalen und internationalen neuroradiologischen Referenten. Die Mitarbeiter sind regelmäßig Referenten bei Fortbildungsveranstaltungen: Refresher-Kursen am jährlichen Deutschen Röntgenkongress, regelmäßige neuroradiologische Fortbildung der Bayerischen Ärztekammer.

Kursleiter (Dr. Bartsch) an regelmäßigen internationalen Kursen: Clinical FMRI Course auf der Human Brain Mapping Conference in Chicago 2007, FSL & Freesurfer Course in 2006 Siena, 2007 Cardiff.

Neuroradiologisches Referenzzentrum für deutsche multizentrische Therapiestudien bei allen kindlichen Hirntumoren.

Mehrere internationale Studien bei malignen Hirntumoren (Glioblastome, Pons-tumoren)

Internationale (weltweite) Therapiestudien von Hirngefäßaneurysmen (ablösbare Spiralen, bioaktive Coils, Stents).

Teilnahme an Therapiestudien entzündlicher ZNS-Erkrankungen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszus M: (2007) Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain* 130: 36–47.

Bartsch AJ, Homola G, Thesen S, Sahmer P, Keim R, Beckmann CF, Biller A, Knaus C, Bendszus M (2007) Scanning for the scanner: FMRI of audition by read-out omissions from echo-planar imaging. *Neuroimage* 35: 234–243.

Bendszus M, Bartsch AJ, Solymosi L. (2007) Endovascular Occlusion of Aneurysms Using a New Bioactive Coil. A Matched Pair Analysis With Bare Platinum Coils. *Stroke* 38: 2855–2857.

Bendszus M, Stoll G. (2006) Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol* 5: 364–372.

SPACE Collaborative Group; Ringleb PA, Allenberg J, Bruckmann H, Eckstein HH, Fraedrich G, Hartmann M, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederhorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Stingle R, Zeumer H, Hacke W. (2006) 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 368: 1239–1247.

Prof. Dr. med. Christoph Reiners (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201 35868

Fax: 09 31 / 201-35247

E-mail: reiners@nuklearmedizin.uni-

wuerzburg.de

www.klinik.uni-wuerzburg.de/nuklearmedizin

Prof. Dr. Samuel Samnick

Tel.: 09 31 / 201 35079

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin ist für alle Anwendungen offener radioaktiver Stoffe am Menschen in Forschung, Lehre und Krankenversorgung zuständig. Im Rahmen des Interdisziplinären PET-Zentrums besteht eine enge Interaktion mit tierexperimentell arbeitenden Gruppen. Der Bereich Experimentelle Nuklearmedizin mit Radiopharmazie wird von Prof. Dr. S. Samnick geleitet. Hierzu stehen ein radiochemisch/radiopharmazeutisches Labor nach GMP-Kriterien und mit der Inbetriebnahme des Zentrums für Innere Medizin ein Zyklotron zur Radionuklidproduktion zur Verfügung. Für tierexperimentelle Untersuchungen wurde 2006/2007 ein Kleintier-PET etabliert, Kleintier-SPECT und -Ultraschalluntersuchungen sind ebenfalls möglich.

Mit den für die Routinediagnostik zur Verfügung stehenden Geräten (6 Gammakameras, 1 PET-Gerät, 1 SPECT/CT-Gammakamera, 1 Schilddrüsen-Gammakamera, 3 Ultraschallgeräte sowie 3 Knochendichtemessgeräte, 1 Ganzkörperzähler) werden jährlich knapp 15.000 Untersuchungen durchgeführt. Hinzukommen rund 800 stationäre nuklearmedizinische Behandlungen sowie rund 150 ambulante Therapien von entzündlichen Gelenkerkrankungen und von Knochenmetastasen.

Im biodosimetrischen Labor werden Verfahren zur retrospektiven Ermittlung einer akzidentellen Strahlenexposition entwickelt. Das Labor für Iodanalytik wird als Referenzlabor für Studien herangezogen, bei denen stabiles Iod in Körperflüssigkeiten oder in der Schilddrüse bestimmt werden muss (mittels HPLC oder Röntgenfluoreszenzanalyse).

Die Klinik ist Regionales Strahlenschutzzentrum (RSZ) der Berufsgenossenschaften und Nationales Kollaborationszentrum im Rahmen des weltweiten REMPAN (Ra-

diation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network) – Netzwerkes der Weltgesundheitsorganisation (WHO).

Forschungsschwerpunkte

Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen

(Chr. Reiners, M. Luster, J. Biko, P. Schneider)

Im Vordergrund der wissenschaftlichen Aktivitäten steht der Schilddrüsenkrebs, für den u.a. ein regionales Inzidenzregister in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum geführt wird. Ein besonderer Focus liegt auf dem Gebiet strahleninduzierter kindlicher Schilddrüsenkarzinome. Seit Jahren besteht eine enge Zusammenarbeit bei der Diagnose, Therapie und Nachsorge strahleninduzierter kindlicher Schilddrüsenkarzinome mit Partnerinstitutionen in Minsk, Weißrussland. Die Klinik nimmt regelmäßig an Zulassungsstudien neuer Medikamente für das Schilddrüsenkarzinom teil (u.a. rhTSH und ZD6474).

Ein Schwerpunkt auf dem Gebiet der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen liegt in der Standardisierung und Weiterentwicklung der Sonographie (u.a. in der Fusionierung von 3D-Sonographie und SPECT im Rahmen des „Hybrid-Imagings“ der Schilddrüse).

Die Würzburger Nuklearmedizin beteiligt sich an mehreren großen nationalen epidemiologischen Studien zu iodmangelbedingten Schilddrüsenkrankheiten (z.T. federführend).

Strahlenschutz/Medizinische Physik

(M. Laßmann, H. Hänscheid, S. Schlögl)
Der Arbeitsschwerpunkt liegt auf dem Gebiet der internen Dosimetrie für die Radionuklidtherapie. Derzeit werden neue bildgebende Verfahren wie SPECT/CT und PET mit nicht-Standard-Nukliden für die Dosimetrie evaluiert und in die klinische Praxis eingeführt. Hier sind besonders Radionuklide zu erwähnen, die für die prätherapeutische Dosimetrie bei Radionuklidtherapien geeignet sind (wie z.B. I-124).

Ein weiterer Schwerpunkt ist die methodische Entwicklung von 3D-Ultraschall und hochauflösender Multi-Pinhole-Szintigraphie für kleine Organe (Schilddrüse) und zur Bildgebung an Kleintieren. Zusätzlich betreibt die Arbeitsgruppe einen Ganzkörperzähler als offizielle Messstelle des Landes Bayern für die Inkorporationsüberwachung beruflich Strahlenexponierter.

Biodosimetrie

(K. Hempel, M. Laßmann, R. Lorenz)

In enger Kooperation mit dem Institut für Radiobiologie der Bundeswehr wird die Induktion, Persistenz und das Verschwinden von DNA-Schäden anhand von induzierten Gamma-H2AX-Foci nach Strahlenexposition durch I-131 untersucht. Als Modell wird die In-vivo-Exposition mononukleärer peripherer Blutzellen bei Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom nach Ablationstherapie mit I-131 (Aktivitäten von mehr als 3 GBq) herangezogen. Mittels des Vergleichs mit der physikalischen Dosimetrie wird getestet, in welchem Ausmaß und über welche Zeitdauer Gamma-H2AX-Foci ein Maß der akquirierten Strahlendosis darstellen.

WHO/REMPAN-Zentrum

(Chr. Reiners, R. Schneider, M. Laßmann)

Arbeitsschwerpunkte des seit 2005 akkreditierten WHO/REMPAN-Zentrums sind die Verbesserung der Organisation der medizinischen Versorgung von Strahlenunfallpatienten, in Deutschland, die Betreuung einer Strahlenunfalldatenbank sowie die Fortbildung im medizinischen Strahlenunfallmanagement (<http://www.rempan.de>). Als eines der Regionalen Strahlenschutzzentren ist die Klinik für die Versorgung von Patienten bei einem betrieblichen Strahlenunfall.

Neuromuskuläres-Skelettales System

(P. Schneider)

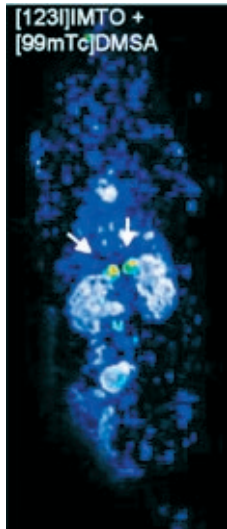
Die Quantifizierung des Knochenmineralgehalts hat einen direkten Zusammenhang mit der krafterzeugenden Muskulatur. Die Methoden der Knochendichtemessung ermöglichen bei über die Routine hinausgehendem Einsatz auch eine Beurteilung der Knochenfestigkeit, worauf sich ein Forschungsschwerpunkt konzentriert. Darüber wurden im Rahmen dieses Schwerpunktes Methoden entwickelt, die muskulären Eigenschaften am Menschen zu untersuchen. Diese Methoden wurden der Universität zum Patentverfahren überlassen (PCT WO2006/005279 A1; PCT / EP2007/005847).

Experimentelle Nuklearmedizin - Radiochemie/Radiopharmazie

(S. Samnick, A. Schirbel)

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit der Entwicklung von innovativen Radiopharmaka für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie. Diese werden in vitro und in Tiermodellen mittels Kleintierbildgebung (Kleintier-PET, -SPECT) präklinisch evaluiert. Geeignete Tracer werden anschließend klinisch in Zusammenarbeit mit medizinischen Kooperationspartnern bewertet (s. Themenbe-

Abb. 1: Projektionsdarstellung: Mittels Kleintier-SPECT lassen sich die weniger als einen Millimeter messenden Nebennieren einer Maus mit dem nebennierenrindenspezifischen Radiotracer $[^{123}\text{I}]$ iodmetomidat (IMTO) sehr gut darstellen (Pfeile). Es zeigt sich eine sehr hohe und spezifische Bindung. Zur besseren Orientierung erfolgte eine parallele Darstellung der Nieren (in blau) mit $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ DMSA.



reiche Onkologie, Kardiologie, Neurologie/Psychiatrie).

Onkologie

(R. Lorenz, M. Kreißl, M. Luster, P. Schneider, S. Samnick, A. Schirbel)
Gemeinsam mit der HNO-Klinik wurde die nuklearmedizinische Lokalisation des „Wächter-Lymphknotens“ bei Kopf-Hals-Tumoren optimiert. Für die nicht-invasive Diagnostik von Hirntumoren stellt die Arbeitsgruppe Radiochemie-Radiopharmazie I-123-IMT zur Verfügung. Auf dem Gebiet der PET-Diagnostik wird F-

18-FDG routinemäßig eingesetzt, für Hirntumoren F-18-FET als Analogon zum I-123-IMT und für Prostatakarzinome F-18-Cholin; für neuroendokrine Tumore wird derzeit Ga-68-DOTATOC etabliert.

Ein besonderer Schwerpunkt liegt in der Entwicklung, präklinischen sowie klinischen Erprobung von Tracern für Nebennierenrindentumore (gemeinsam mit der Endokrinologie). Hier konnten als SPECT-Tracer I-123-Metomidat sowie als PET-Tracer I-124-Metomidat erfolgreich eingeführt werden. Im Rahmen von experimentellen Ansätzen werden Patienten mit metastasierten Nebennierenrindenkarzinomen mit I-131-Metomidat behandelt.

Präklinische Bildgebung

(M. Kreißl, M. Laßmann, A. Schirbel, S. Samnick)

Sowohl Kleintier-PET als auch Kleintier-SPECT werden als schonende und nichtinvasive Bildgebungsmodalitäten dazu genutzt, die von der Arbeitsgruppe Radiochemie-Radiopharmazie entwickelten Radiotracer in-vivo zu evaluieren.

In Kooperation werden unter anderem Studien zum Tumoransprechen auf verschiedene Chemotherapieregime und zu Regulation des kardialen Metabolismus beim Typ2-Diabetes durchgeführt.

3D-Ultraschall wurde für den Einsatz am Kleintier adaptiert und ermöglicht nach Registrierung mit Kleintier-PET und -SPECT eine Korrelation von anatomischer mit funktioneller präklinischer Bildgebung.

Kardiologie

(M. Kreißl, R. Lorenz)

An der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin wurde der Einfluss von Änderungen des Referenzkollektivs auf die automatisierte Auswertung der Myokardperfusionen systematisch untersucht und das Verfahren optimiert. Die Auswirkung der physikalischen Belastung auf die Pumpfunktion des Herzens wurde bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) bestimmt. Darüber hinaus werden Tracer für die Darstellung von Matrixmetalloproteinasen entwickelt, denen eine entscheidende Rolle bei der Entstehung der KHK als auch in der Entzündungsphase nach Myokardinfarkt beigemessen wird.

Nephrologie-Urologie

(R. Lorenz, O. Tiedge)

In Zusammenarbeit mit der Kinderklinik und der Urologischen Klinik wurde die szintigraphische Funktionsdiagnostik bei Kindern mit Harntransportstörung optimiert. Für Patienten aus der Nephrologischen Klinik mit Morbus Fabry wurde die Wertigkeit der nu-

klearmedizinischen Nieren-Clearance-Bestimmung untersucht.

Neurologie/Psychiatrie/Kinder- und Jugendpsychiatrie

(R. Lorenz, K. Nerlich, A. Schirbel)

In Kooperation mit der Neurologischen Universitätsklinik wurde bei Morbus Parkinson und atypischen Parkinsonsyndromen die transkranielle Sonographie mit der Dopamintransporter-Szintigraphie verglichen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wurde der Effekt der medikamentösen Therapie am Dopamintransporter untersucht. Für die Demenzdiagnostik wurden automatisierte parametrische Auswertungsverfahren eingeführt und bei corticobasaler Degeneration evaluiert.

Lehre

In einem von der „Virtuellen Hochschule Bayern“ geförderten Projekt entwickelte die Nuklearmedizin gemeinsam mit dem Institut für Informatik IV der Universität Würzburg ein interaktives Programm (NUClearn) für den studentischen Unterricht. Die nuklearmedizinische Klinik betreibt einen CIP-Pool für Studenten; sie ist in das interdisziplinäre Vorlesungs-/Seminarprogramm zur onkologischen Diagnostik und Therapie integriert. (M. Luster, C. Reiners, M. Laßmann)

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C, Biko J, Mine M, Saenko VA, Yamashita S. (2006) Comprehensive clinical assessment of 740 cases of surgically treated thyroid cancer in children of Belarus. *Ann Surg.* 243: 525-32.

Lassmann M, Haenscheid H, Luster M, Reiners Chr. (2004) The impact of I-131 diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med.* 45: 619-25.

Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas Sr, Pacini F, Ceccarelli C, Ladenson Pw, Wahl Rl; Schlumberger M, Ricard M, Driedger A, Kloos Rt, Sherman Si, Haugen Br, Carriere V, Corone C, Reiners C (2006) Iodine Biokinetics and Dosimetry in Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer: Procedures and Results of a Prospective International Controlled Study of Ablation after rhTSH or Hormone Withdrawal. *J Nucl Med* 47:648-654.

Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. (2005) Diagnosis of thyroid cancer in children: value of grayscale and power Doppler US. *Radiology.* 235 :604-13.

Peinsipp E, Wulsch T, Shahbazian A, Edelsbrunner M, Kreissl MC, Schirbel A, Bock E, Pabst MA, Thoeninger CK, Huber HP, Holzer P. (2007) Experimental gastritis in mice enhanced anxiety in a gender-related manner. *Neuroscience* 2007;150.

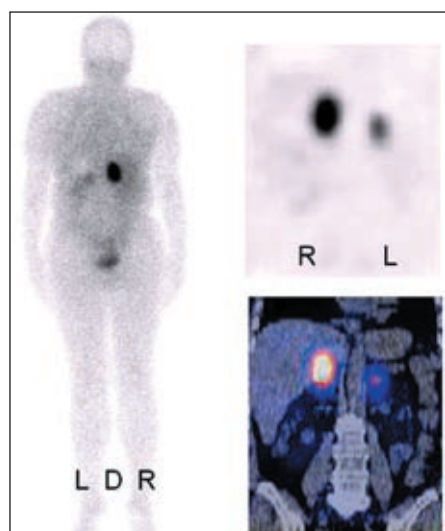


Abb. 2: 58 jährige Patientin mit Nebennierenrindenadenom rechts: Fünf Stunden nach Gabe von 184 MBq $[^{123}\text{I}]$ iodmetomidat ist deutlich vermehrte Radionuklidaufnahme in die rechte Nebenniere nachweisbar (links: planares Ganzkörperszintigramm von dorsal; rechts: SPECT & SPECT/CT).

Prof. Dr. med. Michael Flentje (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-28891

Fax: 09 31 / 201-28396

E-Mail: flentje_m@klinik.uni-wuerzburg.de

Allgemeine Information

Die Klinik für Strahlentherapie (17,5 Ärzte, 8 Medizinphysiker, 19 MTRAs, 16 Krankenschwestern) benutzt 5 moderne Linearbeschleuniger (einschließlich IGRT mittels Kegelstrahl-CT am Bestrahlungsgerät), ein Röntgen-Nahbestrahlungsgerät 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. Ein eigenes Spiral-CT und Ultraschallgerät, sowie Untersuchungen am MR-Tomografen des Instituts für Röntgendiagnostik stellen die anatomischen und physikalischen Basisdaten für die computergestützte Bestrahlungsplanung zur Verfügung. Die Bestrahlungsplanung, Dosisberechnung und die Kalibrierung und Qualitätssicherung der Bestrahlungsgeräte wird von der Abteilung Medizinphysik durchgeführt. Ca. 2200 Patienten werden pro Jahr meist ambulant behandelt. Aufgrund der Behandlung akuter Nebenwirkungen in der Tagesklinik kann Hospitalisation auch während intensiver Phasen der Therapie, z.B. bei gleichzeitiger Chemotherapie, vermieden werden. Zusätzlich zum typischen Spektrum der Strahlentherapie werden spezielle Verfahren angeboten. Diese umfassen sowohl die cranielle als auch die extracranielle Strahlenchirurgie, Ganzkörperbestrahlung vor Stammzelltransplantation, Kontaktbestrahlung von Tumoren am Auge, interstitielle Brachytherapie für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich, der Prostata und des Abdomens sowie der Extremitäten.

Forschungsgebiete

Entwicklung von hochkonformen Bestrahlungstechniken

Die Optimierung der Bestrahlungsplanung mit dem Ziel der Konzentration der Behandlungsdosis im Tumor mit optimaler Schonung der umgebenen Risikoorgane ist ein Forschungsschwerpunkt. Die Weiterentwicklung der extracraniellen Körperstereotaxie, die inverse Bestrahlungsplanung und die Integration von räumlichen und zeitlichen Unsicherheitsfaktoren während der Behandlungsserie sind Angriffspunkte.

Medizinische Physik

Die Forschungsarbeiten befassen sich mit bildgeführter Strahlentherapie (IGRT), Op-

timisierung und Adaption von Dosisverteilungen und mit der Dosimetrie ionisierender Strahlung. Schwerpunkte sind: Patientenpositionierung, Bildregistrierung, Lageverfolgung von atembeweglichen Tumoren mittels Portalbildgebung und externer Körpermarkern, Entwicklung von Strategien zur Optimierung und Adaption bei intensitätsmodulierter Strahlenbehandlung (IMRT), Dosismessung und Berechnung in inhomogenen Körpern und bei kleinen Strahlenfeldern. Die Ziele sind eine effektive Schonung von Risikoorganen bei gleichzeitiger Erhöhung der Tumorkontrollrate, somit eine höhere Genauigkeit und Sicherheit der Therapie mit ionisierender Strahlung.

Prädiktion der individuellen Strahlenempfindlichkeit

Ungefähr 5% aller bestrahlten Tumorpatienten entwickeln während oder nach der Bestrahlungstherapie akute bzw. späte radio-toxische Reaktionen, deren molekulare Mechanismen noch nicht eindeutig verstanden sind. Unser radiobiologisches Labor (2 Wissenschaftler, 2 technische Assistentinnen, 6 Drittmittelstellen) verfügt sowohl über das notwendige Knowhow als auch über die notwendige moderne Ausstattung zur Erforschung von grundlegenden Wirkungsmechanismen der ionisierenden Strahlung auf humane Zellen. In den letzten Jahren haben wir Chromatinstruktur, genomische Instabilität, DNA-Reparaturproteine und mehrere andere Faktoren hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Überempfindlichkeit von Krebspatienten gegenüber der Strahlentherapie intensiv untersucht. Diese Studien zeigten, dass weder der Kolonientest noch die Western-Blot-Analyse von DNA-Reparaturproteinen Anomalien in der zellulären Radiosensibilität *in vitro*, in der Proteinexpression bzw. den Proteinwanderungsmustern feststellen konnten. Im Gegensatz dazu zeigten die *in-vitro* bestrahlten Zellen von radiosensitiven Patienten eine deutlich höhere Prozentzahl der Kerne mit dem fokal aufkonzentrierten (sog. Foci) DNA-Reparaturprotein Rad50, als Zellen aus Kontrollgruppen. Im Gegensatz zu der bisher verwendeten Westernblot-Methode, die die „Netto“-Proteinmenge bestimmt, ermöglicht die Foci-Methode hingegen die räumliche Verteilung des Proteins zu beurteilen. Die beobachtete Veränderung in der Verteilung von strahleninduzierten Rad50-Foci in den Zellen von Tumorpatienten mit akuter Strahlenempfindlichkeit scheinen in einem engen Zusammenhang mit den klinischen Reaktion der bestrahlten Patienten zu stehen. Mit Hilfe der sog. Mikronukleus-Assays stellten wir in einer anderen Studie

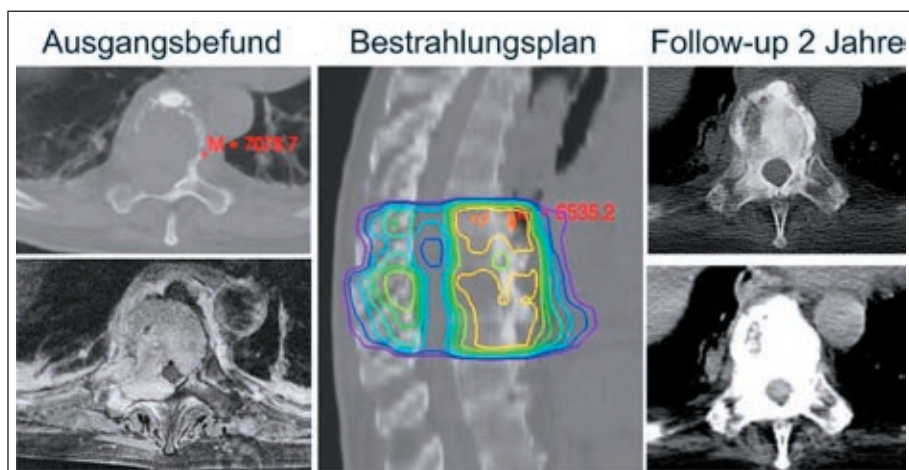


Abb. 1: Solitäre Wirbelsäulenmetastase eines malignen Speicheldrüsentumors. Dosisverteilung mit hochkonformaler Schonung des Rückenmarkes. Zwei Jahre nach bildgeführter Strahlentherapie mit 20 x 3Gy zeigt sich lokale Kontrolle mit Rekalzifizierung des Wirbelkörpers ohne Auftreten von behandlungsinduzierter Toxizität.

auch fest, dass in den Zellen von Tumorpatienten mit verstärkten Hautreaktionen auf die Radiotherapie sowohl spontane als auch strahlungsbedingte Micronuklei vermehrt auftreten. Als Kontrollgruppe dienten Gesunde, bzw. Brustkrebspatientinnen mit unauffälligen Hautreaktion.

Klinische Studien und Qualitätssicherung

Die Klinik ist verantwortlich für die Konzeption und Durchführung nationaler und internationaler Therapiestudien für Kopf-Hals- und Lungentumore. Die wesentlichen Beiträge betreffen randomisierte Studien zur Organerhaltung bei Larynx/Hypopharynxkrebs (Delos 2) und simultane Radio-Chemo-Therapie beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom (GILT-CRT). Sowohl der Qualitätszirkel für Unter/Oberfranken, als auch der bayerische Strahlenschutzsausschuss nach § 83 StrSCHV.



Abb. 2: Testaufbau zur Lageverfolgung eines beweglichen Objekts. Ziel ist es, das Objekt innerhalb des Therapiestrahls zu halten.

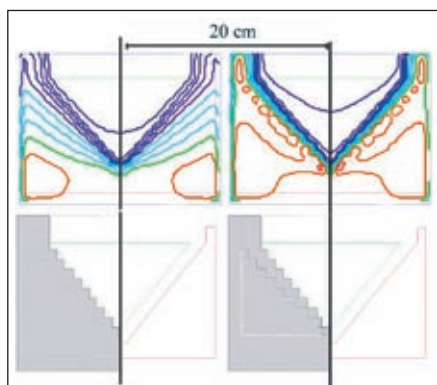


Abb. 3: Ein konisch geformtes "Risikoorgan" umgeben von Zielvolumen. Links: Rotationstechnik; rechts: 2-stufige intensitätsmodulierte Rotationstherapie (IMAT). Das zusätzliche IMAT-Segment erhöht signifikant die Dosishomogenität.

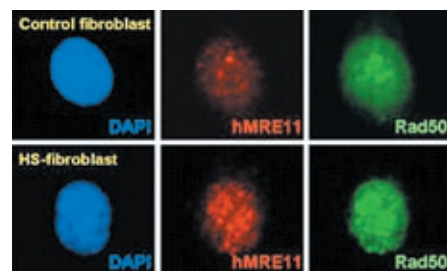


Abb. 4: Fociformierung in Hautfibroblasten. Die Zellen wurden mit 8 Gy bestrahlt und nach 2 Std. präpariert. Die Abbildung zeigt bestrahlte Zellkerne nach einer Doppel-Immunfluoreszenz-Färbung mit Antikörpern gegen hMre11- (rote Fluoreszenz) und Rad50- (grüne Fluoreszenz) -Proteine. Um den Zellkern deutlich vom Zytoplasma unterscheiden zu können, werden die Zellen zusätzlich mit DAPI (blaue Fluoreszenz) angefärbt. Obere Reihe, Focibildung in Zellen von Kontrollspender. Untere Reihe, Focibildung in Zellen von radiosensiblen Tumorpatienten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Guckenberger M., Meyer J., Wilbert J., Baier K., Bratengeier K., Vordermark D., Flentje M. (2007) Precision required for dose-escalated treatment of spinal metastases and implications for image-guided radiation therapy (IGRT). *Radiother. Oncol.* 84:56-63.

Guckenberger M., Wilbert J., Krieger T., Richter A., Baier K., Meyer J., Flentje M. (2007) Four-dimensional treatment planning for stereotactic body radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 69:276-285.

Meyer J., Wilbert J., Baier K., Guckenberger M., Richter A., Sauer O., and Flentje M. (2007) Positioning accuracy of cone-beam computed tomography in combination with a HexaPOD robot treatment table. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 67:1220-1228.

Meyer J., Richter A., Baier K., Wilbert J., Guckenberger M., and Flentje M. (2006) Tracking moving objects with megavoltage portal imaging: a feasibility study. *Med. Phys.* 33:1275-1280.

Djuzenova C.S., Mühl B., Fehn M., Opitz U., Müller B., Flentje M. (2006) Radiosensitivity in breast cancer assessed by the Comet and micronucleus assays. *Brit. J. Cancer* 94:1194-1203.

3.18 Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen

Prof. Dr. med. Rudolf Hagen (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-21701
Fax: 09 31 / 201-21248
E-mail: Hagen_R@klinik.uni-wuerzburg.de
www.hno.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Norbert Kleinsasser
Tel.: 09 31 / 201-21322

Aufgaben und Struktur

Der HNO-Klinik (28 ärztliche, 5 wissenschaftliche Mitarbeiter, aktuell 8 Drittmittelstellen für Forschung) stehen 113 Planbetten mit vier 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. Phoniatrie (mit Phonochirurgie) und Pädaudiologie, Allergologie, Schlafmedizin (apparative und operative Versorgung), Neurootologie, plastische und ästhetische Eingriffe der Gesichtsregion. Betreuung von ausländischen Kliniken in allen Kontinenten über Auslandsdozenturen mit praktischer Ausbildung von Gastärzten. Nationale und internationale Operationskurse mit 3D-Video-Live-Operationsübertragung

Forschungsschwerpunkte

Mittelohrbiologie

(R. Mlynski, M. Schmidt, 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.

Biophysik des Mittelohres

(J. Müller, S. Brill, F. Kraus, R. Hagen)

Modellierung des Mittelohres als ein dynamisches mechanisches System mit massenbehafteten Körpern, welche über elastische Strukturen und Dämpferelemente aufgehängt und verbunden sind. Laser-vibro-

metrische Messungen der Mittelohrmechanik an Felsenbeinen. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit EDV-gestützter Dokumentation von Mittelohrimplantaten und Transplantaten.

Innenohrbiologie

(R. Mlynski, M. Bürklein in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Neurobiologie, M. Sendtner, dem Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie, U. Walter und der Univ.HNO-Klinik Bochum, St. Dazert)

Wirkung von neurotrophen Substanzen auf das Überleben und Wachstum von Haarzellen und Spiralganglienzellen der Säugetiercochlea in vitro und in vivo. Testung der Neurobiokompatibilität verschiedener alloplastischer Biomaterialien. Adenoviraler Gentransfer in Mittel- und Innenohrzellen zur Expression neurotropher Faktoren. Untersuchung der Innenohrentwicklung und -resistenz bei CNTF- und LIF-Knockout-Mäusen. Generierung transgener Mäuse mit zelltypspezifischem Gen-"Knockout" in cochleären Haar- und Spiralganglienzellen. Untersuchungen zur Rolle des "Vasodilator-stimulated phosphoproteins" (VASP) während der terminalen Haarzellinnervation

Pädaudiologische Testverfahren und universelles Neugeborenen-Hörscreening

(W. Shehata-Dieler, C. Völter, R. Keim)

Messung des Hörvermögens bei allen Neugeborenen im Rahmen eines universellen Screenings. Dabei Anwendung und Vergleich verschiedener objektiver audiologischer Testverfahren, sowie Entwicklung neuer Testgeräte für die praktische Anwendung. Spezifizierung der auditorischen Neuropathie.

Cochlear- und Hirnstammimplantate

(J. Müller, W. Shehata-Dieler, A. Radeloff, S. Brill, S. Kaulitz in Zusammenarbeit mit der Neurochir. Klinik und der Univ. Innsbruck)

Untersuchungen zur Verbesserung der Sprachverständlichkeit nach Cochlear Implant-Versorgung. Entwicklung neuer operativer Techniken und neuer Implantatmodelle. Physiologie und Pathophysiologie der Hörbahn nach uni- und bilateraler Elektrostimulation unter Berücksichtigung anatomisch funktioneller Korrelationen bei Reizung an verschiedenen Stimulationsorten.

Experimentelle Audiologie

(M. Cebulla, R. Keim)

Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung, Standardisierung von Hörprüfverfahren, Untersuchungen zur Feinstruktur von Antworten auf Klick-Stimuli im Vergleich zu laufzeitkorrigierten Reizen.

Hörforschung

(M. Vollmer, T. Bremer in Zusammenarbeit mit der University of California, Prof. Beitel, und der Ludwig-Maximilians Universität München, Prof. Grothe)

Tierexperimentelle Arbeiten zu: Zentral-neuronale Interaktionen bei elektrisch-akustischer Stimulation der Cochlea, zentral-neuronale Verarbeitung interauraler Zeitunterschiede (ITDs) bei akustischer und elektrischer Stimulation der Cochlea, Effekte von Langzeitertaubung auf zeitliche und räumliche Auflösung elektrischer intracochleärer Stimulation im Colliculus inferior und primären auditorischen Cortex. Verarbeitung von frequenz- und amplitudenmodulierten akustischen Stimuli im primären auditorischen Cortex, psychophysische und neuronale Modelle für zeitliche Integration elektrischer Stimuli, neurotrophe Effekte von GM1 Gangliosiden und elektrischer Stimulation auf Spiralganglionzellen nach neonataler Ertaubung.

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 Kontrollplasmides durch Subklonierung (pGeneA-EGFP). Untersuchungen zur Chemotaxis und Angiogenese von Tumorzellen. Effekte pflanzlicher Antitumorextrakte auf Paclitaxel-sensitive und -resistente Plattenepithelkarzinom-Zelllinien des Kopf-Hals-Bereiches. Neuentwicklung plastischer Rekonstruktionsverfahren für Kehlkopf und Trachea.

Funktionelle Magnetresonanztomographie

(C. Knaus, M. Unkelbach, M. Bendzus, L. Solymosi, A. Bartsch)

Entwicklung neuer Untersuchungstechni-

ken der Hörbahn mit dem Institut für Neuroradiologie

Ökogenotoxikologie des oberen Aerodigestivtraktes

(N. Kleinsasser, C. Köhler, C. Ginzkey, G. Friehs)

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

(N. Kleinsasser, K. Frölich, K. Kampfinger, A. Technau)

Etablierung stabiler Knorpelkonstrukte mit unterschiedlichen Trägermaterialien.

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 Phonochirurgie 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 China, der Mongolei, Kasachstan und Peru). Für Fachärzte wird ein Hospitationstag in der Klinik (ganztägig) angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Buehrlen M, Harréus UA, Gamarra F, Hagen R, Kleinsasser N: (2007) Cumulative genotoxic and apoptotic effects of xenobiotics in a mini organ culture model of human nasal mucosa as detected by the alkaline single cell microgel electrophoresis assay and the annexin V-affinity assay. *Toxicol Lett* 169:152-161.

Elberling C, Don M, Cebulla M, Stürzebecher E: (2007) Auditory steady-state responses to chirp stimuli based on cochlea travelling wave delay. *J. Acoust Soc* 122:2772-2785.

Mlynski R, Volkenstein S, Hansen S, Broros D, Ebmeyer J, Dazert S: (2007) Interaction of cochlear nucleus explants. *Laryngoscope* 117:1216-1222.

Martinez R, Setien F, Voelter C, Casado S, Quesada M, Schackert G, Esteller M: (2007) CpG island promoter hypermethylation of the pro-apoptotic gene caspase-8 is a common hallmark of relapsed glioblastoma multiforme. *Carcinogenesis* 28:1264-1268.

Vollmer M, Beitel RE, Snyder RL, Leake PA: (2007) Spatial selectivity to intracochlear electrical stimulation in the inferior colliculus is degraded after long-term deafness in cats. *J. Neurophysiol* 98:2588-2603.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Franz Grehn (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-20601

Fax: 09 31 / 201-20245

E-mail: k-auge@augenklinik.uni-wuerzburg.de
www.augenklinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. G. Geerling
Tel.: 09 31 / 201-20610

Prof. Dr. H. Steffen
Tel.: 09 31 / 201-20487

Aufgaben und Struktur

Die Universitäts-Augenklinik betreut mit 29 Ärzten und 76 nicht-ärztlichen Mitarbeitern jährlich etwa 18.000 Patienten ambulant und über 5.500 Patienten im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. Im Jahr 2007 wurden über 6.500 Operationen und mehr als 1.500 Lasereingriffe durchgeführt. Mit insgesamt 95 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 Kindern und Erwachsenen 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 sowie Augenbewegungsstörungen, Sehstörungen im Kindesalter und neurologische Störungen im Bereich der Augen werden von spezialisierten Teams diagnostiziert und behandelt. Entsprechend umfassend sind auch die Kompetenzen der Labors für Funktionsdiagnostik und Morphometrie. 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

In den Schwerpunktbereichen Cornea, Glaukom und Retinologie werden Verfahren zur Behandlung von Oberflächenerkrankungen, neue Methoden zur Hemmung der Narbenbildung nach Glaukomoperationen, neue Medikamente zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration 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.

Grundlagenforschung

Elektrophysiologie

Die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden der Augenheilkunde er-

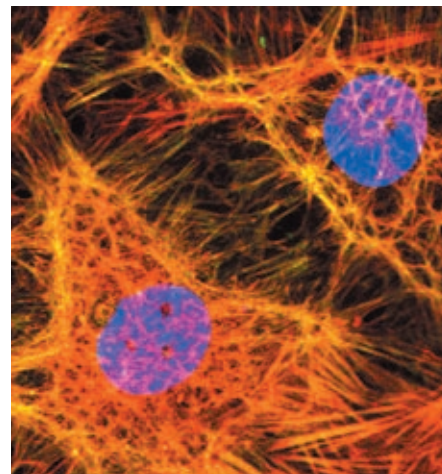


Abb. 1: Vernetzung des Zellskeletts menschlicher Trabekelmaschenwerkzellen, der eine Bedeutung bei der gestörten Regulation des Augeninnendruckes bei Glaukomerkrankungen zugeschrieben wird. Glattemuskuläres Actin (grün) und filamentäres Actin (rot) sind colokalisiert.

lauben eine selektive Funktionsprüfung der verschiedenen neuronalen Strukturen der Sehbahn. Schwerpunkte der Forschungsaktivitäten sind die Entwicklung und Validierung neuer Messmethoden und die Anwendung multifokaler Ableitetechniken, bei denen die Signale von verschiedenen Gesichtsfeldbereichen simultan abgeleitet werden können. Zuletzt wurden diese Verfahren eingesetzt, um (a) laterale Interaktionen in der Netzhaut zu untersuchen, (b) genetisch bedingte Makulopathien zu charakterisieren, (c) die retinokortikale Transmissionszeit zu bestimmen und (d) grundlegende Mechanismen der visuellen Wahrnehmung (z. B. "long term potentiation") zu studieren.

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 zwingende Voraussetzung bei der Planung refraktiver Eingriffe geworden sind. Ebenso werden optische Berechnungsverfahren für Refraktive Implantate entwickelt und in einem weltweit ver-

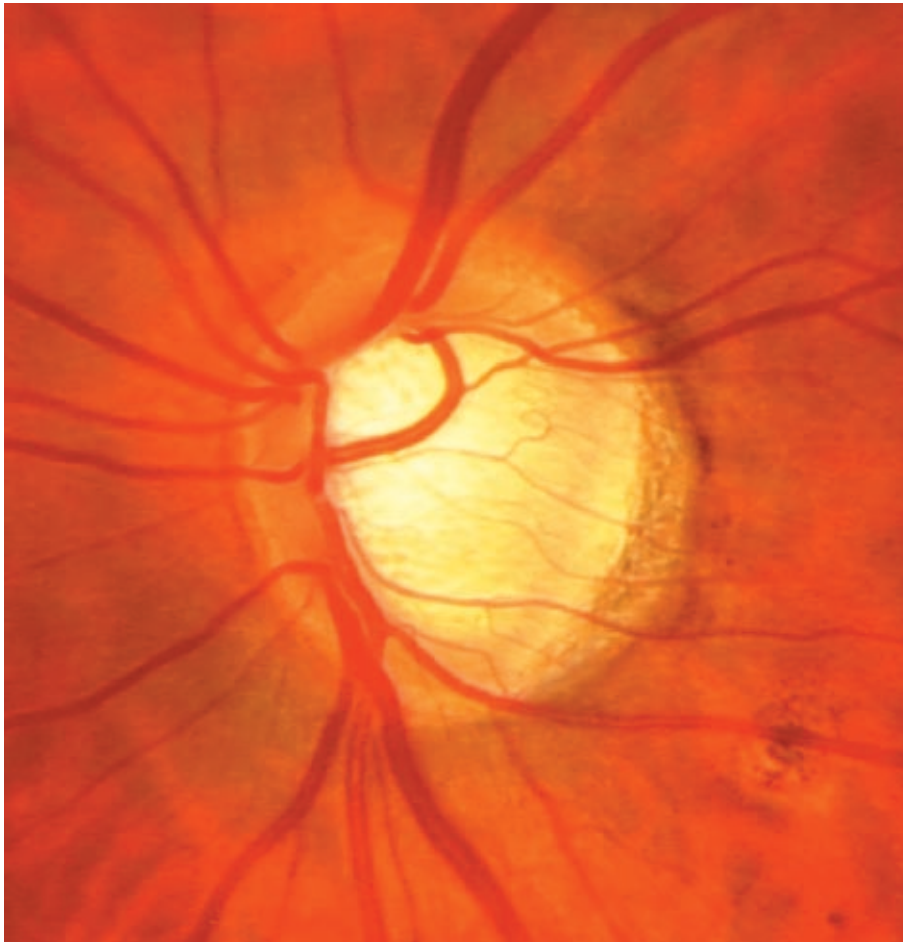


Abb. 2: Sehnervenkopf eines Glaukompatienten mit schrägem Eintritt des Sehnervs in das Auge. Der Nervenfasersaum am Rand des Sehnervenkopfes ist als Ausdruck der Glaukomerkrankung in weiten Bereichen ausgedünnt.

netzten Programm validiert und im Internet zur Berechnung von Spezialfällen zur Verfügung gestellt.

Zellbiologie

Mechanismen der Wundheilung, der Regulation des Augeninnendrucks und der Regeneration der Augenoberfläche stehen derzeit im Mittelpunkt der Arbeit der Zellbiologischen Labore. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf der Untersuchung der Übertragung und Verknüpfung zellulärer Signale. Das Zusammenspiel von Zellen und extrazellulärer Matrix spielt dabei eine besondere Rolle. Im Rahmen dieser Arbeiten konnten neue Substanzklassen zur Beeinflussung der Wundheilung in vitro charakterisiert werden, die nun als mögliche Modulatoren der Vernarbung nach Glaukometeroperationen in geeigneten Modellen weiter überprüft werden. Ferner werden die Einflüsse mechanischer Reize auf Zellen des Trabekelmaschenwerks im Ausflusstrakt des Auges untersucht, um weiteren Aufschluss über Funktionsstörungen bei Glaukomerkrankungen zu erhalten.

Lehre

In der studentischen Ausbildung bietet die Augenklinik neben Vorlesung und Praktika zahlreiche Seminare an und beteiligt sich an interdisziplinären Veranstaltungsreihen. 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 zugesandt sind. Überregionale und internationale Tagungen runden das Angebot ab.

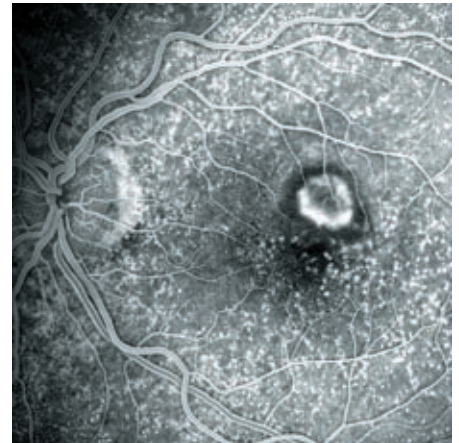


Abb. 3: Neugebildete Blutgefäße im Bereich der Makula bei feuchter altersabhängiger Makuladegeneration. Durch Flüssigkeitsaustritt aus neugebildeten Gefäßen schwillt die Netzhaut, was zu Verzerstehen und Verlust der Sehschärfe führt. Lipidablagerungen (Drusen) unter der Netzhaut werden als weiße Flecken deutlich. Fluoreszenzangiografie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Grehn F, Hollo G, Khaw P, Overton B, Wilson R, Vogel R, Smith Z. (2007) Factors affecting the outcome of trabeculectomy: an analysis based on combined data from two phase III studies of an antibody to transforming growth factor beta2, CAT-152. *Ophthalmology* 114: 1831-8.

Meigen T, Krämer M. (2007) Optimizing electrode positions and analysis strategies for multifocal VEP recordings by ROC analysis. *Vision Res.* 47: 1445-54.

Meyer-ter-Vehn T, Sieprath S, Katzenberger B, Gebhardt S, Grehn F, Schlunck G. (2006) Contractility as a prerequisite for TGF-beta-induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47: 4895-904.

Keilhauer CN, Meigen T, Weber BH. (2006) Clinical findings in a multigeneration family with autosomal dominant areolar choroidal dystrophy associated with an Arg195Leu mutation in the peripherin/RDS gene. *Arch Ophthalmol.* 124: 1020-7.

Weisschuh N, Dressler P, Schuettauf F, Wolf C, Wissinger B, Gramer E. (2006) Novel mutations of FOXC1 and PITX2 in patients with Axenfeld-Rieger malformations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 47: 3846-52.

3.20 Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie und Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie (bis Oktober 2007)

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Klaus Roosen (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-24800 -24801 -24802

Fax: 09 31 / 201-24635

E-mail: klinik@nch.uni-wuerzburg.de

<http://www.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/nch/content.html>

Prof. Dr. med. Niels Sörensen (Leiter der Abtl. für Pädiatrische Neurochirurgie)

Tel.: 09 31 / 201-24803 -24804

Prof. Dr. med. Cordula Matthies

Tel.: 09 31 / 201-24808

Prof. Dr. Anna-Leena Sirén

Tel.: 09 31 / 201-24579

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie beschäftigt 22 Ärzte, 3 Wissenschaftler, 96 Pflegekräfte und 4 Technische Assistenten. Die klinischen Stationen verfügen insgesamt über 87 Betten mit Einzel-, Doppel- und Dreibettzimmern sowie eine Intensivmedizinische Einheit von 20 Betten zur umfassenden Behandlung von kranialen und spinalen Traumen, vaskulären Malformationen und spontanen Blutungen, bei Hirn- oder Rückenmarks- und Wirbelsäulenchirurgie sowie zur neurologischen Frührehabilitation innerhalb der zugehörigen Intermediäreinheit. Der Operationstrakt besteht aus 4 Operationssälen und einem 5. Operationsaal für ambulante Patienten und für Notfallversorgung. Während der vergangenen fünf Jahre (2003 bis einschließlich 2007) wurden jährlich 1.700 bis 2.000 Patienten neurochirurgisch operiert und zugleich 4.000 bis 4.600 Patienten jährlich in der Neurochirurgischen Poliklinik behandelt. Letztere bietet Beratung und Behandlung aller neurochirurgischen Erkrankungen an und führt Spezialsprechstunden durch, so u. a. für Hirntumoren, degenerative Wirbelsäulen- und Bandscheibenerkrankungen, Schmerzsyndrome, periphere Nervenläsionen, Hypophysentumoren und -dysfunktion, neurovaskuläre Erkrankungen, Schädelbasistumoren (gemeinsam mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde) und Bewegungsstörungen (gemeinsam mit der Klinik für Neurologie). Kleinkinder und Kinder mit angeborenen

Malformationen des Nervensystems und des Schädels oder der Wirbelsäule, ebenso wie Kinder mit Neoplasien oder nach Trauma werden durch die Abteilung für Pädiatrische Neurochirurgie behandelt.

Das gesamte Gebiet der Neurochirurgie wird vertreten mit modernster neurochirurgischer Operationstechnik und unterstützt durch aktuelle technische Einrichtungen wie Neuronavigation, Neuroendoskopie, intraoperativen Ultraschall und Mikrodopplersonographie und ferner kontinuierliches neuroanästhesiologisches und neurophysiologisches Monitoring. Spezielle interdisziplinäre Behandlungsprotokolle sind langjährig etabliert für Patienten mit vaskulären Malformationen (in enger Kooperation mit der Abtl. für Neuroradiologie), ferner für Patienten mit Hirntumoren zusammen mit Radiotherapeuten und Neuroonkologen sowie speziell Schädelbasisläsionen, namentlich Vestibularisschwannome und Meningeome (gemeinsam mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde). Spinale Chirurgie für komplexe Neoplasien und neurovaskuläre Läsionen sowie für degenerative Erkrankungen wird in hoher Zahl durchgeführt und für spezielle Indikationen regelhaft gemeinsam mit orthopädischen und unfallchirurgischen Kollegen ausgeführt. Regelmäßige Qualitätssicherungskonferenzen garantieren einen anhaltend hohen Standard bei Routineeingriffen ebenso wie bei schwierigsten Operationen.

Forschungsschwerpunkte

Schädel-Hirn-Trauma:

Neurovaskuläre Neurointensivmedizin

(E. Kunze, T. Westermaier)

Monitoring und Aufrechterhaltung der zerebralen Oxygenierung und des Hirnmetabolismus bei akuter Hirnerkrankung (Blutung/Infarkt/ zerebrovaskuläre Erkrankung/ traumatische Hirnverletzung/ erhöhter intrakranieller Druck). Neben invasivem Monitoring werden transkranielle Dopplersonographie und Perfusionsbildgebung zur Kontrolle der vaskulären Dynamik klinisch eingesetzt sowie zugleich in einem experimentellen Tiermodellansatz. Diese Untersuchungen werden kombiniert mit elektro-physiologischen Techniken mit dem Ziel der Entwicklung neuer Gewebe-rettender therapeutischer Maßnahmen, speziell in der Behandlung des Vasospasmus. Weitere Studien behandeln den Vergleich interventioneller und chirurgischer Aneurysma-Therapie sowie das Krankheitsbild duraler arteriovenöser Fisteln.

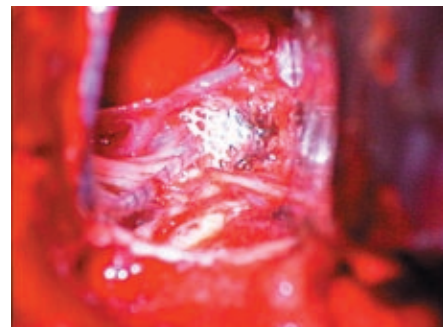


Abb. 1: Elektrodenträger eines auditorischen Hirnstammimplantats auf dem Hirnstamm.

Translationale Neurotraumaforschung (A.-L. Sirén)

Mechanismen der Neuroprotektion und -regeneration nach Hirnverletzung und Übertragung dieses Wissens auf neue therapeutische Ansätze für menschliche Hirnerkrankung unter Nutzung von Zellkulturen und Tiermodellen mit Hirntrauma. Neuroprotektive Signalkaskaden werden in Zellkulturen und transgenen Maus-Tiermodellen untersucht. Aktuelle tierexperimentelle Arbeit fokussiert auf die Regeneration mittels Wachstumsfaktoren und zellbasierten Therapien der Hirnverletzung sowie auf Veränderungen der Plastizität von Synapsenstrukturen und deren Bedeutung für die funktionelle Verschlechterung nach Hirnverletzung, welche durch neu etablierte in vivo 2-Photonen-Mikroskopie basierte Bildgebung untersucht wird. Eine klinische Studie zur Hypothesenprüfung zielt auf eine bessere Vorhersage des klinischen Ergebnisses unter Anwendung dynamischer mathematischer Modelle der komplexen pathophysiologischen Kaskaden nach traumatischer Hirnverletzung.

Funktionelle Neurochirurgie und Neurostimulation

(C. Matthies)

Die funktionelle Mikrochirurgie stellt die verfeinerte mikrochirurgische Operationstechnik geführt durch kontinuierliche Information des neurophysiologischen Monitoring dar. Diese zielt auf die mikrochirurgische Behandlung von Tumorerkrankungen der Schädelbasis, des Hirnstamms, Rückenmarks und funktionell bedeutsamer Regionen zugleich mit funktioneller Integrität neuraler Strukturen. Prospektive klinische Studien dienen der Verbesserung verfügbarer Methoden der Nervenkontrolle und der Adaptierung an die mikrochirurgischen Aktionen. Die motorisch evozierten Potentiale

der Hirnnerven im Vergleich zur konventionellen Elektromyographie und die verbesserte Kontrolle der Hörbahn werden aktuell untersucht. Die Neurostimulationsbehandlung ist für retrocochleäre Ertaubung im Rahmen eines Zentrum für „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ (NUB) etabliert worden für die Anwendung auditorischer Hirnstammimplantate in Kooperation mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Studien zu Faktoren wie Patientenauswahl, Seite und Ort der Implantation und ausgefeilte intraoperative Neurostimulationstests werden mit sehr ermutigenden Ergebnissen durchgeführt. Eine Kooperation mit den Kliniken für Neurologie, Abteilung für Neuroradiologie und Klinik für Psychiatrie wurde für die Hochfrequenzstimulationstherapie etabliert für Patienten mit Bewegungsstörungen (Tremor, Dystonie, Parkinson-Erkrankung). Stereotaktische Elektrodenimplantationen werden eingesetzt zur intraoperativen Mikroableitung im Thalamus, Pallidum oder Subthalamicus. Die anerkannten Indikationen für die tiefe Hirnstimulation werden erweitert nach sehr sorgfältiger Exploration u. a. für Patienten mit vorausgegangenen ischämischen Hirnläsionen und beispielsweise lebensbedrohenden dystonen Störungen. Ein weiterer Forschungsansatz liegt in der Kombination der neuroprotektiven neuroregenerativen Faktoren und der Neurostimulationsbehandlung.

Neuro-Onkologie

(G. Vince, C. Matthies)

Maligne Tumoren

Eine große Patientenpopulation mit Glioblastomen und niedergradigen Astrozytomen wird neurochirurgisch und interdisziplinär mit Strahlentherapeuten und Neuroonkologen behandelt. Diese Population bildet die Basis einer einmaligen Sammlung von Tumorzelllinien. In vitro-Tumorzelllinien und in vivo-Tiermodelle werden zur Untersuchung der Tumorbilogie durchgeführt im Hinblick auf Fragen der Tumordinvasion, -progression und Aggressivität von Hirntumoren. Die Identifizierung der Bedeutung der Metalloproteinasen und deren proteolytischer Aktivität hat wesentlich das Verstehen der Tumorprogression an sich verbessert. Tumoren verschiedener Schweregrade und der Übergang zwischen gutartigen und malignen Tumoren sind weitere aktuelle Interessensschwerpunkte.

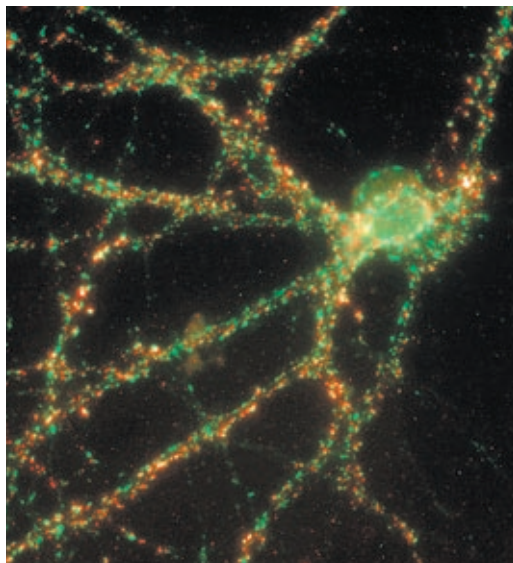


Abb. 2: Exzitatorische Synapsen in Hippocampus-Neuronen-Kulturen (Doppel-Immunofluoreszenz für präsynaptische Marker Synapsin-1 (grün) und postsynaptische Dichte (rot)).

Gutartige Tumoren

Tumorbilogie und Mutationsanalyse gutartiger Tumoren wie Schwannome und Meningeome werden in etablierten nationalen und internationalen Kooperationen untersucht. Zelldifferenzierung, Adhäsionsmoleküle, Tumordinvasion, Verstärker von Apoptose-Mechanismen sind Untersuchungsgegenstand und werden für verschiedene klinische Verläufe bei identischer Histologie verglichen. Voraussetzung für diese Laboruntersuchungen sind große neurochirurgische Polikliniksprechstunden für Schädelbasistumore, sporadische und genetisch determinierte Vestibularisschwannome und Meningeome (Neurofibromatose Typ 1 und 2).

Kraniofaziale Malformationen

(H. Collmann, J. Krauß)

Eine kooperative Gruppe von Neuropädiatern, Neuroradiologen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und sieben weitere Disziplinen führt die Behandlung von Kindern mit kraniofazialen Missbildungen durch, speziell Kraniosynostosen, und betreut in Langzeituntersuchungen über 800 Kinder bundesweit. Untersuchungsziele sind die zugrundeliegenden Krankheitsursachen, eine Verfeinerung der phänotypischen Klassifikation, molekulargenetische Diagnostik, Sekundärerkrankung und die Verbesserung der chirurgischen Operationstechnik. Longitudinale Studien untersuchen die Probleme der sozialen Integration und des psychologischen Stresses.

Lehre

Wöchentliche neurochirurgische Hauptvorlesungen und assoziierter Bett-seitiger Unterricht werden für alle klinischen Studienjahre angeboten. Studenten des dritten und vierten Studienjahres erhalten eine gemeinsame Einführung in Neurointensivmedizin, neurologisch-neurochirurgische Anamneseerhebung und Untersuchung in einem kooperativen Unterrichtsprogramm der Neurologie und Neurochirurgie.

Ganzjährig nehmen Studenten im Praktischen Jahr die Neurochirurgie als Wahlfach oder als chirurgischen Wahlbereich wahr ebenso wie Famulanten. Diese werden komplett in den ärztlichen Aufgabenbereich integriert und von Fach- und Oberärzten intensiv weitergebildet. Freiwillige Seminare und Kolloquien zu Schwerpunktthemen und zu wissenschaftlichen Fragestellungen werden angeboten und in Kleingruppen durchgeführt. Dissertations- und Diplomstudenten der Medizin und der Nachbarfächer und ebenso wissenschaftliche sog. Post-Doc Kollegen arbeiten in den Projekten der Experimentellen Neurochirurgie einschl. des Tumorbologischen Labors sowie im Neurophysiologischen Labor.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Flaiz C, Kaempchen K, Matthies C, Hanemann CO: (2007) Actin-rich protrusions and non-localised GTPase activation in merlin-deficient schwannomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 66: 608-616.

Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Graf N, Emser A, Pietsch T, Wolff JEA, Kortmann RD, Kuehl J: (2005) Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *New England Journal of Medicine* 352: 978-986.

Sirén A-L, Radyushkin K, Boretius S, Kämmer D, Riechers C-C, Natt O, Sargin D, Watanabe T, Sperling S, Michaelis T, Price J, Maier B, Frahm J, Ehrenreich H: (2006) Global brain atrophy after unilateral parietal lesion and its prevention by erythropoietin. *Brain* 129:480-489.

Vince GH, Bendszus M, Schweitzer T, Goldbrunner RH, Hildebrandt S, Tilgner J, Klein R, Solymosi L, Tonn JC, Roosen K: (2004) Spontaneous regression of experimental gliomas—an immunohistochemical and MRI study of the C6 glioma spheroid implantation model. *Exp Neurol* 190:478-85.

Westermaier T, Eriskat J, Kunze E, Günther-Lengsfeld T, Vince GH, Roosen K: (2007) Clinical features, treatment, and prognosis of patients with acute subdural hematomas presenting in critical condition. *Neurosurgery* 61:482-7.

Prof. Dr. med. Klaus Toyka (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-23751
Fax: 09 31 / 201-23697
E-mail: toyka_k@klinik.uni-wuerzburg.de
www.klinik.neurologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Karlheinz Reiners
Tel.: 09 31 / 201-23758

Prof. Dr. Rudolf Martini
Tel.: 09 31 / 201-23268

Prof. Dr. Guido Stoll
Tel.: 09 31 / 201-23769

Prof. Dr. Heinz Wiendl
Tel.: 09 31 / 201-23756

Aufgaben und Struktur

Die Neurologische Klinik deckt das gesamte Spektrum des Fachgebietes ab. Mit insgesamt 89 Planbetten, darunter 6 auf der Stroke Unit und 10 auf der eigenen Intensivstation, werden jährlich etwa 2800 stationäre und über 8000 ambulante Patienten versorgt. Die klinischen Schwerpunkte umfassen neuroimmunologische Erkrankungen insbesondere Multiple Sklerose, neuromuskuläre Erkrankungen mit spezieller Neurophysiologie und Nerv-/Muskelpathologie, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Bewegungsstörungen, Epilepsie, Schmerz und die neurologische Intensivmedizin. Integriert sind die Klinische Forschungsgruppe Multiple Sklerose und Neuroimmunologie, sowie die experimentellen und klinischen Laboratorien. Die Klinik beschäftigt im ärztlich/wissenschaftlichen Bereich 36 Mitarbeiter/Mitarbeiterinnen auf Planstellen, 88 im Pflegedienst, 24 im medizinisch-technischen Dienst und 11 im Funktions- und Verwaltungsdienst. Hinzu kommen 11 aus Drittmitteln finanzierte wissenschaftliche Stellen, zwei Stiftungsprofessuren für „Neuroimaging“ ((Bayer-) Schering AG) und „Multiple Sklerose, insbesondere Blut-Hirn-Schranke“ (Teva und Sanofi-Aventis), sowie eine Stiftungsdozentur (Merck-Serono). Die Klinik ist an den Sonderforschungsbereichen 581 und 688 beteiligt. Eine enge Verzahnung besteht mit dem im Dezember 2000 auf der Grundlage eines Stiftungslehrstuhls der H. und L. Schilling-Stiftung aus der Klinik ausgegründeten Institut für Klinische Neurobiologie (Direktor: Prof. Dr. Michael Sendtner; siehe sep. Eintrag).

Forschungsschwerpunkte

Multiple Sklerose und Neuroimmunologie (Klinische Forschungsgruppe, vormals BMBF, jetzt Universität Würzburg)
(H. Wiendl, P. Rieckmann, G. Stoll)

Pathogenese der Multiplen Sklerose, Polyneuritis, Myasthenie und Myositis mit Schwerpunkt Immunregulation, Effektor-schädigung im Nervensystem und Immuntherapie; Analyse von endogenen Toleranzmechanismen in der Peripherie und im zentralen Nervensystem insbesondere der Rolle von regulatorischen und dendritischen Zellen; Bedeutung zytotoxischer T-Zellen in der Neuroinflammation und bestimmter Kaliumkanäle in der T-Zell-Akti-

vierung bzw. bei neuronalen Reaktionen auf immunvermittelte Schädigungen; Arbeiten im humanen System und in experimentellen Modellen (experimentell autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) und Neuritis (EAN), genetisch veränderte Mäuse); Untersuchungen zu pathogenen Effekten von Autoantikörpern bei Polyneuritis und Stiff-Person-Syndrom; molekulare Mechanismen der Störung der Blut-Hirn-Schranke; Entwicklung neuer MR-Kontrastmittel zur sensitiver Erfassung von entzündlichen Entmarkungsherden.

Schlaganfall und Neuroimaging
(G. Stoll, M. Bendszus, W. Müllges)

Untersuchung der molekularen Mechanismen der Thrombenbildung beim experimentellen Schlaganfall und Entwicklung neuer risikoärmerer Methoden der Thrombozytenhemmung (GPIIb, GPIIb/IIIa) und Antikoagulation (Faktor XII). Funktionelle Infarkt-bildgebung mit 17,6 T Hochfeld-MRT (Kooperation Physik V). Erprobung und Entwicklung neuer MR-Kontrastmittel zur in-vivo-Darstellung von Entzündungs- und Regenerationsprozessen im Nervensystem. Teilnahme an internationalen Schlaganfallstudien. Ätiologie neurologischer Komplikationen bei großen Herzoperationen.

Neuromorphologie und Schmerzfor-schung
(C. Sommer)

Untersuchung der Rolle pro- und anti-inflammatorischer Zytokine bei neuropathischem Schmerz an verschiedenen Läsionsmodellen sowie von nachgeschalteten Signaltransduktions-mechanismen. Erfassung von Zytokinprofilen bei Patienten mit chronischen neuropathischen Schmerzen. Etablierung diagnostischer Verfahren für Small-Fiber-Neuropathien.

Experimentelle Entwicklungsneurobiologie
(R. Martini)

Erforschung der Pathomechanismen bei genetisch-bedingter Demyelinisierung im zentralen und peripheren Nervensystem unter Zuhilfenahme spontaner und generierter Mausmutanten mit Schwerpunkt auf modulierenden Mechanismen, v. a. der Beteiligung des Immunsystems, und Behandlungsstrategien; Analyse der Schädigung von Neuronen und Glia mittels konfokaler und Elektronenmikroskopie.

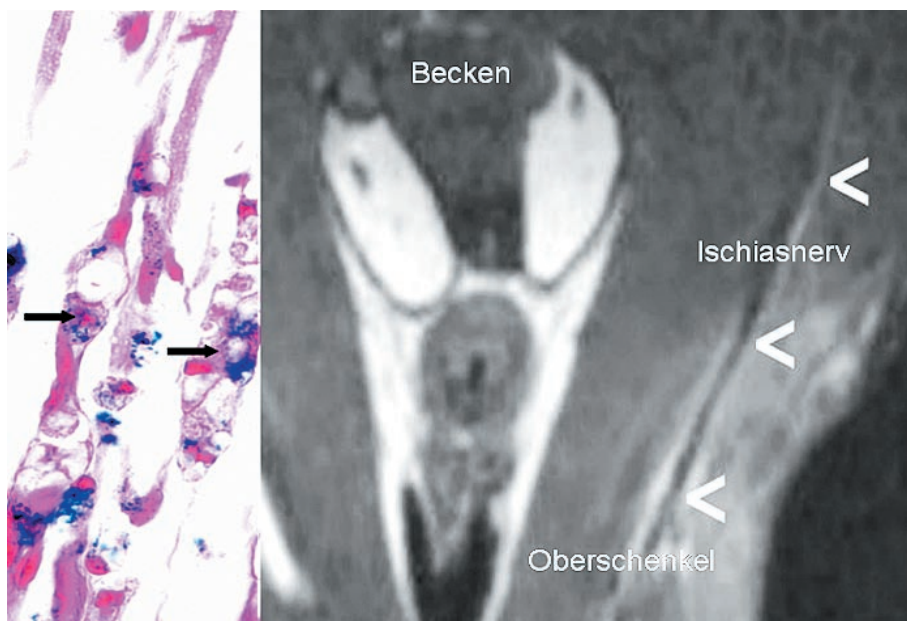


Abb. 1: In-vivo-Darstellung der Makrophageninfiltration mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Nach intravenöser Applikation werden eisenhaltige MR-Kontrastmittel von Makrophagen im Blut aufgenommen. Die dadurch markierten Makrophagen können bei ihrer Einwanderung in geschädigte Nerven mikroskopisch als blaue Zellen identifiziert und verfolgt werden (linkes Bild). Eisen führt zu einer Signalauslöschung in der T2-Wichtung in der MRT. Die Makrophageninfiltration lässt sich damit auch ohne Entnahme von Gewebeproben beim lebenden Organismus (in-vivo) nachweisen. Im Experiment zeigt es sich hier als schwarzer Streifen innerhalb des Ischiassnervs (offene Dreiecke) in der MRT (rechtes Bild). Dieses MR-Verfahren eignet sich zur Darstellung von primären Entzündungsreaktionen im Nervensystem, aber ebenso in vielen anderen Organsystemen (Quelle: Bendszus & Stoll (2003) J Neurosci).

Zentrale Motorik und Bewegungsstörungen

(J. Claßen)

Kortikale Physiologie des Menschen; Entwicklung und Evaluation von Modellen menschlicher kortikaler Plastizität; funktionelle Bedeutung neuronaler Plastizität bei entzündlichen, ischämischen und degenerativen Hirnerkrankungen; Pathophysiologie und Behandlung von Erkrankungen des zentralen motorischen Systems; Tiefe Hirnstimulation in enger Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Klinik.

Klinische Neuropsychologie und Neuromuskuläres Zentrum (NMZ)

(K. Reiners)

Diagnostik bei Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems mit über 25.000 Einzeluntersuchungen im Jahr. Koordination des NMZ zusammen mit Prof. Grimm (Humangenetik). Korrelation der Neuropsychologie mit pathologischen Veränderungen an Nerven und Muskeln in der Magnetresonanztomographie. Längsschnittunters-

chungen zum prädiktiven Wert von evozierten Potenzialen bei MS-Patienten zur Vorhersage schwerer Krankheitsverläufe.

Membranphysiologie bei neuroimmunologischen Krankheitsmodellen

(K. Toyka, C. Sommer)

Funktionelle Bedeutung humoraler Faktoren bei immunvermittelten Neuropathien mittels Macro-patch-clamp-Untersuchungen mit Patientenseren. Untersuchung der Pathophysiologie des anti-Amphiphysin- und des anti-GAD-assoziierten Stiff-Person-Syndroms. Hierzu werden in-vivo-Modelle, Zellkultur-Verfahren, in-vivo- und in-vitro-Elektrophysiologie (Patch-Clamp, Reflexstudien) sowie STED-Mikroskopie verwendet (Kooperation Institut für Klinische Neurobiologie).

Motoneuronerkrankungen

(K. Toyka, M. Beck)

Entwicklung neuropsychologischer Parameter zur Erfassung des Krankheitsverlaufs und der Therapie bei der Amyotrophen Lateralsklerose. Als Grundlage dient die seit 1996 geführ-

te klinische Datenbank von ALS-Patienten. Grundlagenwissenschaftlich orientierte molekulargenetische Untersuchungen befassen sich mit der Aufdeckung von Erkrankungsmodulatoren bei sporadischer und familiärer ALS (Institut für Klinische Neurobiologie).

Laboratoriumsmedizin

(K. Toyka, A. Weishaupt)

Integration in die laufenden Forschungsprogramme der Neuromorphologie, Neurogenetik und Neuroimmunologie. Untersuchung der Bedeutung von autoreaktiven Antikörpern zur Diagnostik und Verlaufsprognose neurologischer Erkrankungen (u.a. anti-MAG-, anti-GM1, anti-Aquaporin, anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper)

Lehre

Vorlesung und Kurs der Allgemeinen Neurologie mit scheinpflichtigem praktischen Unterricht. Die dort erworbenen Kenntnisse werden unter gleichzeitiger Vertiefung der neurologischen Untersuchungstechniken in kleinen Gruppen am Krankenbett angewandt (Lehrkoordinatorin). Zahlreiche interdisziplinäre Seminare (Anatomie, Physiologie, Tumorzentrum, Schmerz-Curriculum, Graduate School of Life Sciences). Seminare für Neurologische Differenzialdiagnose, neuromuskuläre Erkrankungen und zur Nerv-Muskelpathologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Feger U, Tolosa E, Huang YH, Waschbisch A, Biedermann T, Melms A, Wiendl H. (2007) HLA-G expression defines a novel regulatory T-cell subset present in human peripheral blood and sites of inflammation. *Blood* 110:568-577.

Gentner R, Classen J (2006) Modular organization of finger movements by the human central nervous system. *Neuron* 52, 731-742.

Ip CW, Kroner A, Bendszus M, Leder C, Kobsar I, Fischer S, Wiendl H, Nave KA, Martini R (2006) Immune cells contribute to myelin degeneration and axonopathic changes in mice overexpressing proteolipid protein in oligodendrocytes. *J. Neurosci.* 26, 8206-8216.

Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, Schuh K, Pauer HU, Burfeind P, Renné C, Gailani D, Nieswandt B, Renné T (2006) Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J. Exp. Med.* 203, 513-518.

Sommer C, Weishaupt A, Brinkhoff J, Biko L, Wessig C, Gold R, Toyka KV (2005) Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 365: 1406-1411.

Prof. Dr. med. Michael Sendtner (Vorstand)

Zinklesweg 10

97078 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-44000

Fax: 09 31 / 201-44009

E-mail: Sendtner_M@klinik.uni-wuerzburg.de

www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/InstitutfrKlinischeNeurobiologie/content.html

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Klinische Neurobiologie ging im Jahr 2000 aus einer klinischen Forschergruppe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (KFG Neuroregeneration) hervor, die von 1994 bis 2000 an der Neurologischen Universitätsklinik eingerichtet und gefördert wurde. Seit 2000 existiert es als unabhängiges Institut am Klinikum der Universität Würzburg und wird seitdem für eine Dauer von 10 Jahren umfangreich durch Mittel der Hermann und Lilly Schilling Stiftung gefördert. Das Institut für Klinische Neurobiologie ist zum überwiegenden Teil grundlagenwissenschaftlich tätig, ist aber in die Betreuung einer Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen an der Neurologischen Universitätsklinik (Leiter: Prof. Toyka) eingebunden, um den Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Anwendung zu ermöglichen und sicherzustellen. In den Jahren 2005 und 2006 wurde mit der Berufung von Herrn Prof. Heckmann und Herrn Prof. Sigrist als unabhängige Arbeitsgruppenleiter am Institut für Klinische Neurobiologie das Spektrum der Methoden und wissenschaftlichen Schwerpunkte erweitert.

Forschungsschwerpunkte

Die Arbeitsgruppe Sendtner am Institut für Klinische Neurobiologie beschäftigt sich mit Mechanismen des neuronalen Zelltods von Motoneuronen, der Etablierung und Analyse von Tiermodellen für Motoneuronerkrankungen, sowie der Entwicklung neuer Therapiemöglichkeiten zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose und der Spinalen Muskelatrophie, den häufigsten Motoneuronerkrankungen des Menschen im Erwachsenen- und Kindesalter.

Ein Schwerpunkt ist die Untersuchung von Signaltransduktionswegen, über die neurotrophe Faktoren das Überleben und das Axonwachstum von Motoneuronen beeinflussen. Durch die Generierung und Analyse von Gen-Knockoutmäusen wird untersucht, welche Signalmoleküle an der Vermittlung solcher essentieller zellulärer Wirkungen von neurotrophen Faktoren involviert sind. Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung ist die Analyse der Pathophysiologie bei der Spinalen Muskelatrophie, der häufigsten Motoneuronerkrankung im Kindesalter. Es konnte gezeigt werden, dass bei dieser Erkrankung nicht primär Mechanismen des Motoneuronüberlebens sondern Störungen des Axonwachstums ursächlich sind.

Diese Störung des Axonwachstums ist bedingt durch eine Störung des Transports der mRNA für β -Aktin, aus der eine Depletion von Aktinfilamenten in den Wachstumskegeln sowie den präsynaptischen Bereichen neuromuskulärer Endplatten resultiert. Dieser Befund an isolierten Motoneuronen in Zellkultur sowie an Tiermodellen für die Spinalen Muskelatrophie deckt sich mit den klinischen Beobachtungen am Patienten mit Spinaler Muskelatrophie. Auf der Basis dieser Untersuchungen können nun neue Therapieansätze für diese Erkrankung entwickelt werden.

Das Institut für Klinische Neurobiologie ist auch in die Betreuung von Patienten in einer Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen (Neurologische Universitätsklinik, Leiter Prof. K. V. Toyka) eingebunden, um den Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Anwendung zu ermöglichen. Die Arbeitsergebnisse des Instituts für Klinische Neurobiologie wurden in den letzten Jahren in wichtigen internationalen Journalen (Nature Medicine, Nature Neuroscience, Nature Genetics, Journal of Cell Biology, PNAS u.a.) veröffentlicht.

Mit der Berufung von Herrn Prof. Heckmann 2005 wurde das methodische und thematische Spektrum am Institut erweitert. Diese Gruppe konzentrierte sich auf die Mechanismen der synaptischen Kommunikation, wobei neben den postsynaptischen Rezeptorkanälen, der präsynaptischen Exo- und Endozytose die Differenzierung und Reifung synaptischer Kontakte im Mittelpunkt des Interesses standen. Nach dem Ausscheiden des Arbeitsgruppenleiters nach Annahme eines Rufes der Universität Leipzig 2007 soll diese AG baldmöglichst 2008 durch Berufung eines Nachfolgers für Herrn Prof. Heckmann wieder etabliert werden, um diesen technischen und thematischen Schwerpunkt am Institut weiterzuentwickeln.

Die Arbeitsgruppe Sigrist vertritt das Bio-Imaging Center der Universität Würzburg innerhalb des Instituts für Klinische Neurobiologie. Diese Arbeitsgruppe konzentriert sich auf molekulare, zellbiologische und pathophysiologische Mechanismen, die Entwicklungs- und Aktivitäts-vermittelte Plastizität der neuromuskulären Synapsen an motoneuronalen Endigungen organisieren. Die Arbeitsgruppe verfolgt einen „vertikalen Ansatz“, der neben verschiedensten molekularbiologischen und biochemischen Methoden auch elektrophysiologische, ultrastrukturelle sowie modernste optische Verfahren (konfokale Mikroskopie, 2-Photonenmikroskopie) zur Anwendung bringt.

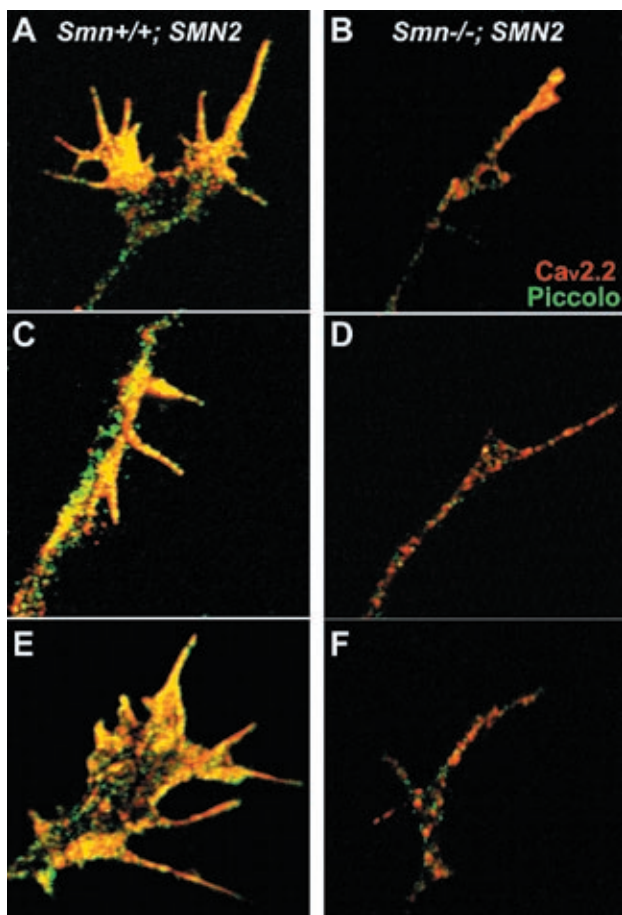


Abb. 1: Störung der präsynaptischen Differenzierung im axonalen Wachstumskegel von Motoneuronen aus einem Mausmodell für Spinale Muskelatrophie (B,D,F). Im Vergleich zu Kontrollmotoneuronen (A,C,E) ist die Clusterbildung von N-Typ Ca^{2+} -Kanälen (rot) mit anderen Proteinen der aktiven Zone wie Piccolo (grün) schwer gestört. Dies führt zu Funktionsstörungen bei der Erregungsübertragung an neuromuskulären Synapsen.

Lehre

Das Institut für Klinische Neurobiologie ist an der Ausbildung von Studenten im Fach Neurologie, sowie an der Ausbildung von Biologen im Hauptstudium mit Schwerpunkt Neurobiologie beteiligt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Ausbildung von Studenten des MD/PhD Programms. Weitere Lehrveranstaltungen werden für Studenten des Studiengangs Molekulare Medizin angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Linker, R.A., Mäurer, M., Gaupp, S., Martini, R., Holtmann, B., Giess, R., Rieckmann, P., Lassmann, H., Toyka, K.V., Sendtner M. and R. Gold. (2002) CNTF is a major protective factor in demyelinating CNS disease: a neurotrophic cytokine as modulator in neuroinflammation. *Nature Medicine* 8, 620-624.

Götz, R., Wiese, S., Takayama, S., Camarero, G.C., Rossoll, W., Schweizer, U., Troppmair, J., Jablonka, S., Holtmann, B., Reed, J.C., Rapp, U.R. and M. Sendtner. (2005) Essential role of bag-1 for differentiation and survival of neural precursor cells. *Nat. Neurosci.* 8, 1169-1178.

Barnabé-Heider, F., Wasylnka, J.A., Fernandes, K.J.L., Porsche, C., Sendtner, M., Kaplan, D.R. and F. D. Miller. (2005) An extrinsic cortical timer mechanism: evidence that embryonic neurons regulate the onset of cortical gliogenesis via cardiotrophin-1. *Neuron* 48, 253-65.

Jablonka, S., Beck, M., Lechner, B.D., Mayer, C. Sendtner, M. (2007) Defective Ca^{2+} -channel clustering in axon terminals disturbs excitability in motoneurons in spinal muscular atrophy. *J Cell Biol.* 179, 139-149.

Wiese, S., Jablonka, S., Holtmann, B., Orel, N., Rajagopal, R., Chao, M.V., Sendtner, M. (2007) Adenosine receptor A2A-R contributes to motoneuron survival by transactivating the tyrosine kinase receptor TrkB. *PNAS* 104, 17210-17215.

3.23 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie mit Abteilung für Forensische Psychiatrie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert (Direktor)

Füchslleinstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 20177010
Fax: 09 31 / 20177020
Email: Beyer_V@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/nervenklinik/content.html

Prof. Dr. Andreas Fallgatter,
Tel.: 09 31 / 20177110

Prof. Dr. Helmut Heinsen
Tel.: 09 31 / 20176551

Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch
Tel.: 09 31 / 20177610

Prof. Dr. Peter Riederer
Tel.: 0931 / 20177201

**Prof. Dr. Martin Krupinski (Leiter der
Abteilung für Forensische Psychiatrie)**
Tel.: 09 31 / 20177500

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (PPP) 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 Essstörungen, Angststörungen und das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) des Erwachsenenalters. Neben Spezialambulanzen im Rahmen der Poliklinik und Institutsambulanz und 16 Behandlungsplätzen der Tagesklinik werden hierfür 144 Behandlungsplätze im stationären Bereich mit zwei Intensivbehand-

lungsstationen und zwei Spezialstationen für 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.

Forschungs- schwerpunkte

Die wissenschaftliche Tätigkeit der Klinik ist gekennzeichnet durch ihre Interdisziplinarität – sie wird neben ÄrztInnen getragen von PsychologInnen, ChemikerInnen und BiologInnen – und ihre enge Kooperation innerhalb des UKW im Rahmen der KFO 125, dem SFB 581, den GKs 1156 und 1253 und dem IZSF, auf nationaler Ebene durch Kooperation mit Instituten der Max-Planck-Gesellschaft und der Helmholtz-Gesellschaft und Teilnahme an BMBF-Netzen für Hirnforschung, Depression, Panikstörung und ADHS, sowie auf internationaler Ebene durch Kooperationen mit den NIH und dem EMBL, durch Teilnahme an DAAD-Programmen und EU-Netzen für Hirnforschung und Depression, aber auch im Rahmen von Projekten ausländischer Drittmittelgeber wie den NIH, dem BBSRC und der Ludwig-Boltzmann-Stiftung.

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. mit Psychologie I) über moderne Methoden der Genomik und Proteomik wie Highthroughput-Genotyping (Core Facility in Kooperation mit dem Institut für Klinische Biochemie und dem IZKF, Brain-Net-Referenzzentrum in Kooperation mit der Neuropathologie) und deren Kombination in Form des Imaging Genomics bis zu Zellkultur- und Tiermodellen insbesondere knockout und transgenen Mausmodellen (in Kooperation mit dem Institut für Klinische

Neurobiologie, dem ZEMM und dem Biozentrum).

Für klinische Untersuchungen entsprechend GCP-Grundsätzen wurde eine Studienambulanz mit ausgebildetem Fachpersonal (J. Deckert, A. Fallgatter) eingerichtet, die eng mit dem ZKS zusammenarbeitet, Untersuchungen zu Suizidalität (A. Schmidtke) gingen bereits in Vorschläge zur Prävention von Suiziden ein.

Charakteristisch ist damit weiterhin die von Prof. Beckmann zwischen 1985 und 2006 etablierte enge Vernetzung von translationalen Speziallaboren der PPP wie der Labore für Molekulare Psychiatrie (J. Deckert, A. Reif), Klinische und Molekulare Psychobiologie (K.-P. Lesch), Klinische Neurochemie (P. Riederer), Morphologische Hirnforschung (H. Heinsen) und Psychophysiologie und funktionelle Bildgebung (A. Fallgatter, M.J. Herrmann) mit den klinischen Arbeitsgruppen der Klinik einerseits und Core Facilities des UKW und externen Forschungseinrichtungen andererseits. Inhaltlich werden klinisch neurowissenschaftliche Fragen zur Therapie von psychischen Erkrankungen, translationale Fragen zur Ätiopathogenese psychischer Erkrankungen einschliesslich der funktionellen Charakterisierung der identifizierten Pathomechanismen mittels moderner Bildgebungsverfahren und von Tiermodellen bis hin zu Grundlagenfragen wie emotionalen und kognitiven Verarbeitungsprozessen, Gen-Umwelt-Interaktionen, neuronale Plastizität und adulte Neurogenese aus adulten Stammzellen bearbeitet.

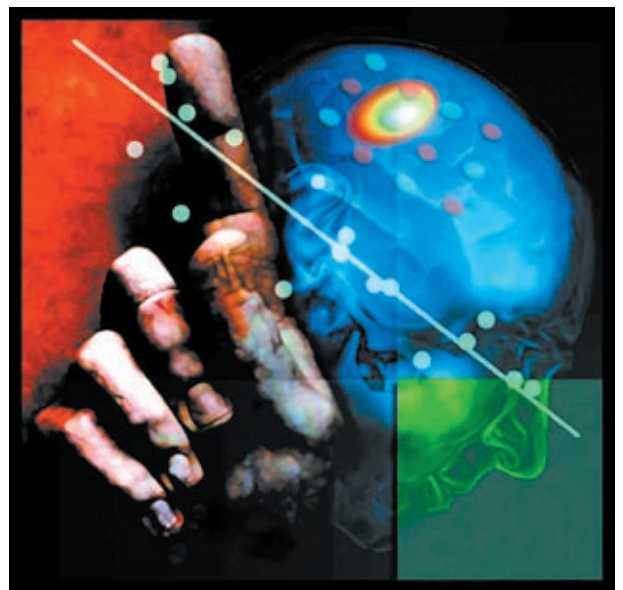


Abb.1: Cover Image of Human Brain Mapping 28/2007 (Plichta, M.M., Herrmann, M.J., Baehne, C.G., Ehls, A.-C., Richter, M.M., Pauli, P., Fallgatter, A.J. Event-related functional near infrared spectroscopy (fNIRS) based on cranio-cerebral correlations: Reproducibility of activation? Human Brain Mapping 28: 733-741, 2007).

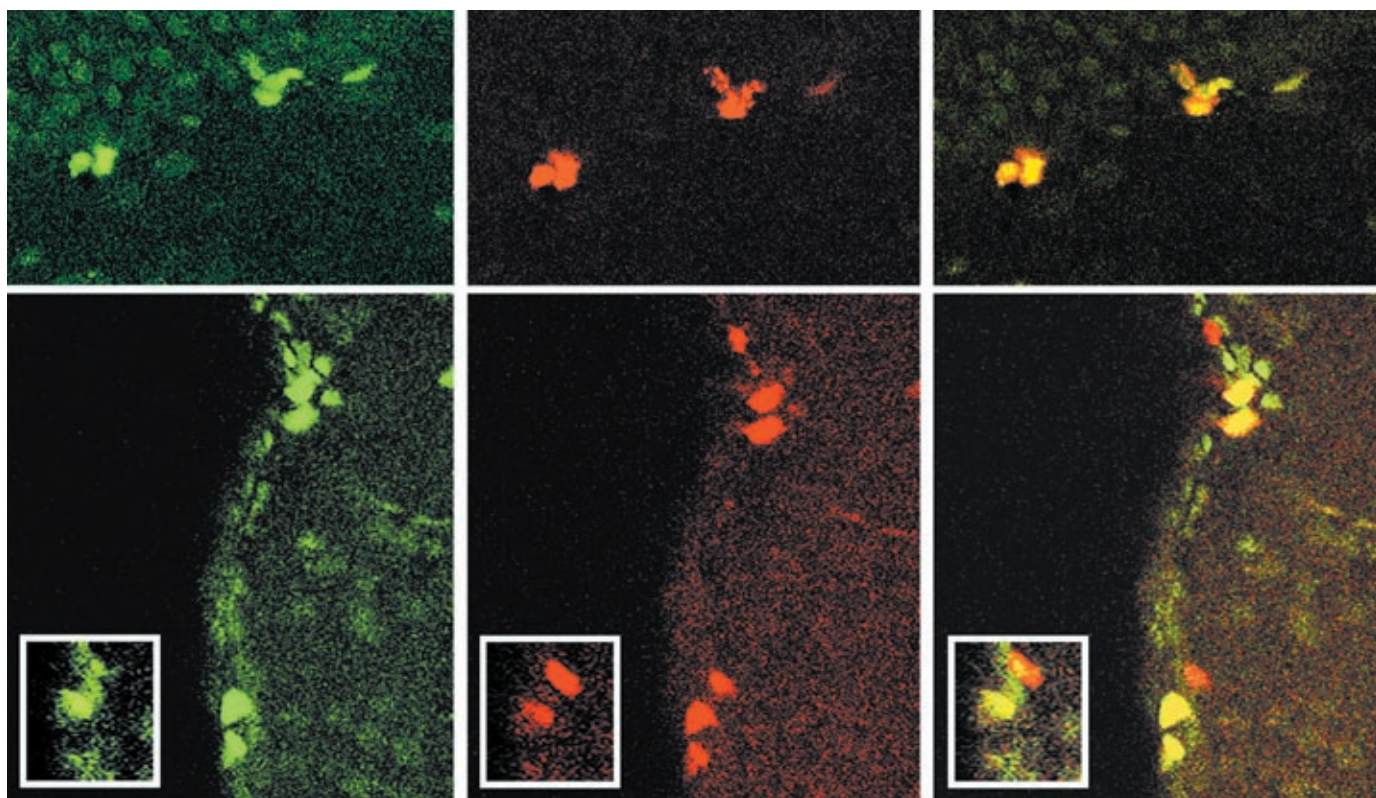


Abb. 2: Cover Image of *Molecular Psychiatry* 11/2006 (Reif A, Fritzen S, Finger M, Strobel A, Lauer M, Schmitt A, Lesch KP. Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol Psychiatry* 11:514-22, 2006).

Im einzelnen stellen sich die Forschungsschwerpunkte wie folgt dar:

- Frühdiagnosemarker und innovative Therapieansätze bei affektiven Erkrankungen, Psychosen aus dem Schizophrenen Formenkreis, Dementiellen Erkrankungen, Suchterkrankungen, Angsterkrankungen und ADHS (J. Deckert, A. Fallgatter, K.-P. Lesch, P. Riederer, A. Schmidtke, G. Stöber, B. Jabs, B. Pfuhlmann, C. Jacob, M. Lauer, A. Reif).
- Identifikation morphologischer und neurochemischer Veränderungen bei Psychosen aus dem Schizophrenen Formenkreis und neurodegenerativen Erkrankungen (P. Riederer, H. Heinsen, E. Grünblatt, M. Lauer).
- Identifikation genetischer Ursachen affektiver Erkrankungen, Psychosen aus dem Schizophrenen Formenkreis, Angsterkrankungen und ADHS (J. Deckert, K.-P. Lesch, G. Stöber, A. Reif).
- Bildgebung emotionaler und kognitiver Verarbeitungsprozesse bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern. Beteiligte Wissenschaftler: Prof. Fallgatter, Dr. Herrmann.
- Gen-Umwelt-Interaktionen, neuronale Plastizität und adulte Neurogenese beim Menschen und im Tiermodell (K.-P. Lesch, J. Deckert, A. Reif, A. Schmitt).

Lehre

Vorlesung und Kurs Psychiatrie und Psychosomatik werden unter Federführung der PPP in Kooperation mit der KJPPP und anderen Kliniken und Instituten integriert durchgeführt. Kleingruppen im Kurs werden durch eine Kooperation mit den BKHs Lohr und Werneck ermöglicht, spezielle Seminarangebote gibt es für Studenten im Praktischen Jahr. Neben der curricularen Lehre für Medizinstudenten bietet die PPP auch curriculare Lehre für Studenten der Psychologie und der Biologie an. Darüberhinaus gibt es extracurriculare Vorlesungs- und Kursangebote für die Doktoranden der Klinik.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Reif A, Herterich S, Strobel A, Ehrlis AC, Saur D, Jacob CP, Wienker T, Töpner T, Fritzen S, Walter U, Schmitt A, Fallgatter AJ, Lesch KP (2006) A neuronal nitric oxide synthase (NOS-I) haplotype associated with schizophrenia modifies prefrontal cortex function. *Mol Psychiatry* 11:286-300.

Domschke K, Braun M, Ohrmann P, Suslow T, Kugel H, Bauer J, Hohoff C, Kersting A, Engelien A, Arolt V, Heindel W, Deckert J. (2006) Association of the functional -1019C/G 5-HT1A polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 9:349-55.

Fallgatter AJ, Herrmann MJ, Hohoff C, Ehrlis AC, Jarczok TA, Freitag CM, Deckert J. (2006) DTNBP1 (Dysbindin) gene variants modulate prefrontal brain function in healthy individuals. *Neuropsychopharmacol* 31: 2002-2010.

Schmitt A, Benninghoff J, Moessner R, Rizzi M, Paizanis E, Doenitz C, Gross S, Hermann M, Gritti A, Lanfumey L, Fritzen S, Reif A, Hamon M, Murphy DL, Vescevi A, Lesch KP (2007) Adult neurogenesis in serotonin transporter deficient mice. *J Neural Transm.* 114:1107-19

Grünblatt E, Löffler C, Zehetmayer S, Jungwirth S, Tragl KH, Riederer P, Fischer P (2007) Association study of the 5-HTTLPR polymorphism and depression in 75-Year-Old nondemented subjects from the Vienna Transdanube Aging (VITA) study. *J Clin Psychiatry* 67:1373-8.

3.24 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Andreas Warnke
(Direktor)

Füchsleinstr 15
9780 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-78000
Fax: 09 31 / 201-78040
E-mail: rung@kjp.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/kjp

Aufgaben und Struktur

Die kinder- und jugendpsychiatrische Klinik versorgt Patienten bis zum 18. Lebensjahr mit Erkrankungen aus dem gesamten Spektrum psychischer und psychosomatischer Störungen. Integriert sind Institutambulanz, Intensivstation (Trägerschaft Bezirk) und Tagesklinik, Schule für Kranke (Trägerschaft Diakonisches Werk), Elternpavillon (Trägerschaft Verein Menschenkinder), eine Klinische Forschergruppe der DFG und ein nationales BMBF-Schwerpunktzentrum, ein neurobiologisches Laboratorium sowie das klinische Laboratorium (für Therapeutisches Drug-Monitoring) und das Hörsaalgebäude als gemeinsame Einrichtungen mit der Erwachsenenpsychiatrie. Als therapeutische Einheiten sind den drei Stationen zugeordnet Ergotherapie, Motopädie, Musiktherapie und Heilpädagogik (mit Reit- und tiergestützter Therapie). In der Klinik tätig sind 18 Ärzte, 10 Psychologen (einschließlich 4 Psychologen in psychotherapeutischer Ausbildung), 22 medizinisch-technische Mitarbeiter, 5 Mitarbeiter im therapeutischen Funktionsdienst, 8 im Verwaltungsdienst und 50 Mitarbeiter im Pflege- und Erziehungsdienst. Mit insgesamt 38 Betten und 12 tagesklinischen Plätzen liegt der Nutzungsgrad bei 100%. Schwerpunkte in der klinischen Versorgung, durch Spezialambulanzen gestützt, sind Essstörungen, affektive, psychotische, hyperkinetische, autistische Störungen und Entwicklungsstörungen, psychische Störungen bei primär nichtpsychiatrischen-organischen Erkrankungen und bei geistiger Behinderung.

Forschungsschwerpunkte

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS)

Das ADHS ist die im Kindes- und Jugendalter am häufigsten diagnostizierte psychiatrische Störung mit Krankheitswert. Mittels Anwendung von formal- und molekulargenetischen, neuropsychologischen, neurophysiologischen und funktionellen bildgebenden, tierexperimentellen und genexpressionsanalytischen Verfahren soll die Pathogenese der ADHS aufgeklärt und die Bedeutung von Endophänotypen und komorbiden Erkrankungen im Langzeitverlauf untersucht werden. Diese Untersuchungen werden in enger Kooperation mit der Erwachsenenpsychiatrie und anderen Kliniken und Instituten der Universität durchgeführt (Klinik für Nuklearmedizin, Institut für Psychologie I, Institut für Röntgendiagnostik).

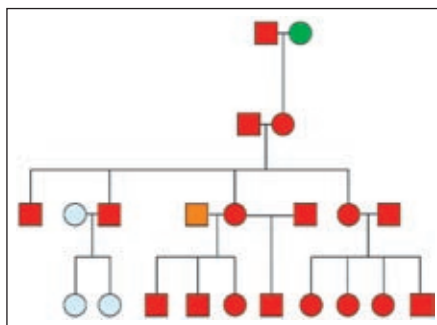


Abb. 1: Formalgenetik ADHS. Mehrgenerationenfamilie. Die roten Felder kennzeichnen Familienmitglieder mit Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

In klinischen Studien werden die Wirksamkeit und Sicherheit von lang freisetzenden Methylphenidat-Präparaten im Rahmen multizentrischer Studien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS geprüft. In Kooperation mit dem Institut für Toxikologie (Prof. Dr. H. Stopper) wird das Auftreten möglicher unerwünschter Wirkungen (wie Chromosomenaberrationen) unter der medikamentösen Therapie untersucht. Im Rahmen des BMBF-Schwerpunktnetzwerk ADHS (siehe Seite 168) wird die Wirksamkeit eines Elterntrainings bei Kindern mit ADHS in Abhängigkeit von der Behandlung ihrer ebenfalls betroffenen Mutter untersucht.

Biomarker

Ein „biologischer Marker“ ist definiert als ein charakteristisches Merkmal, das - nach der Validierung - der objektiven Messung nor-

maler biologischer und pathogenetischer Prozesse oder der pharmakologischen Ansprechbarkeit auf eine therapeutische Intervention dient. Man setzt große Hoffnung in die Entwicklung von Biomarkern, da man mit deren Hilfe eine wesentliche Verbesserung der Diagnose vor allem von psychiatrischen Krankheiten erreichen könnte. Mithilfe verschiedener Verfahren (Real-time PCR, Proteomics, Riechtest) werden potenzielle Messparameter evaluiert, in der Hoffnung, dass durch deren Verwendung frühzeitig und sicherer Erkrankungen wie ADHS, Autismus und Schizophrenie diagnostiziert werden können.

Diese Untersuchungen werden in Kooperation mit anderen Universitäten durchgeführt (Prof. Dr. Mehler-Wex, Ulm; Prof. Dr. H. Reichman, Dresden; Prof. Dr. J. Thome, Swansea, UK).

Entwicklungsabhängige Psychopharmakologie

Aufgrund der eingeschränkten Datenlage orientiert sich die Handhabung moderner Psychopharmaka im Kindes- und Jugendalter an den Erfahrungen aus dem Erwachsenenbereich, was den zahlreichen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen alters- und entwicklungsabhängigen Unterschieden nicht gerecht wird. Erschwerend weisen Minderjährige eine erhöhte Vulnerabilität gegenüber unerwünschten Wirkungen auf. Zur Verbesserung der Patientensicherheit und Schaffung eines Qualitätsstandards nimmt die Klinik am nationalen multizentrischen Kompetenznetz zur Etablierung eines standardisierten Therapeutischen Drug-Monitoring (TDM) teil. Unter TDM versteht man die Arzneimitteldosierung unter Kontrolle von Serum- oder Plasmakonzentration zur Einstellung des therapeutischen Bereichs und Vermeidung von Über- und Underdosierung. Die Datenerfassung erfolgt standardisiert über eine Internet-basierte Datenbank. Neben der Erfassung von Patientencharakteristika (u.a. Alter, Entwicklungsaspekte) und Angaben zur Medikation werden systematisch syndromspezifische Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen zu Beginn und im Verlauf erfasst, um therapeutische Bereiche entwicklungsbezogen neu definieren zu können.

Essstörungen

Fünfundzwanzig Prozent der Patienten mit Pubertätsmagersucht erleiden innerhalb eines Jahres nach stationärer Behandlung einen Rückfall. Der Vergleich stationärer mit ta-

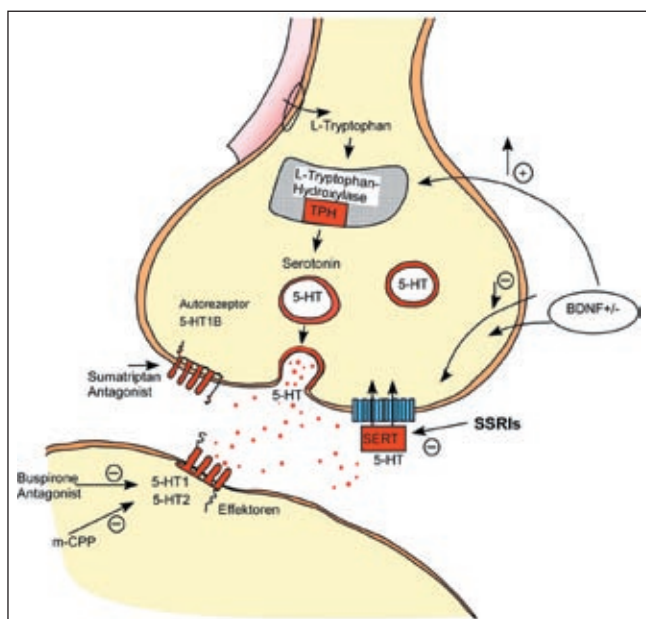


Abb. 2; Die Tryptophanhydroxylase 2 ist das Schlüsselenzym für die Serotoninsynthese im Gehirn; Varianten des Gens sind mit ADHS assoziiert.

gesklinischer Behandlung soll klären, ob mit teilweisem Verbleib der Patienten im Alltag der Familie ein effektiver Therapiezugang von größerer Nachhaltigkeit erreicht werden kann. In die Rekrutierung sind drei kinder-jugendpsychiatrische Kliniken (Aachen, Köln, Würzburg) einbezogen.

Legasthenie – Multicenterstudie „Neurophysiologische, psychometrische und genetische Untersuchungen zur Lese-Rechtschreibstörung“

Die Lese- und Rechtschreibstörung als Teilleistungsstörung erklärt sich aus Besonderheiten der strukturellen und funktionellen Hirnentwicklung und ist zu 80 Prozent hereditär bestimmt. Die ätiologische Forschung konzentriert sich auf Korrelate zwischen genetischer Ebene und Verhalten (Lesen, Schreiben) und diese wiederum in Bezug zu psychologischen (z.B. akustische Differenzierung) und neurophysiologischen Endophänotypen (z.B. EEG-Parameter). Ein Gen (DCDC2) konnte identifiziert werden, das für die fetale Hirnentwicklung relevant ist. Die genetische Beeinflussung tritt umso deutlicher zu Tage, je schwergradiger die Legasthenie ist. Die Stichprobenrekrutierung erfolgte in Würzburg und Marburg. Kooperationspartner sind: Institut für Humangenetik Würzburg, Prof. Dr. T. Grimm, Bonn (Prof. Dr. P. Propping; Abtlg. für Genomik Life & Brain Center Bonn (Prof. Dr. M. Nöthen, Prof. Dr. J. Schumacher; Dep. of Biosciences Karolinska Institute Stock-

Schulz, Freiburg; Prof. Ch. Wewetzer, Köln, Prof. Dr. J. Hebebrand, Essen) und dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie Marburg (Prof. Dr. H. Schäfer) werden unter Federführung von Frau PD Dr. S. Walitza Familienuntersuchungen zur Zwangsstörung durchgeführt, die erkrankte Patienten und deren Eltern mit methodisch standardisierten diagnostischen Verfahren untersuchen, um molekulargenetische Untersuchungen im Sinne von Assoziationstudien zu ermöglichen. Erste, weltweit erstmalig durchgeführte Untersuchungen an kleinen Fallzahlen erbrachten Hinweise für Veränderungen in Genen, die an der serotoninergen und dopaminergen Neurotransmission beteiligt sind.

Lehre

Die Pflichtvorlesung für Mediziner, die den Lehrstoff „Psychosomatik“ beinhaltet, wird gemeinsam von Erwachsenenpsychiatrie (EPP), Kinder- und Jugendpsychiatrie (KJPP), Medizinische Psychologie, Neurologie und den Medizinischen Kliniken bestritten. Verpflichteter Vorlesungs-Lehrexport mit Prüfungen zu Diplom bzw. Staatsexamen für die Studiengänge Psychologie und Sonderpädagogik. Über diese Regellehrverpflichtungen hinaus folgende Lehrangebote: u.a. Forensische Begutachtung, zum Themenbereich Entwicklungspsychiatrische Diagnostik und Psychodiagnostik, neurophysiologische Untersuchungsverfahren,

holm, Dep. of Medical Genetics Helsinki).

Zwangsstörungen „Prospektive Untersuchung zum Verlauf von Zwangsstörungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter“

Ursachen, der Verlauf und die Dauer von Zwangsstörungen im Kindes- und Jugendalter sind, trotz einem Erkenntnisgewinn in den letzten Jahren weithin unklar.

In Kooperation mit anderen deutschen kinder- und jugendpsychiatrischen Universitätskliniken (Prof. Dr. B. Herpertz-Dahlmann, Aachen; Prof. Dr. E.

Epilepsie; Doktoranden- und Forschungsseminar; „KJPP- Nachmittag“ mit klinischen Themenschwerpunkten; „Neurokolloquium“ gemeinsam mit Neurologie, Neurochirurgie, EPP. Die Qualität der kinder- und jugendpsychiatrischen Vorlesung wurde mit dem Lehrpreis der Fakultät gewürdigt. Für die Lehre werden aus den Mitteln der Studiengebühren in der Nervenambulanz eine halbe Psychologen-(EPP) und zwei Tutorienstellen (KJPP) vorgehalten. Über verschiedene wissenschaftliche Tagungen hinaus (z.B. 2007 der „1st International Congress on ADHD“ mit über 1300 Teilnehmern, einer Anschluss-tagung mit Patienten und Angehörigen mit über 300 Teilnehmern) werden jährlich eine „Arzt-Lehrer-Tagung“ und „Tagung Kinder-Jugendpsychiatrie und Jugendhilfe“ durchgeführt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Tribl F, Gerlach M, Marcus K, Asan E, Tatschner T, Arzberger T, Meyer HE, Bringmann G, Riederer P (2005) Subcellular Proteomics of neuromelanin granules isolated from the human brain. *Mol Cell Proteomics* 4: 945-957.

Hebebrand J, Dempfle A, Saar K, Thiele H, Herpertz-Dahlmann B, Linder M, Kiefl H, Remschmidt H, Hemminger U, Warnke A, Knölker U, Heiser P, Friedel S, Hinney A, Schäfer H, Nürnberg P, Konrad K (2006) A genome-wide scan for attention-deficit/hyperactivity disorder in 155 German sib-pairs. *Mol Psychiatry* 11: 196-205.

Schumacher J, Anthoni H, Dahdouh F, König IR, Hillmer AM, Kluck N, Manthey M, Plume E, Warnke A, Remschmidt H, Huls-mann J, Cichon S, Lindgren CM, Propping P, Zucchelli M, Ziegler A, Peyrard-Janvid, M, Schulte-Körne G, Nöthen MM, Kere J (2006) Strong genetic evidence of DCDC2 as a susceptibility gene for dyslexia. *Am J Hum Genet* 78: 52-62.

Lazar A, Walitza S, Jetter A, Gerlach M, Warnke A, Herpertz-Dahlmann, Gründemann D, Grimberg G, Schulz E, Remschmidt H, Wewetzer Ch, Schömig E (2008) Novel mutations of the extraneuronal monoamine transporter gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 11:35-48.

Walitza S, Werner B, Romanos M, Warnke A, Gerlach M, Stopper H (2007) Does methylphenidate cause a cytogenetic effect in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Environ Health Perspect* 115: 936-940.

4.1 Einführung

Unter dem Begriff Universitätsklinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten werden vier klinische Bereiche zusammengefasst und zwar:

- die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
Direktor: Prof. Dr. Bernd Klaiber
- die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
Direktor: Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler
- die Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
Direktor: Prof. Dr. Ernst-Jürgen Richter
- die Poliklinik für Kieferorthopädie
Direktorin: Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer
- zur Zahnklinik gehört weiterhin die Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde
Direktor: Prof. Dr. Bernd Klaiber (Komm.)

Diese Funktionsträger bilden das Direktorium der Universitätsklinik und Polikliniken für

Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, dem ein Geschäftsführender Direktor vorsteht (z. Z. Prof. Dr. B. Klaiber).

An der Zahn-, Mund- und Kieferklinik studieren knapp 600 Zahnmedizinstudenten, etwa die Hälfte im klinischen Bereich. Für die Ausbildung, Forschung und Krankenversorgung stehen 224 Stellen zur Verfügung. Durch Drittmittelstellen und Halbtagsbeschäftigung liegt die Zahl der Bediensteten jedoch bei ca. 300, davon sind 70 Wissenschaftler. Neben der Ausbildung der Studierenden, Forschung und Krankenversorgung gehören die Fortbildung der Assistenten und Zahnärzte sowie die Weiterbildung für Fachärzte und Fachzahnärzte zu den Aufgaben der Klinik. 2006 wurden in der Zahn-, Mund- und Kieferklinik ca. 28.000 Patienten ambulant behandelt und ca. 1.200 im stationären Bereich versorgt.

Prof. Dr. B. Klaiber
(Geschäftsführender Direktor)

Prof. Dr. med. dent. Angelika Stellzig-Eisenhauer (Direktorin)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-73320
Fax: 09 31 / 201-73300
E-mail: Stellzig_A@klinik.uni-wuerzburg.de
www.kfo.uni-wuerzburg.de

Allgemeines

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 Kieferfehlstellungen 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

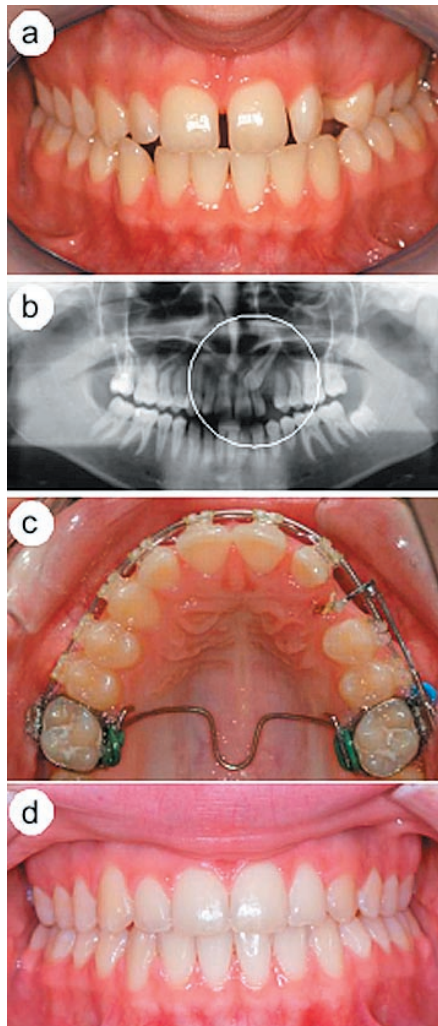


Abb. 1: A) Vor kieferorthopädischer Behandlung. B) Verlagerung des linken oberen Eckzahnes. C) Kieferorthopädische Mobilisation des Eckzahnes nach kieferchirurgischer Freilegung. D) Nach kieferorthopädischer Behandlung.

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 Nachbarfächern geprägt.

Im Speziellen besteht eine enge klinische Zusammenarbeit mit der:

Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie bei:

- Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten
- Patienten mit kraniofazialen Fehlbildungen (M. Crouzon, Apert Syndrom,...)
- Patienten mit schwergradigen Kieferfehlstellungen (offener Biss, Progenie, Rückbiss,...)
- Patienten mit Kiefergelenkfortsatzfrakturen
- Patienten mit verlagerten Zähnen (Abb.1)

Zahnärztlichen Prothetik zur:

- präprothetischen Molarenaufrichtung und/ oder -intrusion
- präprothetischen Intrusion der Frontzähne
- präprothetischen Pfeilerverteilung
- präprothetischen Wurzelextrusion

Zahnerhaltungskunde/ Parodontologie zur:

- Reorientierung der Zähne bei parodontalen Erkrankungen
- Therapie von Patienten mit Zahnbreitendiskrepanzen

Behandelt werden in der Poliklinik jährlich ca. 1.500 Patienten aller Altersstufen mit 3-6wöchigen Kontrollterminen. Rund 600 Patienten suchen die Poliklinik zu einer kieferorthopädischen Beratung auf.

Forschungsschwerpunkte

Etablierung der 3-D Weichteilanalyse in der Kieferorthopädie

(in Kooperation mit dem Institut für Optik, Information und Photonik der Universität Erlangen-Nürnberg; A. Stellzig-Eisenhauer, J. Kochel)

Die Diagnostik der Gesichtsweichteile basiert in der Kieferorthopädie nach wie vor auf der Vermessung von Photographien. Die bislang vorgestellten Methoden zur dreidimensionalen Analyse sind ungenau, da Landmarken zur Bestimmung der Symmetrieebene verwendet werden, die häufig in asymmetrischen Gesichtsbereichen des Patienten lie-



Abb. 2: Stereophotogrammetrie mit dem optischen Sensor FaceScan3D (Fa. 3DShape, Erlangen). Erhebung dreidimensionaler Daten der Gesichtsweichteile.



gen oder eine geringe Reliabilität aufweisen. Wir haben daher auf eine landmarkenunabhängige Methode zur Bestimmung der Symmetrieebene zurückgegriffen, die am Lehrstuhl für Optik der Universität Erlangen-Nürnberg entwickelt wurde. Die dreidimensionalen Bilddaten werden mit dem optischen Sensor FaceScan3D erhoben (Abb.2). Ziel dieses Forschungsprojektes ist Erhebung von 3D-Durchschnittswerten an einem größeren Kollektiv. Bislang wurden 100 erwachsene Kaukasier analysiert.

3-D Analysen von Gesichtsasymmetrien vor und nach orthognather Chirurgie (A. Stellzig-Eisenhauer, P. Meyer-Marcotty)

Ausgeprägte skelettale Asymmetrien im Bereich der Kieferbasen erfordern in der Regel eine kombiniert kieferorthopädisch-kieferchirurgische Therapie. Insbesondere die Berücksichtigung von Proportion, Symmetrie und Harmonie der Gesichtsweichteile sind essentiell für die Operationsplanung und die Bewertung des Therapieergebnisses. Ziel dieses Forschungsprojektes ist die Integration einer dreidimensionalen Weichteilanalyse in der prä- und postchirurgischen Diagnostik.

Eye-tracking Studien zur visuellen Wahrnehmung von erwachsenen Patienten mit einseitiger Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte

(In Kooperation mit dem Institut für biologische Psychologie, klinische Psychologie und Psychotherapie der Universität Würzburg; A. Stellzig-Eisenhauer, P. Meyer-Marcotty)

Ziel der Studie ist die Beantwortung der Frage, ob sich die visuelle Wahrnehmung von Erwachsenen mit einseitigen Lippen-Kiefer-Gaumen-Segel-Spalten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe unterscheidet.

Klinische und molekulargenetische Untersuchungen von Patienten mit primären Durchbruchsstörungen permanenter Zähne („primary failure of eruption“)

(in Kooperation mit dem Institut für Human-genetik der Universität Würzburg/ Regensburg; A. Stellzig-Eisenhauer, C. Rau)

Durchbruchsstörungen permanenter Zähne ohne ersichtliche Ursache sind selten. Betroffene Zähne lassen sich kieferorthopädisch nur eingeschränkt zu bewegen. Die für Durchbruchsstörungen permanenter Zähne verantwortlichen genetischen Faktoren sind bisher nicht bekannt. Ziel ist der Nachweis genetischer Faktoren bei der Entstehung von Durchbruchsstörungen permanenter Zähne.

Vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (K. Wermke, A. Stellzig-Eisenhauer)

Im Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen bei Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und kraniofazialen Fehlbildungen an der Universität Würzburg steht neben der Charakterisierung der vorsprachlichen Entwicklungsabläufe die Frühdiagnose neuromuskulärer Störungen und Störungen der Sprech- und Sprachentwicklung im Vordergrund.

Entwicklung und Testung non-invasiver kieferorthopädischer Plattenapparaturen zur Therapie der obstruktiven Apnoe bei Neugeborenen mit Pierre Robin Sequenz. Kooperation mit der Kinderklinik der Universität Würzburg

(A. Stellzig-Eisenhauer, J. Kochel)

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

Stellzig-Eisenhauer, A., Lux, C.J., Schuster, G.: (2002) Treatment decision in adult patients of Class III malocclusion: Orthodontic therapy or orthognathic surgery? Am J Orthod Dentofacial Orthop 122: 27-37.

Schuster, G., Lux, C.J., Stellzig-Eisenhauer, A.: (2003) Children with Class III malocclusion: development of multivariate statistical models to predict further need for orthognathic surgery. Angle Orthod 73: 136-145.

Wermke, K., Leising, D., Stellzig-Eisenhauer, A.: (2007) Relation of melody complexity in infants' cries to language outcome in the second year of life: a longitudinal study. Clin Linguist Phon 21: 961-973.

Hartmann, J., Meyer-Marcotty, P., Benz, M., Häusler, G., Stellzig-Eisenhauer, A.: (2008): (2007) Reproducibility of a new method for computation of the facial symmetry plane and the degree of asymmetry based on three-dimensional data. J Orofac Orthop 68: 477-490.

Meyer-Marcotty, P., Weisschuh N, Dressler, P., Hartmann, J., Stellzig-Eisenhauer, A.: Morphology of the sella turcica in Axenfeld-Rieger syndrome with PITX2 mutation. J Oral Pathol & Medicine (March 10, Epub ahead of print).

4.3 Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde

Prof. Dr. med. dent. Bernd Klaiber (Kommissarische Leitung)
(bis 30. 09. 2006: Prof. Dr.-Ing. Dr. rer. nat. Roger Thull)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201 72420
Fax: 09 31 / 201 73500
E-mail: k-fmz@mail.uni-wuerzburg.de
www.fmz.uni-wuerzburg.de

Forschungsschwerpunkte

Forschungs- und Entwicklungsschwerpunkte des Lehrstuhls liegen im Bereich der metallischen und keramischen Funktions- und Strukturwerkstoffe mit Anwendungen in Medizinprodukten, die im Kontakt mit der Mundhöhle, dem Hart- und Weichgewebe sowie im Herz/ Kreislaufsystem eingesetzt werden. Mit Hilfe naturwissenschaftlicher Methoden werden Wechselwirkungsmechanismen zwischen molekularen und geweblichen Bestandteilen des biologischen Milieus und Werkstoff-Oberflächen untersucht und die Kausalkette zwischen festkörperphysikalischen Eigenschaften des Werkstoffs und molekularbiologischen Reaktionen im Biosystem hergestellt.

Grenzfläche Werkstoff-Biosystem

Die Biokompatibilität eines Werkstoffs geht von der Oberfläche aus und wird durch deren Zusammensetzung, elektrische und elektronische Eigenschaften sowie Topographie beeinflusst. Aktuell beforscht wird der Einfluss von nanostrukturierten Oberflächen auf Zellen, Bakterien und Proteine. Während Strukturen mit einer Korrelationslänge im Bereich von 200 nm – 1 μ m vor allem direkten Einfluss auf die Zellen und das Biosystem haben, wirken Nanostrukturen der Größenordnung 1-20 nm auf die Adsorption von Biomakromolekülen. Durch geänderte Potentialverteilungen im Körperelektrolyten in der unmittelbaren Nähe von Spitzen und Kanten der Oberflächenstruktur kommt es

zu einer veränderten Proteinadsorption an dem Material und somit zu einer indirekten Wirkung auf das Biosystem.

Forschungsschwerpunkte des Lehrstuhls liegen hierbei im Bereich metallischer Werkstoffe und reichen von der Entwicklung industriegerechter Verfahren zur Herstellung von nanostrukturierten Materialien bis hin zur theoretischen Vorhersage der zu erwartenden Eigenschaften. So konnte ein Verfahren entwickelt werden, das Entmischungsvorgänge in wärmebehandeltem, medizinischen Stahl ausnutzt, um Nanostrukturen herzustellen (Abbildung 1). Zum besseren Verständnis der Wirkungsweise von Nanomaterialien wurde eine Software entwickelt, die Molekulardynamik-Rechnungen mit der Finiten-Elemente-Methode kombiniert und eine Vorhersage bevorzugter Adsorptionsorte von globulären Proteinen an einer beliebig definierbaren Nanostruktur ermöglicht. Hierzu werden zunächst die vorherrschenden Potentialverteilungen für elektrostatische- und Dispersions-Wechselwirkungen berechnet. In einem zweiten Schritt wird dann die Proteinadsorption im resultierenden Kraftfeld simuliert; die erhaltenen Ergebnisse werden experimentell durch Messung der Proteinadsorption mit Quarzkristallmikrowägung verglichen.

Keramische Biomaterialien für Geweberegeneration und Drug Delivery

Schwerpunkt bilden *in situ* härtende mineralische Pasten aus Calciumphosphaten für den Knochenersatz in gering kraftbelastete-

Aufgaben und Struktur

In der Abteilung Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde arbeiten Biologen, Chemiker, Physiker und Werkstoffwissenschaftler zusammen mit klinischen Anwendern an maßgeschneiderten Funktionswerkstoffen für die Anwendung im menschlichen Körper. Die Forschungsarbeiten orientieren sich an den anwendungsortabhängigen Anforderungen, die durch Gestaltung des Volumenwerkstoffs sowie durch Modifikationen von Werkstoffoberflächen zur Beeinflussung der Grenzfläche zum biologischen Umfeld erfüllt werden. Die Arbeiten der Abteilung wurden in den vergangenen Jahren in zwei Projekten des vom Lehrstuhl koordinierten Schwerpunktsprogramms der Deutschen Forschungsgemeinschaft: „Grenzfläche zwischen Werkstoff und Biosystem“ sowie in mehreren Projekten nach dem Normalverfahren gefördert.

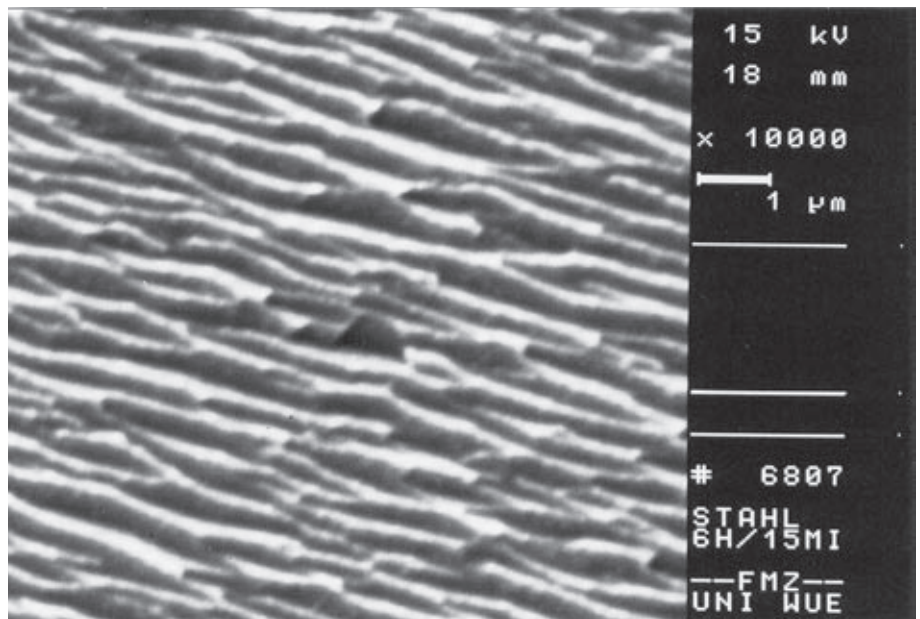


Abb. 1: Nanostrukturen auf Edelstahloberfläche.

ten Bereichen des Skelettsystems. Forschungsaktivitäten betreffen die Reaktivität der Zementdukte, die rheologischen Eigenschaften der Pasten für eine minimalinvasiv Applikation sowie die mechanischen Kennwerte der ausgehärteten Zementmatrix. Geringviskose Pasten werden etwa durch elektrostatische Aufladung der Zementpartikel mit biokompatiblen, mehrfach geladenen Anionen (Citrate) erhalten, der verringerte Wasserbedarf dieser Formulierungen ermöglicht durch Porositätsreduktion die Herstellung hochfester Calciumphosphat-Werkstoffe bei Raumtemperatur mit der Möglichkeit, zusätzli-

che organische Modifikation in den Werkstoff einzubringen. Aktuelle Entwicklungen zielen auf eine Verknüpfung von reaktiven Zementsystemen mit dem 3D-Pulverdruck als generatives Rapid-Prototyping Verfahren und ermöglichen die Herstellung Patientenspezifischer Implantate aus resorbierbarem Knochenersatz sowie porösen Trägerstrukturen für die Geweberegeneration (Abbildung 2). Die Werkstoffe sind auch für die Applikation von Wirkstoffen, etwa Antibiotika oder Wachstumsfaktoren, am Anwendungsort Hartgewebe geeignet und ermöglichen die kontrollierte Freisetzung pharmakologisch wirksamer Mengen im Zielgewebe ohne systemische Nebenwirkungen.

Biologische Untersuchungen von Werkstoffen

Eine Voraussetzung für die Einheilung von Implantatwerkstoffen ist ein optimaler Kontakt zwischen dem Biosystem und dem Material. Um Vorgänge beim Einheilen eines Implantatwerkstoffes besser verstehen zu können, werden Zellen unterschiedlichen Ursprungs (Fibroblasten, Osteoblasten etc.) auf diesen Oberflächen kultiviert. Untersuchte Oberflächen-Parameter der Werkstoffe sind etwa Zusammensetzung, elektronische Eigenschaften als auch die Struktur im nanoskaligen Bereich. Die Reaktion der Zellen wird anhand der Anheftung, Vitalität, Proliferationsrate sowie der gewebespezifischen Proteinexpression und deren Verteilung in der Zelle analysiert.

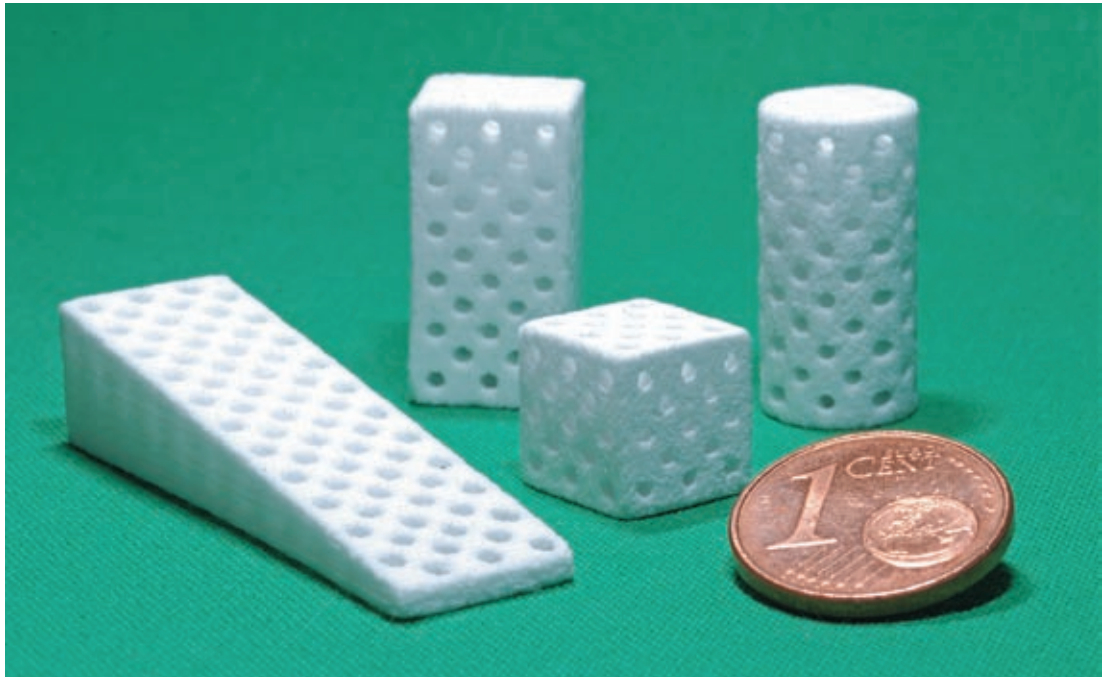


Abb. 2: Durch 3D Pulverdruck hergestellte, poröse Calciumphosphat-Strukturen .

Probleme bei der Implantateinheilung bereiten nach wie vor Infektionen, die zum Teil auf Krankenhauskeime zurückzuführen sind. Ziel ist daher, Implantatoberflächen antimikrobiell zu gestalten, etwa durch das Einbringen bakterio-statisch wirksamer Metallionen, Ag^+ , in die Oberfläche. In der Abteilung entwickelte silberhaltige Titanoberflächen zeigten eine deutliche Bakterizidität bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit für eukaryotische Kulturzellen.

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, der Anwendung von Röntgenstrahlen am Menschen sowie praxisorientierter Messtechniken für die Werkstoffanalytik. Zielgruppen sind Studenten der Zahnheilkunde, des Masterstudiengangs Biomedizin sowie - Fakultätsübergreifend - Studenten der Nanostrukturtechnik in der Fakultät für Physik und Astronomie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

U. Gbureck, O. Knappe, L.M. Grover, J.E. Barralet: (2005) Antimicrobial properties of potassium and sodium substituted Calcium Phosphate Cements, *Biomaterials* 26: 6880-6886.

A. Ewald, S. K. Glückermann, R. Thull, U. Gbureck: (2006) Antimicrobial Titanium / Silver PVD coatings on titanium, *Biomedical Engineering online* 5:22.

U. Gbureck, E. Vorndran, F.A. Müller, J.E. Barralet: (2007) Low temperature direct 3D printed bioceramics and biocomposites as drug release matrices, *J Controlled Release* 122: 173-180.

U. Gbureck, T. Hölzel, C. Doillon, F. A. Müller, J.E. Barralet: (2007) Direct printing of Bioceramic implants with spatially localized angiogenic factors. *Adv. Mater.* 19: 795-800.

U. Gbureck, T. Hölzel, U. Klammert, K. Würzeler, F.A. Müller, J.E. Barralet: (2007) Resorbable dicalcium phosphate bone substitutes made by 3D powder printing, *Advanced Functional Materials* 17: 3940-3945.

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.: 09 31 / 201-72720
Fax: 09 31 / 201-72700
E-mail: mkg@mail.uni-wuerzburg.de
www.mkg.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik verfügt über 20 Planstellen und einer weitere halben Stelle, die aus Drittmitteln finanziert wird. Sie besitzt 40 Planbetten und deckt das gesamte Spektrum der Mund-, Kiefer- und plastischen Gesichtschirurgie ab. Neben der stationären Patientenversorgung (ca. 1200 pro Jahr) werden in der Poliklinik jährlich etwa 15.000 Patienten behandelt. Darüber hinaus wird eine umfangreiche konsiliarärztliche Betreuung, insbesondere im Rahmen der interdisziplinären Notfallversorgung, im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung sowie in der Kinderklinik und pädiatrischen Neurologie (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.

Im Rahmen der stationären Behandlung sowie in unseren Spezialambulanzen erfolgt die Betreuung von Patienten mit:

- Neoplasien im Kopf- und Halsbereich (Therapie und funktionell-ästhetische Rekonstruktion inklusiv mikrochirurgischem Gewebetransfer)
- Verletzungen im Kiefer- und Gesichtsschädelbereich
- cranio-facialen Fehlbildungen (Dysgnathien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Craniosynostosen)
- Bedarf an plastisch-ästhetischen Rekonstruktionen
- Dentalimplantaten (inklusive der Verfahren zur Verbesserung des Knochenangebots)
- dentoalveolären Erkrankungen wie Zysten, Abszessen, Osteomyelitiden
- Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen
- Kiefergelenkerkrankungen
- Erkrankungen oder Schädigungen von Nerven im Kiefer- und Gesichtsbereich

Forschungsschwerpunkte

Klinische Forschungsgruppe für Malignome im Kopf- und Halsbereich

(T. Reuther, U. Müller-Richter, I. Reuther, A. Kübler)

- Klinische Studie neoadjuvante Therapie versus adjuvante Therapie von Oropharynx Tumoren
- In vitro Studie zur Reaktion der Mundschleimhaut auf Benzpyren und Blei
- Klinische Studie zur Zufriedenheit von Patienten mit Transplantatentnahme im Schulter-Arm-Bereich
- Klinische Nachuntersuchung von Patienten zur Entnahmemorbidität von Radialislappen
- Klinische Nachuntersuchung von Patienten zur Entnahmemorbidität von Skapula-Lappen
- Klinische Nachuntersuchung von Patienten mit Osteoradionekrose (ORN)

Klinische Forschungsgruppe zur Differentialdiagnostik von Mundschleimhautläsionen

(U. Müller-Richter, T. Reuther)

Ziel der Forschungsgruppe ist die Etablierung neuer Marker, die zur Prognoseabschätzung von verschiedenen Läsionen der oralen Schleimhaut geeignet sind. Dadurch sollen frühzeitig gutartige von bösartigen Läsionen differenziert und Screeningverfahren etabliert werden.

Forschungsgruppe Tumorantigene beim oralen Plattenepithelkarzinom

(U. Müller-Richter, A. Kübler)

Schwerpunkt der Forschungsgruppe liegt in der Charakterisierung der Cancer/Testis-Antigen Subgruppe MAGE-A beim oralen Plattenepithelkarzinom. Hierbei werden die unterschiedlichen Antigene hinsichtlich ihrer klinischen Prognose- und Therapierelevanz untersucht.

Klinische Forschungsgruppe bildgebende Verfahren

(U. Müller-Richter, M. Kochel, H. Grimaldi)

Die Forschungsgruppe befasst sich mit bildgebenden Verfahren, die auf verschiedenen Techniken (ionisierende Strahlung, Ultraschall, Magnetresonanz usw.) beruhen und untersucht die Anwendungsmöglichkeiten der Verfahren in definierten Fragestellungen.

gen. Weiterhin befasst sich die Arbeitsgruppe mit den Möglichkeiten der Fusion der einzelnen Techniken.

Klinische Forschungsgruppe für Bisphosphonatinduzierte Kiefernekrosen (BiN)

(A. Kübler, T. Reuther, H. Grimaldi, M. Kochel)

- In Zusammenarbeit mit Pathologischem Institut: histologische Charakterisierung der unter Bisphosphonat-Medikation klinisch gehäuft auftretenden Kiefernekrosen, Korrelation mit Präparat, Dosierung, Begleiterkrankungen
- Prospektive Studie zu den Risikofaktoren und möglicher Prävention von BiN
- Retrospektive Studie zu den Risikofaktoren einer BiN

Forschungsgruppe Mundschleimhaut-Geweberegeneration

(T. Reuther, U. Kriegebaum, C. Klingelhöfer, A. Kübler)

Es werden unterschiedliche Dermal-Äquivalente, d.h. Biopolymer-Matrizes, auf denen Fibroblasten kultiviert werden, hinsichtlich ihrer Eignung für das „tissue engineering“ von oraler Mukosa verglichen. Der Vergleich von organotypischen Co-kulturen (Dermal-Äquivalente plus Keratinozyten) und Dermal-Äquivalenten soll Erkenntnisse über dermal-epitheliale Interaktionen erbringen. Weiterhin wird mit diesem Modell das Vaskularisierungspotential untersucht. Die auf ein Transplantat einwirkenden mechanischen Belastungen in der Mundhöhle werden simuliert und untersucht (Mechanotransduktion).

Forschungsgruppe Knochenregeneration und -ersatz

(U. Klammert, T. Reuther, C. Jahn, A. Kübler, Fr. Kriegebaum)

In Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe in Medizin und Zahnmedizin werden neuartige Knochenersatzmaterialien mit Kalziumphosphat-Chemie, welche im Rapid Prototyping Verfahren des 3D-Pulverdruckes hergestellt wurden, charakterisiert. Zusätzlich kommen hierbei neue BMP- und GDF-Mutanten, die zu einer Verbesserung des Implantatlagers dienen sollen, in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Physiologische Chemie II zum Einsatz. Außerdem wird in *in vivo* Modellen die Einheilung von autologen Knochentrans-

plantaten mit unterschiedlichen Konditionierungen des Transplantatlagers untersucht. Von besonderem Interesse ist hierbei die Volumenkonstanz des Transplantats. Hierbei kommen auch neue Verfahren zur Kryokonservierung von autologen Knochentransplantaten zum Einsatz und werden in die klinische Nutzung integriert.

Lehre

Die Klinik nimmt sowohl theoretische als auch praktische Lehrverpflichtungen im Rahmen des Humanmedizin- als auch des Zahnmedizinstudiums wahr.

Im Rahmen des Humanmedizinstudiums ist hierbei vor allem die Beteiligung im Rahmen 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-physiologie und -pathologie, Oralchirurgie, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie als auch zahnärztliche Radiologie durch die Klinik gelehrt. Dies beinhaltet auch 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.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Gbureck U, Hölzel T, Klammert U, Würzler K, Müller FA, Barralet JE (2007): Resorbable Dicalcium Phosphate bone substitutes prepared by 3D powder printing. *Adv Funct Mater* 17: 3940-3945.

Reuther T, Kettmann C, Scheer M, Kochel M, Iida S, Kübler AC. (2006) Cryopreservation of osteoblast-like cells: viability and differentiation with replacement of fetal calf serum in vitro. *Cells Tissues Organs*. 183:32-40.

Reuther T, Rohmann D, Scheer M, Kübler AC. (2005) Osteoblast viability and differentiation with Me2SO as cryoprotectant compared to osteoblasts from fresh human iliac cancellous bone. *Cryobiology*. 51:311-21.

Reuther T, A. Kohl, G. Komposch, P.Tomakidi. (2003) Morphogenesis and proliferation in mono- and organotypic co-cultures of primary human periodontal fibroblasts and alveolar bone cells. *Cell Tissue Res* 312: 189-96.

Müller-Richter UDA, Dowejko A, Zhou W, Reichert TE, Driemel O. (2007) Different expression of MAGE-A-antigens in foetal and adult keratinocyte cell lines. *Oral Oncol*. 2007 Nov 9; [Epub ahead of print].

Prof. Dr. med. dent. Dipl.-Ing. Ernst-Jürgen Richter (Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg,
Tel.: 09 31 / 201-73020
Fax: 09 31 / 201-73000
E-mail: richter_e@klinik.uni-wuerzburg.de
<http://www.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/PoliklinikfrZahnrtlicheProthetik/content.html>

Prof. Dr. med. dent. Thomas Holste
Tel.: 09 31 / 201-73060

Prof. Dr. med. dent. Alfred Renk
Tel.: 09 31 / 201-73080

Allgemeines

Die Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik (37 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter) ist eine von fünf Abteilungen der Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Ihr Tätigkeitsbereich umfasst die gesamte vorklinisch-propädeutische und die klinisch-prothetische Ausbildung von Studenten der Zahnheilkunde. Das Spektrum der ambulanten Patientenbehandlung erstreckt sich auf alle Methoden 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 Implantat- und Perio-prothetik bis hin zur Kiefer- und Gesichts- und Adhäsivprothetik sowie der Funktionslehre und der Therapie von Patienten mit myo-fascialen Gesichtsschmerzen und Erkrankungen des Kiefergelenks.

Forschungsschwerpunkte

Klinisch-wissenschaftliche und labortechnische Studien zur Zahnärztlichen Implantologie sind herausragende Schwerpunkte der Forschungsarbeit. Dabei geht es einerseits um Verbesserungen von Implantat-Designs wie z. B. spezielle kortikale Schraubenwindungen am Implantatthals und deren Auswirkungen auf Knochenregeneration und Haltbarkeit. Andererseits beschäftigen sich Arbeitsgruppen mit der Belastung von in Reihe stehenden, verblockten und nicht verblockten Implantaten unter biodynamischen Parametern. Weiterhin wird an der Entwicklung sog. Indeximplantate und temporärer Implantate gearbeitet. Seit ca. 10 Jahren werden vor allem strategische Implantate in Verbindung mit herausnehmbarem Zahnersatz sowie auch anguliert ausgerichtete Implantate klinisch näher untersucht.

Experimentelle Studien und Finite-Elemente-Simulationen haben zur Entwicklung des praxisreifen Würzburger Stift-Stumpf-Aufbaus geführt, der in einer klinisch kontrollierten Langzeitstudie auf Bewährung überprüft wird. Er basiert auf einem völlig neuen Denkansatz – der „inversen“ Konizität und einer „zirkulären Einfassung“ –, wodurch die Ursachen der kaum zu vermeidenden Spät-Misserfolge (z.B. Dezentrierung oder Wurzelfraktur) herkömmlicher Stift-Systeme behoben werden. Die Konstruktion (Abb.2) ist so gestaltet, dass es einerseits zu einer stabilen Abstützung der Restauration auf dem koronalen Zahnstumpf kommt, andererseits eine kurze Verankerung des Aufbaus im oberen Bereich des Wurzelkanals erfolgt, die mit Hilfe eines speziell konstruierten, mechanischen Spreizdornsystems erreicht wird. Der apikale und mittlere Teil der Zahnwurzel werden daher nicht mehr geschwächt, eine Wurzelfraktur oder Dezentrierung des Aufbaus sind ausgeschlossen. Die Kaukräfte werden über die neuartige zirkuläre Umfassung in das Dentin geleitet. Der Wurzelstift ist in zwei Versionen für herausnehmbare und festsitzende, prothetische Restaurationen verfügbar und kann damit als Verankerungselement sowohl für herausnehmbare als auch festsitzende Restaurationen verwendet werden.

Die klinischen Erfahrungen mit über 95 gesetzten Stiften zeigen hervorragende Ergebnisse: Die Überlebensrate beträgt über 97% in einem maximalen Beobachtungszeitraum von 24 Monaten.

Eine fakultätsübergreifende (Lehrstuhl für Experimentelle Physik V) und von der Industrie geförderte (Prokuro GmbH, DeguDent) Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der zukunftsweisenden Technologie der digitalen Vermessung von Zähnen im Mund und der Anfertigung von Zahnersatz unter Umgehung der traditionellen, fehlerbehafteten zahnärztlichen Abformung und der herkömmlichen, zahntechnischen Arbeits-

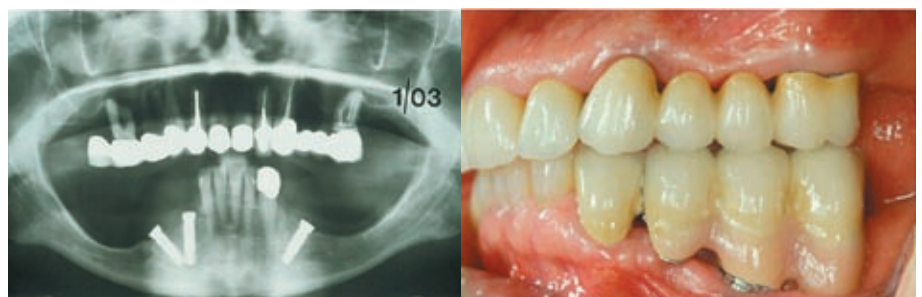


Abb. 1: (a, links) Zwei geneigt verankerte Implantate, die ohne Mehrung des Knochenangebots bei atrophierten Verhältnissen verankert wurden. (b, rechts) Festsitzender Zahnersatz auf einem Zahn und dem geneigten Implantat.



Abb. 2: (a, links) Spreizschleifer für die Aufbaubohrung. (b, rechts) FE-Simulation bei horizontaler Krafteinleitung.

gänge. Die bisher gebräuchlichen digitalen Verfahren beruhen auf dem optischen Einscannen präparierter Zähne für In- und Onlays, deren Präparationsgrenzen oberhalb der Gingiva im Zahnschmelz liegen. In der Regel sind sie auf die Erfassung eines Zahnes limitiert. Die „dentale“ Magnetresonanztomographie (MRT) stellt dagegen unter geeigneten Bedingungen eine Alternative zu den bisherigen digitalen Verfahren dar und ist für die gesamte Restaurative und Funktionelle Zahnheilkunde geeignet. Darüber hinaus lässt sie ein erhebliches Potential sowohl für die Kariesdiagnostik als auch für die allgemeine zahnärztliche Diagnostik erwarten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hassel A J, Holste Th. (2007) Improving the Speech Function of Maxillary Complete Dentures: A Pilot Study. *Int J Prosthodont*; 19: 499-503.

Proff P, Bayerlein T, Rottner K, Mai R, Fanghänel J, Gedrange T. (2008) Effect of bone conditioning on primary stability of FRIALIT-2((R)) implants. *Clin Oral Implants Res*. 1: 42-7.

Rottner K, Richter EJ, Fanghänel J, Gedrange T, Kubein-Meesenburg D, Nägerl H, Proff P. (2007) Effects of centric relation prematurities of the frontal teeth. *Ann Anat*.189:397-403.

Proff P, Richter EJ, Blens T, Fanghänel J, Hützen D, Kordass B, Gedrange T, Rottner K. (2007) A michigan-type occlusal splint with spring-loaded mandibular protrusion functionality for treatment of anterior disc dislocation with reduction. *Ann Anat*.189:362-6.

Tymofiyeva O, Proff P, Richter EJ, Jakob P, Fanghänel J, Gedrange T, Rottner, K. (2007) Correlation of MRT imaging with real-time axiography of TMJ clicks. *Ann Anat*.189:356-61.

Prof. Dr. med. dent. Bernd Klaiber (Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 20172420
Fax: 09 31 / 20172400
E-Mail: klaiber@mail.uni-wuerzburg.de
<http://www.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/PoliklinikfZahnerhaltungundParodontologie/content.html>

Allgemeines

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 Zahnmedizinischen Studierenden stehen 24 zahnärztliche Behandlungseinheiten, 40 zahntechnische Laborarbeitsplätze sowie 40 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 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 Zahnhartsubstanz 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.



Abb. 1: Gleichmäßige Lückenbildung von 43 bis 32 nach unfallbedingtem Verlust eines Schneidezahnes und nachfolgender kieferorthopädischer Behandlung (oben). Mit noninvasiver Behandlung konnten die Lücken geschlossen und ein unauffälliges, natürliches Erscheinungsbild wiederhergestellt werden (unten).

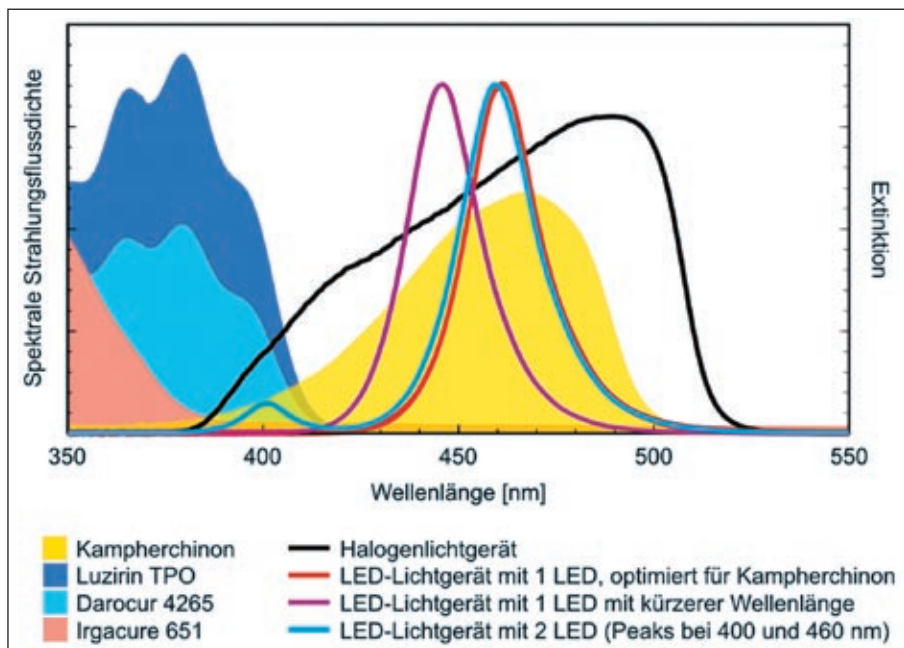


Abb. 2: Absorptionsspektren von Photoinitiatoren im Vergleich zu den Emissionsspektren unterschiedlicher Lichtpolymerisationsgeräten.

Die im Rahmen der Werkstoffkunde bearbeiteten Fragestellungen beinhalten Wechselwirkungen 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 Strahlungsflussdichte und des Emissionsspektrums zahnärztlicher Lichtpolymerisationsgeräte (Abb.2).

Die Randidchtheit 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 Zahnhartsubstanz und Restaurationsmaterialien 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.

Aktuell wird ein neues Komposit, das in vivo für Seitenzahnfüllungen verwendet wurde, hinsichtlich seiner Randständigkeit über einen Zeitraum von vier Jahren ausgewertet. Weiterhin wird bis voraussichtlich März 2008 ein neu entwickelter Kofferdam (Hilfsmittel zur Trockenlegung des Arbeitsfeldes) mit dem bisherigen, konventionellen Kofferdam verglichen. Gegenwärtig sind fast 300 Patienten in diese Studie eingeschlossen. In Zusammenarbeit mit der Neurologischen Klinik und Poliklinik entstehen seit einigen Monaten Pläne zu einer interdisziplinären Forschung bei Zahn-, Kopf- und Gesichtsschmerzen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hofmann N, Markert T, Hugo B, Klaiber B. (2003) Effect of high intensity vs. soft-start halogen irradiation on light-cured resin-based composites. Part I: Temperature rise and polymerization shrinkage. *Am J Dent* 16: 421-430.

Hofmann N, Markert T, Hugo B, Klaiber B. (2004) Effect of high intensity vs. soft-start halogen irradiation on light-cured resin-based composites. Part II: Hardness and solubility. *Am J Dent* 17: 38-42.

Hofmann N, Hunecke A. (2006) Influence of curing methods and matrix type on the marginal seal of class II resin-based composite restorations in vitro. *Oper Dent* 31: 97-105.

Geis C, Feierabend S, Böhner W, Kares H, Schirmer P, Busche E, Schindler HJ, Siebert J, Hugger S, Türp JC, Hugger A, Sommer C. (2006) Schemata zur Schmerzzeichnung bei Patienten mit orofazialen Schmerzen. *Schmerz* 20: 498-508.

Kremeier K, Fasen L, Klaiber B, Hofmann N. (2007) Influence of endodontic post type (glass fiber, quartz fiber or gold) and luting material on push-out bond strength to dentin in vitro. *Dent Mater* (epub ahead of print).

4.6.1 Abteilung für Parodontologie

Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf
(Leiter)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-72630
Fax: 09 31 / 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 verfügt neben dem Leiter über vier wissenschaftliche Mitarbeiter und drei zahnärztliche Fachangestellte auf Planstellen. Obwohl kein offizieller Sicherstellungsauftrag besteht, ist die Abt. für Parodontologie zentrale Anlaufstelle für ambulante Patienten, deren parodontale Krankheitsausprägung das Behandlungsspektrum 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 die Regeneration parodontaler Strukturen durch den Einsatz gewebsinduktiv wirksamer Schmelzmatrixproteine gehört zu den etablierten Optionen im Leistungsspektrum der Abteilung.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung für Parodontologie sind nachfolgend aufgelistet und wurden teilweise in Kollaboration

mit anderen Instituten oder Kliniken bearbeitet:

Mikrobielle Rekolonisation und Entzündung bei aggressiven Parodontitiden nach therapeutischer Intervention (mit Unterstützung durch das IZKF Würzburg)

(U. Schlagenhauf, U. Vogel)

An Patienten mit aggressiven Verlaufsformen der Parodontitis wurde der Einfluss einer adjuvanten systemischen Antibiose auf die mikrobiellen Rekolonisierungsmuster sowie auf die Ausprägung klinischer Entzündungssymptome nach systematischer Parodontaltherapie longitudinal über 12 Monate erfasst. Es zeigte sich, dass die Auflösung der klinisch sichtbaren Entzündungszeichen nach Therapie von einer signifikanten Verschiebung der bakteriellen Kolonisierungsmuster begleitet wird.

Klinische und mikrobiologische Aspekte parodontaler Erkrankungen bei manifester juveniler Hypophosphatasie

(U. Schlagenhauf, H. Girschick, U. Vogel, S. Veihelmann)

Typisches Frühsymptom einer manifesten juvenilen Hypophosphatasie ist der vorzeitige Verlust von Milchzähnen. Die durchgeführten Untersuchungen sollen klären, ob der beobachtete Zahnverlust primär Folge eines entzündlichen Geschehens ist oder aber aufgrund einer krankheitsbedingten Fehl- bzw. Minderbildung des Zahnzementes auftritt.



Abb. 1: Fortgeschrittene chronische Parodontitis in einem Patienten mit Angiomatose Rendu-Osler.

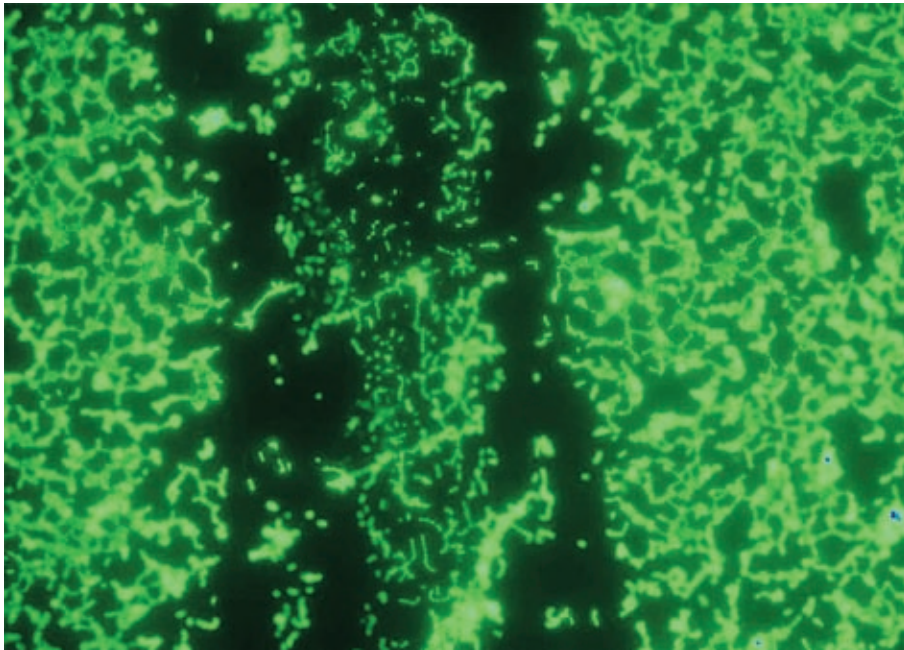


Abb. 2: *Streptococcus sanguinis* Biofilm (Fluoreszenzmarkierung).

Erste Ergebnisse belegen, dass die Mikroflora von vorzeitigem Zahnverlust betroffener Hypophosphatasiepatienten sich nicht signifikant von der gesunder, alterskorrelierter Kontrollpersonen unterscheidet.

Langzeiterfolg adjuvanter systemischer Antibiose in der Therapie aggressiver Parodontitiden

(U. Schlagenhauf, S. Veihelmann)

Zahnfleischtaschen mit Sondierungstiefen > 8 mm gelten allgemein als nicht mehr therapiefähig und führten bislang in der Regel zur Entfernung betroffener Zähne. Die adjuvante systemische Antibiose im Rahmen einer mechanischen subgingivalen Biofilmentfernung zeigte jedoch in klinischen Einzelfällen auch ganz ausgeprägte Heilungserfolge in solchen bislang als untherapierbare geltenden Defekten. Ziel der Untersuchungen ist es an einem Kollektiv von mehr als 100 Patienten mit aggressiver Parodontitis die Auswirkungen einer adjuvanter Antibiose auf den Heilungserfolg longitudinal über einen Zeitraum von 3-5 Jahren systematisch zu evaluieren.

Hemmung der bakteriellen Biofilmbildung auf Zähnen durch chemische und physikalische Methoden (teilweise unterstützt durch Industriediebstahlmittel)

(U. Schlagenhauf, A. Ewald)

Bakterielle Biofilme weisen eine weit größere Resistenz gegenüber den antimikrobi-

ellen Mechanismen des Wirts auf als planktonisch wachsende Mikroorganismen. Der effektiven Entfernung proinflammatorisch wirkender bakterieller Biofilme von den Zahnoberflächen bzw. der Verhinderung ihrer Ausbildung kommt daher eine zentrale Bedeutung in der Prävention der Erkrankungen des Zahnhalteapparates zu. Neben den klassischen mechanischen Methoden, die in engen unzugänglichen Nischen nicht wirksam sind, können Biofilme auch durch Chemotherapeutika oder die physikalisch-chemische Veränderung der zu besiedelnden Oberflächen beeinflusst werden. In vitro Biofilmmodellen werden die biofilmhemmende Wirkung diverser neuer Chemotherapeutika oder physikalischer Verfahren erprobt.

Lehre

Die studentische Ausbildung umfasst das gesamte Spektrum der Parodontologie. Nach Vermittlung der theoretischen Grundlagen werden zunächst am Phantommodell und dann am Patienten nichtchirurgische minimalinvasive Verfahren unter fachlicher Aufsicht durchgeführt. Chirurgische Behandlungstechniken werden am Schweinekiefermodell praktisch geübt. Zahnärztlich approbierte wissenschaftliche Mitarbeiter der Abteilung können nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP) in einer dreijährigen universitären Ausbildung die Anerkennung als Spezialist für Parodontologie der DGP erlangen.

Valenza, G., Burgemeister, S., Girschick, H., Schoen, C., Veihelmann, S., Moter, A., Haban, V., Vogel, U. & Schlagenhauf, U. (2006). Analysis of the periodontal microbiota in childhood-type hypophosphatasia. *Int J Med Microbiol*, 296, 493-500.

Bokan, I., Bill, J. S. & Schlagenhauf, U. (2006). Primary flap closure combined with Emdogain alone or Emdogain and Cerasorb in the treatment of intra-bony defects. *J Clin Periodontol*, 33, 885-893.

Hutter, G., Schlagenhauf, U., Valenza, G., Horn, M., Burgemeister, S., Claus, H. & Vogel, U. (2003). Molecular analysis of bacteria in periodontitis: evaluation of clone libraries, novel phylotypes and putative pathogens. *Microbiology*, 149, 67-75.

Gripp, V. C. & Schlagenhauf, U. (2002). Prevention of early mutans streptococci transmission in infants by professional tooth cleaning and chlorhexidine varnish treatment of the mother. *Caries Res*, 36, 366-372.

Im Rahmen dieses Kapitels sollen wissenschaftliche Institutionen, Verbünde und Zentren vorgestellt werden, die von der Medizinischen Fakultät getragen bzw. wesentlich mitgetragen werden. Informiert wird neben den sechs Sonderforschungsbereichen

und zwei Transregios über fünf Graduiertenkollegs, deren Aktivitäten gemeinsam mit Instituten anderer Fakultäten, insbesondere der Biologischen Fakultät, gestaltet werden.

Weiterhin werden das MD/PhD Programm und die Internationale Graduiertenschule sowie Forschungszentren, Forschergruppen und Forschungsverbünde vorgestellt, die sich mit ausgesuchten wissenschaftlichen Problemen auseinandersetzen.

5.1 Sonderforschungsbereiche

5.1.1 Sonderforschungsbereich 479, Erregervariabilität und Wirtsreaktion bei infektiösen Krankheitsprozessen

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

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-49951
Fax: 09 31 / 201-49243
E-mail: sfb-479@vim.uni-wuerzburg.de
<http://www.sfb479.uni-wuerzburg.de>

Prof. Dr. Matthias Frosch (stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 201-46160

Prof. Dr. Roy Gross (stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 888-4403

Aufgaben und Ziele

Der SFB 479 befindet sich nach erfolgreicher Begutachtung im Jahre 2006 in seiner vierten und letzten Förderperiode (2007-2009). Das übergeordnete Forschungsthema der Interaktion infektiöser Krankheitserreger mit Wirtszellen, aber auch mit dem gesamten Wirtsorganismus, konnte so über insgesamt 12 Jahre weiterentwickelt werden. Der SFB setzt sich aus Arbeitsgruppen der medizinischen und biologischen Fachbereiche zusammen. Die tragenden Institutionen sind dabei die Institute für Virologie und Immunbiologie, Hygiene und Mikrobiologie, Molekulare Infektionsbiologie, Mikrobiologie (FB Biologie), das Nachwuchsgruppeninstitut des Zentrums für Infektionsforschung sowie die Medizinische Klinik und Poliklinik II. Damit ist dem SFB der schon länger ins Auge gefasste Brückenschlag in die klinische Forschung gelungen. Insgesamt werden 14 Einzelprojekte gefördert, von denen 6 in der letzten Förderperiode neu dazu gekommen sind.

Forschungsschwerpunkte

Der SFB 479 bearbeitet Fragen der Anpassung von Krankheitserregern an den Wirt im Laufe der Evolution und im Zuge des Infektionsgeschehens, der Interaktion von Mikroorganismen mit ihren Zielzellen sowie der Auseinandersetzung des Immunsystems des Wirts mit den Eindringlingen. Dabei haben sich die folgenden Projektbereiche bewährt, auch wenn sie im Laufe der Entwicklung des SFB z.T. mit neuen Themen besetzt wurden:

Projektbereich A: Variabilität mikrobieller Erreger

Hier stehen Evolution und Adaptation, aber auch Regulation von Pathogenitätsfaktoren bei mikrobiellen Krankheitserregern im Vordergrund. Die schon langfristig im SFB etablierten bakteriellen Systeme (*E. coli*: A1 Hacker/Dobrindt; Bordetellen: A2 Gross; Streptokokken: A7 Hammerschmidt, Meningokokken: A10 Vogel) wurden nun durch den vor allem für immunkompromittierte Patienten gefährlichen Pilz *Candida albicans* (A9 Morschhäuser) ergänzt.

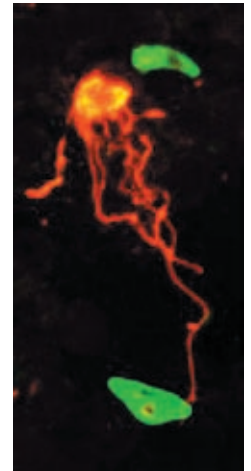
Projektbereich B: Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen Erreger und Wirtszelle

Wie rüstet sich ein Erreger für die Invasion einer Wirtszelle, und wie reagiert diese auf die Infektion? Solche Fragen werden im Projektbereich B bearbeitet. Mit der Emeritierung von Werner Goebel (Mikrobiologie) werden zwar die intrazellulär sich vermehrenden Listerien in der letzten Förderperiode des SFB nicht mehr bearbeitet, dafür konnte das bakterielle System der Meningokokken (B2 Frosch/Kurzai) und das virale System der Foamyviren (B7 Rethwilm) durch den Parasiten *Plasmodium falciparum*, den Erreger der Malaria, ergänzt werden (B8 Pradel).

Projektbereich C: Immunreaktion und Immunmodulation bei mikrobiellen Infektionen

Dieser Teilbereich ist zum größten innerhalb des SFB herangewachsen. Es geht um die Immunabwehr von Viren und Bakterien (C6 Hünig/Brombacher; C11 J. Schneider-Schaulies; C12 Topp/Einsele; C13 Lutz), aber auch um komplexe, immunmodulatorische Interaktionen zwischen dem Immun-

Abb.1: Zellkontakt zwischen einem Makrogameten und zwei Gametozysten während Befruchtungsvorgängen im humanpathogenen Malaria-parasiten *Plasmodium falciparum*. Zur Kontaktaufnahme mit anderen Sexualstadien bildet der Makrogamet Fortsätze aus. Die Immunfluoreszenzmarkierung mit Antikörpern gegen das gametenspezifische Oberflächenprotein Pfs25 ist in rot, die Markierung mit Antikörpern gegen das Gametozystenprotein Pfs230 ist in grün dargestellt.



system und Masernviren (C4 S. Schneider-Schaulies) sowie dem Fuchsbandwurm (C10 Brehm).

Lehre

Der SFB 479 arbeitet eng mit dem Graduiertenkolleg 520 „Immunmodulation“, dem Graduierten Programm des Zentrums für Infektionsforschung sowie mit der Graduate School for Life Sciences (GSLS) zusammen, sodass den im SFB mitarbeitenden Doktoranden eine strukturierte Ausbildung angeboten wird.

Symposien

Der SFB führt in ein- bis zweijährigem Rhythmus internationale Symposien durch, wobei die Themen einzelner Symposien den Forschungsschwerpunkten des SFB entsprechen. Seit dem letzten Forschungsbericht wurden folgende Symposien durchgeführt:

- 2002 Genomics in Infectious Diseases
- 2003 Triggering and Modulation of Natural and Acquired Immunity by Pathogens
- 2005 Microbial Infection: Analysis, Prevention, and Use
- 2007 Host-Pathogen Co-Evolution: A Tale of Struggle and Affection

5.1.2 Sonderforschungsbereich 487, Regulatorische Membranproteine: Vom Entstehungsmechanismus zur pharmakologischen Zielstruktur

Prof. Dr. med. Hermann Koepsell (Sprecher)

Institut für Anatomie und Zellbiologie
Lehrstuhl I
Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 31-2700
Fax: 09 31 / 31-2087
E-mail: sfb-487@toxi.uni-wuerzburg.de
<http://www.sfb487.uni-wuerzburg.de/>

Prof. Dr. Roland Benz (stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 888-4501

Prof. Dr. Martin J. Lohse (stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 201-48401

Prof. Dr. Walter Sebald (stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 888-4111

Aufgaben und Struktur

Der 2000 gegründete SFB 487 "Regulatorische Membranproteine" befindet sich in seiner dritten Förderungsperiode. In ihm sind 15 Arbeitsgruppen der Fakultäten für Medizin und Biologie zusammengefasst, die molekulare Mechanismen der Funktion und Regulation von Membranproteinen analysieren. Durch die Untersuchungen soll das Verständnis der Funktionen von Rezeptoren, Kanälen, Transportern und membranassoziierten Regulationsproteinen erweitert werden. Dabei wird ein weites Spektrum von Methoden angewandt, welches von Messungen an isolierten Proteinen bis zu Untersuchungen an ganzen Tieren reicht. Durch Anwendung biochemischer Methoden wird versucht, Interaktionsdomänen von Proteinen und Bindungsstellen von Liganden zu identifizieren und Tertiärstrukturen von Proteinen aufzuklären. Mithilfe von zellbiologischen und genetischen Methoden werden Proteininteraktionen und Proteinbewegungen in Zellen analysiert. Funktionsuntersuchungen an intakten Organen und ganzen Tieren, bei denen einzelne Gene ausgeschaltet oder überexprimiert werden, dienen der Aufklärung physiologischer Funktionen von Membranproteinen. Der Sonderforschungsbereich bildet eine methodische Plattform, die den einzelnen Arbeitsgruppen eine umfassende Untersuchung der bearbeiteten Membranproteine ermöglicht. Durch die erzielten Ergebnisse sollen neue Zielstrukturen für die Entwicklung neuer Pharmaka identifiziert werden.

Forschungsschwerpunkte

Gemeinsames Thema der Forschungen sind Proteine an der Zelloberfläche, die Funktionen der Zelle regulieren. Alle Zellen sind von der Außenwelt durch eine dünne Membran aus Phospholipiddoppelschichten getrennt. In diese Membranen sind eine Vielzahl von Proteinen - die sog. integralen Membranproteine - eingelagert. Andere Proteine - die membranassoziierten Proteine - sind den Plasmamembranen außen oder innen angelagert. Die integralen Membranproteine dienen der Signaltransduktion (Rezeptoren), dem Durchtritt von Stoffen (Kanäle, Poren, Transporter) und der Verbindung von Zellen untereinander (Zellkontaktproteine). Membranassoziierte Proteine stabilisieren die Zellmembran und ermöglichen den Kontakt von Zellen mit Proteinen im Interstitium (z.B. Kollagenfasern) und im Zellinnern (z.B. Aktinfilamente). Mithilfe von memb-

ranassoziierten Proteinen wird die Menge integraler Membranproteine in der Plasmamembran reguliert (Exozytose, Endozytose) und ihre Funktion gesteuert. Membranassoziierte Proteine vermitteln außerdem die Kommunikation integraler Membranproteine untereinander. Sie aktivieren intrazelluläre Enzyme, welche intrazelluläre Botenstoffe erzeugen, und setzen Aktivierungskaskaden intrazellulärer Proteine in Gang. Auf diese Weise werden Zellstoffwechsel, spezifische Zellfunktionen und die Zellteilung gesteuert.

Wichtige Ziele des SFB 487 sind, den strukturellen Aufbau von physiologisch und biomedizinisch relevanten Membranproteinen aufzuklären und funktionell wichtige Bereiche dieser Proteine zu identifizieren. Dazu gehören Bindungsstellen für Hormone, Neurotransmitter, transportierte Substanzen und interagierende Proteine. Die strukturellen Kenntnisse sollen zusammen mit funktionellen Untersuchungen an einzelnen Proteinen helfen, Funktionsmechanismen von Membranproteinen aufzuklären. Um die Funktion der Membranproteine *in vivo* zu verstehen, werden Untersuchungen an kultivierten Zellen, Organen oder ganzen Tieren durchgeführt.

Nach Identifizierung von funktionell relevanten Erkennungsdomänen, Aufklärung von Funktionsmechanismen und der *in vivo*-Relevanz einzelner Membranproteine soll mit der Suche nach neuartigen Arzneimitteln begonnen werden.

Projektbereich A: Proteine mit mehreren Transmembrandomänen

A1 Lohse (Pharmakologie): Desensibilisierung und Internalisierung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren

A4 Gorboulev/Koepsell (Anatomie und Zellbiologie I): Strukturelle Grundlagen der Substraterkennung, des Transportmechanismus und der Regulation organischer Kationentransporter

A5 Benz (Biotechnologie): Mechanismus und Pharmakologie des Toxintransports an Modellmembranen

A9 Hedrich (Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik): Regulation und Targeting von Doppelporenkanälen der KCO-Familie

A10 Bünemann (Pharmakologie): Kinetische und strukturelle Aspekte der G-Protein vermittelten Signaltransduktion

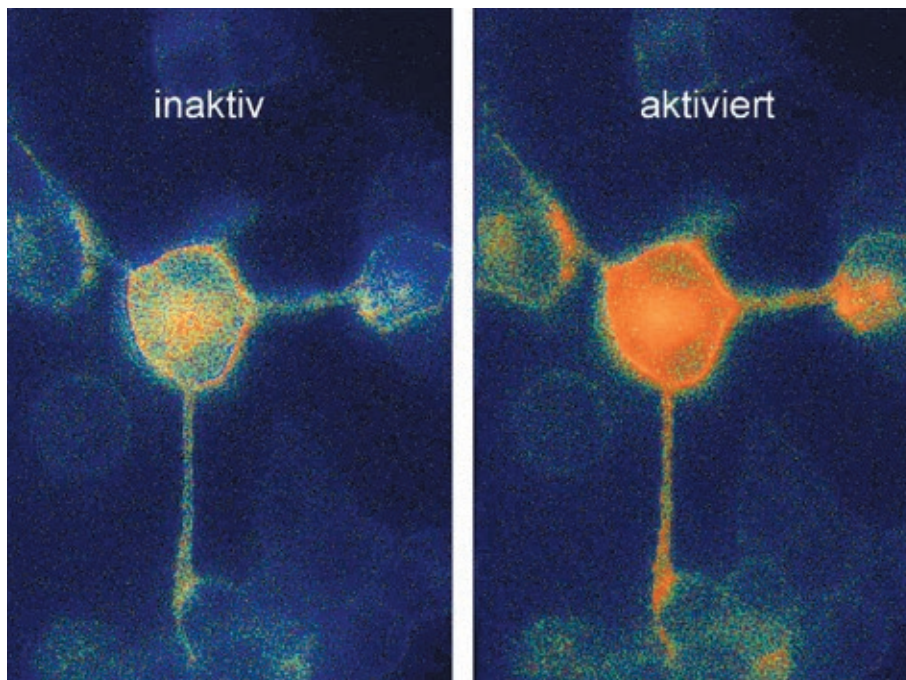


Abb. 1: Darstellung der Aktivierung von α_2 -adrenergen Rezeptoren auf neuronal differenzierten PC12-Zellen mittels Fluoreszenz-Resonanz-Energietransfer (FRET).

Projektbereich B: Proteine mit einer Transmembrandomäne

B1 Sebald (Physiologische Chemie II): Molekulare Erkennung und primäre Aktivierungsschritte in BMP/GDF-Rezeptor-Komplexen

B2 Müller (Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik): Affinität, Spezifität und Promiskuität von Zytokinrezeptoren

B3 Wellbrock/Schartl (Physiologische Chemie I): Protein-Interaktionen am membranständigen Wachstumsfaktorrezeptor Xmrk

B5 Drenckhahn (Anatomie und Zellbiologie II): Modulation der Cadherinbindung

B7 Wajant (Molekulare Innere Medizin): Mechanismen der TNF-Rezeptor-Aktivierung

B8 Kuhn (Physiologisches Institut I): Mechanismen und Bedeutung der Desensibilisierung des ANP-Rezeptors, der partikulären Guanylyl Cyclase-A (GC-A), für die Herzhypertrophie

Projektbereich C: Membranassoziierte Regulatorproteine

C1 Koepsell (Anatomie und Zellbiologie I): Funktionen von Na^+ -D-Glukosekotransportern und ihre Regulation durch das Regulatorprotein RS1

C3 Rapp (Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung): Dynamik der ortsspezifischen Rekrutierung von Raf-Multiproteinkomplexen an zellulären Membranen nach Rezeptoraktivierung: Rolle von Gerüstproteinen und Lipidinteraktionen

C4 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Proteininteraktionen an Rezeptoren für Neurotrophe Faktoren

C5 Raabe (Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung): Regulation der Zelladhäsion und des Zytoskeletts durch „p21 activated kinases“ (PAKs) bei der neuronalen Zelldifferenzierung

Symposien

Interne SFB-Symposien:

2.-3. Oktober 2003, 15.-16. Oktober 2004, 6.-7. Oktober 2006, 5.-6. Oktober 2007

Internationale Symposien:

“Mechanisms of protein activation”, 10.-12. Juni 2004

“Membrane proteins and diseases”, 7.-9. Juni 2007

5.1.3 Sonderforschungsbereich 567, Mechanismen der interspezifischen Interaktion von Organismen

Prof. Dr. rer. nat. Markus Riederer (Sprecher)

Julius-von-Sachs-Institut für Biowissenschaften,
Lehrstuhl für Botanik II
Julius-von-Sachs-Platz 3
97082 Würzburg
Tel.: 09 31 / 888-6200
Fax.: 09 31 / 888-6235
E-Mail: sfb-567@botanik.uni-wuerzburg.de
<http://www.sfb567.uni-wuerzburg.de>

Prof. Dr. Rainer Hedrich (stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 888-6100

Aufgaben und Struktur

Der Sonderforschungsbereich 567 „Mechanismen der interspezifischen Interaktion von Organismen“ wurde zum 1. Januar 2001 an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg mit dem Ziel eingerichtet, fachübergreifend einen Beitrag zur Erforschung der Wechselwirkungen zwischen artfremden Organismen (Symbiosen im weiteren Sinn) zu leisten. Dies geschieht unter Einbeziehung von Untersuchungsobjekten aus vielen unterschiedlichen Arten und über verschiedene Organisationsniveaus hinweg. Der integrative Ansatz zwischen molekularer und organismischer Biologie soll hierbei den fachlichen und konzeptionellen Austausch zwischen diesen Hauptrichtungen der modernen Biologie einerseits und zwischen verschiedenen Disziplinen aus drei Fakultäten (Biologie, Medizin sowie Chemie und Pharmazie) andererseits verstärken. Die interdisziplinäre Struktur des Sonderforschungsbereichs erlaubt es zudem, fachübergreifende Gesichtspunkte noch stärker als bisher in die Lehre einfließen zu lassen. Sie soll dazu beitragen, die Studierenden und Doktoranden mit aktuellen Methoden und Arbeitstechniken der Biologie und angrenzender Gebiete vertraut zu machen und damit für die Berufswelt besser zu qualifizieren.

Forschungsschwerpunkte

In 16 Teilprojekten widmen sich die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf der Basis physiologischer, molekularbiologischer, ökologischer, evolutionsbiologischer und biophysikalischer Ansätze und unter Anwendung von infektionsbiologischen, phytopathologischen und chemisch-analytischen Techniken einem weiten systemati-

schen Spektrum von Interaktionssystemen mit folgenden Kernfragen:

- Welche Mechanismen liegen bei verschiedenen Interaktionssystemen der Erkennung von artfremden Interaktionspartnern zugrunde?
- Welche Informationsflüsse führen zur Etablierung und Aufrechterhaltung oder Beendigung von Interaktionen?
- Welcher Austausch von stofflichen und energetischen Ressourcen findet zwischen Interaktionspartnern statt, wie wird dieser durch Informationsflüsse ausgelöst und gesteuert, und welche genetische und physiologische Prädisposition ist dafür bei den interagierenden Partnern erforderlich?
- Wie werden die Flüsse von Informationen und Ressourcen im Inneren der Interaktionspartner erzeugt und wie werden sie weitergeleitet?
- Welche Rolle spielt die phänotypische Plastizität der Partner beim Zustandekommen und beim Aufrechterhalten der Interaktion?
- Welche Adaptationen von der molekularen bis zur morphologischen und Verhaltensebene sind als evolutionäre Konsequenz interspezifischer Interaktionen erklärbar?

Nur aus der vergleichenden Analyse und Zusammenschau daraus resultierender Ergebnisse auf Basis einer breiten Auswahl unterschiedlicher organismischer Organisationsebenen können die übergeordneten Fragen nach den Eigenschaften und Leistungen von Symbiosen und gemeinsamen Prinzipien beantwortet werden.

Der Sonderforschungsbereich 567 gliedert sich in die drei Projektbereiche „Erkennung und Reaktion“, „Signale in den Interaktionspartnern“ sowie „Kontinuität und Evolution“.

Erkennung und Reaktion

Dieser Projektbereich widmet sich sowohl den Signalen, die zu ein- oder wechselseitigen Erkennung von Interaktionspartnern führen, und erforscht die Mechanismen, die zur Kompatibilität bzw. Inkompatibilität zweier artfremder Organismen beitragen. Hierzu gehört die Untersuchung von pflanzlichen Oberflächeneigenschaften, die maßgeblich an der Erkennung von Wirten und Nichtwirten durch obligat biotrophe Pilze beteiligt sind. Weitere Vorhaben analysieren auf molekularer und zellulärer Ebene die Reaktionen, die für die Abwehr von Pathogenen sowohl in pflanzlichen als auch in tierischen Organismen von Bedeutung sind.

Signale in den Interaktionspartnern

Im Zentrum dieses Projektbereichs stehen Untersuchungen zu den Signalen innerhalb von Organismen als Antworten auf biotische Interaktionen und die sich daraus ergebenden Adaptationen. Untersucht werden zum Beispiel transmembrane Flüsse von Ionen und Metaboliten in ihrer Funktion als molekulare Antworten von Pflanzen auf Interaktionen mit Mikroorganismen. Im Einzelnen werden die Rolle von Transportproteinen während der durch assoziative, Stickstofffixierende Bakterien induzierten Wurzelproliferation, die molekulare Basis und Rolle von Ca^{2+} -Signalen und die Expression und Regulation des Stofftransports im Zusammenhang mit einer Infektion mit *Agrobacterium* oder *Pseudomonas* analysiert. Darüber hinaus wird die Bildung und Bedeutung von pflanzlichen Sekundärstoffen als Reaktion auf spezifische Interaktionen zwischen Mikroorganismen und Pflanzen untersucht und die molekularen Muster sowie die strukturellen und funktionellen Eigenschaften der beteiligten Proteine analysiert.

Kontinuität und Evolution

In diesem Projektbereich stehen die Regulation und die Aufrechterhaltung von Beziehungen zwischen Organismen im Vordergrund. Hierbei werden aus einem systematisch außerordentlich breiten Spektrum von Interaktionssystemen enge und obligate Symbiosen untersucht. Es wird den regulatorischen Aspekten von sehr engen, zum Teil sogar intrazellulären Symbiosen, in den Systemen „Bakterien/Ameisen“ bzw. „Mikroorganismen/Schwämme“ nachgegangen. Darüber hinaus werden gegenseitige Wechselwirkungen untersucht, an denen mehr als zwei Interaktionspartner (Pflanze/Biene/Herbivor) beteiligt sind. Schließlich werden am Beispiel einer gynogenetischen Fischart Fragen nach den evolutionsbiologischen Vor- und Nachteilen der sexuellen Fortpflanzung von Organismen bearbeitet. Im Bereich „Kontinuität und Evolution“ befinden sich auch zwei Teilprojekte aus der Medizinischen Fakultät die sich mit der Interaktion von Schwämmen und Mikroorganismen sowie der Interaktion von Fischen und ihren Wirten beschäftigen: TP C3: Hentschel/Steinert/Hacker: Untersuchungen zur Interaktion des Schwammes *Aplysina aerophoba* mit assoziierten Mikroorganismen.

TP C5: Scharf: Molekulare und cytogenetische Mechanismen der Interaktion zwischen dem gynogenetischen Amazonenkärppling (*Poecilia formosa*) und seinen Wirten (*P. mexicana* und *P. latipinna*).

5.1.4 Sonderforschungsbereich 581, Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems

Prof. Dr. med. Michael Sendtner (Sprecher)

Institut für Klinische Neurobiologie
Zinklesweg 10

97078 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-44000

Fax: 09 31 / 201-49788

E-mail: sfb581@klinik.uni-wuerzburg.de

<http://www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/forschung/lehre/forschung/sonderforschungsbereiche/SFB581/content.html>

Prof. Dr. Klaus V. Toyka (stellv. Sprecher)

Tel.: 09 31 / 201-23750

Frau U. Oberoi-Lehrieder (Sekretariat)

Tel.: 09 31 / 201-49787

Forschungsschwerpunkte

Der SFB 581 hat sich zum Ziel gesetzt, den komplexen Ablauf von primären und sekundären pathophysiologischen Prozessen bei Erkrankungen des Nervensystems zu untersuchen. Erkrankungen des Nervensystems folgen einem komplexen Ablauf von primären und sekundären pathophysiologischen Prozessen, die von einer ursächlichen zellulären Dysfunktion zum Krankheitsphänotyp führen. Trotz der schnellen Entwicklung in den letzten beiden Jahrzehnten auf dem Gebiet der Aufklärung von Gendefekten, die vor allem durch die Genomprojekte für den Menschen, die Maus, Drosophila und andere Spezies ermöglicht wurde, ist es oft nicht möglich, die pathophysiologischen Schritte von primären Auslösern der Erkrankungen, z.B. einem Gendefekt, 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 anhand von geeigneten Krankheitsmodellen die

zellbiologischen Kaskaden der Krankheitsentstehung untersucht. Im Mittelpunkt der Untersuchungen des SFB 581 stehen deshalb Maus-, Drosophila- und Zebrafischmodelle, mit denen nicht nur die direkte Wirkung von Signaltransduktionsmechanismen auf zelluläre Strukturen und Funktionen im Nervensystem, sondern auch auf pathophysiologische Prozesse untersucht werden können, mit denen die Wechselwirkungen verschiedener Zelltypen bei neuroimmunologischen und neurodegenerativen Erkrankungen untersucht werden können.

Der SFB will Brücken schlagen von der molekularen, zellbiologisch orientierten Grundlagenforschung hin zum Verständnis des vielschichtigen Ablaufs von Krankheitsprozessen. Weil dies nur interdisziplinär erfolgen kann, verbindet er Arbeitsgruppen, die mit verschiedenen Methoden an Modellsystemen für neurodegenerative und neuroimmunologische Krankheitsprozesse arbeiten.

Dieser Sonderforschungsbereich trägt wesentlich zu Ausbildungsprogrammen für

Aufgaben und Struktur

Der SFB 581 „Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems“ besteht seit dem Jahr 2000 an der Universität Würzburg. Er umfasst Arbeitsgruppen der Medizinischen Fakultät aus dem Klinikums- und dem Institutsbereich sowie Arbeitsgruppen aus den Fakultäten für Biologie und Chemie. Zentrales Ziel ist es, bei Erkrankungen des Nervensystems die Wechselwirkungen zwischen genetischen Veränderungen und Krankheitsphänotypen zu erforschen, Möglichkeiten und Grenzen der Kompensation fehlgesteuerter Genexpression im Nervensystem zu definieren und so einen Beitrag zum besseren Verständnis von Krankheitsprozessen zu leisten. Dazu wurden zwei inhaltliche Schwerpunkte gesetzt: Im Projektbereich A werden Mechanismen entzündlicher Erkrankungen bearbeitet, im 2. Projektbereich molekulare Mechanismen degenerativer Erkrankungen. Diese beiden Projektbereiche werden durch 2 Zentralprojekte zu Morphologie/Elektronenmikroskopie und modernen mikroskopischen Verfahren (konfokale Mikroskopie) ergänzt.

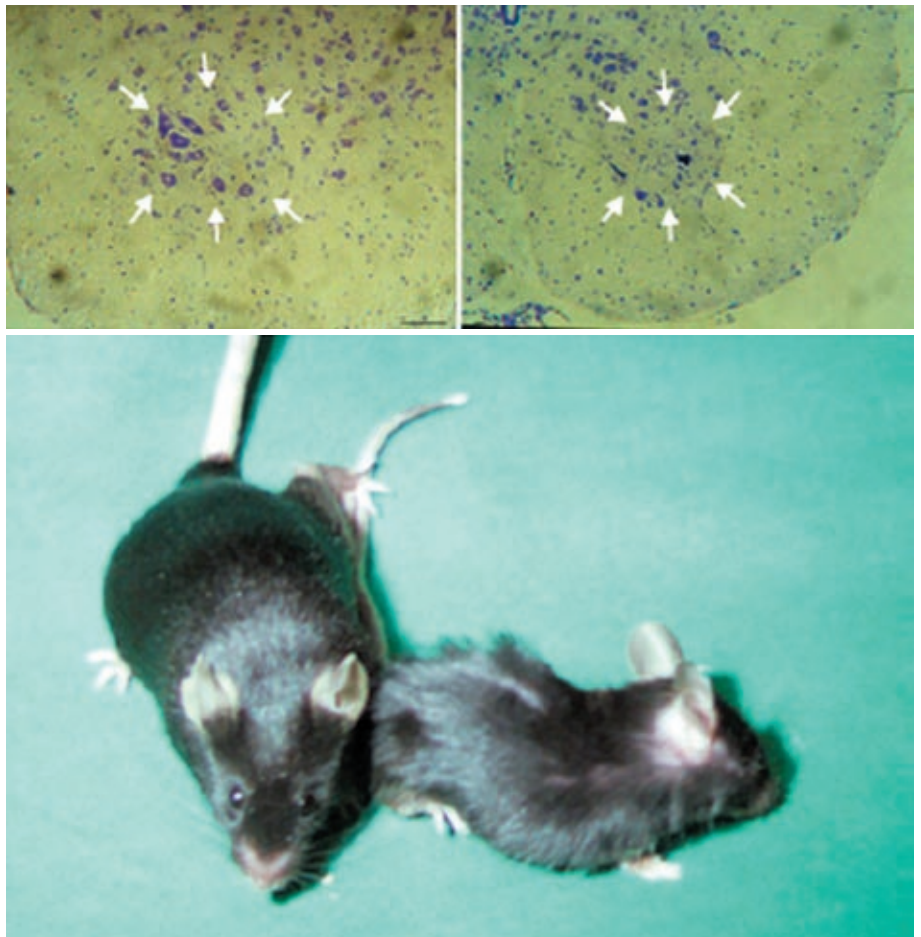


Abb. 1: Degeneration von spinalen Motoneuronen (oben) bei einem Mausmodell für die Spinale Muskelatrophie (unten).

Studenten im Fachbereich Biologie, für den Studiengang Biomedizin sowie für den Begleitstudiengang Experimentelle Medizin bei. Seit Bestehen des SFBs wird es Studenten dieser Fachrichtungen ermöglicht, aktiv an den Projekten mitzuarbeiten. Dafür werden von der DFG und der Universität umfangreiche Mittel für studentische Hilfskräfte bereitgestellt. Mitglieder des Sonderforschungsbereichs 581 sind an Lehrveranstaltungen im Rahmen der Ausbildungsprogramme für diese Studenten beteiligt. Der SFB ist auch beteiligt an der Graduiertenausbildung, die für den neurowissenschaftlichen Bereich in der Klasse „Neuroscience“ der International Graduate School an der Universität Würzburg koordiniert wird. So erfüllt 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 Neurobiologie.

Teilprojekte des SFB 581

Teilprojekte A:

A3 Martini (Neurologie): Immunpathologische Mechanismen bei Tiermodellen für hereditäre Neuropathien

A5 Hünig (Virologie und Immunbiologie): Auflösung und Therapie einer Ovalbuminspezifischen experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis

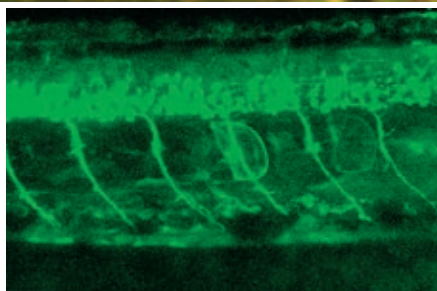
A6 Klein/Flechsig (Virologie und Immunbiologie): Neuroimmunologische und neurodegenerative Prozesse bei der Ausbreitung von Prionen (bis 12/2007)

A7 Toyka/Sommer (Neurologie): Immunpathogenese des Stiff-Person-Syndroms

A8 Wiendl (Neurologie): Pathogene Mechanismen bei Multipler Sklerose: Die Rolle koinhibitorischer Signale der B7/CD28 Familie in der ZNS Immunregulation



Abb. 2: Zebrafisch (oben) als Modellorganismus zur Untersuchung axonaler Veränderungen bei Motoneuronerkrankungen (unten).



A9 Lutz (Virologie und Immunbiologie): Mechanismen der Induktion regulatorischer T-Zellen mittels dendritischer Zellen in vivo

Projektbereich B:

B1 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie (SMA): Rolle des SMN Proteins in Tiermodellen und Motoneuron-Zellkulturen

B4 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Neurotrophe Faktoren bei der Pathogenese von Motoneuronerkrankungen

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 Mössner/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 in neurologischen Erkrankungsprozessen

B18 Fischer (Biochemie): Untersuchungen am Pathomechanismus der spinalen Muskelatrophie

B20 Fischer (Biochemie): Defekte im RNA-Metabolismus als Ursache von neuronaler Degeneration: Molekulare Analyse der Retinitis pigmentosa

B21 Buchner (Genetik und Neurobiologie): Synaptische Proteine bei Drosophila: ein Modell für neurodegenerative Prozesse

B22 Heckmann (Klinische Neurobiologie): Molekulare Mechanismen der Plastizität präsynaptischer aktiver Zonen

B23 Sigrist (Klinische Neurobiologie): Mechanismen der Akkumulation von Ca^{2+} -Kanälen an aktiven Zonen

Zentralprojekte:

V1 Sendtner/Toyka (Neurologie): Sprecher, Sekretariat und Verwaltung des SFB

Z3 Asan (Anatomie und Zellbiologie): Zentrales Serviceprojekt für Morphologie, insbesondere Elektronenmikroskopie

Z4 Sendtner (Neurologie): Konfokale Mikroskopie

Symposien

14.-15. Oktober 2004

07.-08. Juli 2006

26.-27. Januar 2007

5.1.5 Sonderforschungsbereich 630, Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Gerhard Bringmann
(Sprecher)

Institut für Organische Chemie der Universität Würzburg
Am Hubland
D-97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 888 5361
Fax: 09 31 / 888 4762
E-mail: sfb630@chemie.uni-wuerzburg.de
www.sfb-630.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Jörg Hacker
(stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 31-2575

Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Holzgrabe
(stellv. Sprecherin)
Tel.: 09 31 / 888-5461

Aufgaben und Struktur

Ziel des 2003 gegründeten SFB 630 ist es, neue Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten zu identifizieren, ihren Wirkmechanismus zu charakterisieren, die Wirksamkeit gezielt zu optimieren und somit letztendlich die Entwicklung neuer Arzneistoffe zu initiieren. Der Komplexität dieser Aufgabe wird der SFB durch ein hohes Maß an Interdisziplinarität gerecht. Die 17 Teilprojekte, die sich in drei Projektbereiche eingliedern, entstammen vier verschiedenen Fakultäten: der Fakultäten für Chemie und Pharmazie, für Biologie, für Medizin sowie für Physik und Astronomie, und außerdem der Abteilung Tropenmedizin der Missionsärztlichen Klinik. Die drei Projektbereiche besitzen unterschiedliche Aufgaben: Im Bereich A erfolgt die Herstellung, Charakterisierung und Optimierung antiinfektiver Wirkstoffe, die im Bereich B hinsichtlich ihrer Wechselwirkung mit zellulären und molekularen Systemen charakterisiert werden, während in Bereich C Wirkmechanismen auf der molekularen Ebene analysiert und Strategien zur Optimierung vorhergesagt werden.

Forschungsschwerpunkte

Neue antimikrobielle Wirkstoffe werden dringend benötigt, um der rasant wachsenden Resistenzbildung pathogener Erreger adäquat begegnen zu können. Besonders für die meisten tropischen Erkrankungen existieren auch heute noch nur unzureichende Behandlungsmöglichkeiten. Die Suche nach neuen Wirkstoffen mit neuen Wirkmechanismen ist daher von überragender weltweiter Bedeutung. Die Forschungsgruppen des SFB nutzen einerseits aus der Natur gewonnene Substanzen aus Pflanzen, marinen Schwämmen und schwamm-assoziierten Mikroorganismen sowie ihre synthetisch hergestellten Analoga, andererseits aber auch die vielseitigen Möglichkeiten der kombinatorischen Chemie zur Synthese kleiner Wirkstoffmoleküle. Die inhibitorische Aktivität dieser Substanzen wird gegen eine Vielzahl von klinisch-bedeutenden pathogenen Bakterien, Pilzen und Parasiten untersucht. Moderne Techniken wie Transkriptomics, Proteomics, Metabolomics und spektroskopische Methoden sowie die bioinformatische Modellierung von Netzwerken ermöglichen die Charakterisierung des Wirkmechanismus der aktiven Substanzen. Durch Anwendung bildgebender Verfahren

in etablierten Tiermodellen der Infektionen lassen sich die Wirkungen der Substanzen in vivo evaluieren. Darüber hinaus werden in einem alternativen Ansatz Wirkstoffe gegen definierte bekannte Pathogenitätsfaktoren der Erreger, wie Proteasen, Fettsäuresynthase-Enzyme oder Effluxpumpen entworfen. Basiert auf der dreidimensionalen Struktur dieser Zielmoleküle erlauben theoretische quantenmechanische Berechnungen, Docking und Molekulardynamik-Simulationen das Design und die Optimierung maßgeschneiderter Effektmoleküle zur anschließenden chemischen Synthese. Die enge Zusammenarbeit der Gruppen unterschiedlicher Fachrichtungen und Expertise ist die Basis und die vorantreibende Kraft der Forschungserfolge des SFB.

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
- A3 C. Schmuck (Institut für Organische Chemie)
Target-orientierte kombinatorische Synthese potenzieller neuer antiinfektiver Leitstrukturen
- A4 T. Schirmeister (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie)
Proteasen als Targets für Arzneistoffe gegen Infektionskrankheiten
- A5 U. Hentschel (Zentrum für Infektionsforschung)
Neue Wirkstoffe aus Schwamm-assoziierten mikrobiellen Konsortien

Projektbereich B: Wechselwirkung der Wirkstoffe mit zellulären oder molekularen Systemen

- B1 J. Hacker (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
Prolylisoimerasen und Serinproteasen als Zielstrukturen für die rationale Medikamentenentwicklung
- B2 J. Morschhäuser (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)

Inhibierung von Virulenz- und Resistenzmechanismen von *Candida albicans*

B3 H. Moll (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
Untersuchung der Wirkmechanismen von Naphthylisochinolin-Alkaloiden und Cysteinprotease-Inhibitoren gegen Erreger der Leishmaniasis

B5 K. Ohlsen (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
Wirkstoff-induzierte Genexpression bei Staphylokokken

B7 C. Kisker (Rudolf-Virchow-Zentrum für Experimentelle Biomedizin)
Structure-based Drug Design an essentiellen Enzymen aus *Mycobacterium tuberculosis* und anderen pathogenen Erregern

Projektbereich C: Aufklärung der Wirkmechanismen von Antiinfektiva auf molekularer Ebene und Vorhersagen zur beschleunigten Optimierung antiinfektiver Wirkstoffe

C1 S. Schlücker (Institut für Physikalische Chemie)
CARS-Mikroskopie, Raman- und IR-Spektroskopie zur Lokalisierung Charakterisierung von Wirkstoffen und deren Wechselwirkungen

C2 C. Faber (Physikalisches Institut)
NMR-Spektroskopie und -Bildgebung zur *In-vivo*- und *In-vitro*-Charakterisierung von Infektionen und antimikrobiellen Wirkstoffen

C3 B. Engels (Institut für Organische Chemie)
Theoretische Untersuchungen zur Charakterisierung von Wirkstoffmechanismen und Wirkstoff-Target-Komplexen

C6 T. Dandekar (Lehrstuhl für Bioinformatik)
M. Unger (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie)
Metabolische und bioinformatische Analyse von Wirkstoffeffekten auf zelluläre Netzwerke am Beispiel von *Candida albicans*

C7 C. Sotriffer (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie)
Computergestütztes strukturbasiertes Wirkstoffdesign zur Identifizierung und Charakterisierung neuer Inhibitoren antimikrobieller Targets

Zentralprojekt

Z1 T. Ölschläger (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
A. Stich (Missionsärztliche Klinik, Tropenmedizinische Abteilung)
Labor zur zentralen Evaluierung von potenziellen Antiinfektiva

Symposien

Internationales Symposium
Novel Agents against Infectious Diseases – an Interdisciplinary Approach
12. – 15.02.2006

Gemeinsame Doktoranden-Symposia des SFB 630 und SFB544
New Trends in Infectious Disease Research
10. – 12.11.2004
23. – 25.11.2006

5.1.6 Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System

Prof. Dr. med. Ulrich Walter (Sprecher)

Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-45346

Fax: 09 31 / 201-45153

E-mail: Berner@klin-biochem.uni-wuerzburg.de

http://www.sfb688.de

Prof. Dr. G. Ertl (stellv. Sprecher)

Tel.: 09 31 / 201-36300

Prof. Dr. B. Nieswandt (stellv. Sprecher)

Tel.: 09 31 / 201-44063

Aufgabe und Struktur

Kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sind weltweit für die meisten Todesfälle verantwortlich. Der seit 2006 geförderte SFB688 ist ein Zusammenschluss von Würzburger Wissenschaftlern aus 11 Instituten und Kliniken von 4 Fakultäten der Universität. Er hat zum Ziel, zentrale pathophysiologische Prozesse wie 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-Kreislaufkrankungen abzuleiten. Ein besonderes Gewicht liegt darüber hinaus auf der Entwicklung neuer Magnetresonanztomographie (MR)-Bildgebungsverfahren, um Krankheitsprozesse an experimentellen Modellen und Patienten nicht-invasiv im Längsschnitt verfolgen zu können.

Forschungsschwerpunkte

Der interdisziplinäre SFB 688 vereint Arbeitsgruppen aus der Physik, Chemie, Biochemie, Zellbiologie, Theoretischen Medizin und Klinischen Medizin. Im SFB werden molekulare und pharmakologische murine Krankheitsmausmodelle generiert, die es den klinisch orientierten Arbeitsgruppen erlauben, neue Erkenntnisse zur Entstehung von Thrombosen, Herzinfarkten und Schlaganfällen zu gewinnen. Weitere Schwerpunkte sind Sekundärkomplikationen wie Ödem- und Narbenbildung, die die Organfunktion von Herz und Gehirn nachhaltig beeinträchtigen können.

Unter Einsatz neuer MR-Kontrastmittel und von Hochfeldgeräten (bis 17,6 Tesla) soll erreicht werden, dass in der Zukunft die Herz- und Gefäßfunktion am lebenden Organismus genauer überwacht werden kann.

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. Diese Zellen spielen nicht nur eine zentrale Rolle bei der primären Blutstillung, sondern auch bei der zur Organfehlfunktion führenden Gefäßthrombose. Die Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten und anderen Zellen an die Gefäßwand und die lokale Aktivierung der plasmatischen Gerinnung ist ein komplexer Prozess, der letztendlich bei Gefäßerkrankungen in eine pathologische Thrombusbildung einmündet. Der erst seit 2 Jahren geförderte SFB688 hat hier bereits einige herausragende neue Erkenntnisse gewinnen können.

So konnte die besondere Bedeutung des Blutgerinnungsfaktors XII (Hagemann-Faktor) für die Stabilisierung arterieller Thromben gezeigt werden. Faktor XII defiziente Mäuse sind weitgehend vor Gefäßthrombosen und Schlaganfällen geschützt, ohne dass dies mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht.

Die Blockade des thrombozytären Glykoproteins Ib verhindert sogar ein sekundäres Infarktwachstum wiederum ohne Blutungsneigung.

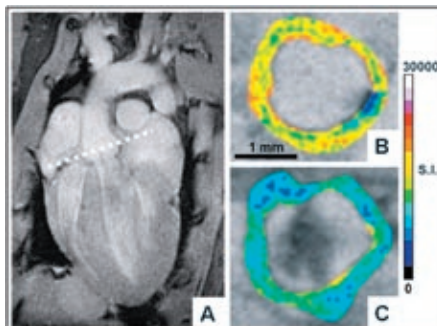


Abb. 1: Magnetresonanztomographie (MR) Aufnahme des schlagenden Herzens einer ApoE-knock-out-Maus mit beschleunigter Arteriosklerose. Man sieht die Herzkammern sowie den Aortenbogen (A). B zeigt den Querschnitt durch die Aortenwurzel auf Ebene der gestrichelten Linie in A. Nach Gabe eines eisenhaltigen MR-Kontrastmittels (C) läßt sich eine Infiltration von Makrophagen im Bereich der Aortenklappe durch eine Abnahme der Signalintensität (S.I.) und damit eine akute Entzündung nachweisen.

tungskomplikationen. Über den Einsatz von Myokardinfarkt- und Schlaganfallmodellen besteht ein direkter Bezug zur klinischen Medizin. Durch die funktionelle Proteom- und Phosphoproteomanalyse humaner Thrombozyten mittels Bioinformatik erfolgt ein weiterer Brückenschlag in die Klinik.

Untersuchungen an Mäusen mit Deletion der p50-Untereinheit des Transkriptionsfaktors NF-kappaB wiesen einen reduzierten kardialen Ischämie-Reperfusionsschaden nach. Knochenmarkstransplantationsexperimente zeigten, dass eine reduzierte NF-kappaB-Aktivierung in Leukozyten dafür verantwortlich war.

Auch hinsichtlich regenerativer Prozesse an der Gefäßwand sind wesentliche neue Erkenntnisse erzielt worden: In translationalen Studien an Mäusen und Patienten konnte nachgewiesen werden, dass Behandlung mit Wachstumshormon über eine Steigerung der Sekretion von Insulin-like growth factor-1 die altersabhängige Dysfunktion endothelialer Progenitorzellen verbessert, die für Gefäßprotektion und -reparation essentiell sind.

Fernziel dieser Forschung sind bessere Therapieoptionen für Patienten mit Arteriosklerose, Thrombose, Herzinfarkt und Schlaganfall, sowie eine effektivere und sicherere Prävention thrombembolischer Ereignisse.

Projektbereich B: 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 MR-Techniken zur Darstellung des Gefäßsystems, zur Erfassung von Zellinfiltration und der Expression von Signalmolekülen entwickelt und an Krankheitsmodellen des A-Bereichs erprobt. Dies umfasst auch die Generierung von neuen MR-Kontrastmitteln und -Sequenzen. Die akute Infiltration von T-Zellen und Makrophagen in atherosklerotische Plaques gilt als wesentlicher Indikator für eine drohende Destabilisierung mit erhöhter Gefahr eines Herzinfarkts oder Schlaganfalls. Entsprechend könnte die *in vivo*-Darstellung dieser Prozesse (siehe Abb. 1) und der beteiligten Signalmoleküle in der MR-Tomographie (ohne Gewebeentnahme) einen wesentlichen Beitrag zur Prävention und Therapie von Gefäßerkrankungen leisten. Entsprechend sollen die an den Hochfeldgeräten erzielten Ergebnisse auf klinisch nutzbare Feldstärken für Gefäßrisikopatienten umgesetzt werden.

5.1.7 Transregio-Sonderforschungsbereich 17, Ras-dependent pathways in human cancer (Ras-abhängige Signalwege bei Krebserkrankungen)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Manfred Scharl
(Sprecher Standort Würzburg)

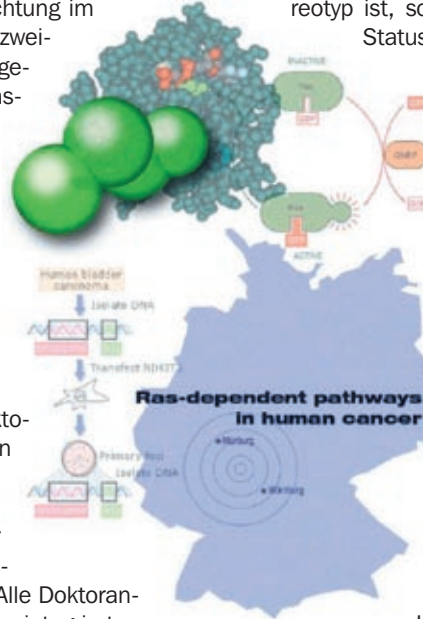
Physiologische Chemie I
Biozentrum, Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0049 931 888 -4148
Fax: 0049 931 888 -4150 or -4242
E-Mail: phch1@biozentrum.uni-wuerzburg.de
Internet: <http://www.imt.uni-marburg.de/tr17>

Prof. Dr. rer. nat. Martin Eilers
(Sprecher Standort Marburg)

Institut für Molekularbiologie und Tumorforschung
Universität Marburg
Emil-Mannkopff-Str. 2
35033 Marburg
Tel.: 0049 6421 286 -6410
Fax: 0049 6421 286 -3114 or -5196
E-Mail: eilers@imt.uni-marburg.de

Aufgaben, Angaben und Struktur

Der Transregio 17 setzt sich aus Forschern der Universitäten Marburg und Würzburg zusammen und wird von Martin Eilers und Manfred Scharl koordiniert. Der Transregio nahm im Jahr 2004 seine Arbeit auf und wird nach dem sehr erfolgreichen Abschluss der Begutachtung im Februar 2008 in eine zweite Phase gehen. 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.



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 Tumorentstehung 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 Kon-

Forschungs- schwerpunkte

Ziel des Transregio ist es ein besseres Verständnis zu erlangen wie zelluläre Schlüsseleigenschaften 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 meist als eine Krankheit anomaler Zell-Signalwege definiert. 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 Signaltransduktion zu den zellulären und klinischen Phänomenen führt, die letztlich den Krankheitsverlauf im Patienten bestimmen. Dies trifft insbesondere auf den Ras Signalweg



Abb. 1: Medaka-Fische, die das *Xmrk* Transgen unter Kontrolle des Medaka mitf-Promotors exprimieren. Oben: Fisch mit einer gutartigen Hyperpigmentierung; ein großer Bereich der Schwanzflosse ist von Melanozyten bedeckt. Dieser Typ einer Pigmentstörung ist ein Vorläufer-Stadium, das sich letztlich zu Krebs weiterentwickeln kann. Unten: Fisch mit sehr bösartigen Melanomen mit erkennbarer Metastasierung und Invasion an verschiedenen Stellen. (Bild: M. Scharl).

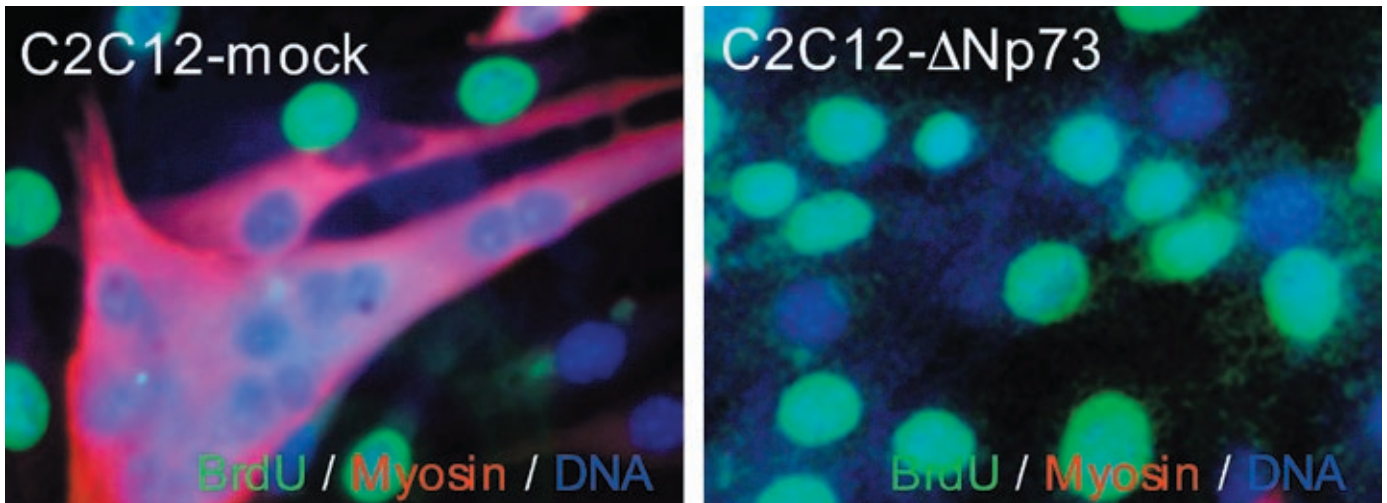


Abb. 2: DeltaNp73, ein Inhibitor der p53-Tumorsuppressorfamilie, verhindert den Zellzyklussarrest und die Expression von Muskel-spezifischen Markergenen bei der Differenzierung von C2C12 Myoblasten in reife Myotuben. Dieser Differenzierungsblock ermöglicht die maligne Transformation von Myoblasten durch Ras-aktivierende Onkogene. Gezeigt sind Immunfluoreszenzen für S-Phase-Zellen (BrdU, grün), für Myosin als Differenzierungsmarker (rot) und für Zellkerne (DAPI, blau). (Bild: T. Stiewe).

trolle (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 I (Stefan Gaubatz, Svenja Meierjohann, Manfred Schartl), Physiologische Chemie II (Martin Eilers) und Medizinische Klinik und Poliklinik II (Ralf Bargou).

Symposien

2. – 4. April 2007, Rothenburg ob der Tauber, 1st Symposium of the Transregio 17: Ras-Dependent pathways in human cancer

5.1.8 Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. mult. Jörg Hacker
(Sprecher Standort Würzburg)

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: +49 (0) 931 31 25 75
Fax: +49 (0) 931 31 25 78
j.hacker@mail.uni-wuerzburg.de
<http://www.uni-greifswald.de/forschen/sonderforschungsbereiche/staphylokokken.html>

Prof. Dr. Michael Hecker
(Verantwortlicher Sprecher)
Institut für Mikrobiologie und Molekularbiologie
Friedrich-Ludwig-Jahn-Straße 15
17487 Greifswald

Aufgaben und Struktur

In dem SFB/Transregio 34 arbeiten Gruppen aus drei Universitäten zusammen, deren Forschungsschwerpunkte auf den Gebieten der funktionellen Genomforschung und Proteomanalyse von Mikroorganismen (Universität Greifswald), der Physiologie (Universität Tübingen) und der Infektionsbiologie von Staphylokokken (Universität Würzburg) 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, um damit die Grundlage zu schaffen, 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:

Dr. K. Ohlsen (A2)
Prof. Dr. T. Dandekar (A5)
PD Dr. W. Ziebuhr (B4)
Prof. Dr. Dr. h. c. mult. J. Hacker (C2, C3)
Prof. Dr. A. Szalay (C3)

Forschungsschwerpunkte

Staphylococcus aureus besiedelt als Kommensale die Haut und Schleimhäute bei 30 bis 40 % 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 Herzhaut und der Knochen, Lungenentzündungen bei Intensivpatienten oder Toxisches Schocksyndrom. Somit gehört der Keim zu den häufigsten Erregern von Nosokomialinfektionen. Allgemeine Voraussetzung für eine klinisch manifeste Infektion ist eine lokale (z. B. Gewebeschäden) oder allgemeine Immunschwäche. 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 bringt.

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 *Staphylococcus 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 ebnet auch den Weg für eine systembiologische Betrachtung von *S. aureus*.

Die Würzburger Arbeitsgruppen widmen sich vor allem Fragestellungen der Interaktion des Pathogens mit dem Wirt. Einen Schwerpunkt bildet die Entwicklung neuer Infektionsmodelle, um Krankheitsprozesse in der Zukunft besser zu verstehen (TP C2, C3). Mit Hilfe neuer Imaging-Technologien kann bereits das Infektionsgeschehen zeitlich und örtlich visualisiert werden (Abb. 1). Daneben soll die Expression einzelner Gene *in vivo* aber auch die Kolonisation der Staphylokokken in verschiedenen Organen zu unterschiedlichen Zeitpunkten einer Infektion studiert werden. In diesem Projekt werden neue Erkenntnisse zum Ablauf von Staphylokokken-Infektionen und zum Stellenwert einzelner Virulenzfaktoren in verschiedenen Stadien der Infektion gewonnen (TP C3). In einem weiteren Teilprojekt wird die Funktion von Ser/Thr/Tyr-Kinasen von *S. aureus* studiert (TP A2). Während dieser Kina-

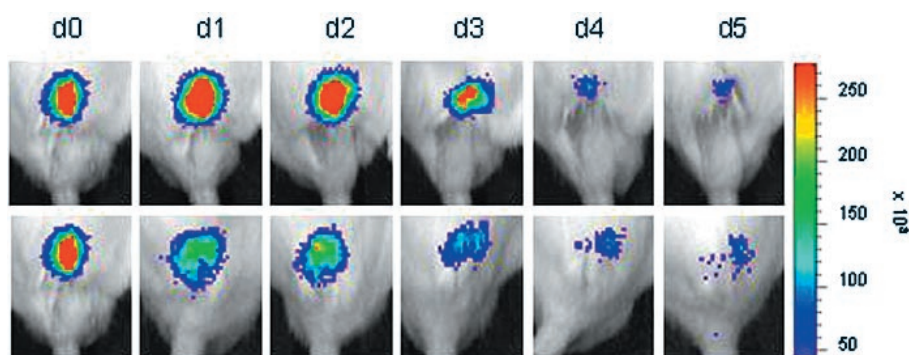


Abb. 1: Biolumineszente *Staphylococcus aureus* in einem subdermalen Infektionsmodell. Der Zeitverlauf der Infektion wurde über einen Zeitraum von fünf aufeinanderfolgenden Tagen (d0 to d5) gemessen. Den Versuchstieren wurden 1×10^6 CFU *S. aureus* Xen29 (obere Reihe) oder 1×10^6 CFU einer *S. aureus* arl-Deletionsmutante (untere Reihe) unter die Haut injiziert. Die Signalintensität ist durch eine Farbskala angezeigt.

setyp 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, dessen 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.

Symposien

Summerschool "Pathophysiology of Staphylococci", Vilm, 26. – 29. September 2007

Darüber hinaus wird die regulatorische Rolle kleiner RNAs in Staphylokokken studiert (TP B4). 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. Eine spezifische Inaktivierung regulatorischer RNA-Moleküle könnte ein neuartiger Therapieansatz werden, um multiresistente Staphylokokken zu bekämpfen.

Begleitet werden die molekularbiologischen und infektionsbiologischen Arbeiten von bioinformatischen Analysen und Vorhersagen. Mittels moderner Techniken des Modellierens metabolischer und zellulärer Netzwerke sollen bislang unbekannte Aspekte der Physiologie der Staphylokokken erkannt werden (TP A5). Dabei fließen die Daten der funktionellen Genomanalysen und der Untersuchungen zur Zellantwort unter verschiedenen Bedingungen in Modelle ein, die den gesamten Metabolismus von *S. aureus* beschreiben.

5.2 Forschungszentren

5.2.1 Rudolf-Virchow-Zentrum / DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Martin Lohse (Sprecher)

Versbacher Str.9
97078 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201 48400
Fax: 09 31 / 201 48702
E-Mail: rvz@virchow.uni-wuerzburg.de
<http://www.virchow-zentrum.uni-wuerzburg.de/index/>

Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt
(Kardiale Targetproteine)
Tel.: 09 31 / 201 48710

Prof. Dr. Gregory Harms
(Molekulare Mikroskopie)
Tel.: 09 31 / 201 48717

Dr. Heike Hermanns
(Zelluläre Signaltransduktion)
Tel.: 09 31 / 201 48736

Prof. Dr. Caroline Kisker
(Strukturbiologie: DNA-Reparatur und strukturbasiertes Drug-Design)
Tel.: 09 31 / 201 48300

Dr. Stephan Kissler
(Immuntoleranz)
Tel.: 09 31 / 201 44065

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt
(Vaskuläre Biologie)
Tel.: 09 31 / 201 48996

Prof. Dr. Hermann Schindelin
(Strukturbiologie: Proteinfaltung, -funktion und -degradation)
Tel.: 09 31 / 201 48320

Prof. Dr. Michael Schön
(Entzündungs- und Tumorbilogie)
Tel.: 09 31 / 201 48977

Prof. Dr. Albert Sickmann
(Funktionelle Proteomics)
Tel.: 09 31 / 201 48730

Prof. Dr. Stephan Sigrist
(Architektur von Synapsen)
Tel.: 09 31 / 201 44050

Dr. Thorsten Stiewe, bis 2007
(Molekulare Tumorbilogie)

Allgemeine Angaben und Struktur

Im ersten, bundesweiten Wettbewerb der Deutschen Forschungsgemeinschaft 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. 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 Doppelmemberschaft in weiteren Fakultäten. Das Rudolf-Virchow-Zentrum umfasst verschiedene Forschungs- und Lehrbereiche (Abb. 1). 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). Eine Nachwuchsgruppe wird von der Wirtschaft und dem Bayerischen Wirtschaftsministerium gefördert, denn das Zentrum will für den Transfer seiner Ergebnisse of-

fen sein. 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. Eine neue Einrichtung, das Zentrum für Biologische Bildgebung („*Bio-Imaging Center*“) umfasst derzeit zwei und soll letztlich fünf Arbeitsgruppen umfassen, die Land und Universität als Grundausrüstung in das Rudolf-Virchow-Zentrum einbringen. 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. 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 Klasse „Biomedizin“. Schließlich ist das Rudolf-Virchow-Zentrum in der Öffentlichkeitsarbeit mit seinem *Public Science Center* vor allem in verschiedenen Vorhaben mit Schülern aktiv.



Abb. 1: Die Struktur des Rudolf-Virchow-Zentrums.

Forschungsschwerpunkte

Zum Zeitpunkt der Berichterstattung umfasst das Zentrum zehn Arbeitsgruppen sowie sieben Projekte im Rahmen des Rudolf-Virchow-Netzwerks. Arbeitsgruppen forschen auf dem Gebiet der „target proteins“, wobei zwei Typen von besonderem biomedizinischen Interesse sind und den Schwerpunkt der Forschung bilden: Oberflächenrezeptoren und Nukleinsäure-Bindeproteine. Diese Proteine werden auf vier Ebenen untersucht: von ihrer molekularen Struktur und Funktion über biochemische Mechanismen zur zellulären Antwort und ihrer (patho)physiologischen Rolle.

Kardiale Targetproteine

(S. Engelhardt)

Die Gruppe untersucht zelluläre Signalwege in kardiovaskulären Systemen und überprüft deren Relevanz im lebenden Organismus. Derzeitige Forschungsschwerpunkte sind die Kontrolle der Transkription und Translation des Zellwachstums von Herzmuskelzellen, der β -adrenerge Signalweg und die interzelluläre Kommunikation im Myokard. Ziel ist es, neue therapeutische Strategien gegen Herzerkrankungen, vornehmlich der Herzmuskelschwäche, zu entwickeln. Diese Fragestellung erfordert ein breites Methodenspektrum von optischen Studien über Rezeptor-Konformationsänderungen bis zur Funktionsanalyse in lebenden Mäusen.

Molekulare Mikroskopie

(G. Harms)

Die Gruppe untersucht molekulare Interaktionen in Signalketten von Membranproteinen und Botenstoffen in der Zelle wie die Adhäsion von Blutplättchen durch die Src Kinase Familie oder den Signalweg der Proteine BMP und Smad. Dazu nutzt sie hochmoderne Techniken wie die Fluoreszenz-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) Mikroskopie, Einzelmolekül-Mikroskopie und die dynamische Konfokal-Mikroskopie. Damit untersucht die Gruppe kleinste Konzentrationen von Proteinen in und auf lebenden Zellen. Ein Schwerpunkt ist die Entwicklung von Biosensoren und Bildgebungsverfahren.

Zelluläre Signaltransduktion

(H. Hermanns)

Falsch regulierte Zytokin-Signalwege sind die Ursache verschiedener Erkrankungen wie

chronischer Entzündungen, Autoimmunerkrankungen und Krebs. Eine große Zahl dieser Zytokine gibt Signale durch Oberflächenrezeptoren weiter, die große multi-molekulare Komplexe formen. 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 an der Familie der Interleukin-6-Type Zytokine.

Strukturbiologie: DNA-Reparatur und strukturbasiertes Drug-Design

(C. Kisker)

Der Großteil der menschlichen Krebsarten (80-90%) 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 substratspezifisch. Die Gruppe möchte den fundamentalen Mechanismus der bakteriellen und der Säugetier-NER Maschinerie verstehen. Außerdem untersucht sie verschiedene DNA Polymerasen hinsichtlich ihrer Rolle bei der Stabilisierung der genetischen Information, da DNA Schäden akkumulieren können und bis zur Replikation nicht repariert werden. Ein zweiter Schwerpunkt der Gruppe ist das strukturbasierte Drug-Design. Damit wollen sie neue Medi-

kamente gegen Infektionskrankheiten identifizieren.

Immuntoleranz

(S. Kissler)

Obwohl unser Immunsystem genau reguliert ist und normalerweise nur auf gefährliche Antigene wie 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 so genannten Autoimmunerkrankungen angeben und untersucht die regulatorischen Signalwege, die bei Ausbruch der Krankheit gestört sind. Ziel ist die genetische Manipulation von Modellorganismen durch RNA Interferenz (RNAi) und damit die Ausschaltung einzelner Zielgene. Dazu nutzt die Gruppe die lentivirale Transgenese. Nachdem diese Technologie für das Modell des Diabetes Typ 1 etabliert wurde, arbeitet die Gruppe nun daran, die Technologie spezifischer und vielseitiger anwendbar zu machen.

Vaskuläre Biologie

(B. Nieswandt)

Im Falle einer Gefäßschädigung kommen Blutplättchen mit der subendothelialen ex-

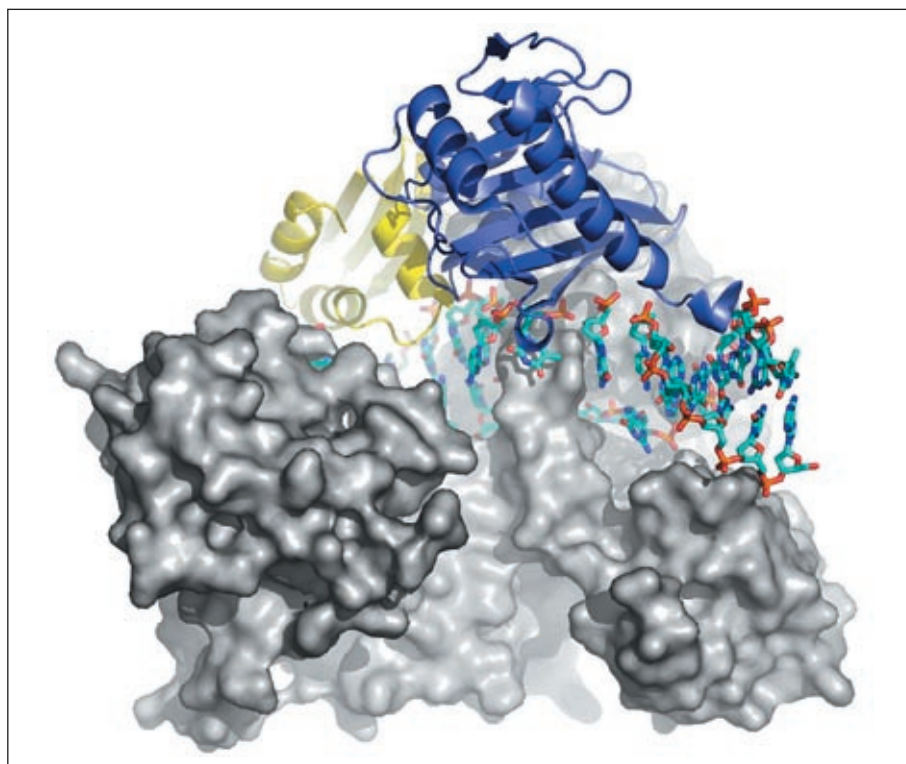


Abb. 2: DNA-Reparatur: Strukturmodell, das die Interaktion zwischen den Proteinen UvrB (grau) und UvrC (Blau) des NER-Systems mit der geschädigten DNA zeigt.

trazellulären Matrix in Kontakt, die deren Aktivierung steuert und die Ausbildung eines hämostatischen Verschlusses auslöst. Dieser Prozess ist lebenswichtig, um posttraumatischen Blutverlust zu verhindern, kann aber auch zur pathologischen Thrombusbil-

dung 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.

Die Gruppe hat verschiedene Methoden für die semi-quantitative Analyse von Phosphorylierungen und Glykosylierungen etabliert, um eine solide Grundlage für die funktionelle Analyse von Herz-Kreislaferkrankungen bereit zu stellen. Damit erstellten sie die bisher umfangreichste Proteomstudie von Plasmamembranproteinen aus Blutplättchen.

(Siehe auch Jahresbericht des RVZ: http://www.virchow-zentrum.uni-wuerzburg.de/_data/Bericht.pdf)

S. Engelhardt

Buitrago M, Lorenz K, Maass AH, Oberdorf-Maass S, Keller U, Schmitteckert EM, Ivashchenko Y, Lohse MJ, Engelhardt S (2005) The transcriptional repressor Nab1 is a specific regulator of pathological cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 11, 837-44

T. Stiewe

Stiewe T (2007) The p53 family in differentiation and tumorigenesis. *Nature Rev Cancer.* 7, 165-168

C. Kisker

Truglio JJ, Karakas E, Rhau B, Wang H, DellaVecchia MJ, Van Houten B, Kisker C (2006) Structural basis for DNA recognition and processing by UvrB. *Nat Struct Mol Biol.* 13, 360-364

H. Schindelin

Tian G, Xiang S, Noiva R, Lennarz WJ, Schindelin H (2006) The crystal structure of yeast protein disulfide isomerase suggests cooperativity between its active sites. *Cell.* 124, 61-73

A. Sickmann

Lewandrowski U, Zahedi RP, Moebius J, Walter U, Sickmann A (2007) Enhanced N-glycosylation site analysis of sialoglycopeptides by strong cation exchange prefractionation applied to platelet plasma membranes. *Mol Cell Proteomics.* 6, 1933-1941

P. Friedl

Wolf K, Wu YI, Liu Y, Tam E, Geiger J, Overall C, Stack MS, Friedl P (2007) Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol.* 9, 893-904

B. Nieswandt

Moser M, Nieswandt B, Ussar S, Pozgajova M, Fässler R (2008) Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. *Nat Med.* 14, 325-330

M. Schön

Wienrich BG, Oostingh GJ, Ludwig RJ, Enders S, Harms G, Tauber R, Krahn T, Kramer B, Boehncke WH, Schön MP (2006) Efomycine M: an inhibitor of selectins? *Nat Med.* 12, 873-874

S. Sigrist

Kittel RJ, Wichmann C, Rasse TM, Fouquet W, Schmidt M, Schmid A, Wagh DA, Pawlu C, Kellner RR, Willig KI, Hell SW, Buchner E, Heckmann M, Sigrist SJ (2006) Bruchpilot promotes active zone assembly, Ca²⁺ channel clustering, and vesicle release. *Science.* 19, 1051-4

Strukturbiologie: Proteinfaltung, -funktion und -degradation

(H. Schindelin)

Die Gruppe untersucht die Proteinfaltung im endoplasmatischen Retikulum (ER) und die Proteindegradation von falsch gefalteten Proteinen über den Ubiquitin abhängigen Weg. Außerdem erforscht sie die Struktur und Funktion von inhibitorischen neuronalen Rezeptoren und den Mechanismus wie diese an der postsynaptischen Membran verankert werden. Dabei nutzt sie neben der Röntgenkristallographie verschiedene biochemische und biophysikalische Techniken. Falsch gefaltete und aggregierte Proteine, die auf Defekten des ER assoziierten Degradationswegs beruhen, führen zu einer Vielzahl von Erkrankungen, wie neurodegenerative Störungen bei Alzheimer und Parkinson.

Entzündungs- und Tumorbologie

(M. Schön)

Die Gruppe Entzündungs- und Tumorbologie untersucht die Rolle verschiedener Adhäsionsmoleküle und deren Bedeutung als therapeutische Zielstrukturen in Entzündungskrankheiten. Adhäsionsmoleküle vermitteln die Gewebe spezifische Rekrutierung von Leukozyten, ein Schlüsselprozess in der Entstehung von Entzündungsprozessen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Erforschung von Tumorprozessen: Wie Tumore sich entwickeln, warum sie gegen Chemotherapie resistent sind und wie neue therapeutische Präparate diese Resistenzmechanismen bewältigen können.

Funktionelle Proteomics

(A. Sickmann)

Die Massenspektrometrie ist zu einer Schlüsseltechnologie für großangelegte Proteomanalysen geworden. Diesbezüglich hat neben der Identifizierung der Proteine für eine spätere Funktionsanalyse die Analyse von posttranslationalen Modifikationen wie auch die relative Quantifizierung von Proteinen an Bedeutung gewonnen.

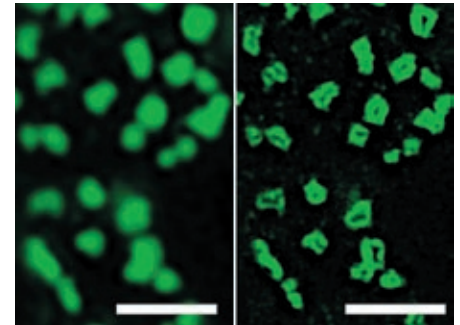


Abb. 3: Die STED Mikroskopie macht supramolekulare Strukturen an der synaptischen Membran sichtbar. Aufnahmen des Proteins Bruchpilot in Synapsen (grün) mit der konventionellen konfokalen (links) gegenüber der STED Mikroskopie (rechts). Maßstab 1 µm.

Architektur von Synapsen

(S. Sigrist)

Die Gruppe untersucht die molekularen und zellulären Mechanismen der An- und Umordnung von Synapsen. Sie erforscht den Aufbau und die Spezialisierung von Synapsen an glutaminergen Synapsen von *Drosophila*, ein Modellorganismus, der sehr gut geeignet ist, um moderne Molekularbiologie, Genetik, Biochemie und Bildgebungsverfahren zu verbinden. Dieser Ansatz ermöglicht eine vollständige Übersicht über die An- und Umordnung von Synapsen, die eine wesentliche Bedeutung bei Prozessen wie dem Lernen und der Gedächtnisbildung haben, aber auch bei der Entwicklung und Erkrankung des Nervensystems.

Lehre

Alle Arbeitsgruppen bieten Praktika und Vorlesungen für Studenten des Bachelor- und Master-Studiengangs Biomedizin 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.

5.2.2 Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF)

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans Konrad Müller-Hermelink (Sprecher)

Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-47776
Fax: 09 31 / 201-47505
Email: izkf@uni-wuerzburg.de
www.izkf-wuerzburg.de

Prof. Dr. Eva Bettina Bröcker
(stellv. Sprecherin)
Tel.: 09 31 / 201-26350

Dr. Andrea Thelen-Frölich (Geschäftsführerin)
Tel.: 09 31 / 201-47794

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 jährliche Finanzvolumen liegt durchschnittlich insgesamt bei rund 5 Millionen Euro inklusive eingebrachter Grundausstattung.

Drei Säulen charakterisieren die Arbeit des Zentrums:

- die Unterstützung interdisziplinär orientierter Forschungsvorhaben im Rahmen der wissenschaftlichen Schwerpunkte
- der Ausbau der systematischen Nachwuchsförderung in der Medizin
- die Einrichtung von Core facilities und die Etablierung flexibler Förderinstrumente zur der Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen vor Ort.

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 Geschäftsführung und Koordination der Programme sowie die Förderentscheidungen unterliegen und

- dem externen wissenschaftlichen Beirat, der die gesamten Aktivitäten des Zentrums begleitet und an der Begutachtung jedes Projektantrags beteiligt ist.

Das IZKF Würzburg wurde 1996 als eines von inzwischen 9 interdisziplinären Zentren in Deutschland vom BMBF gefördert und ist 2004 vollständig in die Finanzierung des Freistaates Bayern übergegangen.

Forschungsschwerpunkte

Ziel der themenfokussierten Förderung ist es, die medizinische Forschung an der Fakultät stärker auf die wissenschaftliche Schwerpunktbildung der Medizinischen Fakultät hin auszurichten und vorhandene Schwerpunkte sachbezogen aufeinander zu beziehen. Die enge Verzahnung von biomedizinischer Grundlagenforschung und patientenorientierter klinischer Forschung ist Voraussetzung für die Förderung. 2007 hat das IZKF 39 Projekte und 3 Nachwuchsgruppen unterstützt.

Projektbereich A: Pathophysiologie pathologischer Entzündungsreaktionen

Die hier geförderten 9 Projekte befassen sich neben regulatorischen T-Zellen und Wundheilungsprozessen vor allem mit zell-

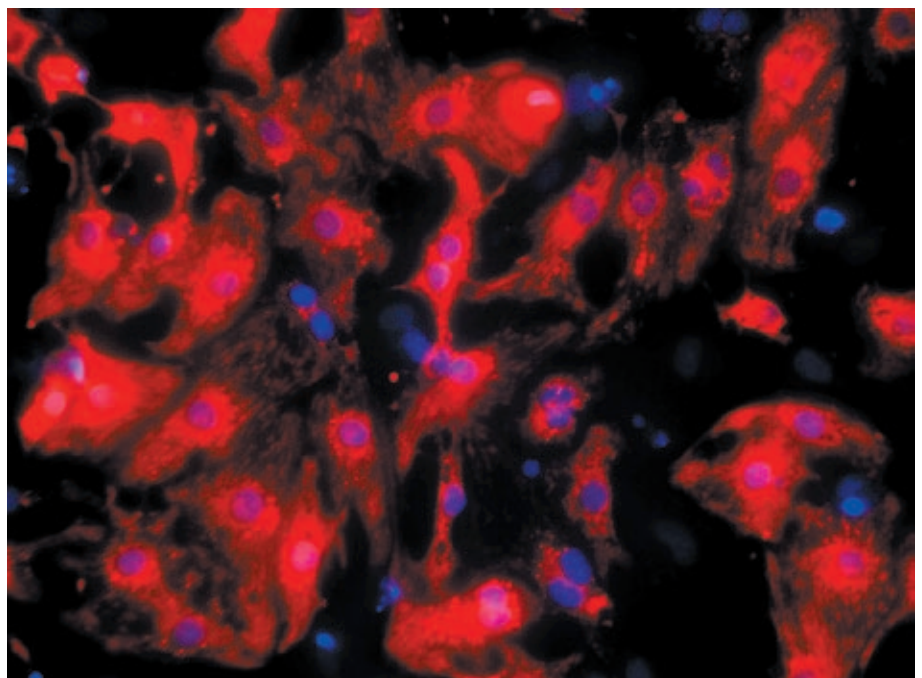


Abb.1: MicroRNA Überexpression in kultivierten neonatalen Cardiomyocyten (AG T. Thum).

biologischen Fragen bei der Pathogenese von Autoimmunkrankheiten wie der multiplen Sklerose oder des Pemphigus und chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Auch die Analyse der Wirkmechanismen zweier relativ neuer in der Klinik eingesetzter Therapiemodalitäten mit Biologicals ist thematisiert.

Projektbereich B: Maligne Transformation und Tumor/Wirt-Interaktion und ihre Beeinflussung

Im Fokus der 9 Projekte und 2 Nachwuchsgruppen steht das verbesserte Verständnis der molekularen Mechanismen maligner Erkrankungen mit dem Ziel der Entwicklung neuer und wirksamer Therapiestrategien. So werden in der Nachwuchsgruppe PD Dr. Rosenwald aufgrund umfassender Genexpressionanalysen maligner Lymphome aberrant aktivierte onkogene Signaltransduktionswege bzw. inaktivierte Suppressorgene identifiziert, die für die Pathogenese maligner Lymphome von Bedeutung sind. Diese Untersuchungen erlauben in Zukunft sowohl eine verfeinerte molekulare Diagnostik als auch die Entwicklung neuer Therapieverfahren. Die Nachwuchsgruppe Dr. Wischhusen, die in der Frauenklinik etabliert ist, erforscht Mechanismen der Immuntoleranz bei invasiv wachsenden Tumoren.

Projektbereich D: Transplantation und Tissue Engineering

An neuen Methoden für genetisches Engineering immunologischer Fragestellung nach allogener Stammzelltransplantation arbeiten eine Kooperation der Orthopädie mit der Virologie sowie eine Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik II.

Projektbereich E: Vaskulopathien und Myokarderkrankungen

Arbeitsgruppen der Medizinischen Klinik I, der Physiologie, Klinischen Biochemie, Pharmakologie, aber auch aus der Neurologie und Frauenklinik arbeiten in insgesamt 11 interdisziplinären Projekten und 1 Nachwuchsgruppe molekulargenetische, pathobiochemisch/pathophysiologische und therapeutische Aspekte von Gefäßerkrankungen. Die Nachwuchsgruppe Dr. Thum zielt auf ein verbessertes Verständnis und mögliche Therapie kardialer Wundheilungsprozesse auf der Basis unterschiedlicher Forschungsansätze.

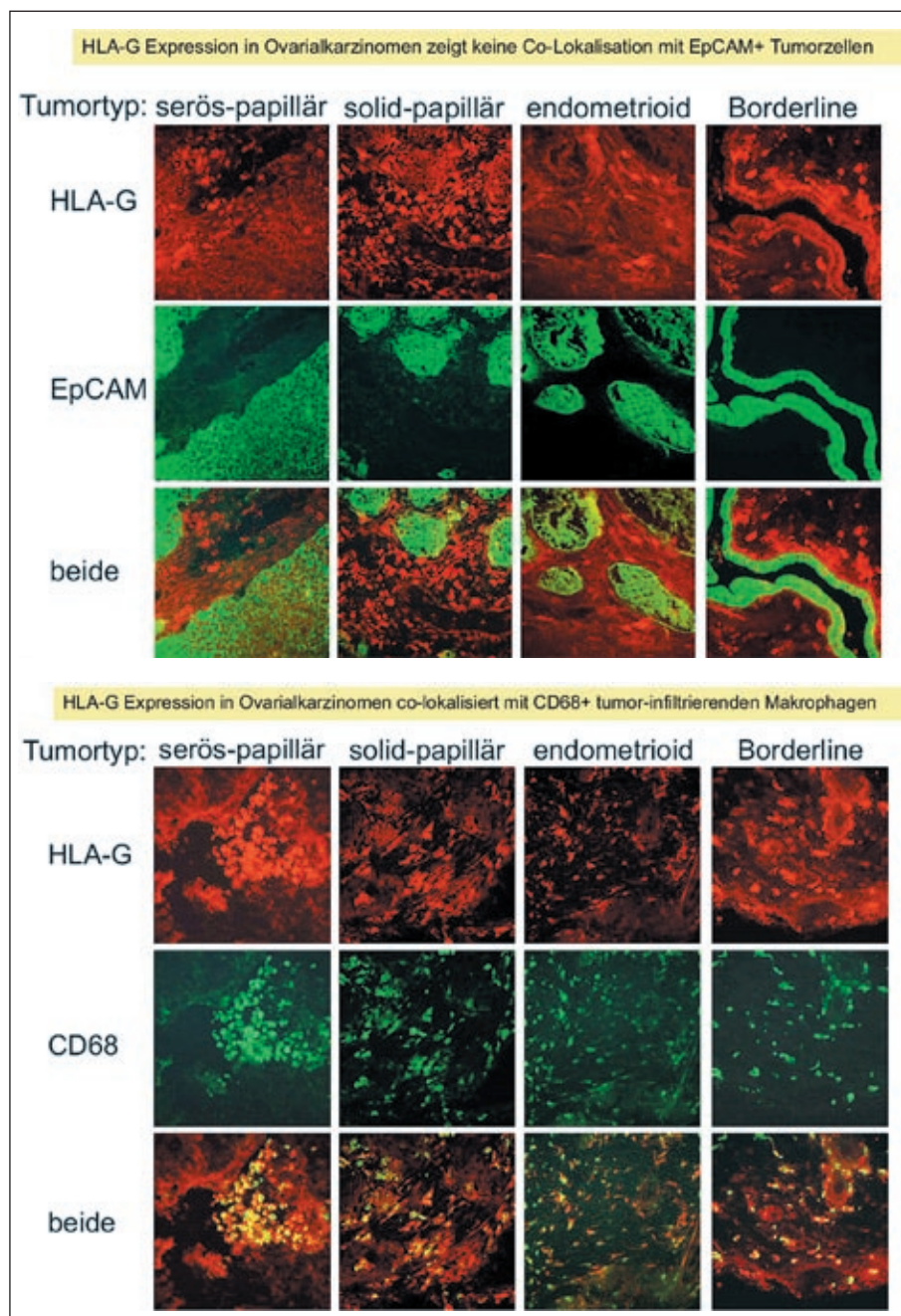


Abb. 2: A: HLA-G Expression in Ovarialkarzinomen zeigt keine Co-Lokalisation mit dem Tumorzellmarker EpCAM. B: HLA-G ist in CD68+ Zellen im Ovarialkarzinom exprimiert (AG J. Wischhusen).

Projektbereich F: Neue diagnostische und bildgebende Verfahren

Der Projektbereich F ist aus enger Kooperation der Biophysik am Physikalischen Institut mit der Medizin hervorgegangen und zielt auf die Organisation der Forschung im Bereich der biologischen Bildgebung. 4 Projekte mit Arbeitsgruppen der Kardiologie, Radiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Neurologie, Neurokardiologie arbeiten vor allem mit MR- und PET-Bildgebungsverfahren zur Klärung und zum Verständnis pa-

thophysiologischer Vorgänge bzw. mit dem Ziel eine adrenale PET-Bildgebung mit radioaktiv markierten CYP11B-Inhibitoren zu etablieren.

Projektbereich N: Klinische und experimentelle Neurobiologie

Der Projektbereich N ist mit der laufenden Förderperiode mit insgesamt 4 Projekten auf sinnesphysiologische Forschungen ausgeweitet worden. Neben Projekten zur

Schizophrenie und depressiven Erkrankungen, in denen innovative Methoden eingesetzt und erprobt werden, die bei Erfolg für weitere Forschergruppen von Interesse sein dürften, widmet sich ein klinisch relevantes Projekt der Therapie der ADHS, während ein Projekt der HNO sich der in der Klinik etablierten angewandten Cochlear Implant Technologie thematisiert und die Entwicklung neuer Konzepte anstrebt.

Lehre

Das IZKF sieht eine wichtige Aufgabe in der Etablierung und stetigen Weiterentwicklung eines systematischen Instrumentariums für die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses in der Medizin. Sie besteht aus folgenden Instrumenten:

- MD/PhD-Programm

Das Programm wird vom IZKF begleitet und durch Stipendien gefördert

- Erstantragsteller-Programm

Das 2007erstmals ausgeschriebene Programm schafft jungen Medizinerinnen unmittelbar nach der Promotion die Möglichkeit, eigene Forschungsansätze auszubauen und diese mit Unterstützung eines Mentors einer externen Drittmittelförderung zuzuführen.

- Rotationsstellen

Junge Medizinerinnen, die in der Klinik arbeiten, werden für einen begrenzten Zeitraum von den Aufgaben der Krankenversorgung befreit, um in der Forschung zu arbeiten.

- IZKF-Nachwuchsgruppen

Zur Förderung der frühen Selbständigkeit unterstützt das IZKF klinisch ausgerichtete Nachwuchsgruppen, die nach Möglichkeit neue methodische Ansätze ins Zentrum einbringen.

Sonstige Aktivitäten

Zur Verbesserung der Infrastruktur vor Ort hat das IZKF drei Core facilities eingerichtet:

- Microarray-Unit
- Zentrale für Klinische Studien (ZKS)
- Early Clinical Trial Unit

Mit dem Ziel einer möglichst großen Flexibilität vor Ort bei gleichzeitiger Evaluation unterscheidet sich das IZKF bewußt von den

klassischen Drittmittelförderungen. Im Zentralprojekt „Anschubfinanzierung“ werden ideenreiche und vielversprechende Projekte für einen kurzen Zeitraum gefördert, bis Ergebnisse vorliegen, die einen Drittmittelantrag ermöglichen. In diesem Rahmen werden auch Finanzierungslücken überbrückt, die sich zwischen zwei Förderperioden anderer Drittmittelgeber ergeben. Die Förderung von Gastwissenschaftlern, Kongressbeteiligungen der Mitglieder und die Förderung und Organisation von Symposien und Seminaren vervollständigen das Angebot, das sich insgesamt wie folgt darstellt;

- Anschubfinanzierung klinischer Forschungsansätze
- Zentraler Reisemittelfond
- Förderung von Gastwissenschaftlern
- Organisation des internen und externen wissenschaftlichen Austauschs

5.2.3 Zentrum für Infektionsforschung (ZINF)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Jörg Hacker
(Sprecher)

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 31 25 75
Fax: 09 31 / 31 25 78
E-Mail: elke.stahl@uni-wuerzburg.de
<http://www.infektionsforschung.uni-wuerzburg.de>

Allgemeine Angaben und Struktur

Infektionskrankheiten sind nach wie vor ein globales gesundheitspolitisches Problem. Vor diesem Hintergrund wurde im Jahre 1993 an der Universität Würzburg das „Zentrum für Infektionsforschung“ (ZINF) etabliert. Bei diesem handelt es sich um eine interdisziplinäre Einrichtung, an der Institute und Kliniken aus der Medizinischen und der Biologischen Fakultät beteiligt sind. Das Zentrum wurde mit dem Ziel etabliert, die auf dem Gebiet der Infektionsforschung tätigen Gruppen der Universität Würzburg zusammenzuführen und ein Forum für Diskussionen, Veranstaltungen und gemeinsame Forschungsaktivitäten zu schaffen.

Eine der Hauptaktivitäten des „Zentrums für Infektionsforschung“ besteht in der Arbeit von vier Nachwuchsgruppen. Das Nachwuchsgruppenprogramm wurde im Jahre 1993 initiiert und zunächst durch das damalige „Bundesministerium für Forschung und Technologie“ (BMFT) finanziert. Über eine Periode von fünf Jahren wurde die Finanzierung dann schrittweise durch die Bayerische Staatsregierung und die Universität Würzburg übernommen. Seit 2004 wird das gesamte Nachwuchsgruppenprogramm vom Freistaat Bayern und der Universität Würzburg getragen. Die Nachwuchsgruppen befassen sich mit aktuellen infektionsbiologischen Problemen, besonders auf den Gebieten der Parasitologie und Mykologie. Sie sind organisatorisch mit dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie assoziiert.

Forschungsschwerpunkte der Nachwuchsgruppen

Kommunikation zwischen Erreger und Wirt – Zelluläre Adhäsions-Moleküle als Eintrittspforte für pathogene Bakterien
(C. Hauck, 2001-2006)

Eine Reihe von pathogenen Organismen nutzen zelluläre Adhäsionsmoleküle, um einen direkten Kontakt mit Wirtszellen herzustellen. Die Arbeitsgruppe vertiefte das Verständnis der Signaltransduktionsfunktionen und der physiologischen Aufgaben von zellulären Adhäsionsmolekülen, vor allem die Einblicke in die Wechselwirkung und Kommunikation zwischen Erregern und ihren Wirtszellen. Dabei konzentrierte sich die Arbeit auf zwei Gruppen von Adhäsionsmolekülen, Integrine, die zellulären Rezeptoren für Proteine der extrazellulären Matrix

(EZM), sowie carcinoembryonales Antigen (CEA)-verwandte Zelladhäsionsmoleküle (CEACAMs), welche eine Rolle bei Zell-Zell-Interaktionen spielen.

Pathogenität von *Streptococcus pneumoniae*

(S. Hammerschmidt, 2003-2007)

Streptococcus pneumoniae (Pneumokokken) verursachen lebensbedrohliche Erkrankungen, wie Pneumonien, Meningitiden und Bakteriämien. Der Beitrag und die Funktion wichtiger Virulenzfaktoren, wie z.B. dem Kapselpolysaccharid, den PsC- und PavA-Adhäsinsproteinen sowie der Eno-lase zur Abwehr des Wirtsimmunsystems bzw. der Bindung an und Transmigration durch die extrazelluläre Matrix wurden untersucht.

Marine Symbiosen - Neue Antiinfektiva

(U. Hentschel, seit 2004)

Marine Schwämme haben ein enormes Potenzial für die Wirkstoffforschung. Marine Schwämme sind mit mikrobiellen Konsortien assoziiert, die für die Produktion wichtiger Wirkstoffklassen, (z.B. Polyketide und nicht-ribosomale Peptide) verantwortlich sind. Die Forschungsziele der Nachwuchsgruppe lauten, (i) die mikrobielle Vielfalt von Schwämmen zu charakterisieren, (ii) funktionelle Aspekte der Symbiose zu untersuchen, und (iii), neue antimikrobielle Wirkstoffe aus Schwamm-assoziierten Mikroorganismen zu gewinnen. Das übergeordnete Ziel ist, ein grundlegendes Verständnis über die Schwamm-Mikroben-Assoziation zu erarbeiten und diese natürliche Ressource für die Wirkstoffforschung zugänglich zu machen.

Molekulare Wechselwirkungen der Befruchtungsvorgänge des human-pathogenen Malariaerregers *Plasmodium falciparum*

(G. Pradel, seit 2005)

Die durch den einzelligen Parasiten *Plasmodium* hervorgerufene Tropenkrankheit Malaria zählt bis heute zu den größten gesundheitlichen Bedrohungen der Menschheit. Momentan gibt es keinen wirksamen Impfstoff gegen Malaria, und die medikamentöse Behandlung wird zunehmend durch Resistenzbildung des Erregers erschwert. Das Ziel der Arbeitsgruppe ist, neuartige Proteine zu charakterisieren, die an der Differenzierung der Sexualstadien

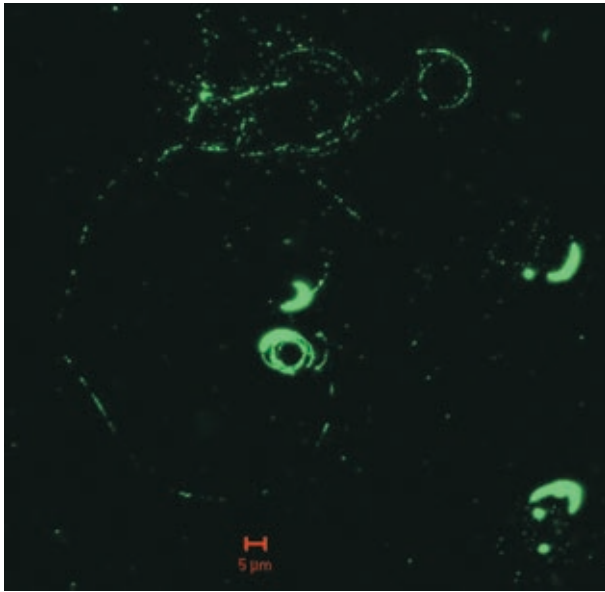


Abb. 1: Gliding motility eines Plasmodium-Sporozoiten. Malaria-Sporozoiten (bananenförmig) werden beim Stich einer Anopheles-Mücke übertragen. Sie sind die infektiösen Stadien und zeigen ein für sie charakteristisches Bewegungsmuster (gliding motility) (©A.-K. Müller).

fumigatus sollen definiert werden. Dabei werden unterschiedliche Aspekte des saprophytischen Lebenszyklus' dieses Deuteromyzeten genauer untersucht, wie z. B. die Bedeutung des Stickstoffmetabolismus' und der Regulation der Aminosäure-Homöostase für die Virulenz oder die zelluläre Funktion eines konservierten Regulators der Fruchtkörperentwicklung. Darüber hinaus ist die ständige Weiterentwicklung molekularbiologischer Methoden zur gezielten Manipulation des pilzlichen Genoms Inhalt der Forschungen, um mit Hilfe der funktionellen Genomik Einblicke in das *A. fumigatus*-Virulom zu erhalten.

und den anschließenden Befruchtungsvorgängen des Parasiten beteiligt sind. Solche Proteine repräsentieren mögliche Kandidaten für transmissionsblockierende Strategien, wobei die Entwicklung des Parasiten in der Mücke unterbunden und somit eine Verbreitung der Krankheit reduziert werden würde.

Genetisch-attenuierte Malaria-Leberstadien als experimentelles Malaria-Vakzin

(A.-K. Müller, seit 2007)

Der Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit liegt auf genetisch attenuierten Malaria-Parasiten. Diese Stämme sollen zu Immunisierungszwecken eingesetzt werden, um die zugrundeliegenden Immunantworten im geimpften Individuum näher charakterisieren zu können. Ein besseres Verständnis der Malaria-Leberstadien wird angestrebt, weil sie die einzigen Stadien des Malaria-Parasiten sind, die durch sterilisierende Immunantworten vollständig ausgeschaltet werden können.

Pathogenität & kryptische Sexualität des humanpathogenen Pilzes *Aspergillus fumigatus*

(S. Krappmann, seit 2007)

Bislang unbekannte Pathogenitätsdeterminanten des Schimmelpilzes *Aspergillus*

Lehre

Die Nachwuchsgruppen bieten Praktika und Vorlesungen für Studenten der Biologie und Medizin an. Vom Zentrum werden regelmäßig klinisch-infektiologische Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler veranstaltet. Darüber hinaus beteiligen sich die Gruppen an der Graduiertenausbildung.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

(Siehe auch Jahresbericht des ZINF: http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/forschung/forschungszentren/zentrum_fuer_infektionsforschung/general_information/annual_report_2005-2006/)

Scholz, S.M., Simon, N., Lavazec, C., Dude, M.A., Templeton, T.J., und Pradel, G. (2007) PfCCp proteins of *Plasmodium falciparum*: Gametocyte-specific expression and role in complement-mediated inhibition of exflagellation. *Int J Parasitol.* 38: 327-340.

Matuschewski, K., and Müller, A.K. (2007) Vaccines against malaria - an update. *Fests J* 274: 4680-4687.

Taylor, M.W., Thacker, R.W., und Hentschel, U. (2007) Genetics. Evolutionary insights from sponges. *Science* 316: 1854-1855.

Rennemeier, C., Hammerschmidt, S., Niemann, S., Inamura, S., Zähringer, U., und Kehrel, B.E. (2007) Thrombospondin-1 promotes cellular adherence of gram-positive pathogens via recognition of peptidoglycan. *Faseb J* 21: 3118-3132.

Hauck, C.R., Agerer, F., Münzner, P., und Schmitter, T. (2006) Cellular adhesion molecules as targets for bacterial infection. *Eur J Cell Biol* 85: 235-242.

5.2.4 Interdisziplinäres Tumorzentrum

Prof. Dr. med. Michael Flentje (Sprecher)

Josef-Schneider-Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-28890
Fax: 09 31 / 201-35952
E-mail: tumorzentrum@klinik.uni-wuerzburg.de
www.tumorzentrum.uni-wuerzburg.de

**Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(stellv. Sprecher)**
Tel.: 09 31 / 201-70000

Prof. Dr. med. Ulf R. Rapp (stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 20145140

**PD Dr. rer. biol. hum. Jutta Riese
(Geschäftsführung)**
Tel.: 09 31 / 201-35151

Aufgaben und Struktur

Die Erkennung, Behandlung und Erforschung der Krebserkrankungen stellt einen wichtigen Schwerpunkt an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg dar. Voraussetzung dafür ist die fachgebietsbezogene und interdisziplinäre Kooperation aller bei der Tumorbehandlung beteiligten Institutionen, um die optimale Versorgung nach dem jeweils neuesten Erkenntnisstand allen Krebspatienten zur Verfügung zu stellen.

Die Organe des Tumorzentrums sind die Mitgliederversammlung, der Beirat und der Vorstand mit dem Sprecher des Tumorzentrums. Zur Unterstützung des Vorstands und Koordination aller Aktivitäten des Tumorzentrums ist eine Geschäftsstelle eingerichtet.

Das Interdisziplinäre Tumorzentrum wurde 1983 an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg gegründet. Mit den klinisch-theoretischen Instituten und dem Rudolf-Virchow Zentrum der Universität Würzburg besteht seit langem eine wissenschaftliche Zusammenarbeit auf verschiedenen Gebieten der Onkologie. Ebenso existieren enge Kooperationsbeziehungen mit den Akademischen Lehrkrankenhäusern der Universität Würzburg, den übrigen Kliniken der Region und den niedergelassenen Ärzten und Ärztinnen bei der ärztlichen Versorgung Tumorkranker.

Das Tumorzentrum erfüllt seine Ziele durch

- die Erarbeitung und Implementierung standardisierter Diagnose- und Be-

handlungspfade für die verschiedenen Tumorarten unter Mitwirkung aller beteiligten Disziplinen in den interdisziplinären Arbeitsgruppen

- die Förderung der onkologischen Grundlagenforschung, der klinischen Forschung und Versorgungsforschung auf verschiedenen Gebieten der Onkologie
- die Datenerfassung und -verarbeitung bei Tumorpatienten und Tumorpatientinnen im Rahmen eines epidemiologischen und klinischen Krebsregisters
- die Aus-, Fort- und Weiterbildung des ärztlichen und des Pflegepersonals sowie die Fortbildung des weiteren an der Patientenversorgung beteiligten Fachpersonals
- die onkologische Beratung von kooperierenden Ärzten und Ärztinnen in der Region des Tumorzentrums
- die Koordinierung der Zusammenarbeit mit den Akademischen Lehrkrankenhäusern der Universität Würzburg auf dem Gebiet der Onkologie
- die Durchführung und Unterstützung von Maßnahmen zur sachlichen und fachgerechten Information und Aufklärung der Öffentlichkeit über die Krankheit Krebs, ihre Therapie und Möglichkeiten der Prävention und Früherkennung.

Der gesamte Einzugsbereich von Patienten, die am Klinikum der Universität Würzburg betreut werden, umfasst eine Region von ca. 2,5 Mio Einwohnern. Eine wichtige Bedeutung hat das Krebsregister des Tumorzentrums, da mit der Umsetzung des Krebsregistergesetzes, das die Länder zum Aufbau von Epidemiologischen Krebsregistern

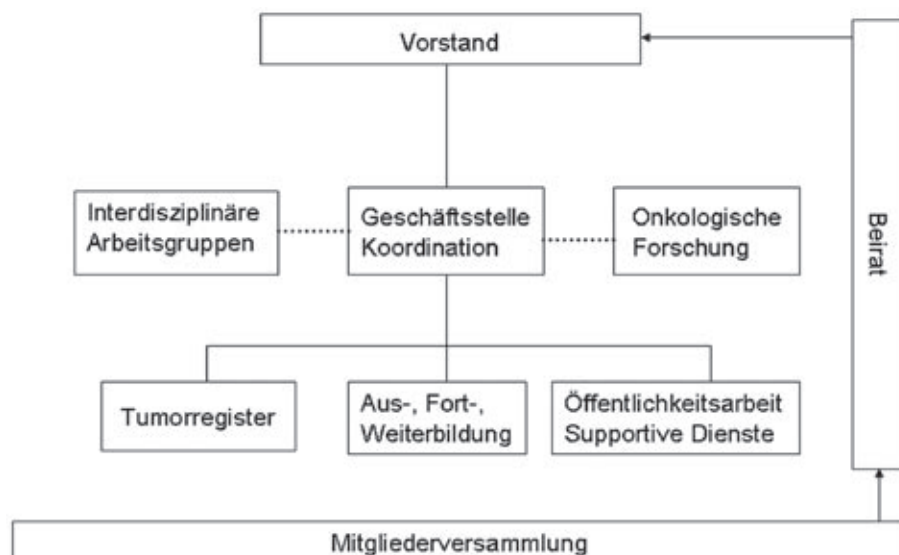


Abb. 1: Organisationsstruktur des Interdisziplinären Tumorzentrums Würzburg.

verpflichtet, in Bayern die Register an den Tumorzentren der Universitäten diese Aufgabe federführend übernehmen.

Forschungs- schwerpunkte

Nationale und internationale klinische Studien zur Verbesserung der Erkennung und Behandlung für verschiedene Formen bösartiger Erkrankungen werden in Würzburg koordiniert und geleitet, z.B. für kindliche Hirntumore, maligne Lymphome, bestimmte Formen der Leukämien, Melanome und Schilddrüsenkarzinome. Das Pathologische Institut (Prof. Müller-Hermelink) ist Referenzzentrum für eine große Zahl von nationalen und internationalen klinischen Studien, vor allem auf dem Gebiet der lymphatischen Systemerkrankungen.

Die onkologische Grundlagenforschung widmet sich in Würzburg u.a. den Fragen der Tumorentstehung und den molekularen Mechanismen der malignen Transformation. Die Tumorummunologie als ein weiterer Schwerpunkt zielt auf die Identifizierung molekularer Strukturen für die Entwicklung neuartiger, zielgerichteter Therapien.

Diese und andere Forschungsschwerpunkte sind in verschiedene Forschungsverbünde integriert und werden durch Drittmittel in großem Umfang (DFG, BMBF, Wilhelm Sander-Stiftung, Mildred Scheel-Stiftung, Deutsche Krebshilfe) gefördert.

Die onkologische Forschung in Würzburg profitiert auch von der Bereitstellung verschiedener core facilities. Hierzu zählen die kürzlich gegründete Phase-I/II Station und die Zentrale für klinische Studien, die die Entwicklung und klinische Prüfung neuartiger Wirkstoffe entsprechend den aktuellen Richtlinien ermöglichen und unterstützen.

5.2.5 Interdisziplinäres Zentrum für Suchtforschung (IZSW)

Prof. Dr. med. Jobst Böning (Vorsitzender)

Füchslainstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 49545
Fax: 09 31 / 201-77840
E-Mail: IZSW@mail.uni-wuerzburg.de

Dr. C. Jacob (stellv. Vorsitzender)
Tel.: 0931 / 77810

Aufgaben und Struktur

Das IZSW entwickelte sich 2000 aus dem aus der Psychiatrischen Klinik etablierten „Interdisziplinären Würzburger BMBF-Suchtforschungsverbund“ zu neurobiologischen und Verhaltensbiologischen Grundlagen der Alkoholabhängigkeit (1996-2001) und trägt inzwischen zur dauerhaften Entwicklung und Förderung einer gesamtuniversitären Suchtforschung im grundlagen- und anwendungsbezogenen Bereich bei. Hierzu gehören auch Verbesserungen der Lehre, Fort- und Weiterbildung in allen suchtassoziierten Feldern sowie ambulante und stationäre Therapieinterventionen sowie gesundheitspolitische Entscheidungshilfen.

Forschungsschwerpunkte

Neurophysiologische Erfassung der cue-reactivity bei Suchterkrankungen

(A. Fallgatter, M. Schecklmann, Psychiatrische Klinik)

Mittels ereigniskorrelierter Hirnpotentiale (EKP), fMRT, Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) und Startle-Reflex werden unter dem Konstrukt eines *Suchtgedächtnisses* sowie unter topographischen Gesichtspunkten die emotionalen und kognitiven Korrelate schlüsselreizspezifischer Hirnaktivität bei Alkohol- und Nikotinabhängigkeit untersucht. Die Reversibilität der Hirnfunktionsstörung bei Alkoholabhängigkeit wird ebenso untersucht wie der Einsatz der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (r-TMS) bei der Behandlung der Nikotinabhängigkeit.

Biopsychologische Mechanismen des Rauchverlangens

(P. Pauli, R. Mucha, M. Winkler, Psychologisches Institut)

Im Rahmen der DFG Forschergruppe „Emotion und Verhalten“ wird die suchtspezifische Frage untersucht, welche Rolle kognitiv-emotionalen Lernprozesse der Wirkung von Umweltreizen auf das individuelle Verlangen zu Rauchen und als Prädiktoren eines Rückfalls spielen. Manche Umweltreize fördern das Rauchverlangen (insbesondere Verbotshinweise), andere hingegen wirken hemmend. Offenbar aktivieren rauchassoziierte bei Abhängigen aufgrund des vorausgegangenen regelmäßigen Ni-

kotinkonsums direkt Verstärkerzentren im Gehirn.

Molekulare Mechanismen der Alkoholtoleranz bei Drosophila

(A. Scholz, Institut für Genetik und Neurobiologie)

Mit Hilfe molekulargenetischer, genetischer und anatomischer Methoden werden am Modell der Fruchtfliege Mechanismen untersucht, die Ethanol induziertem Verhalten unterliegen. In Verhaltensstudien wird untersucht wie z.B. der Einfluss von gelerntem Verhalten oder die Präferenz für Alkohol zur Entwicklung von Ethanoltoleranz und Alkoholismus beitragen, welche Netzwerke diese Verhalten vermitteln und wie Ethanol auf zellulärer Ebene diese verändert. Jüngst wurde ein neuer zellulärer Mechanismus entdeckt, der zur Entstehung von Toleranz in Neuronen des Gehirns benötigt wird und Ähnlichkeiten zur zellulären Stressantwort aufzeigt. Das hierbei eine wesentliche Rolle spielende *hang-over* Gen ist inzwischen auch beim Menschen nachgewiesen worden und korreliert hier mit klinischer Alkoholabhängigkeit (DFG-Einzelförderung und Graduiertenkolleg, Thyssen Stiftung)

Funktionelle und strukturelle Hirnregeneration bei Alkoholabhängigkeit

(A. Bartsch, Abteilung für Neuroradiologie)

Neurotoxische Langzeitfolgen chronischen Alkoholkonsums sind neben morphologischen Veränderungen der weißen und grauen Hirnsubstanz auch eine Abnahme der neuronalen Markersubstanzen oder neuropsychologischer Leistungsdefizite. Im Rahmen einer prospektiven Langzeitstudie bei primärer Alkoholabhängigkeit wurde mittels *MR*, *SIENA* (als strukturellem Bildgebungsverfahren), Protonenmagnetresonanz-Spektroskopie (H-MRS, zur Messung der neuronalen Markersubstanzen Cholin und N-Acetylaspartat (NAA)) und neuropsychologischer Tests die Frage untersucht, ob und wie sich das Gehirn bereits nach 6 wöchiger Abstinenz erholen kann. Erstmals konnte belegt werden, dass Erhöhungen der Cholinkonzentrationen um durchschnittlich 10-20% die treibende Kraft für messbare Volumenzunahmen des Gehirns sind, während der Anstieg des NAA als Stoffwechselprodukt der weißen Substanz und der Nervenzellen um durchschnittlich 10% in direktem Zusammenhang mit der verbesserten Konzentrationsfähigkeit stand.

Lehre

Das Seminar „Neurobiologie der Sucht“ bietet spezielle Weiterbildungsmöglichkeiten für Nachwuchswissenschaftler und Studierende, Psychologie und Biologie. Hinzu kommen eine jährliche Suchtmedizinische Fortbildungstagung, Modulangebote zum Erwerb der Zusatzbezeichnung *Suchtmedizin*. Außerdem präsentiert sich das IZSW jährlich mit aktuellen wissenschaftlichen Forschungsprojekten.

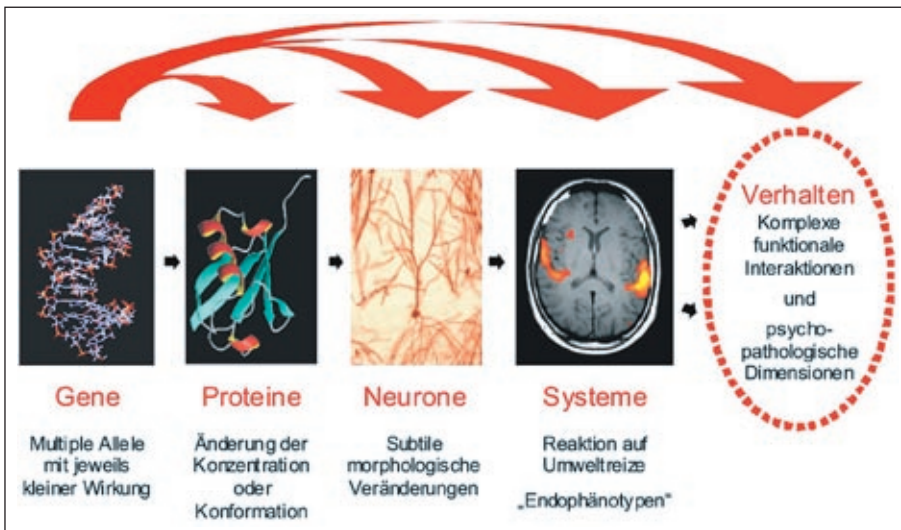


Abb.1: Die Bedeutung der molekular-funktionellen Bildgebung neurobiologisch fundierter Endophänotypen wird zunehmen.

Genetik der Alkoholabhängigkeit

(K.P. Lesch, Psychiatrische Klinik, Psychobiologie)

Die an der Entstehung einer Alkoholabhängigkeit beteiligten neuro- und psychobiologischen Prozesse wie Belohnungsverhalten, kognitiv-exekutive Fähigkeiten, Stressverarbeitung oder Ängstlichkeit machen gemeinsame genetische Faktoren wahrscheinlich. Die Anhäufung von *Endophänotypen* wie z.B. Impulsivität, Neugierde oder aggressives Verhalten, Fehlregulationen der Wahrnehmungsverarbeitung sowie Angst, Stimmungsinstabilität sowie Stressintoleranz sind direkt oder indirekt am Erkrankungsrisiko beteiligt. Untersuchungen zur genetisch bedingten Variabilität der Funktion des Serotonin-Transportes zeigen, dass die Bedeutung der molekular-funktionellen Bildgebung in der Beschreibung neurobiologisch fundierter Endophänotypen künftig zunehmen wird (Abb.)

Das endogene Neurotoxin TaClo

(C. Bringmann, D. Feineis, Institut für Organische Chemie)

Chemisch reaktive Verbindungen, mit denen der Mensch infolge von Umwelteinflüssen, Drogenmissbrauch, durch Medikamenteneinnahme oder auch Arbeitsplatzbedingt in Berührung kommt, scheinen als mitauslösende Faktoren an neurodegenerativen Prozessen beteiligt zu sein. Im Fokus stehen hoch chlorierte Tetrahydro-beta-carboline wie etwa „TaClo“, das im Menschen aus endogen vorhandenem Tryptamin („Ta“) und Chloral („Clo“) entsteht und z.B. bei

der Einnahme des Hypnotikums Chloralhydrat oder, suchtbedingt, nach Umgang mit der Industriechemikalie und Schnüffeldroge Trichlorethylen (TRI), nachgewiesen werden kann.

ADHS als Risikofaktor für Suchtentwicklung

(C. Jacob, J. Böning, A. Schmidtke, Psychiatrische Klinik)

60%-80% des kindlichen Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndroms (ADHS) persistieren mit entwicklungsbedingter Symptomvariierung bis ins Erwachsenenalter und gehen hier mit einer Reihe komorbider psychischer Störungen einher. Speziell Suchtentwicklungen dürften direktes Resultat eines fehlgeschlagenen „Selbstbehandlungsversuches“ mit verschiedenen Suchtstoffen sein. Andererseits wirkt die Behandlung kindlicher wie adultem ADHS mit Stimulanzien nachweislich suchtprotektiv. Obwohl die klinische „Störungsentität“ des adulten ADHS maßgeblich neurobiologisch/genetisch determiniert zu sein scheint, steht die Zuordnung der auf verschiedenen Ebenen zugrundeliegenden Pathomechanismen noch aus. Forschungsstrategisch wird deshalb im Kernprojekt die Identifizierung von zwei sog. Endophänotypen (Arbeitsgedächtnis, Antwortinhibition) verfolgt. Als krankheitsdeterminierende Vulnerabilitätsfaktoren liegen sie näher an der genetischen Beteiligung und an den zugrundeliegenden neurobiologischen Pathomechanismen des ADHS als die letztlich daraus resultierende phänotypische Krankheitssymptomatik.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Smith SM, Weijers HG, Wiesbeck GA, Jenkinson M, De Stefano N, Solymosi L, Bendszus M (2007). Manifestations of early brain recovery associated with abstinence from alcoholism. *Brain*. 130, 36-47.

Bringmann G, Feineis D, Münchbach M, God R, Peters K, Peters E-M, Mössner R, Lesch K-P (2006). Toxicity and metabolism of the chloral-derived mammalian alkaloid 1-trichloromethyl-1,2,3,4-tetrahydro-beta-carboline (TaClo) in PC12 cells. *Z. Naturforsch.* 61c, 601-610.

Lesch KP (2005). Alcohol dependence and gene x environment interaction in emotion regulation: Is serotonin the link? *Eur J Pharmacol.* 5, 13-24.

Schecklmann M, Ehli AC, Plichta MM, Bouter HK, Metzger FG, Fallgatter AJ (2007). Altered frontal brain oxygenation in detoxified alcohol dependent patients with unaffected verbal fluency performance. *Psychiatry Res.* 15, 129-38.

Scholz H, Franz M, Heberlein U (2005). The hangover gene defines a stress pathway required for ethanol tolerance. *Nature* 436, 845-847.

5.2.6 Interdisziplinäres Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm (Sprecher)

Abteilung für Medizinische Genetik
Verfügungsgebäude am Theodor-Boveri-Weg
97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 888-4076
Fax: 09 31 / 888-4434
E-mail: tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg.de
<http://www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/krebszentrum/>
http://www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de/brustzentrum/familiaerer_brustkrebs.htm

Prof. Dr. med. Johannes Dietl (Sprecher)

Frauenklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 4
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-25251
Fax: 09 31 / 201-25406
E-mail: frauenklinik@mail.uni-wuerzburg.de
www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Für Frauen mit familiärem Risiko für Brust- und Eierstockkrebs gibt es seit 1996 in Deutschland ein spezielles Betreuungsangebot. Es bieten zwölf interdisziplinäre Zentren für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ (Deutsche Krebshilfe) ein strukturiertes Konzept an, in dessen Rahmen Frauen nicht nur eine Antwort auf die Frage bekommen, ob sie ein erbliches Risiko aufweisen, sondern auch Hilfestellung erhalten, wie sie mit einem erhöhten Risiko umgehen können. Zu diesem Konsortium gehört auch das Interdisziplinäre Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs der Universität Würzburg (Abteilung Medizinische Genetik: Leiter Prof. Dr. Grimm; Frauenklinik: Direktor Prof. Dr. Dietl; Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie: Vorstand Prof. Dr. Dr. Faller; Institut für Röntgendiagnostik: Direktor Prof. Dr. Hahn).

Die Ergebnisse der Erprobungs- und Evaluationsphase waren so positiv, dass sich die gesetzlichen Krankenkassen im Jahr 2005 und die Mehrzahl der privaten Versicherungen im Jahr 2007 bereit erklärt haben, das Gesamtpaket in die Regelversorgung zu übernehmen. Kernbereiche der hoch spezialisierten Leistungen sind die interdisziplinäre – d.h. humangenetische, gynäkologische und bei Bedarf psychoonkologische – Beratung, eine qualitätsgesicherte molekulargenetische Analyse der Gene BRCA1 und BRCA2 und eine intensivste Früherkennung für Frauen mit einem hohen Erkrankungsrisiko. Weil die Zahl der Betroffenen relativ klein ist, ist die „Zentrumsversorgung“ enorm wichtig, um eine optimale Ressourcennutzung und Sicherung von Behandlungsqualität zu erreichen.

Brustkrebs ist die häufigste Krebserkrankung der Frauen in Deutschland. Etwa zehn bis zwölf Prozent erkranken im Laufe ihres Lebens, das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 63 Jahren. Bei der kleinen Gruppe von Frauen mit einer erblichen Belastung liegt das Erkrankungsrisiko jedoch sehr viel höher: Sie erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von bis zu 80 Prozent an einem Mamma- und zu 20 bis 50 Prozent an einem Ovarialkarzinom. Man geht davon aus, dass bei fünf Prozent der an Brustkrebs und bei zehn Prozent der an Eierstockkrebs erkrankten Frauen eine erbliche Belastung vorliegt. Bei einem Teil der Frauen findet sich die Ursache in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2. Nachdem diese Gene 1994 und 1995 entdeckt wurden, hat die Deutsche Krebshilfe im Jahr 1996 das Verbundpro-

jekt „Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ ins Leben gerufen. Zwölf Universitätskliniken haben dank der Förderung ein Konzept zur Beratung, Gendiagnostik und Prävention eingeführt und evaluiert. Es haben inzwischen mehr als 10000 Familien Rat gesucht, über 5000 Familien wurden in das Verbundprojekt eingeschlossen, 574 davon im Zentrum Würzburg. Bei über 1000 Familien insgesamt wurde eine Mutation in den Genen BRCA1 oder BRCA2 identifiziert. Den betroffenen Frauen wurde eine umfassende Betreuung angeboten. Dabei ist Spezialwissen nötig, denn BRCA-assoziierte Mammakarzinome weisen verschiedene Charakteristika auf, an die eine effiziente Prävention angepasst werden muss. Beispielsweise treten BRCA1- und BRCA2-bedingte Brustkrebserkrankungen in der Regel vor dem 50. Lebensjahr auf, das mittlere Erkrankungsalter für ein Mammakarzinom liegt bei etwa 43 Jahren – also rund 20 Jahre vor dem der Allgemeinbevölkerung. Prävention und Früherkennung muss also sehr früh beginnen. Ein besonderes Augenmerk liegt daher auf der primären und sekundären Prävention. Sowohl internationale als auch nationale Daten des Verbundprojekts zeigen, dass Mutationsträgerinnen ihr Brust- und Eierstockkrebsrisiko durch eine prophylaktische bilaterale Mastektomie in Kombination mit einer bilateralen Salpingo-Oophorektomie auf unter fünf Prozent reduzieren können. Schon die Oophorektomie alleine halbiert das Risiko für ein Mammakarzinom. Allerdings entscheidet sich in Deutschland nur etwa eine von zehn Mutationsträgerinnen für eine vorbeugende Mastektomie, zunehmend mehr Frauen wählen aber eine Oophorektomie. Als Alternative zur Brustentfernung wählten im Rahmen des Verbundprojekts 80 Prozent der Frauen eine intensivste Früherkennung. Den Frauen wird eine Kombination aus Mammographie, Magnetresonanztomographie und Sonographie angeboten. Die Frage, wie erfolgreich diese Strategie ist, kann derzeit noch nicht abschließend beantwortet werden. Um die präventiven Maßnahmen zu evaluieren, haben die zwölf Zentren eine Datenbank an der Universität Leipzig etabliert, der alle von den Zentren betreuten Familien in pseudonymisierter Form gemeldet werden. Die Hoffnung ist, dass diese Auswertung auch einen Vergleich zwischen verschiedenen Varianten der Primär- und Sekundärprävention erlaubt. Für den Nutzen einer prophylaktischen Mastektomie gibt es durch die deutliche Reduktion der Inzidenz des Mammakarzinoms bereits gute Argumente. Für die Anwendung der intensivsten Früherkennung mit Mammographie und ergänzender Magnetresonanztomographie (MRT) liegen

zwar keine Belege hinsichtlich des Nutzens für diese spezifische Situation vor, jedoch sprechen mehrere Argumente dafür, dass der Einsatz sinnvoll ist. Ein wichtiges Ziel der Früherkennung ist, die brustkrebsbedingte Mortalität zu verringern. Bislang ist die Laufzeit aller ähnlichen Projekte weltweit aber noch zu kurz, um darüber verlässliche Auskunft zu geben. Die Analyse der entdeckten Mammatumoren zeigt zumindest, dass frühe Tumorstadien gefunden werden.

Ein weiterer Schwerpunkt der Arbeit des Konsortiums liegt auf dem Gebiet der Molekulargenetik. Bei etwa der Hälfte der

Familien, in denen die Brust-/Eierstockkrebserkrankungen einem autosomal-dominanten Erbgang zu folgen scheinen, kann keine prädisponierende Mutation in den bisher bekannten Genen gefunden werden. Möglicherweise sind bisher unbekannte Gene an der Krebsentstehung beteiligt. Gegenwärtig wird jedoch eher davon ausgegangen, dass die Ursache polygen, d.h. durch das Zusammenwirken mehrerer niedrig-penetranter Suszeptibilitätsgene bedingt ist. Die genauen Zusammenhänge sind Gegenstand weiterer Forschungsvorhaben. Ferner sollen den Krankheitsverlauf modifizierende Faktoren untersucht wer-

den. Denn inter- und intrafamiliäre Unterschiede bezüglich des Erkrankungsalters sowie das Auftreten von unterschiedlichen Tumorentitäten in BRCA1-/BRCA2-Familien werden neben Umweltfaktoren auch auf sog. „Modifier-Gene“ zurückgeführt. Von einem internationalen Brustkrebskonsortium aus 34 Forschungsgruppen (CIM-BA), welchem auch das Deutsche Konsortium für familiären Brust- und Eierstockkrebs angehört, werden bei über 10 000 BRCA1- und über 5 000 BRCA2-Mutationsträgern Varianten in verschiedenen Genen untersucht, weitere Modifier-Gene sollen identifiziert werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Meindl A; (2002) German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer*. 97: 472-480.

Gadzicki D, Wingen LU, Teige B, Horn D, Bosse K, Kreuz F, Goecke T, Schäfer D, Voigtländer T, Fischer B, Froster U, Welling B, Debatin I, Weber BH, Schönbuchner I, Nippert I, Schlegelberger B; (2006) German Cancer Aid Consortium on Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Communicating BRCA1 and BRCA2 genetic test results. *J Clin Oncol*. 24: 2969-2970.

Preisler-Adams S, Schönbuchner I, Fiebig B, Welling B, Dworniczak B, Weber BH. (2006) Gross rearrangements in BRCA1 but not BRCA2 play a notable role in predisposition to breast and ovarian cancer in high-risk families of German origin. *Cancer Genet Cytogenet*. 168:44-49.

5.2.7 Transplantationszentrum (TPZ)

Prof. Dr. med. Arnulf Thiede (Sprecher)

Josef-Schneider-Str. 11

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-31001

E-mail: txzentrum@medizin.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Georg Ertl (stellv. Sprecher)

Tel.: 09 31 / 201-36300

Klinische Transplantationen

Das TPZ Würzburg zählt zu den mittelgroßen der deutschen transplantierenden Zentren. Die Umsetzung des Transplantationsgesetzes mit Neuregelung der Verteilungsmodalitäten für die Organe Herz und Leber unter Schaffung einer bundeseinheitlichen Warteliste hat auch in Würzburg zu einer deutlichen Verringerung der durch Eurotransplant (Leiden, Niederlande) vermittelten Organangebote geführt. Als Konsequenz ist es ab August 2001 zu einem signifikanten Rückgang der Lebertransplantationen und einem Anstieg der Mortalität auf der Warteliste gekommen. Durch interdisziplinäre Bemühungen ist es aber gelungen, dieses allgemein beobachtete Phänomen in Würzburg teilweise zu kompensieren. Im Bereich der Nierentransplantation wird unverändert der Diskrepanz zwischen steigendem Organbedarf und konstantem bzw. sinkendem Organangebot durch die Lebendspende begegnet. So wurden bislang 63 Nieren von Lebendspendern erfolgreich transplantiert. Seit Beginn der klinischen Transplantation in Würzburg im Jahre 1984 wurden bis heute 690 Nierentransplantationen von der Klinik für Urologie und Kinderurologie, 71 Lebertransplantationen durch die Chirurgische Klinik I, 26 Herztransplantationen durch die Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie, eine kombinierte Leber-/Nieren- sowie 13 kombinierte Nieren-/Pankreas-Transplantationen von der Chirurgischen Klinik I gemeinsam mit der urologischen Klinik durchgeführt. Die medizinische Nachbetreuung der transplantierten Patienten erfolgt durch die Medizinische Klinik I. Stammzell-Transplantationen bei Kindern und Erwachsenen sowie Übertragungen von AAA-Gesichtsknochen bei Defekten im Zahn-, Mund- und Kieferbereich ergänzen das Transplantatspektrum. 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 (Lehr)Krankenhäuser Aschaffenburg, Schweinfurt und Coburg sowie weiterer umliegender Krankenhäuser ist es gelungen, die Meldung potentieller Organspender zu optimieren und die Organspendebereitschaft im Raum Unterfranken zu verbessern. Auch die Nachsorge der transplantierten Patienten wurde weiter optimiert. Neben den medizinischen Universitätskliniken und Polikliniken beteiligt sich auch die Universitäts-Hautklinik mit einer Hautsprechstunde für transplantierte Patienten.

Experimentelle und Klinische Transplantationsforschung

Würzburg unterhält, die Xenotransplantation eingeschlossen, einen der wenigen Schwerpunkte 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. Alle Abteilungen nahmen im Berichtszeitraum an diversen multizentrischen Studien teil. Zahlreiche Dissertationen und Publikationen sind von den klinischen und experimentellen Arbeitsgruppen erschienen. Es bestehen enge Kooperationen mit den Universitäten in Oxford/England, Boston/ USA und Rochester/ USA, der LMU München und dem Prince of Wales Hospital in Sydney.

Sonstige Aktivitäten

Das TPZ organisiert im zweijährigen Turnus den Fränkischen Transplantations-Workshop mit Schwerpunkt auf operative und konservative Aspekte der Nierentransplantation. Diese Veranstaltung wird 2008 zum 10. Mal stattfinden. Zudem werden regelmäßig Informationsveranstaltungen (Patienten/Arztseminare) angeboten. Mit großem Erfolg wurde ein Internationales Symposium zu Fragen der chronischen Abstoßung von Organtransplantaten im März 2001 abgehalten. Im Juni 2002 wurde ein Workshop zur experimentellen und klinischen Lebertransplantation und Hepatologie sehr erfolgreich ausgerichtet.

5.2.8 Herz-Kreislaufzentrum

Prof. Dr. med. Georg Ertl (Sprecher)

Herz-Kreislaufzentrum
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-36301

Prof. Dr. Rainer Leyh (stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 201-3301

Prof. Dr. Martin Lohse (stellv. Sprecher)
Tel.: 09 31 / 201-48401

PD Dr. Stefan Frantz (Sekretär)
Tel.: 09 31 / 201-36120

PD Dr. Sebastian Maier (Pressesprecher)
Tel. 0931 / 201-36725

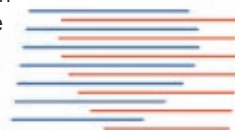
Aufgaben und Struktur

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen sind die häufigsten Todesursachen in Deutschland. Herz-Kreislaufforschung ist einer der erklärten Forschungsschwerpunkte der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg und ein Behandlungsschwerpunkt für das Universitätsklinikum. Im Herz-/Kreislaufzentrum führen die Medizinische Fakultät und das Klinikum der Universität Würzburg die klinische und wissenschaftliche Kompetenz aller Fachgebiete zusammen, die zur Erforschung, Prävention und Behandlung der Herz-/Kreislaufkrankungen, ihrer Risikofaktoren und ihrer Komplikationen

vorhanden ist. Vorhandene Strukturen für die interdisziplinäre Versorgung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen in Kooperation der Mitglieder untereinander, aber auch mit Ärzten der Region und mit überregionalen Institutionen werden weiter entwickelt und neu etabliert. Aufgrund der multifaktoriellen Genese und der systemischen Manifestation der Herz-/Kreislaufkrankungen ist das wissenschaftliche Konzept hierzu zwingend interdisziplinär. Auch die Behandlung profitiert von einem interdisziplinären Konzept („*comprehensive medical management*“). Innovative Diagnostik und Behandlung sollen zügig in die Patientenversorgung transferiert werden. Hierdurch soll die Standortattraktivität für Patienten, Wissenschaftler und (inter)nationale Kooperationspartner erhöht werden.

Ein zentraler Forschungsschwerpunkt des Herz-/Kreislaufzentrums ist die Prävention und Behandlung der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen. Über 12 Jahre wurden in einem Sonderforschungsbe-
reich 355 „Pathophysiologie der Herzinsuffizienz“ Pathomechanismen zur Entstehung der Herzinsuffizienz analysiert und im Rahmen des Herz-/Kreislaufzentrums in klinische Forschung transferiert (s.u.). Während die Mortalität der koronaren Herzkrankheit rückläufig ist, nimmt sie für die Herzinsuffizienz stetig zu. Hier gibt es zahlreiche Projekte gefördert durch das BMBF, im SFB 688, im IZKF, im Normalverfahren und im Rudolf-Virchowzentrum der DFG. Methodische Entwicklungen der Molekularbiologie und Genetik, aber auch der Physik werden aus der Grundlagenforschung in die klinische Forschung transferiert. Ziel ist, die Verzahnung der Grundlagenwissenschaften mit der klinischen Forschung, der klinischen Forscher untereinander (Kardiologie Nephro-

logie, Endokrinologie, aber auch Psychologie, Psychiatrie und Neurologie) und mit der Patientenversorgung zu verbessern. Aus diesen Aktivitäten ist das „*Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz*“ (mit Förderung des BMBF) und das „*Herzinfarktnetz Mainfranken*“ hervorgegangen (siehe unten), die schon sehr effektiv Aufgaben in der interdisziplinären Forschung, Lehre und Patientenversorgung wahrnehmen, sowie die Initiative zu einem *Integrierten Forschungs- und Behandlungszentrum* (IFB) Herzinsuffizienz.



Herz-Kreislaufzentrum
Würzburg

Interdisziplinäre Lehre, Weiter- und Fortbildung werden im Herzkreislaufzentrum organisiert, z.B. im Rahmen des Begleitstudiengangs Experimentelle Medizin, des kardi-

ologisch-kardiochirurgischen Seminars, der Vorlesungsreihe Kardiovaskuläre Bildgebung, der Kardiologisch-Kinderkardiologischen Sprechstunde und der Medizinisch-pathologischen Konferenz. Zahllose interdisziplinäre Symposien zur wissenschaftlichen Diskussion, Fort- und Weiterbildung zu Themen wie: „Erworbene Aortenklappenvitien“, Internationales „Cardiovascular Healing Symposium“ und Qualitätsmanagement im Herzkatheterlabor wurden organisiert. Arzt-Patientenseminare werden regelmäßig in Zusammenarbeit mit der Deutschen Herzstiftung abgehalten.

Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz (INH) und Kompetenznetz Herzinsuffizienz

G. Ertl ist stellvertretender Sprecher des nationalen Kompetenznetzes Herzinsuffizienz, das Herz-/Kreislaufzentrum bringt insgesamt 5 der 20 Projekte ein und ist an weiteren wesentlich beteiligt: TP6a „Neue diagnostische Strategien – Cardiac Imaging und Serum- und Plasmamarker“, C. Angermann/G. Ertl, TP6b Genese und prognostische Relevanz von Beta1-Rezeptor Autoantikörpern bei humanen Myokard-Erkrankungen“, R. Jahns/C. Angermann, TP15 Krankheitsmanifestation und „Krankheitsmanagement bei chronischer Herzinsuffizienz“ (INH-Studie), C. Angermann/G. Ertl. Über 2000 Patienten wurden in Register und Studien eingeschlossen und die Effektivität und Effizienz eines umfassenden Krankheitsmanagements, bestehend aus internistisch-kardiologischer Betreuung sowie psychoedukativer Intervention (Patientenschulung) zur Förderung von Selbstmanagement und Empowerment nachgewiesen. Die Transla-

tion in die Patientenversorgung wird derzeit umgesetzt. Assoziierte Projekte im Kompetenznetz sind die Mood-HF-Studie (BMBF-Förderung), in der die Wirkung eines Serotonin-Reuptake-Inhibitors auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Depression zusammen mit der Psychiatrie überprüft wird, und die Rheuma/Herz Studie zusammen mit der Rheumatologie der Medizinischen Klinik II.

Herzinfarktnetz Mainfranken



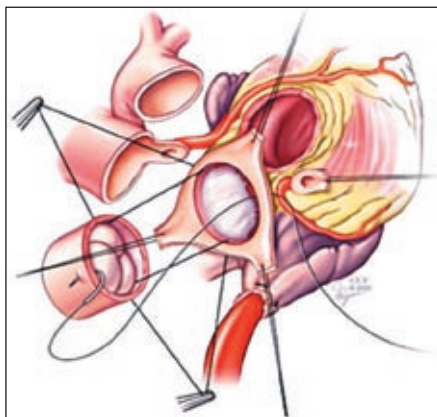
Das „Herzinfarktnetzwerk Mainfranken“ wurde 2007 gegründet um Notärzte mit der Kardiologie in der Medizinischen Klinik I und der Herzchirurgie so zu verzahnen, dass die interventionelle Therapie zur Wiedereröffnung von Kranzgefäßen mit Herzkatheter ohne Zeitverlust durchgeführt werden kann. Sollte eine Katheterintervention nicht möglich oder erfolgversprechend sein oder für Komplikationen steht die Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie in ständiger Rufbereitschaft für eine operative Notfallversorgung zur Verfügung. Die Gründung des Herzinfarktnetzes hat schon in wenigen Monaten zu einer Verkürzung der Zeiten bis zur definitiven Behandlung von Infarktpatienten geführt und liefert darüber hinaus Daten für die klinische Forschung und Versorgungsforschung (Qualitätssicherung).

SFB 688

Im SFB 688 „Mechanismen und Bildung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System“ findet die Integration von kardiovaskulären Basiswissenschaftlern und Klinikern statt (für genauere Informationen siehe eigenes Kapitel). Daneben existieren zahlreiche interdisziplinäre Kollaborationen, wie eine große Anzahl an Publikationen zeigen, die insbesondere im IZKF (siehe getrennte Darstellung) gebündelt werden.

Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie

Seit dem Amtsantritt von Prof. Rainer G. Leyh am 1. April 2007 hat die Klinik ihr ope-



ratives Spektrum deutlich erweitert. Neben einer Zunahme total arterieller Revaskularisationen bei koronarer Herzkrankheit ist die komplexe Aorten Chirurgie mit Ross-Operationen, David- und Yacoub-Operationen und die Notfallversorgung der Aortendissektionen binnen kürzester Zeit fester Bestandteil der interdisziplinären Versorgung von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen geworden. Auch die Versorgung von thorakalen Aortenaneurysmen ist nun vor Ort in Würzburg möglich geworden, sei es offen chirurgisch oder interventionell mittels Stent-Implantation.

Neben den interdisziplinären Vorlesungen und Fortbildungssymposien hilft die Klinik Ärzten der Region beim Erlernen neuer Verfahren vor Ort im Heimatkrankenhaus, z.B. bei der Implantation biventrikulärer Schrittmachersysteme und bietet in Kooperation mit der Klinik für Anästhesiologie und der Kardiologie der Medizinischen Klinik I einen Holservice für Patienten im kardiogenen Schock unter Einsatz einer mobilen Herz-Lungen-Maschine (Lifebridge im sog. „Würzburger Modell“) an. Diese Maßnahme wird das Infarktnetz Mainfranken weiter stärken und die Versorgung der Patienten verbessern.

Durch die Wiederaufnahme des Herztransplantationsprogramms in Würzburg wird die Forschung im Bereich des Schwerpunktes Herzinsuffizienz und das Interdisziplinäre Netzwerk Herzinsuffizienz (INH) wesentlich gestärkt. Das wissenschaftliche Interesse der Klinik gilt hier der Erweiterung der Donor-Akzeptanzkriterien im Herz- und Lungentransplantationssektor sowie der Untersuchung der Transplantatvaskulopathie. Die Klinik wendet sich vermehrt den minimal-invasiven chirurgischen Techniken zu, um so die Invasivität der Eingriffe für die Patienten zu reduzieren. Die Herzchirurgie wird damit zu einer entscheidenden Institution für den Forschungsschwerpunkt Herzinsuffizienz.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Faller H, Störk S, Schowalter M, Steinbüchel T, Wollner V, Ertl G, Angermann CE. (2007) Is health-related quality of life an independent predictor of survival in chronic heart failure? *Journal of Psychosomatic Research* 63: 533-538

Güder G, Bauersachs J, Frantz S, Weismann D, Allolio B, Ertl G, Angermann CE, Störk S. (2007) Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation* 115:1754-1761

Jahns R, Boivin V, Hein L, Triebel S, Angermann CE, Ertl G, Lohse MJ. (2004) Direct evidence for a beta-1-adrenergic receptor directed autoimmune attack as a cause of idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Clin Invest* 113: 1419-1429

Solomon S D, Zelenkofske S, McMurray J J V, Finn P V, Velazquez E, Ertl G, Harsanyi A, Rouleau J L, Maggioni A, Kober L, White H, Van de Werf F, Pieper K, Califf R M, Pfeffer M A, for the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT) Investigators. (2005) Sudden death in patients with Myocardial Infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. *The New England Journal of Medicine* 352:2581-2588

Thum Th, Hoeber S, Froese S, Klink I, Stichtenoth D O, Galuppo P, Jakob M, Tsikas D, Anker St D, Poole-Wilson P A, Borlak J, Ertl G, Bauersachs J. (2007) Age-dependent impairment of endothelial progenitor cells is corrected by growth hormone mediated increase of Insulin-like growth factor-1: *Circulation Research* 100: 434-443

5.2.9 Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM)

KONTAKTDATEN

Dr. med. vet. Heike Wagner
(Leitung Tierhaltung)
Tel.: 09 31 / 201 44077

Dr. med. vet. Bettina Holtmann
(Leitung Transgene Technologie)
Tel.: 09 31 / 201 44078

Prof. Dr. med. Michael Sendtner
(Vorsitzender des Beirates)
Tel.: 09 31 / 201 44001

Zinklesweg 10
97078 Würzburg

Aufgaben und Struktur

Das ZEMM ist eine Einrichtung der Medizinischen Fakultät und dient der experimentellen Forschung auf dem Gebiet der Molekularen Medizin. Die Laboratorien und Tierhaltungseinrichtungen stehen Forschungsgruppen für zeitlich und thematisch fest umrissene Forschungsvorhaben zur Verfügung. Die Tierhaltungseinrichtungen dienen der zentralen Zucht, Haltung und Versorgung von nichtinfektiösen Versuchstieren der Hochschuleinrichtungen aus dem Bereich der Medizin und der Biomedizin.

Das ZEMM ist in zwei organisatorische Bereiche gegliedert: den Tierhaltungsbereich und den Laborbereich. In den Tierhaltungsbereich des ZEMM sollen mit Betriebsbeginn schrittweise alle dezentralen Tierhaltungen mit nichtinfektiösen Tieren übernommen werden, sofern besondere Fragestellungen des jeweiligen Tierversuchs nicht die dezentrale Haltung notwendig machen. Im Laborbereich können nach Antrag zeitlich befristet gut ausgestattete Laborflächen zur Verfügung gestellt werden. Weiterhin stehen den Wissenschaftlern mehrere Kleintier- und ein Großtieroperationssaal zur Verfügung.

Nach umfangreichen Vorarbeiten wurde mit dem Bau des ZEMM im Jahr 2001 begonnen und Ende 2006 war die Baumaßnahme weitgehend abgeschlossen. Der Laborbereich mit etwa 710 qm reiner Laborfläche konnte im Laufe des Jahres 2007 bezogen werden und beherbergt momentan neben dem Institut für Klinische Neurobiologie (Prof. Dr. M. Sendtner) noch zwei Arbeitsgruppen des Rudolf-Virchow-Zentrums (Prof. Dr. B. Nieswandt und Dr. S. Kissler).

Im Bereich der Tierhaltung stehen etwa 1000 qm Tierhaltungsräume zur Verfügung, die in drei etwa gleich große Bereiche gegliedert sind: die offene Tierhaltung, den Zuchtbereich und den sogenannten SPF-Bereich für die Zucht und Haltung von transgenen Tieren unter besonders hohen Reinheitsanforderungen. Insgesamt ist der Tierhaltungsbereich für die Haltung von maximal 49 000 Mauseinheiten ausgelegt. An die Tierhaltungsräume sind umfangreiche Versorgungsbereiche und eine hochkomplexe Lüftungs- und Klimaanlage angeschlossen, welche eine Tierhaltung unter höchsten Reinheitsansprüchen ermöglichen.

Nachdem im Laufe des Jahres 2007 verschiedene Restarbeiten durchgeführt wur-



Abb. 1: Außenansicht des Labortraktes (Foto: Johannes Marburg, Berlin, Genf).

den, wird derzeit die abschließende Desinfektion des gesamten Tierhaltungsbereichs durchgeführt, so dass noch im ersten Quartal 2008 mit dem Einzug der ersten Versuchstiere in das ZEMM zu rechnen ist.

Forschungsschwerpunkte

Der Tierhaltungsbereich des ZEMM dient der zentralen Zucht, Haltung und Bevorratung von nichtinfektiösen Versuchstieren von Einrichtungen aus dem Bereich der Medizin und der Biomedizin. As eine allen interessierten Wissenschaftlern zur Verfügung stehende Serviceeinrichtung verfolgt des ZEMM keine eigenen originären Forschungsaktivitäten. Mit dem Bereich „Transgene Technologie“ wird jedoch allen Wissenschaftlern eine hochmoderne Einrichtung zur Verfügung gestellt, in der alle aktuellen Methoden zur Erzeugung transgener Tiere, der Sanierung von Mauslinien und der Kryokonservierung von Embryonen angeboten werden. Dadurch erhofft sich die Fakultät eine massive wissenschaftliche Unterstützung und eine Stimulation entsprechender Forschungsvorhaben.



Abb. 2: Im Tierhaltungsbereich – Sterilisation (Foto: Johannes Marburg, Berlin, Genf).

5.3 Graduiertenkollegs

5.3.1 Graduiertenkolleg 520, Immunmodulation

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

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-49951
Fax: 09 31 / 201-49243
E-mail: huenig@vim.uni-wuerzburg.de
<http://www.gk-520.uni-wuerzburg.de/>

Aufgaben und Struktur

Das Graduiertenkolleg soll Studierenden der Medizin und Biologie die Möglichkeit geben, eingebunden in ein interdisziplinäres Ausbildungsprogramm eine anspruchsvolle experimentelle Forschungsarbeit zu leisten, die im Regelfall auf die Promotion abzielt. Das Graduiertenkolleg "Immunmodulation" hat seine Arbeit im Januar 2000 aufgenommen, und befindet sich gegenwärtig nach der dritten erfolgreichen Begutachtung mit 12 Doktoranden und einem Postdoc in seiner dritten und letzten Förderperiode (2006-2008).

Die direkt über das Graduiertenkolleg durch die DFG geförderten jungen Wissenschaftler werden durch eine zweite, etwa ebenso große Gruppe von Doktorandinnen und Doktoranden ergänzt, die sich als assoziierte Mitglieder dem GRK angeschlossen haben.

Seit 2006 ist das GRK Immunmodulation als eines von mehreren Ausbildungsprogrammen Teil der Klasse "Infection and Immunity" der Graduate School for Life Sciences (GSLs) Würzburg.

Forschungs- schwerpunkte

Die Graduierten können Projekte aus drei Bereichen wählen: "Regulation und Dysregulation der Immunantwort", "Modulation der Immunantwort durch Mikroorganismen und Parasiten" und "Experimentelle Ansät-

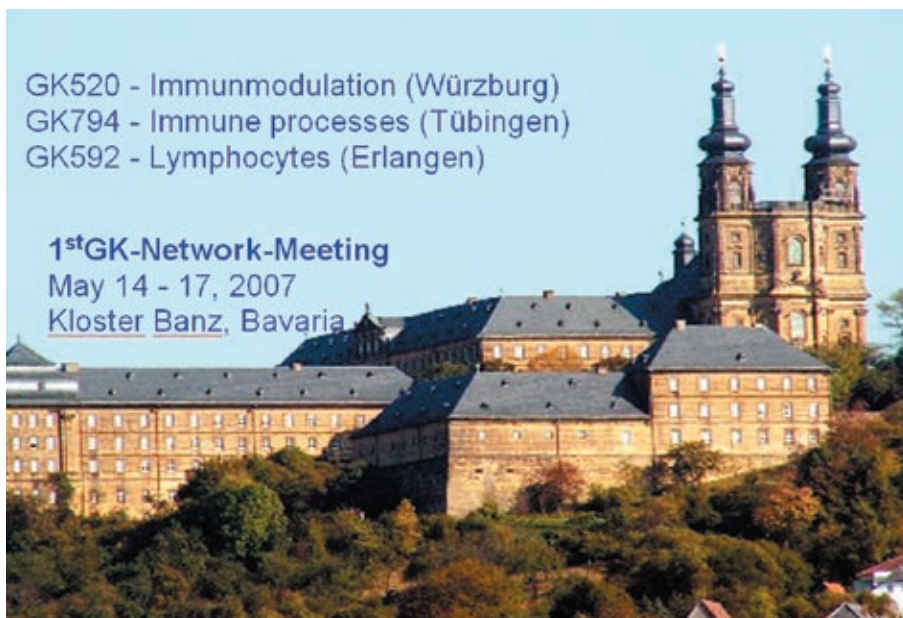
ze zur Entwicklung immunmodulatorischer Therapien". Die angebotenen Projekte umfassen die Grundlagen-orientierte Zellbiologie des Immunsystems bis hin zu klinisch-experimentellen Untersuchungen. Dementsprechend sind sowohl theoretische Institute der Fachbereiche Biologie und Medizin als auch Kliniken am GRK beteiligt.

Lehre

Wichtigste Veranstaltung des GRK ist der wöchentliche "Jour Fixe", an dem Arbeitsberichte, Spezialvorlesungen und Literaturseminare durchgeführt werden. Das Programm ist auf drei Jahre ausgelegt und wird dem jeweiligen Ausbildungsstand sowie dem Fortschritt der experimentellen Arbeiten der Graduierten angepasst. Zusätzlich nehmen die Graduierten an den regulären Seminaren, Praktika und Vorlesungen der beteiligten Institute und Kliniken teil. Wissenschaftlicher Jahreshöhepunkt ist die Klausurtagung, die gemeinsam mit dem Erlanger GRK 592 "Lymphozytenaktivierung" und mit dem Tübinger GRK 794 „Zellbiologische Mechanismen immunoassoziierter Prozesse“ durchgeführt wird.

GK520 - Immunmodulation (Würzburg)
GK794 - Immune processes (Tübingen)
GK592 - Lymphocytes (Erlangen)

1stGK-Network-Meeting
May 14 - 17, 2007
Kloster Banz, Bavaria



5.3.2 Graduiertenkolleg 1048, Molecular basis of organ development in vertebrates (Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten)

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Manfred Scharl
(Sprecher)
Prof. Dr. rer. nat. Thomas Brand (Sprecher)

Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 888 4148
Fax: 09 31 / 888 4150
E-mail: heilmann@biozentrum.uni-wuerzburg.de
www.gk-1048.uni-wuerzburg.de

wicklungsprozesse die Mechanismen zu verstehen, die zur Fehlentwicklung und zur Entstehung von Krankheiten führen. Durch neue transgene Technologien bei der Maus hat sich das Betätigungsfeld für Entwicklungsbiologen enorm erweitert. In gleicher Weise bieten Zebrafisch und Medaka einzigartige Modelle für die Entwicklungsbiologie und Biomedizin. Die koordinierte Forschung in der Entwicklungsbiologie, mit einem Schwerpunkt auf der Untersuchung der Organbildung, bildet den Kristallisationspunkt für Kollaborationen, die ohne dieses Graduiertenkolleg nicht in dieser Weise und Intensität stattfinden würden.



Das Forschungsprogramm beschäftigt sich mit wichtigen Molekülen oder molekularen Komplexen (Signalmoleküle, Transkriptionsfaktoren, Splicing Faktoren und Mikro-RNAs), die für die Organentstehung bei Wirbeltieren eine zentrale Bedeutung haben. Wichtige Arbeitsfelder sind Neurogenese, kardiovaskuläre Entwicklung und Geschlechtsdifferenzierung. Die Experimente werden an fünf Modellorganismen durchgeführt (Maus, Frosch, Zebrafisch, Medaka und Huhn) und umfassen eine breite Palette von Techniken. Ein wesentlicher methodischer Aspekt des Forschungsprogramms ist die Verwendung moderner optischer Techniken, wie z.B. konfokaler Mikroskopie und SPIM.

Forschungsschwerpunkte

Im Zentrum des GRK 1048 steht die Organentwicklung von Wirbeltieren. Diese Fokussierung begrenzt die Anzahl der verwendeten Modellorganismen, was die Zusammenarbeit fördert und vereinfacht, da die Studenten thematisch verwandte Forschungsprojekte bearbeiten und ein Austausch von Ideen, Reagenzien und technischen Protokollen gefördert wird.

Lehre

Die beteiligten Forschergruppen repräsentieren verschiedene Arbeitsgebiete, die von der Stammzellbiologie bis hin zur Mikroskopie von Einzelmolekülen reichen. Diese thematische Breite hat einen positiven Einfluss auf das Ausbildungsprogramm, das im vergangenen Förderabschnitt sehr erfolgreich war und das nun, um neue Lehrinitiativen bereichert, fortentwickelt wird, mit dem Ziel das Verständnis von Organbildungsprozessen zu fördern.

Das Graduiertenkolleg ist ein integraler Bestandteil der „Graduate School for Life Science (GSLS)“. Neuartige Betreuungsstrukturen wurden geschaffen, wie z.B. ein Promotionskomitee, das die Studenten während der gesamten Promotion begleitet und berät. Die Forschungsprojekte der Studenten werden auf jährlicher Basis evaluiert und eventuell restrukturiert, um einen erfolgreichen Abschluss des Graduiertenprogramms zu garantieren. Das Ausbildungsprogramm des Graduiertenkollegs umfasst Vorlesungen und Seminare sowie einen jährlichen Retreat, Workshops und ein „soft skill“ Training. Darüber hinaus werden 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 Verflechtung sorgt dieses Programm dafür, dass die Studenten optimal für eine unabhängige und erfolgreiche wissenschaftliche Karriere gerüstet sind.

Aufgaben und Struktur

Die Entwicklungsbiologie ist eine der spannendsten und rasant fortschreitenden Disziplinen der modernen Biologie. Sie hat es sich zum Ziel gesetzt, die Prinzipien von Morphogenese und Musterbildung verstehen zu lernen, die zur Entstehung eines voll funktionsfähigen, gesunden Organismus führen. Gleichmaßen bedeutsam ist es, durch das Studium normaler Ent-

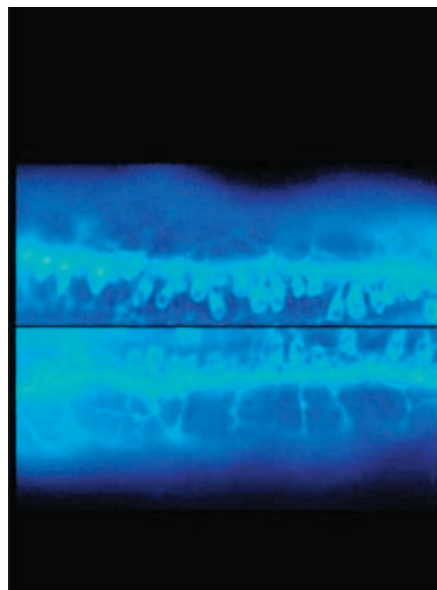


Abb. 1: Immunohistologische Visualisierung von Sensorischen Neuronen im Neuralrohr von Zebrafischembryonen nach Erhöhung (obere Hälfte) oder Reduzierung der Funktion von Midkine-b. (aus: Liedtke et al. Online publiziert als „DD ArtPix“ in Dev Dyn, Vol.237, Issue 2, 21.Jan.2008.)

5.3.3 Graduiertenkolleg 1141, Signal Transduction: Where Cancer and Infection Converge (Gemeinsamkeiten von Signalwegen bei Krebs und Infektionen)

Prof. Dr. med. Ulf R. Rapp
(Sprecher Standort Würzburg)

Versbacher Straße 5
97078 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-45141
Fax: 09 31 / 201-45835
E-mail: rappur@mail.uni-wuerzburg.de
http://www.gcwn.de

Prof. Dr. Emmanuel Lemichez
(Sprecher Standort Nizza)
Tel.: (+33) 4 93 37 77 09

le: (1) Überwindung der Grenzen zwischen den Bereichen Onkologie und Infektionsforschung, um Synergien für die Entwicklung neuartiger Ansätze zur Bekämpfung von Infektionen und Krebs zu schaffen. (2) Ausbildung herausragender Studenten unter der Prämisse, dass Krebs und Infektionen viele gemeinsame Grundsätze haben. Die Studenten sollen sich ein umfassendes Wissen und Methodenspektrum beider Felder aneignen, um innovative Forschung in einem internationalen Umfeld durchführen zu können. Das GK erhält zusätzliche Mittel von der Deutsch-Französischen Hochschule (<http://www.dfh-ufa.org>), die für Austauschprogramme und Ausbildung genutzt werden.

gen: (1) Wie wird der MAP-Kinase-Signalweg unter physiologischen Bedingungen und bei Krankheit reguliert? (2) Wie beeinflussen bakterielle Pathogenitätsfaktoren Signalübertragungswege in Zellen von Säugern? (3) Wie können wir Bakterien als Trojanische Pferde einsetzen, um in Tumorzellen Signalwege zu beeinflussen bzw. eine Anti-Tumor-Immunantwort hervorzurufen? Da-

bei wird eine breite Palette von Methoden aus den Bereichen Biochemie, Mikrobiologie, Zellbiologie, Immunologie und Genetik eingesetzt, um neue Zielmoleküle und Mechanismen zu identifizieren und zu charakterisieren. Diese sollen in die Entwicklung neuer Therapien gegen Infektionen und Krebs eingehen.



Forschungsschwerpunkte

Ein gemeinsamer Nenner der pathogenen Wirkung von Bakterien und Parasiten bei Infektionen sowie der malignen Entartung bei der Tumorentstehung ist die Beeinflussung der zellulären Signalmaschinerie. Oft spielen identische Signalmoleküle wie z.B. die RAF-Kinasen oder identische Signalwege eine entscheidende Rolle bei beiden Krankheitsprozessen. Forschung, die im Rahmen des Graduiertenkollegs 1141 durchgeführt wird, untersucht primär drei Fragestellungen:

Lehre

Am „Jour Fixe“, der jede Woche am Dienstag stattfindet, präsentieren und diskutieren die Mitglieder des Kollegs entweder den Verlauf ihres Forschungsprojekts oder aber neue wissenschaftliche Publikationen oder Lehrbuchkapitel, die im Zusammenhang mit den Forschungsschwerpunkten des GK 1141 stehen. Externe Seminargäste werden von den Doktoranden eingeladen und betreut. Mehrtägige Treffen, die jährlich abwechselnd in Nizza oder Würzburg stattfinden, werden zur Intensivierung der Zusammenarbeit zwischen deutschen und französischen Wissenschaftlern genutzt. Die Studenten nehmen am Laboraustauschprogramm teil und haben ein Promotionskomitee, das mit deutschen und französischen Wissenschaftlern besetzt ist. Zusätzliche Qualifikationen werden durch mehrtägige Workshops vermittelt. In der ersten Förderperiode fanden Workshops zu folgenden Themen statt: (1) Unternehmensgründung und Patentwesen, (2) Epistemologie, Geschichte und Ethik der Wissenschaft und, (3) Wissenschaftliches Schreiben. Die Kollegiaten profitieren auch von Kursen und Veranstaltungen, die von der Internationalen Graduiertenschule Life Sciences Würzburg angeboten werden. Im weiteren werden gemeinsame Veranstaltungen auch zusammen mit der BioMedTec International Graduate School of Science (BIGSS) durchgeführt, ein durch das Bayerische Elitenetzwerk gefördertes Graduiertenkolleg der Universitäten Bayreuth, Erlangen-Nürnberg und Würzburg.

Allgemeine Informationen und Struktur

Das internationale DFG Graduiertenkollegs 1141 (GK 1141) wird zunächst von Februar 2005 bis Juli 2009 gefördert. Derzeit werden zwölf Doktoranden direkt über das Kolleg finanziert. Eine wechselnde Anzahl von Studenten, die aus anderen Quellen gefördert werden, nehmen regelmäßig am Ausbildungsprogramm des Kollegs teil. Das gemeinsame Programm zwischen den Universitäten Würzburg und Nizza führt herausragende Forscher aus den Gebieten Immunologie, Mikrobiologie und Krebsforschung zusammen und hat zwei Hauptziele:



Abb.1: Plakat zum Workshop des GRK 1141/BIGSS: How Science Works.

5.3.4 Graduiertenkolleg 1156, Von der synaptischen Plastizität zur Verhaltensmodulation in genetischen Modellorganismen

Prof. Dr. rer. nat. Martin Heisenberg
(Sprecher)

Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 888 4451
Fax: 09 31 / 888 4452
E-mail: heisenberg@biozentrum.uni-wuerzburg.de
<http://www.biozentrum.uni-wuerzburg.de/genetics/>

Aufgaben und Struktur

Das Graduiertenkolleg 1156 wurde 2005 als gemeinsames interdisziplinäres Ausbildungsprogramm der Universität Würzburg, dem Institut für Neurowissenschaften, Shanghai, und dem Institut für Biophysik, Beijing, eingerichtet. Es soll besonders befähigten Studenten beider Länder aus den Bereichen Biologie und Medizin die Möglichkeit geben, in einem interdisziplinären Ausbildungsprogramm mit einem breiten Spektrum an Methoden die genetischen und zellulären Grundlagen synaptischer Plastizität zu erforschen. In diesem Graduiertenkolleg werden 12 Studenten der Fachbereiche Biologie und Medizin an der Universität Würzburg gefördert, zusätzlich 15 Studenten aus den Partnerinstituten in China. Integraler Bestandteil der Ausbildung ist ein Gastaufenthalt von mindestens 3-6 Monaten an jeweiligen Partnerinstituten, mit dem den Studenten der Würzburger Arbeitsgruppen die Möglichkeit gegeben werden soll, Forschungsstrukturen dieser beiden chinesischen Eliteinstitute kennen zu lernen, und die dort etablierten Techniken in ihre Projekte einzubinden. In dem mit dem Jahr 2009 zu Ende gehenden ersten Zyklus schließt die Mehrzahl der Doktoranden aus den Fachbereichen Biologie und Medizin ihre Promotionsarbeit ab. Seit 2007 sind Studenten dieses Internationalen Graduiertenkollegs auch in die Klasse „Neurowissenschaften“ der Internationalen Graduiertenschule der Universität Würzburg integriert.

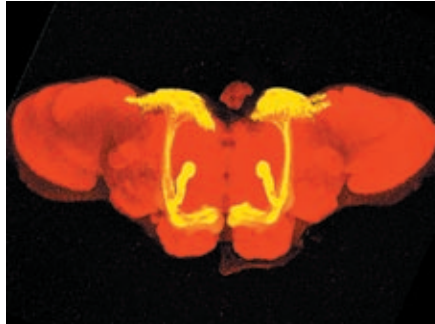


Abb. 1: Gehirn der adulten Fliege (rot; in gelb die Pilzkörper, das Assoziationszentrum für das Geruchslernen).

Forschungsschwerpunkte

Basierend auf den Forschungsschwerpunkten der Fachbereiche Biologie und Medizin im Bereich Neurowissenschaften, die durch die Sonderforschungsbereiche 554 „Arthropodenverhalten“ und 581 „Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems“ sowie die Klinische Forschergruppe 125 „Aufmerksamkeitsdefizit/Hyperaktivitätssyndrom“ strukturiert und gefördert sind, sollen sich die Studenten mit grundlegenden Themen zu synaptischer Plastizität im Nervensystem beschäftigen. Im Mittelpunkt aller Projekte steht die Frage, wie synaptische Plastizität auf molekularer, synaptischer und zellulärer Ebene die Funktion des Nervensystems bis zum Verhalten moduliert. Methodisch stehen genetische Modellorganismen im Mittelpunkt, insbesondere *Drosophila* und Mausmodelle, an denen relevante Moleküle für die Regulation synaptischer Plastizität verändert sind. Gerade die Untersuchung des Verhältnisses struktureller Veränderungen zu Verhaltensänderungen ist eine der größten Herausforderungen im Bereich der aktuellen Neurowissenschaften, die nur in einem breiten interdisziplinären An-

satz, in Würzburg über die Fakultätsgrenzen sowie international durch Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen an der Chinesischen Akademie der Wissenschaften bearbeitet werden kann.

Lehre

Zentrale Lehrveranstaltungen des Graduiertenkollegs sind Methodenpraktika zur Generierung und Analyse von Modellorganismen, Einführung in moderne mikroskopische Techniken (Life Imaging, konfokale und STED-Mikroskopie), Einführung in neue moderne Zellkulturtechniken, Spezialvorlesungen, sowie jährlich stattfindende Symposien, an denen sowohl die Studenten der beteiligten Würzburger Arbeitsgruppen und der chinesischen Partnerinstitute teilnehmen. Das Promotionsprogramm ist auf 3 Jahre ausgelegt und wird dem Ausbildungsstand und dem Fortschritt der experimentellen Arbeiten der Graduierten angepasst. Das begleitende Ausbildungsprogramm dieses Graduiertenkollegs ist wesentlicher Bestandteil für die Ausbildung von Graduierten der Klasse Neurowissenschaften in der Internationalen Graduiertenschule Life Science an der Universität Würzburg.

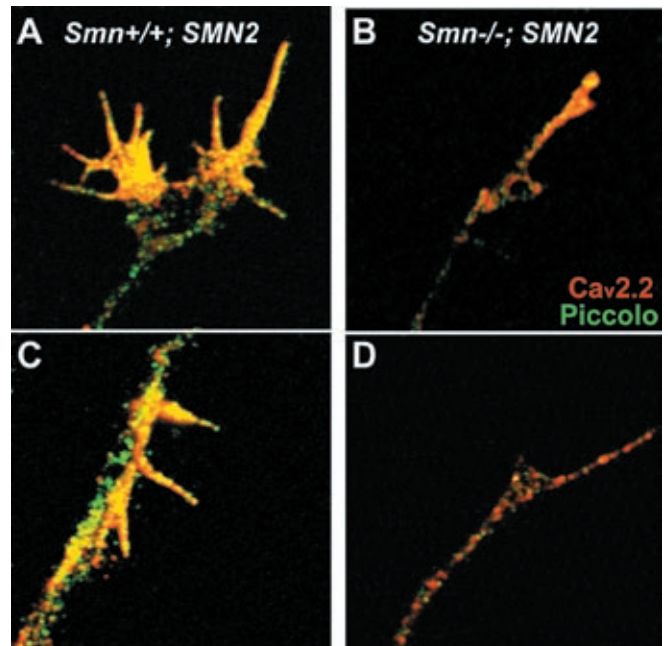


Abb. 2: Störung des präsynaptischen Clustering von N-Typ Ca-Kanälen in Wachstumskegeln von isolierten Mausmotoneuronen aus einem Mausmodell für spinale Muskelatrophie (*Smn*^{-/-}*SMN2*^{tg}) im Vergleich zu Kontrollen (*Smn*^{+/+}*SMN2*^{tg}). Während in Kontrollmotoneuronen (A,C) Ca-Kanäle mit anderen Komponenten der aktiven Zone (piccolo) Cluster bilden, ist dieser Prozess bei Motoneuronen aus einem Mausmodell für die spinale Muskelatrophie (B,D) gestört.

5.3.5 Graduiertenkolleg 1253, Verarbeitung emotional relevanter Reize: Von den molekularen Grundlagen zur Empfindung

Prof. Dr. rer. soc. Paul Pauli (Sprecher)

Marcusstr. 9-11

97070 Würzburg

Tel.: 09 31 / 312843

Fax: 09 31 / 312733

E-mail: gk-emotions@uni-wuerzburg.de

<http://www.gk-emotions.uni-wuerzburg.de>

Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch (stellv. Sprecher)

Tel.: 09 31 / 201-77600

Aufgaben und Struktur

Das Betreuungskonzept der Doktoranden entspricht den Richtlinien der International Graduate School der Universität Würzburg, in die das GK integriert wird. Die intensive und interdisziplinäre Betreuung der Doktoranden wird durch individuelle Promotionskomitees gewährleistet, die durch 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 akademischen Professionalisierung wird durch spezielle Workshops gefördert, die Einbindung in internationale Netzwerke durch regelmäßige Besuche von Gastwissenschaftler, Summer-Schools mit internationalen Dozenten sowie durch die verpflichtende Teilnahme an internationalen Kongressen.

mengeschlossen, um den Doktoranden des GK eine exzellente und international sichtbare interdisziplinäre Forschung innerhalb der „Affective Sciences“ zu ermöglichen. Die Projekte konvergieren auf vier Arbeitsebenen, jeweils mit human- und tierexperimentellen Ansätzen: über die neurobiologischen und molekularen Grundlagen der Verarbeitung emotional relevanter Reize, über die Morphologie der beteiligten Systeme, über emotionsrelevantes normales und pathologisches Verhalten (kognitiv, physiologisch und behavioral) und schließlich über modulierende Selbstregulationsprozesse und Kontextvariablen. Besonderes Interesse besteht darin, die Rolle des Serotoninsystems und der Amygdala für die Verarbeitung emotional relevanter Reize auf verschiedenen Arbeitsebenen nachzuweisen, zu präzisieren und Wechselwirkungen zwischen den Arbeitsebenen aufzuzeigen. Das Teilprojekt der Philosophie steckt den Forschungsrahmen der empirisch-experimentellen Subprojekte ab und bearbeitet die epistemologischen, anthropologischen und ethischen Dimensionen der Emotionsforschung.

Forschungsschwerpunkte

Ziel des beantragten Graduiertenkollegs (GK) ist die Identifikation entscheidender Mediator- und Moderatorvariablen, die die Verarbeitung emotional relevanter Reize beeinflussen. Zur Erreichung dieses Zieles haben sich neun Würzburger Arbeitsgruppen aus der Philosophie, Psychologie, Psychiatrie, Neurologie, Anatomie und Physiologie zusam-

Lehre

Internet: <http://www.gk-emotions.uni-wuerzburg.de/teaching/>

Jour Fixe

Seminare

Gastreferenten

Lab Rotation

Soft Skills

Externe Veranstaltungen

Prof. Dr. med. Axel Rethwilm
(Sprecher für die Medizinische Fakultät)

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-49554
Fax: 09 31 / 201-47505
E-mail: izkf@mail.uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/izkf

Prof. Dr. rer. nat. Jörg Schultz
(Sprecher für die Biologische Fakultät)

Lehrstuhl für Bioinformatik
Am Hubland/Biozentrum
97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 888 4552
Fax: 09 31 / 888 4552
E-mail: Joerg.Schultz@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Allgemeines

Das MD/PhD-Programm ist ein interfakultäres Ausbildungsprogramm für Mediziner. Es ist 1997 gemeinsam von der Medizinischen Fakultät und Fakultät für Biologie ins Leben gerufen worden. In das Programm können Medizinstudenten mit dem 3. Staatsexamen und einer experimentell abgeschlossenen medizinischen Doktorarbeit aufgenommen werden. Ziel des Programms ist der Erwerb des Dr. rer. nat. nach der Promotionsordnung der Fakultät für Biologie bzw. der Internationalen Graduiertenschule für Lebenswissenschaften (ab 2007) der Universität Würzburg. In einem strukturierten, individuell abgestimmten Ausbildungsprogramm wird damit eine frühe und grundlegende Verzahnung der klinischen mit der biomedizinischen Ausbildung möglich. Eine ständige MD/PhD-Kommission, bestehend aus Mitgliedern der Fakultäten für Biologie und Medizin, begleitet das Programm. Sie wird von dem Interdisziplinären Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) unterstützt, dass auch die öffentlich ausgeschriebenen Stipendien vergibt. Über die Auswahl der Bewerber entscheidet die MD/PhD-Kommission.

Programmstruktur

Das MD/PhD-Programm stellt eine eigene Klasse der Internationalen Graduierten-

schule für Lebenswissenschaften an der Universität Würzburg dar. Es besteht aus einem allgemeinen (vertiefenden) Studien- und Seminarprogramm, der Dissertationsarbeit und der Doktorprüfung. Das Studienprogramm umfasst Vorlesungen und Seminare sowie Methoden- und Rotationspraktika, die in der Regel 2x einen Monat und 1x vier Monate umfassen sollen, wobei das vier-monatige Praktikum in der Arbeitsgruppe absolviert werden soll, in der später auch die naturwissenschaftliche Doktorarbeit angefertigt wird. Die sechs-monatige Praktikumsphase wird mit einer Prüfung abgeschlossen. Die individuelle Laufzeit im MD/PhD-Programm ist auf ca. dreieinhalb Jahre ausgelegt.

Ergebnisse

Bislang wurden 34 Stipendiaten in das MD/PhD-Programm aufgenommen. Von diesen haben bislang 15 ihre naturwissenschaftliche Dissertation erfolgreich abgeschlossen, 6 erwarben bislang eine Facharzt-Anerkennung, 3 befinden sich als Post-Docs in den USA, 4 wurden habilitiert, 1 Stipendiat hat den Ruf auf eine Professur erhalten. Für 2008 erwarten wir 5 weitere Promotionsabschlüsse. Das Programm kann deshalb als ausgesprochen erfolgreiche Maßnahme der Medizinischen Fakultät angesehen werden.

5.5 Forschergruppen

5.5.1 Klinische Forschergruppe 103, Osteogene Stammzell-differenzierung und Therapie von Knochenverlust

Prof. Dr. med. Jochen Eulert (Sprecher)

Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelet-tale Forschung
König-Ludwig-Haus
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg
Tel.: 09 31 / 803-1102
Fax: 09 31 / 803-1109
E-Mail: office.klh@mail.uni-wuerzburg.de
www.orthopaedie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. Franz Jakob (Leiter)
Tel.: 09 31 / 803-1580

Aufgaben und Struktur

Die Klinische Forschergruppe „Osteogene Stammzellendifferenzierung und Therapie von Knochenverlust“ wird seit dem Jahr 2001 von der Deutschen Forschungsgemeinschaft als Struktur bildende Maßnahme zur Förderung der Forschung am Lehrstuhl für Orthopädie unterstützt. Verbunden mit dieser Maßnahme war die Ausschreibung einer Forschungsprofessur für Experimentelle und Klinische Osteologie und die Berufung von Herrn Prof. Dr. F. Jakob auf diese Position. Derzeit werden in dieser Forschergruppe 5 Teilprojekte und ein Zentrales Projekt gefördert, zwei der Teilprojekte sind extern lokalisiert, am Lehrstuhl für Biophysikalische Chemie in Würzburg (Prof. em. Dr. W. Sebald) und an der KFG 102 der Charité Berlin (Prof. Dr. G. Duda). Der Großteil der Förderung erfolgt nach dem von der DFG vorgesehenen Modus der Gegenfinanzierung aller Förderungsmittel in Höhe von 50% aus den Mitteln des Landes für Forschung und Lehre. Der Bezirk Unterfranken unterstützt die Klinische Forschergruppe, indem er die Infrastruktur und den Grundbetrieb der KFG zur Verfügung stellt. Von Beginn an standen der KFG ca. 500 qm Arbeits- und Laborfläche zur Verfügung. Die Räumlichkeiten sind zugelassen für die Sicherheitsstufe S1, ein Teil davon auch für S2 und die Handhabung offener Radionuklide.

Die Gutachtergruppe der DFG äußerte die Erwartung, dass die KFG 103 ein Kristallisationskeim für die Etablierung eines Muskuloskelettalen Forschungszentrums werden sollte und sowohl die grundlagenassoziierte und translationale Wissenschaft als auch die Experimentelle und Klinische Osteologie am Lehrstuhl ausbauen und national und international, sowie lokal in Forschung und Lehre vertreten sollte. Im Berichtszeitraum befindet sich die Klinische Forschergruppe im zweiten Abschnitt der Förderung und wird mit dem Jahr 2008 auslaufen. Es ist inzwischen gelungen, auf dem Boden dieser Struktur bildenden Maßnahme das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung (s. Lehrstuhl Orthopädie) zu gründen und die Forschungskapazität erheblich zu erweitern. Die Medizinische Fakultät hat nicht zuletzt durch diese erfolgreiche Maßnahme dem Segment Muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen den Status eines „Emerging Field“ auf dem Wissenschaftscampus Würzburg zugestanden mit der langfristigen Möglichkeit, hieraus einen Forschungsschwerpunkt der Universität zu entwickeln.

Forschungsschwerpunkte

Die KFG 103 ist eine interaktive Plattform zwischen Grundlagenwissenschaft, Translationaler Forschung und klinischer Umsetzung innovativer Therapiestrategien. In der zweiten Förderperiode werden die Differenzierungswege Mesenchymaler Stammzellen bearbeitet und die relevanten Faktoren für die Differenzierung charakterisiert. Schwerpunkte liegen auf den Phosphatoninen FGF23 und sFRP4 in Zusammenhang mit Vitamin D3, den Mitgliedern der CCN-Familie matricellulärer Signalproteine und der Wirkung von BMP. Des Weiteren werden Subpopulationen Mesenchymaler Stammzellen mittels Genomweiter Array-Analysen charakterisiert um die Grundlagen zellbasierter regenerativer Therapiestrategien besser zu verstehen. Es erfolgte ein enge Vernetzung der KFG 103 mit der Berliner KFG 102 an der Unfallchirurgischen Klinik der Charité mit dem Ziel der Etablierung von Tiermodellen für das Tissue Engineering und die Knochenheilung sowie der Intervention mittels Faktoren der Knochenheilung in Klein- und Großtiermodellen.

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit

- Biologie Mesenchymaler Stammzellen, Phosphatonine und osteogene Zelldifferenzierung (F. Jakob, R. Ebert, T. Schilling, P. Benisch)
- Molekulare Orthopädie und Zellbiologie, Das Signalmolekül CYR61/CCN1 in der osteogenen Differenzierung (N. Schütze, T. Schilling, R. Schenk, K. Schlegelmilch)



Abb. 1: Schwere Fibröse Dysplasie bei McCune Alb-right Syndrom mit Überproduktion von FGF23 und konsekutiv begleitender hypophosphatämischer Rachitis.

- Physiologische BMP Signale in osteogenen Stammzellen. Liganden, Rezeptorketten, Modulatoren und Signalproteine (W. Seibald)
- Regenerative Medizin/ Tissue Engineering (U. Nöth, L. Rackwitz, M. Weber, A. Heymer)
- Frakturheilung nach Trauma (KFO 103 in Kooperation mit KFO 102 Berlin)
- Spezialsprechstunde Osteologie zur Osteoporose und zu seltenen Metabolischen Knochenerkrankungen (F. Jakob, L. Seefried, S. Goebel)
- Entwicklung von innovativen zellbasierten Verfahren für die Therapie von Erkrankungen des Bewegungsapparates (U Nöth, A. Steinert, L: Rackwitz)

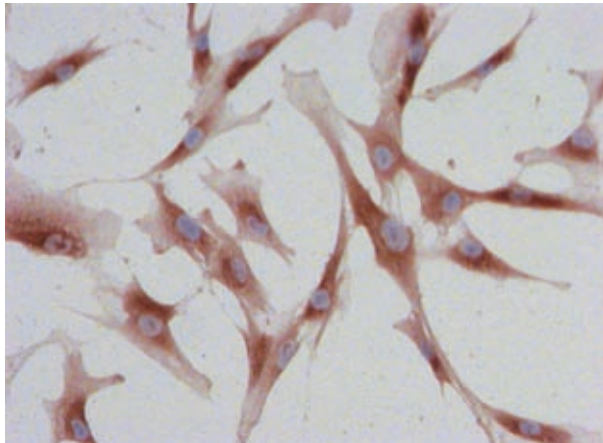


Abb. 2: Darstellung einer immunhistochemischen Färbung einer Knochentrabekel-assoziierten Population Mesenchymaler Stammzellen (Antikörper gegen das Oberflächenmolekül L1CAM).

Lehre

- Kursus der allgemeinen klinischen Untersuchungen in dem nichtoperativen und dem operativen Stoffgebiet
- Vorlesung Grundlagen der Orthopädie
- 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
- Molekulare Aspekte von Knochenerkrankungen – Gene und Zellbiologie
- Molekulare Methoden in der osteologischen Grundlagenforschung
- Integriertes Seminar Muskel- und Skelettkrankheiten und ihre molekularen Grundlagen

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Li Y, Schilling T, Benisch P, Zeck S, Meissner-Weigl J, Schneider D, Limbert C, Seufert J, Kassem M, Schütze N, Jakob F, Ebert R. (2007) Effects of high glucose on mesenchymal stem cell proliferation and differentiation. *Biophys Biochem Res Comm* 363: 209-15.

Nöth U, Rackwitz L, Heymer A, Weber M, Baumann B, Steinert A, Schütze N, Jakob F, Eulert J. (2007) Chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in a collagen type I hydrogel for articular cartilage repair. *J Biomed Mat Res-A* 83A: 626-635.

Schütze N, Wagemanns R, Fiedler J, Mattes T, Jakob F, Brenner RE. (2007) CYR61/CCN1 and WISP3/CCN6 are chemoattractive ligands for human multipotent mesenchymal stroma cells. *BMC Cell Biology* 2007, 8:45, (in press).

Cooper C, Jakob F, Chinn C, Martin-Mola E, Fardellone P, Adami S, Thalassinos NC, Melo-Gomes J, Torgerson D, Gibson A, Marin F. (2008) Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporos Int.* 19: 493-501.

Crockett JC*, Schütze N*, Tosh D, Jatzke S, Duthie A, Jakob F, Rogers MJ. (2007) The extracellular matrix protein CYR61 inhibits osteoclastogenesis by a mechanism independent of α v β 3. *Endocrinology* 148: 5761-8.

5.5.2 Klinische Forschergruppe 124, Das Tumormikromilieu: Zielstruktur und Modulator von Immunantworten

Prof. Dr. med. Eva-Bettina Bröcker
(Sprecherin)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201 26351
Fax: 09 31 / 201 26462
E-mail: Broecker_E@klinik.uni-wuerzburg.de
<http://www.tumor-microenvironment.de>

Prof. Dr. med. Ph.D. Jürgen C. Becker (Leiter)
Tel.: 09 31 / 201 26396

Aufgaben und Struktur

Die klinische Forschergruppe KFO124 wurde 2004 unter der Leitung von Frau Prof. Bröcker und Herrn Prof. Becker an der Hautklinik gegründet. Weitere Teilprojekte sind in der Frauenklinik, der Medizinischen Klinik II und dem Virchowzentrum beheimatet. In der seit September 2007 laufenden Verlängerung ist die KFO124 um 3 weitere Teilprojekte aus der Hautklinik, der Medizinischen Klinik I und der Neurologie erweitert worden.

Im Rahmen der KFO124 werden sowohl grundlagen- als auch klinisch-orientierte Fragestellungen zu Tumor-Stroma-Interaktionen bearbeitet. Das erlangte Wissen sollte es erlauben eine genauere Vorstellung von den in soliden Tumoren ablaufenden Immunantworten zu bekommen. Diese Informationen können anschließend auf die klinischen Aspekte übertragen werden, um die Wirksamkeit von Immuntherapien bei malignen Erkrankungen zu verbessern und neue krebsbekämpfende Impfstoffe, die gegen das Tumormikromilieu gerichtet sind, zu etablieren.

Forschungsschwerpunkt

Ein maligner Tumor ist ein komplexes Gewebe, dessen zelluläre und strukturelle Komponenten miteinander in Kommunikation stehen und sich gegenseitig beeinflussen. Die für Tumorstromawachstum, Invasion und Metastasierung entscheidenden Vorgänge wie Stromareaktion, Angiogenese und Abbau und Umbau der extrazellulären Matrix werden nicht nur durch die Tumorzellen selbst, sondern auch durch Stromazellen, wie Fibroblasten, Endothelzellen und infiltrierende Entzündungszellen gesteuert. Darüber hinaus ist das Tumormikromilieu immunologisch nicht inert. Es wurden sowohl direkte als auch indirekte Mechanismen der Immunmodulation identifiziert. Erstere führen zu einer Inaktivierung von bereits formierten zytotoxischen Zellen, letztere mittelbar über regulatorische immunkompetente Zellen zur Induktion einer Toleranz. Diese Mechanismen der peripheren Toleranzinduktion sind aber nicht Tumoren vorbehalten, sondern finden sich physiologisch in vielen Geweben und in einer semi-allogenen Konstellation bei der Plazentation. Folglich können Analysen von Immunevasionsmechanismen in schwangeren Frauen helfen,

Immunreaktionen in Krebspatienten besser zu verstehen und umgekehrt.

Im Rahmen der KFO124 werden *in situ* ablaufende antitumorale Immunreaktionen sowie deren Interaktionen und Modulationen durch das Tumormikromilieu analysiert. Dabei soll ein umfassendes Verständnis der immunologisch relevanten Prozesse gewonnen werden, die das Resultat der Immunantworten gegenüber soliden Tumoren bestimmen. Außerdem kann das Tumormikromilieu als zusätzliche Quelle für Zielstrukturen therapeutischer Immunantworten dienen. Folglich legen die Teilprojekte der KFO 124 ihre Schwerpunkte auf unterschiedliche Zellarten und Aspekte der Interaktionen im Tumormikromilieu:

TP Becker

In diesem Teilprojekt erfolgt eine präklinische und klinische Evaluierung von Stroma-assoziierten Antigenen bezüglich ihrer möglichen Anwendung in der Krebstherapie. Dazu werden immunogene Peptide von Tumor-Stroma assoziierten Antigenen identifiziert. Eine Vakzinierung mit solchen Peptiden soll eine Immunantwort auslösen, die durch die Zerstörung des Tumorstromas die Tumorstromaprogression inhibiert.

TP Fassnacht/Reichardt

In diesem Projekt wird die tumorinduzierte Immunsuppression beim Glukokortikoid-sezierenden Nebennierenrindenkarzinom charakterisiert. Insbesondere wird die Wirkung von Glukokortikoiden auf regulatorische T-Zellen untersucht.

TP Friedl

Das Teilprojekt Friedl befasst sich mit der Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionen in 3D Kollagengelen und *in vivo* im Mausmodell. Mit Hilfe des dynamischen Imagings von Zell-Zell Interaktionen wird die CTL Migration, Zielzell-Bindung und -Abtötung analysiert. So sollen Tumor-Escape Mechanismen, die die CTL Migration ins Tumormikromilieu und deren Effizienz verhindern, aufgedeckt werden.

TP Kämmerer

Die Plazenta kann als natürliches Modellsystem für invasive Tumoren angesehen werden. In diesem Projekt wird die Inter-

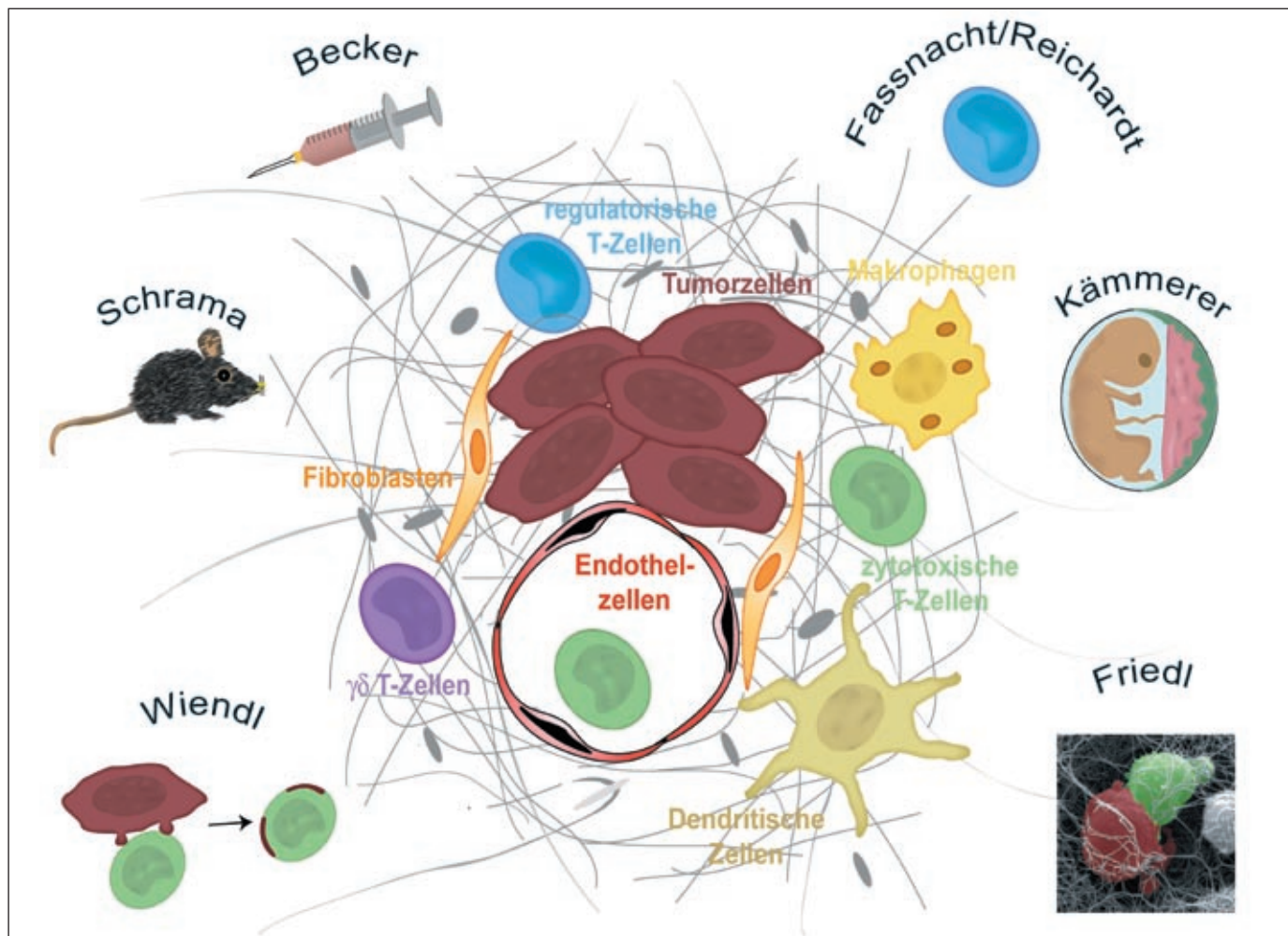


Abb. 1: Zelluläre Bestandteile des Tumorstromas und Bearbeitung verschiedener Aspekte durch die Teilprojekte der KFO124.

aktion der tumorähnlichen fetalen Trophoblasten mit mütterlichen Immunzellen untersucht. Der Fokus liegt hierbei auf Mechanismen, welche es den Zytotrophoblastzellen ermöglichen, der immunologischen Abwehr des mütterlichen Organismus zu entkommen

TP Wiendl

Der Schwerpunkt des Projektes ist die eingehende Charakterisierung einer Membranübertragung immuntolerogener Moleküle wie z.B. das nicht-klassische MHC Molekül HLA-G oder das koinhibitorische B7 Molekül B7-H1 durch Trogozytose als Mechanismus der Immunmodulation im Tumormilieu.

TP Schrama

In diesem Projekt wird der Einfluss der Natur von Antigenen auf die Entwicklung von

Effektor- und Gedächtnisimmunantworten untersucht. Die Antigene, gegen die sich die Immunantworten richten, unterscheiden sich bezüglich Expression und Regulation: a) ubiquitär, b) lokalisiert und c) nach Induktion vorwiegend in stromaassoziierten Fibroblasten.

Lehre

Die an der KFO124 beteiligten Arbeitsgruppen betreuen sowohl grundlagen- als auch klinisch-orientierte medizinische und biologische Dissertationen, sowie biomedizinische Masterarbeiten. Die Betreuung der Dissertationen erfolgt z.T. im Rahmen der Graduate School of Life Sciences. Zudem sind die Leiter der Teilprojekte an Vorlesungen zur Ausbildung von Studenten verschiedener Fachrichtungen (Medizin, Biomedizin, Biologie) beteiligt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Blank C., Kuball J., Voelkl S., Wiendl H.; Becker B.; Walter B.; Majdic O., Gajewski T.F., Theobald M., Andreesen R., Mackensen A. (2006). Blockade of PD-L1 (B7-H1) augments human tumor-specific T cell responses in vitro. *Int J Cancer* 119, 317-327.

Engert S., Rieger L., Kapp M., Becker J.C., Dietl J., Kammerer U. (2007). Profiling chemokines, cytokines and growth factors in human early pregnancy decidua by protein array. *Am J Reprod Immunol* 58, 129-137.

Hofmeister V., Vetter C., Schrama D., Brocker E.B., Becker, J.C. (2006). Tumor stroma-associated antigens for anti-cancer immunotherapy. *Cancer Immunol Immunother* 55, 481-494

Schrama D., Voigt H., Eggert A.O., Xiang R., Reisfeld R.A., Becker J.C. (2006). The therapeutic efficacy of tumor-targeted IL2 in L α pha(-/-) mice depends on conditioned T cells. *Cancer Immunol Immunother* 55, 861-866.

Wobser M., Voigt H., Houben R., Eggert A.O., Freiwald M., Kaemmerer U., Kaempgen E., Schrama D., Becker J.C. (2007). Dendritic cell based antitumor vaccination: impact of functional indoleamine 2,3-dioxygenase expression. *Cancer Immunol Immunother* 56, 1017-1024.

5.5.3 Klinische Forschergruppe 125: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS): Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
(Sprecher und Koordinator)
Tel.: 09 31 / 201 77600
Fax: 09 31 / 201 77620
E-mail: kplesch@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Andreas Warnke (Koordinator)
Tel. : 09 31 / 201 78000
Fax: 09 31 / 201 78040
E-mail: warnke@kjp.uni-wuerzburg.de

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und -Psychotherapie
Füchsleinstrasse 15
97080 Würzburg
www.psychobiologie.uni-wuerzburg.de/

kung mit interdisziplinären und translationalen Forschungsstrategien. Hierzu werden folgende Ziele angestrebt:

Durch die Verknüpfung von präklinisch und klinisch orientierten Arbeitsgruppen, die sich mit ADHS-spezifischen molekularen Mechanismen der Nervenzellfunktion sowie den molekulargenetischen und entwicklungsbiologischen Grundlagen der Funktion des Gehirns und strukturell-funktionellen Grundlagen von komplexem Verhalten beim ADHS beschäftigen, sollen Prädiktoren und differentielle Strategien für die therapeutische Beeinflussung des Langzeitverlaufs entwickelt werden. Evolutionär konservierte ADHS-relevante Prinzipien der Funktion und Struktur des Gehirns sowie des syndrom-typischen Verhaltens (z.B. Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit, Impulsivität, Aggressivität und Substanzgebrauch) sollen durch vergleichende Untersuchungen verschiedener Spezies (Maus, nicht-menschliche Primaten, Mensch) definiert werden. Die bestehenden Konvergenzbereiche zwischen den Fächern Neuropsychologie, Psychobiologie sowie Kinder- und Jugendpsychiatrie und Erwachsenenpsychiatrie haben durch Arbeit an gemeinsamen Themen, sowie durch Etablierung neuer Arbeitsgruppen zur Verstärkung der Berührungspunkte zwischen den einzelnen Disziplinen, neue Möglichkeiten zur Erforschung der molekularen Grundlagen der Ätiopathogenese und des Langzeitverlaufs des ADHS realisiert.

weils kleiner Effektgrösse bedingt. Longitudinale Studien zeigten eine Persistenz in das Erwachsenenalter mit einer geschätzten Lebenszeitprävalenz von etwa 2-4%. Epidemiologische Studien weisen auf eine hohe Komorbidität mit anderen psychischen Erkrankungen; die Lebenszeitprävalenzrate für Angsterkrankungen ist ange-nähert 50%. Affektive Erkrankungen und Alkohol-/Drogenabhängigkeit zeigen ebenfalls eine bemerkenswerte Häufigkeit (Abb. 1). Ein erhöhte Komorbidität für antisoziale Persönlichkeitsstörung wurde in mehreren klinischen Kohorten berichtet. Die Erkrankungs-last kann nicht überschätzt werden hinsichtlich der Bedeutung von sozialen und ökonomischen Problemen für die Betroffenen, wie auch der Einschränkung der schulischen und professionellen Leistungsfähigkeit. Insbesondere kann ein gestörtes familiäres Umfeld die Entwicklung der Kinder und Jugendlichen beeinträchtigen.

Die psychiatrische Verhaltensbiologie hat in den letzten Jahren durch Einbeziehung von Konzepten und Vorstellungen der molekularen Genetik und Neurobiologie wesentliche Fortschritte im Verständnis der Beziehungen zwischen Nervenzellfunktion, entwicklungs-biologischen Grundlagen der Funktion des Gehirns und ADHS-spezifischem Verhalten erzielt. Dabei haben insbesondere Tiermodelle wie genetisch modifizierte Mäuse oder nicht-menschliche Primaten wichtige Erkenntnisse beigetragen. Auf der anderen Seite wurden die methodischen Möglichkeiten der Fächer Psychologie und Psychiatrie verbessert und so neue Erkenntnisse zu den psycho- und neurobiologischen Grundlagen des Verhaltens und seiner Veränderungen bei ADHS gewonnen. Das Humangenom-Projekt und der Abschluss der Sequenzierung des Maus-Genoms führen dazu, dass auch in der Psychiatrie das Augenmerk stärker auf

Aufgaben und Struktur

Die molekulare Pathogenese des Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndroms (ADHS) und die Bedeutung seiner Endophänotypen und komorbiden Erkrankungen, wie Substanzmissbrauch, affektive Störungen und dissoziale Persönlichkeitsstörung, für den Verlauf, ist ein sowohl klinisch als auch gesundheitspolitisch relevantes, aber dennoch weitgehend ungelöstes Problem. Die Klinische Forschergruppe (KFO 125) bearbeitet, als gemeinsame Einrichtung der Kliniken für Kinder- und Jugendpsychiatrie, - psychosomatik und - psychotherapie (KJPPP) und für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (PPP), die interdependenten Beziehungen zwischen molekularen und funktionell-strukturellen Mechanismen der Pathogenese des ADHS und ihre Bedeutung für den Langzeitverlauf der Erkrän-

Forschungsschwerpunkt

ADHS (MIM 143465) ist die häufigste Verhaltensstörung des Kindesalters mit einer Prävalenz von 4-8% und einer substanzialen Heritabilität. Die hohe Erblichkeit ist wahrscheinlich durch multiple Gene mit je-



Abb. 1: ADHS-Subtypen und Komorbidität.

die Funktion von Genen gelenkt wird. Diese Entwicklung wird es gestatten, nicht nur die molekularen und zellulären Grundlagen psychischer Störungen besser zu verstehen, sondern auch die Bedeutung genetischer Varianten für krankheits-assoziiertes Verhalten, wie Hyperaktivität, Aufmerksamkeitsdefizit und kognitive Störungen, emotionale Instabilität, Substanzgebrauch besser einzuschätzen. Schliesslich erfordert die

Entwicklung neuer therapeutischer Verfahren translationale Ansätze mit interdisziplinärer Zusammenarbeit von Grundlagenwissenschaften und klinischer Medizin.

The KFO 125 ist in zehn eng vernetzte Teilprojekte unterteilt (Abb. 2): Zwei Teilprojekte (TP1 und 2) konzentrieren sich auf klinische Gesichtspunkte einschliesslich diagnostischer Evaluation des ADHS und komorbider Erkrankungen über den Lebenszyklus sowie die Rekrutierung von Patienten und ihren Familien für genetische Studien. Zusätzlich erheben diese beiden Teilprojekte die ätiologische Heterogenität, klinische Symptome der Subtypen und Verlauf, wie auch den psychosozialen Einfluss von ADHS innerhalb des Rahmens einer Familienambulanz. Im Gegensatz zu früheren longitudinalen Studien erleichtert eine Mehrebenenanalyse einen neuen Ansatz der Nachsorgeforschung, der die Wahrscheinlichkeit für ein vertieftes Verständnis der Interaktion von genetischer Disposition und umweltbedingten Einflüssen über den Verlauf des juvenilen und adulten ADHS erhöht. In Synergie zu TP 1 und 2 fokussiert eine BMBF-geförderte Studie mit dem Titel "Effekte und Mechanismen der Psychotherapie in der Behandlung des ADHS bei Kindern und Erwachsenen – Die erste randomisierte multizentrische Studie" ausschliesslich auf die Behandlung von ADHS über den Lebenszyklus.

Drei Teilprojekte (TP 3-5) repräsentieren einen integrierten Ansatz zur Aufklärung spezifischer molekulargenetischer und neurobiologischer Mechanismen komplexen Verhaltens in Zusammenhang mit ADHS. Genomweite Kopplungsanalysen mit 50K SNP-Arrays werden in ausgedehnten Stammbäumen von Familien mit hoher Dichte von ADHS und einer Stichprobe von betroffenen Geschwisterpaaren durchgeführt. Zusätzlich legt der Einsatz von 500K SNP-Arrays in genomweiten Assoziationsstudien (GWA) eine grundlegende Basis für Nachfolgeuntersuchungen in genetisch modifizierten Mausmodellen des ADHS. Weiterhin streben drei Teilprojekte (TP 6-8) eine Definition von Endophänotypen des ADHS durch neuropsychologische und elektrophysiologische Paradigmen, wie auch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) an. Nicht zuletzt werden alle Aspekte des klinischen und neurobiologischen Forschungsprogramms durch ein Teilprojekt zur Genetischen Epidemiologie/Biostatistik (TP 9) und eine Nachwuchsgruppe zur Genetischen Bildgebung (TP 10 - NWG) integriert. Das primäre Ziel der Nachwuchsgruppe ist die Untersuchung des Einflusses von gene-

tischen Varianten auf die funktionelle Neuroanatomie der Aufmerksamkeit, Impulsivität sowie Emotion und ihre Relevanz für ADHS unter Verwendung von verschiedenen bildgebenden Verfahren des Gehirns wie EEG, NIRS, fMRT und PET.

Die Basis für die angestrebten Konzepte und Ziele ist die interdisziplinäre Zusammensetzung der KFO 125 und ihre Einbindung in die Forschungsstrukturen der Universität Würzburg (z.B. SFB 581, GRK 1156, GRK 1263, GSLS, IZKF) sowie in ein breites Spektrum von nationalen (z.B. BMBF Multizentrische Studie, Nationales Schwerpunktzentrum ADHS, MPI für Molekulare Genetik) und internationalen Kooperationen (z.B. EU Newmood Network, NIMH, NHGRI, NIDA, NIAAA, Tgen Research Institute). Daraus ist am Klinikum der Universität Würzburg eine spezifische und langfristig angelegte Kompetenzkonfiguration entstanden, in deren Mittelpunkt eine zukunftsweisende translationale Erforschung der ätiopathogenetischen Mechanismen und neuartiger Therapieoptionen des ADHS steht.

Lehre

Die Schaffung eines einzigartigen Kompetenzzentrums für translationale Forschung in Konfiguration der KFO 125 zusammen mit dem SFB 581 und den Graduiertenprogrammen innerhalb der International Graduate School of Life Sciences (GSLS) stellt eine exzellente Plattform für kompetente Ausbildung und Training einer Vielzahl von Nachwuchswissenschaftlern einschliesslich Bachelor- und Master-Studenten, M.D.- und Ph.D.-Studenten und Postdocs der Fakultäten für Medizin, Biologie, Physik, und Geisteswissenschaften. Die Verstärkung der Interdisziplinarität der Lehre in den psychiatrischen Neurowissenschaften ist daher ein ultimatives Ziel der KFO 125. Komplexe Ansätze für neurobiologische Fragen und die gemeinsame Nutzung von Techniken und Methoden der molekularen Biologie, Genetik und Bildgebung sind dabei hervorragende Instrumente der modernen psychobiologischen Forschung, die Interdisziplinarität in den psychiatrischen Neurowissenschaften *per definitionem* garantieren.

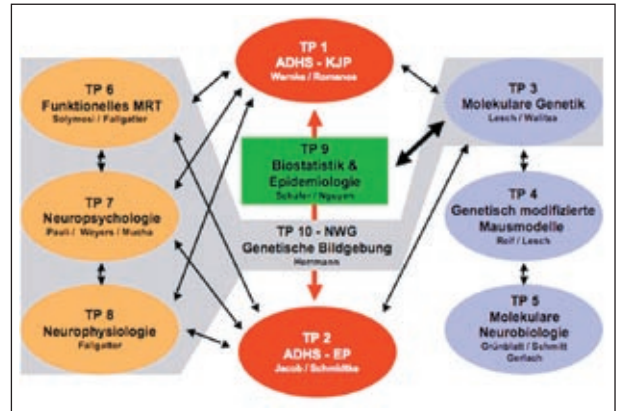


Abb. 2: Überblick zu den Interaktionen der KFO 125-Teilprojekte mit jeweiligem Forschungsschwerpunkt und verantwortlichen Projektleitern.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Walitza S, Renner TJ, Dempfle A, Konrad K, Wewetzer Ch, Halbach A, Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H, Smidt J, Linder M, Flierl L, Knölker U, Friedel S, Schäfer H, Gross C, Hebebrand J, Warnke A, Lesch KP (2005) Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 10:1126-32.

Jacob CP, Romanos J, Dempfle A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Kruse A, Reif A, Walitza S, Romanos M, Strobel A, Brocke B, Schäfer H, Schmidtke A, Böning J, Lesch KP (2007) Co-morbidity of adult attention-deficit/hyperactivity disorder with focus on personality traits and related disorders in a tertiary referral center. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 257:309-317.

Canli T, Lesch KP (2007) Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neurosci* 10:1103-1109.

Herrmann MJ, Huter T, Müller F, Mühlberger A, Pauli P, Reif A, Canli T, Fallgatter A, Lesch KP (2007) Additive effects of serotonin transporter and tryptophan hydroxylase-2 gene variation on emotional processing. *Cerebral Cortex* 17:1160-1163.

Romanos M, Freitag C, Jacob CP, Craig DW, Dempfle A, Nguyen T, Halperin R, Walitza S, Renner TJ, Seitz C, Romanos J, Palmason H, Reif A, Heine M, Windemuth-Kieselbach C, Vogler C, Sigmund J, Warnke A, Schäfer H, Meyer J, Stephan DA, Lesch KP (2008) Genome-wide linkage analysis of ADHD using high-density SNP arrays: novel loci at 5q13.1 and 14q12. *Molecular Psychiatry* (advance online publication) doi: 10.1038/mp.2008.12.

5.6 Forschungsverbünde

5.6.1 Rehabilitationswissenschaftlicher Forschungsverbund Bayern

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

Institut für Psychotherapie und Medizinische
Psychologie

Marcusstr. 9-11

97070 Würzburg

Tel.: 09 31 / 31 27 13

Fax: 09 31 / 31 20 78

E-mail: rfb@uni-wuerzburg.de

<http://www.rehawissenschaft.uni-wuerzburg.de>

Aufgaben und Struktur

Der Rehabilitationswissenschaftliche Forschungsverbund Bayern (RFB) entstand 1998 im Rahmen des Förderschwerpunkts „Rehabilitationswissenschaften“ des BMBF und der Deutschen Rentenversicherung. Angesichts der gewachsenen medizinischen und ökonomischen Bedeutung chronischer Erkrankungen sollte die wissenschaftliche Basis für Rehabilitationsmaßnahmen gestärkt werden. Der RFB hat die Aufgaben, gut koordinierte und qualitativ hochwertige Rehabilitationsforschung zu leisten, zum Praxistransfer der Ergebnisse beizutragen sowie die regionale Forschungsinfrastruktur nachhaltig zu verbessern. Die zentralen Einrichtungen Geschäftsstelle, Methodenberatung (beide: Prof. Dr. Dr. H. Faller, Würzburg) und gesundheitsökonomische Beratung (Prof. Dr. G. Stucki, München) gewährleisten Koordination und forschungsmethodische Unterstützung der 25 Verbundprojekte. Eine enge Vernetzung von Universitätseinrichtungen, Rehabilitationskliniken und regionalen Rentenversicherungsträgern kennzeichnet die Verbundstruktur.

Forschungs- schwerpunkte

Das Verbundthema lautet „Patienten in der Rehabilitation: Störungsspezifische und -übergreifende Ansätze zu Fragen der Motivation, Krankheitsbewältigung, Intervention und Evaluation“. Unter einer patientenorientierten Perspektive wurden in zwei Förderphasen Fragestellungen zu drei Themenbereichen bearbeitet (s. u.). Transferprojekte werden zu Patientenschulung und beruflicher Orientierung in der medizinischen Rehabilitation durchgeführt.

Projektbereich A - Diagnostik- und Prädiktorstudien

Für die patientenorientierte Erfassung des Rehabilitationserfolges wurde in einer multizentrischen Studie die Änderungssensitivität gebräuchlicher generischer Patientenfragebögen (SF-36, IRES, SCL-90-R) überprüft (Prof. Dr. Dr. H. Faller). Zur alltagsnahen Routineerfassung der Funktionskapazität bei orthopädischen Patienten wurde eine deutsche Version des Short Musculoskeletal Function Assessment Questionnaire (SMFA-D) entwickelt und validiert (Prof. Dr. A. König). Bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz wurden subjektive

Krankheitstheorien und deren Rolle als Wirkfaktoren in der Rehabilitation untersucht (Prof. Dr. R. F. Wagner). Weitere, nicht an der Universität Würzburg angesiedelte Studien dienten der Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Progredienzangst, allgemein verbindlicher „ICF-Core-Sets“ für ausgewählte Gesundheitsstörungen und eines Konzepts zur monetären Bewertung von Gesundheitseffekten in der Rehabilitation sowie der Identifizierung geschlechtsspezifischer Prädiktoren des Rehabilitationserfolgs bei Herzinfarktpatienten.

Projektbereich B – Evaluation von Therapieprogrammen

Patientenschulungen sind zentraler Bestandteil der medizinischen Rehabilitation. Ihr Erfolg hängt unter anderem von motivationalen Faktoren beim Patienten ab. In einer multizentrischen Studie wurden Interventionen zur Motivierung gesundheitsförderlichen Verhaltens überprüft (Prof. Dr. H. Ellgring). In einem verbundübergreifenden Projekt wurden mittels umfangreicher Reanalysen Prädiktoren des Patientenschulungserfolgs ermittelt und Evaluationsempfehlungen erarbeitet (Dr. H. Vogel, A. Reusch). Weitere, vorwiegend in Rehabilitationskliniken angesiedelte Projekte dienten der Entwicklung und Evaluation krankheitsspezifischer Interventionen bei chronischem Rückenschmerz, Nierenerkrankungen, chronisch obstruktiver Bronchitis, somatoformen Störungen und Hirnverletzungen. Aufbauend auf Studien des Bereichs A wurden ein Therapieprogramm für die Bewältigung von Progredienzangst sowie eine frauenspezifische Intervention für die kardiologische Rehabilitation entwickelt und evaluiert.

Projektbereich C – Schnittstellenprobleme der rehabilitativen Versorgung

Fragestellungen der sozialmedizinischen Begutachtung und der Steuerung des Reha-Zugangs wurden in Kooperation mit der Rentenversicherung in zwei aufeinanderfolgenden Projekten bearbeitet (Dr. H. Vogel, Dr. A. Holderied). Unterschiedliche Beurteilungsverfahren der Rehabilitationsbedürftigkeit wurden dabei hinsichtlich ihrer prädiktiven Validität überprüft und auf dieser Grundlage Algorithmen für ein systematisch gestuftes sozialmedizinisches Entscheidungsverfahren entwickelt und evaluiert. Mit dem Einsatz beruflicher Belastungserprobungen in der psychosomatischen Rehabilitation und der Optimierung



Abb. 1: Ziele und Aufgaben des Zentrums Patientenschulung.

berufsbezogener Therapiemaßnahmen waren zwei weitere konsekutive Studien befasst. Der Verbesserung der regionalen Diabetikerbetreuung diene in einem Modellversuch die Vernetzung eines Diabetes-Zentrums mit Hausarztpraxen. Fragen der Effizienz und Gerechtigkeit im System der Rehabilitation wurden in einem philosophisch-empirischen Ansatz bearbeitet.

Transferprojekte

Ziele des Projekts „Zentrum Patientenschulung“ (Prof. Dr. Dr. H. Faller, A. Reusch, Dr. H. Vogel) sind die Optimierung von Patientenschulungen und die Dissemination von Forschungsergebnissen in die Rehabilitationspraxis (s. Abb. 1). Indikationsübergreifende Beschreibungs- und Bewertungskriterien für Patientenschulungen werden entwickelt, praktizierte Schulungen bundesweit erfasst und die Informationen systematisch aufbereitet in einer Datenbank im Internet zur Verfügung gestellt. In einem Folgeprojekt bilden Aufgaben der Qualitätssicherung (u. a. Qualifizierung des Schulungspersonals) zusätzliche Schwerpunkte. Berufliche Orientierung in der medizinischen Rehabilitation ist der zweite Umsetzungsschwerpunkt. Hier wird ein generisches Screening-Instrument zur Identifikation beruflicher Problemlagen und zur Ermittlung des Bedarfs an berufsorientierten Rehabilitationsleistungen entwickelt (Dr. H. Vogel). Eine Bestandsaufnahme und Bewertung berufsbezogener Interventionen in Rehabilitationskliniken sowie die Förderung des Einsatzes geeigneter Interventionsbausteine in der Rehabilitation sind Ziele eines zweiten Projektes in diesem Bereich (Dr. S. Neuderth). In einem Kooperationsprojekt wird ein indikationsübergreifendes Schulungsmodul zur beruflichen Orientierung in der medizinischen Rehabilitation mit niederschwelligem Zugang entwickelt und evaluiert.

Im Förderschwerpunkt „Patientenorientierung und chronische Krankheiten“ (BMBF u.a.) wurden fünf weitere rehabilitationswissenschaftliche Projekte bewilligt.

Verbesserung der Forschungsinfrastruktur

Eine nachhaltige Verbesserung der Forschungsinfrastruktur wurde, initiiert durch eine Stiftungsprofessur (Prof. Dr. Dr. H. Faller), durch einen langfristigen Ausbau des Arbeitsbereiches Rehabilitationswissenschaften am o. g. Institut erreicht. Mit der Gründung des Vereins „Netzwerk Rehabilitationsforschung in Bayern (NRFB)“ wurde zudem auch bayernweit die regionale Zusammenarbeit von Wissenschaft, Praxis und Rehabilitationsträgern verstetigt.

Lehre

In der Lehre ist der Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften des Instituts verantwortlich für die Organisation der Ringvorlesung im Querschnittsbereich 12 „Rehabilitation, Physikalische Medizin, Naturheilverfahren“ und bietet hier ein Wahlfach „Rehabilitationswissenschaftliches Seminar“ an. Zudem wirkt er an der Lehre in den Querschnittsbereichen 3 „Gesundheitsökonomie, Gesundheitssystem, öffentliche Gesundheitspflege“ und 10 „Prävention, Gesundheitsförderung“ mit.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Faller H, Reusch A, Vogel H, Ehlebracht-König I, Petermann F (2005) Patientenschulung. *Rehabilitation* 44:277-286.

Igl W, Zwingmann C, Faller H (2006) Änderungssensitivität von Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Gesundheit - Ergebnisse einer prospektiven vergleichenden Studie. *Rehabilitation* 45: 232-242.

Meng K, Zdrahal-Urbaneck J, Frank S, Holdried A, Vogel H (2006) Patients' expectancies, motivation, and multidimensional subjective and sociomedical objective success in medical rehabilitation measures. *International Journal of Rehabilitation Research* 29:65-69.

Wollmerstedt N, Kirschner S, Faller H, König A (2006) Reliability, validity and responsiveness of the German Short Musculoskeletal Function Assessment Questionnaire in patients undergoing surgical or conservative inpatient treatment. *Qual Life Res* 15:1233-1241.

Faller H, Reusch A, Ströbl V, Vogel H (2008) Patientenorientierung und Patientenschulung. *Rehabilitation* 47 (im Druck).

5.6.2 BMBF-Kompetenznetz: Genomforschung an pathogenen Bakterien - PathoGenoMik-Plus

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Matthias Frosch (Sprecher)

Institut für Hygiene und Mikrobiologie

Josef Schneider Str. 2

97080 Würzburg

Tel: 09 31 / 201-46160

Fax: 09 31 / 201-46445

E-mail: ggerlach@hygiene.uni-wuerzburg.de

www.genomik.uni-wuerzburg.de/pathogeno-
mik-plus_2006_-_2009/

Dr. Gabriele Gerlach (Geschäftsführung)

Tel.: 09 31 / 201-46901

Aufgaben und Struktur

Das „PathoGenoMik-Plus“-Netzwerk ist Teil der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) initiierten Forschungs- und Förderinitiative „Funktionelle Genomforschung an Mikroorganismen“. Im Rahmen des „PathoGenoMik-Plus“-Netzwerkes werden im Zeitraum 2006 bis 2009 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. Nachdem im Vorläuferprogramm „PathoGenoMik“ (Förderzeitraum 2001-2006) die Sequenzierung von klinisch relevanten Bakterienarten im Mittelpunkt stand, liegt im Nachfolgeprogramm das vorrangige Ziel in der Analyse der Funktion der Bakteriengenome mit Blick auf mögliche Anwendungen in einer verbesserten Diagnose, Therapie und Prophylaxe.

Das „PathoGenoMik-Plus“-Netzwerk wird von Prof. Dr. M. Frosch, Institut für Hygiene und Mikrobiologie der Universität Würzburg koordiniert. Neben mehreren Arbeitsgruppen der Universität Würzburg sind bundesweit weitere Forschungsgruppen, die an acht deutschen Universitäten, dem Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie (Berlin), dem Robert-Koch-Institut, am EMBL und am Forschungszentrum Borstel angesiedelt sind (siehe Abbildung 1) Mitglieder dieses Netzwerkes.

Forschungs- schwerpunkte

Die beteiligten Forschungsgruppen sind in vier Clustern organisiert, deren Forschungsschwerpunkte ein breites Spektrum an unterschiedlichen Krankheitsbildern und -erregern abdecken:

Cluster 1 wird von Prof. Dr. Dr. h. c. J. Hacker vom Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg koordiniert und erforscht gemeinsam Infektionen, die im Krankenhaus erworben werden können. Besonderes Interesse gilt dabei den Krankenhauskeimen *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Das Cluster 2 wird von Prof. Dr. M. Frosch koordiniert und erforscht mit *Neisseria meningitidis* (den Meningokokken) und *Streptococcus pneumoniae* (den Pneumokokken) die global wichtigsten Erreger einer bakteriellen Hirnhautentzündung insbesondere auch bei Kleinkindern.



Abb. 1: Standorte der beteiligten Forschungseinrichtungen des „PathoGenoMik-Plus“-Netzwerkes.

Streptococcus pneumoniae (den Pneumokokken) die global wichtigsten Erreger einer bakteriellen Hirnhautentzündung insbesondere auch bei Kleinkindern.

Die Forschungsarbeiten der anderen beiden Verbünde konzentrieren sich auf den Erreger der Tuberkulose, *Mycobacterium tuberculosis*, sowie auf polymikrobielle Erkrankungen am Beispiel der Periodontitis.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schoen, C., Blom, B., Claus, H., Schramm-Gluck, A., Brandt, P., Müller, T., Goesmann, A., Joseph, B., Konietzny, S., Kurzai, O., Schmitt, C., Friedrich, T., Linke, B., Vogel, U., Frosch, M. (2008). Whole genome comparison of disease and carriage strains provides insights into virulence evolution in *Neisseria meningitidis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105: 3473-3478.

Batzilla CF, Rachid S, Engelmann S, Hacker M, Hacker J, Ziebuhr W. (2006) Impact of the Accessory Gene Regulatory System (Agr) on Extracellular Proteins, *codY* Expression and Amino Acid Metabolism in *Staphylococcus epidermidis*. *Proteomics* 6: 3602-13

Einen ausführlichen Überblick über die Highlights des Vorläuferprogramms „PathoGenoMik“ (2001-2006) liefert das Sonderband des *International Journal of Medical Microbiology*; Volume 297; November 2007; pp. 479-642; ISSN 1438-4221.

5.6.3 Network of Excellence EuroPathoGenomics

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. mult. Jörg Hacker
(Sprecher)

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: 09 31 / 31 25 75
Fax: 09 31 / 31 25 78
E-mail: j.hacker@mail.uni-wuerzburg.de
<http://www.no-e-epg.uni-wuerzburg.de>

Geschäftsstelle:
Dr. Andreas Demuth
Dr. Gabriele Blum-Oehler
Tel.: 09 31 / 31 21 26

Aufgaben und Struktur

Bakterielle Infektionen stellen weiterhin eine der Hauptursachen für Krankheit und Mortalität für Menschen und Tiere weltweit dar. Nur das genaue Verständnis der zugrundeliegenden krankheitserregenden Prozesse ermöglicht die Entwicklung innovativer Instrumente zu deren Prävention und Behandlung. Die Erforschung von Infektionskrankheiten erfordert einen multidisziplinären Ansatz, der verschiedene Fachrichtungen, wie Molekularbiologie, Immunologie, Zell- und Strukturbio- logie zusammenführt. Obwohl eine Zusammenarbeit innerhalb dieser Gebiete bereits existiert, werden mehr dauerhafte Verbindungen und Strukturen zwischen diesen verschiedenen Disziplinen benötigt.

Diese Aufgabe wird vom Network of Excellence „EuroPathoGenomics“ (NoE EPG) übernommen und erfüllt. Das NoE EPG ist ein Netzwerk bestehend aus 38 Partnern aus 13 verschiedenen Ländern, das von der Europäischen Union mit 6,7 Mio Euro für fünf Jahre (Juli 2005 bis Juni 2010) gefördert wird. Neben international renommierten akademischen Instituten auf dem Gebiet der Pathogenomik sind 3 Firmen in das Projekt integriert. Dieses Exzellenznetzwerk wird von der Universität Würzburg unter der Leitung von Prof. Jörg Hacker koordiniert.

Forschungsschwerpunkte

Eines der Hauptziele des NoE EPG ist es, die ungeheuren Datenmengen zu strukturieren und zu ordnen, die bei der Forschung am Erbgut von Mikroorganismen und deren Wirten anfallen. Hierdurch soll es möglich werden, die Wechselwirkungen zwischen Wirtszellen sowie krankheitserregenden und harmlosen Keimen zu entschlüsseln.

Von den gemeinsamen Forschungsaktivitäten dieser auf dem Gebiet der Genomforschung führenden europäischen Forschergruppen werden neue Anwendungen und Methoden in der Diagnostik und Therapie sowie der Entwicklung von Impfstoffen gegen krankheitsauslösende Mikroorganismen erwartet.

Um dieses Ziel zu erreichen, stehen verschiedene Themen im Fokus des EPG – Projekts:

Vergleichende Genomanalyse/Biodiversität

Die vergleichende Genomanalyse leistet einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis der Genomstruktur und der Evolution pathogener Bakterien. In diesem Zusammenhang werden DNA-DNA-Hybridisierungen, Sequenzierungen sowie die Untersuchung von Genen und vollständigen Genomen verschiedener Bakteriengattungen (z.B. *Vibrio*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Listeria*, *Salmonella*, *Legionella*, *Bartonella*, *Escherichia*, *Staphylococcus*, *Helicobacter*) im Netzwerk durchgeführt. So wurde in einem EPG-Teilprojekt durch eine vergleichende Genomanalyse von verschiedenen *Vibrio*-Genomen eine Karte erstellt, welche die Genomplastizität in dieser Bakteriengruppe darstellt. Weiterhin zeigen erste Ergebnisse eines Genomvergleichs von pathogenen *Legionella*-Arten große Unterschiede im Genrepertoire hinsichtlich Virulenzeigenschaften und Sekretionssystemen. In einem weiteren Projekt wurde die Genomsequenz von *Staphylococcus carnosus*, einer apathogenen Art, vollständig entschlüsselt und annotiert. Die vergleichende Genomanalyse mit pathogenen *S. aureus*-Stämmen wird neue Erkenntnisse zum Kerngenom und zusätzlichen Genen, die möglicherweise an der Virulenz von *S. aureus* beteiligt sind, aufzeigen. So gewonnene Daten bilden die Grundlage für die Entwicklung neuartiger Versuchsansätze, die einen gezielten Einsatz gegen Infektionserreger ermöglichen.

Antibiotikaresistenzen

Der laterale Gentransfer ist durch seine Auswirkung auf die Entwicklung und Verbreitung von Antibiotikaresistenz-Genen unter bakteriellen Krankheitserregern von großer Bedeutung und wird ebenfalls im Netzwerk bearbeitet. Verschiedene Aspekte der Evolution und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen werden unter Verwendung von Gram-negativen und Gram-positiven Modellsystemen durch vergleichende Genomanalysen und funktionelle Studien

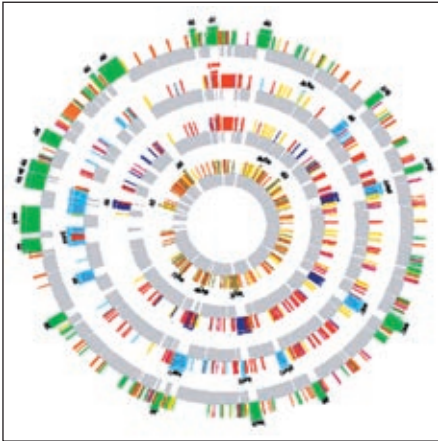


Abb. 1: Vergleich von verschiedenen *E. coli* Genomen. Die Kreise stellen vollständige *E. coli* Genome dar. Von innen nach außen: *E. coli* K-12 Stamm MG1655, uropathogener *E. coli* Stamm 536, uropathogener *E. coli* Stamm CFT073, enterohemorrhagischer *E. coli* Stamm EDL 933.

untersucht. Weiterhin wird die bakterielle Genexpression als Antwort auf eine Antibiotika-Exposition erforscht, um einen tieferen Einblick in die durch Antibiotika ausgelösten Effekte auf die Genregulation zu erhalten. Diese Versuchsansätze sollen zur Entdeckung von neuartigen anti-infektiven Agenzien und deren Zielstrukturen sowie einem besseren Verständnis der molekularen Mechanismen führen, die an der Entwicklung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen beteiligt sind.

Zelluläre Mikrobiologie

Einer der Eckpfeiler der experimentellen Infektionsbiologie ist die Analyse von Faktoren, die Einfluss auf die Virulenzeigenschaften von bakteriellen Krankheitserregern haben. Daher werden im NoE EPG *in vitro* und im entsprechenden Wirt regulatorische Netzwerke untersucht, die bei der Bildung von Virulenzfaktoren und dem Überleben von pathogenen Bakterien (z.B. *Mycobacteria*, *Pseudomonas*, *Listeria*, *Legionella*, *Salmonella*, *Neisseria*) beteiligt sind. Eine Expressionsanalyse vollständiger Genome und eine vergleichende Profilerstellung der Genexpression wurden für einige dieser Bakterien durch Netzwerkpartner bereits durchgeführt.

Wechselwirkungen zwischen Bakterien

Mikrobielle Lebensgemeinschaften, wie z.B. Biofilme, sind an vielen Infektionen beim Menschen beteiligt. Diese führen häufig zu

chronischen Erkrankungen, die sehr schwer zu bekämpfen sind. Daher ist ein weiteres wichtiges Ziel des Netzwerkes, spezifische, exprimierte Faktoren innerhalb von Biofilmen (z.B. von *Escherichia*, *Legionella*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*) zu identifizieren, um neue Strategien für die Diagnose, Prävention und Therapie dieser mikrobiellen Infektionen entwickeln zu können. Die Zusammenarbeit von einigen Netzwerkpartnern des EPG-Projekts zeigte bereits, dass das Vorhandensein spezifischer Gene (z.B. das *cupB/cupC*- und das *flp/tad/rcp*-Gencluster) und Oberflächenproteine Voraussetzung für die Bildung eines Biofilms von *Pseudomonas aeruginosa* ist.

Pathogen-Wirtszell-Interaktionen

Von Mikroben verursachte Krankheiten resultieren aus Wechselwirkungen zwischen den Mikroorganismen und deren Wirtszellen. Daher werden im EPG-Projekt die Interaktionen zwischen pathogenen Bakterien und eukaryontischen Zellen verschiedener Zellkulturen sowie Tiermodellen analysiert und entsprechende Adhäsions- und Screening-Tests etabliert. So wurde z.B. eine Bibliothek kleiner organischer Moleküle auf deren inhibitorische Eigenschaften auf spezifische mikrobielle Strukturen getestet. Hierbei wurden 20 Substanzen als Inhibitor klassifiziert, die nicht nur zum Verständnis der Stimulation von Signalkaskaden beitragen, sondern auch als zukünftige therapeutische Agenzien dienen könnten.

Lehre

Im Rahmen des NoE EPG entstand die „EuroPathoGenomics Graduate Academy“ (EGA). Die EGA bietet jungen Wissenschaftlern ein vielfältiges Angebot an Kursen, Summer Schools und anwendungsbezogenen Workshops. Hierdurch wird zum einen eine generelle und multidisziplinäre Ausbildung der beteiligten Studenten gewährleistet und zum anderen die Kommunikation und der Austausch von Kenntnissen zwischen den jungen Forschern gefördert. Dieses Angebot wird durch ein ebenfalls etabliertes Austauschprogramm zusätzlich unterstützt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Brzuszkiewicz E, Brüggemann H, Liesegang H, Emmerth M, Olschläger T, Nagy G, Albermann K, Wagner C, Buchrieser C, Emdy L, Gottschalk G, Hacker J, Dobrindt U. (2006) How to become a uropathogen: comparative genomic analysis of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:12879-84.

Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, Buchrieser C, Hacker J, Dobrindt U, Oswald E. (2006) *Escherichia coli* induces DNA double-strand breaks in eukaryotic cells. *Science* 313:848-51.

Fournier PE, Vallenet D, Barbe V, Audic S, Ogata H, Poirel L, Richet H, Robert C, Mangenot S, Abergel C, Nordmann P, Weissenbach J, Raoult D, Claverie JM. (2006) Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLoS Genet*. 2:e7.

Josenhans C, Beier D, Linz B, Meyer TF, Suerbaum S. (2007) Pathogenomics of *helicobacter*. *Int J Med Microbiol*. 297: 589-600.

5.6.4 Netzwerkschwerpunktprogramm BMBF: Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Erwachsenenalter

Prof. Dr. med. Andreas Warnke (Koordinator)

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

Füchsleinstr. 15

97080 Würzburg

Tel.: 09 31 / 201-78000

Fax: 09 31 / 201-78040

E-mail: warnke@kjp.uni-wuerzburg.de

www.klinik.uni-wuerzburg.de/kjp

www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/ein-

richtungen/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- diagnostiziert nach den internationalen Standardrichtlinien von DSM IV- störungsspezifischen strukturierten Psychotherapieverfahrens (Gruppensetting) für Erwachsene mit ADHS in Verbindung mit einer randomisierten Placebo-kontrollierten Multicenter-Studie.
- Der Vergleich der Wirksamkeit des psychotherapeutischen Verfahrens mit psychopharmakologischer Therapie (Stimulantienmedikation) und der Kombinationstherapie Psychotherapie / Stimulantientherapie.
- 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 zehn 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) und Berlin (EPP) statt. 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 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.

In Kooperation mit der Klinischen Forschergruppe 125 ADHS wurde die „1. Internationale Tagung ADHS“ in Würzburg durchgeführt. Bei einer Teilnehmerzahl von über 1300 Experten waren Vertreter aller führenden Forschergruppen aus fünf Kontinenten versammelt. Es wurden die „World Association on ADHD“ (Präsident: Prof. Dr. Warnke) und das „International Journal ADHD“ (Chief editor: Prof. Dr. Gerlach) begründet. In einer „Angehörigentagung“ mit über 300 Teilnehmern wurde Probandenfamilien die Gelegenheit gegeben, sich in Vorlesungen und Seminaren über den Forschungsstand zu ADHS zu informieren.

Forschungsschwerpunkte

Der Schwerpunkt der spezifisch kinder- und jugendpsychiatrischen Arbeitsgruppen (Leiter Prof. Dr. Warnke) 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. Von jedem der vier Zentren sind 40 Kinder mit ADHS im Alter zwischen 6-12 Jahren zu rekrutieren. Hypothesengenerierende Zusatzfragen des Projekts sind: Inwieweit generalisieren die Therapieeffekte auf u.a. Komorbidität, familiäre Funktionsparameter und Lebensquali-

tät? Gibt es Beurteilungsunterschiede zwischen Kind, Mutter und Therapeut? Verbessert die Therapie der Mutter bereits signifikant die Kernsymptome der ADHS (Hyperaktivität, Aufmerksamkeits- und Impulskontrollstörung) des Kindes? Sind die Effekte über Situationen (Familie, Schule) und Zeit stabil? Beeinflussen Komorbiditäten den Therapieerfolg?

Das Teilprojekt **„Evaluation der Wirksamkeit einer strukturierten störungsspezifischen Psychotherapie der ADHS bei Erwachsenen“** (Leiter: Dr. Alexandra 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: Prof. Dr. 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: Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch, EPP Würzburg). Folgende Fragestellungen verbinden sich mit dieser Untersuchung: Welche genetischen Varianten sind Risikofaktoren für die Persistenz von ADHS in das Erwachsenenalter und welche Genotypen lassen Therapieeffekte vorhersagen? Welche morphologischen oder neurochemischen Besonderheiten korrelieren mit 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.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Friedel S, Horro FF, Wermter AK, Geller F, Dempfle A, Reichwald K, Smidt J, Bronner G, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B, Warnke A, Hemminger U, Linder M, Kiefl H, Goldschmidt HP, Siegfried W, Remschmidt H, Hinney A, Hebebrand J. (2005). Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 132, 96-99.

Hesslinger B, Tebarzt van Elst L, Nyberg E et al. (2002) Psychotherapy of attention deficit hyperactivity disorder in adults - a pilot study using a structured skills training program. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 252,177-184

Hesslinger B, Philipsen A, Richter H, Ebert D (2003) Zur Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen. *Verhaltenstherapie*, 13, 276-282.

Tebarzt van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegeler K, Lemieux L, Lieb K, Bohus M, Hennig J, Ebert D (2003) Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 54, 163-71.

Walitza S, Renner TJ, Dempfle A, Konrad K, Wewetzer Ch, Halbach A, Herpertz-Dahlmann B, Remschmidt H, Smidt J, Linder M, Flierl L, Knolker U, Friedel S, Schaffer H, Gross C, Hebebrand J, Warnke A, Lesch KP (2005). Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 10, 1126-1132.

5.7 Internationale Graduiertenschule – Graduate School of Life Sciences

Prof. Dr. med. Martin Lohse (Direktor)

Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
Lehrstuhl für Pharmakologie
Versbacher Str. 9
97078 Würzburg
Tel.: 09 31 / 201-48400
Fax: 09 31 / 201-48702
E-mail: rvz@virchow.uni-wuerzburg.de
http://www.graduateschools.uni-wuerzburg.de/life_sciences/

Allgemeine Angaben und Struktur

Schon seit vielen Jahren bieten die Medizinische und Biologische Fakultät eine strukturierte Doktorandenausbildung an. Erste Erfahrungen mit der strukturierten Doktorandenausbildung wurden an der Universität vor allem in verschiedenen DFG geförderten Graduiertenkollegs gesammelt. Ein gutes Beispiel ist das MD/PhD Programm, das von der Medizinischen und Biologischen Fakultät 1996/7 als erstes Programm dieser Art initiiert wurde. Mehrere Generationen von Grundlagen- und klinischen Forschern haben diese Programme bisher absolviert. Die Erfahrung zeigt, dass die strukturierte Doktorandenausbildung sehr effektiv ist. Daher schlossen sich 2003 die verschiedenen Programme zusammen und gründeten die Klasse Biomedizin einer neuen „International Graduate School“. Diese Klasse 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“. Im letzten Jahr und vor allem 2006 ist die Entwicklung in der International Graduate School bedeutend vorangeschritten, es wurden neue Graduiertenschulen in anderen Bereichen gegründet und die „Graduate School of Life Sciences“ konnte sich in der Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder durchsetzen.

Die Gründung der International Graduate School (2003-2005)

Überlegungen darüber, wie eine moderne Doktorandenausbildung aussieht, führten zur Gründung der „International Graduate School“ (IGS) durch den Universitätssenat im Dezember 2003. Diese „International Graduate School“ wurde eingeführt, um die gesamte Universität mit jeweils separaten Klassen zu umfassen. Diese Klassen sollen die Kultur, aber auch die spezifischen Bedürfnisse hinsichtlich der Wissenschaft und der Ausbildung der jeweiligen Disziplin abdecken.

Klasse Biomedizin

In einem ersten Schritt wurde im Jahr 2003 die Klasse Biomedizin durch die Vereinigung mehrerer Programme und ihrer Doktoranden in der IGS gegründet:

- Das Doktorandenprogramm „Target Proteins“ des Rudolf-Virchow-Zentrums

- Das Doktorandenprogramm des Zentrums für Infektionsforschung
- Das MD/PhD Programm des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung
- Vier DFG geförderte Graduiertenkollegs (GK520 „Immunomodulation“, GK587 „Gene regulation in and by microbial pathogens“, GK639 „Molecular and structural basis of tumor instability“, und GK1048 „Molecular basis of organ development in vertebrates“)

Diese Programme schlossen sich zusammen, um gemeinsame Strukturen und Curricula zu finden und weiter zu entwickeln. Darüber hinaus wollten sie gemeinsame Veranstaltungen organisieren und gleiche Standards aufstellen (siehe Box). Die ersten Doktoranden dieses gemeinsamen Programms beendeten 2006 ihre Promotion.

Die wachsende Graduiertenschule

Mit der Einbindung weiterer Programme wuchs die Graduiertenschule sehr schnell. Dieses Wachstum und die Überlegungen, die sich hinsichtlich der Bewerbung bei der Exzellenzinitiative ergaben, forderten im Jahr 2006 eine Reihe von Veränderungen innerhalb der International Graduate School. Diese Veränderungen betrafen sowohl die interne Struktur als auch den formalen Status der Schule. Die IGS wurde 2006 zu einem Dach der unabhängigen Graduiertenschulen. Diese Graduiertenschulen sprechen nun die Bedürfnisse der verschiedenen Wissenschaftsfelder an, aber verbinden gleichzeitig die Wissenschaft im Bereich der Lebenswissenschaften, Geisteswissenschaften und Naturwissenschaften (siehe Abb. 1). Eine vierte Schule im Bereich der Sozialwissenschaften wird derzeit aufgebaut. Jede dieser Schulen arbeitet unabhängig.

Das Dach, die IGS, stellt 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 spezifischen Richtlinien der einzelnen Schulen. Die grundlegenden Richtlinien der Promotionsordnung sind die selben Richtlinien, die für die Klasse Biomedizin etabliert wurden. Diese schließen ein Mentoring-System sowie Richtlinien für die Einschreibung und formelle Anforderungen ein (siehe Box). Eine gemeinsame Satzung der IGS und al-

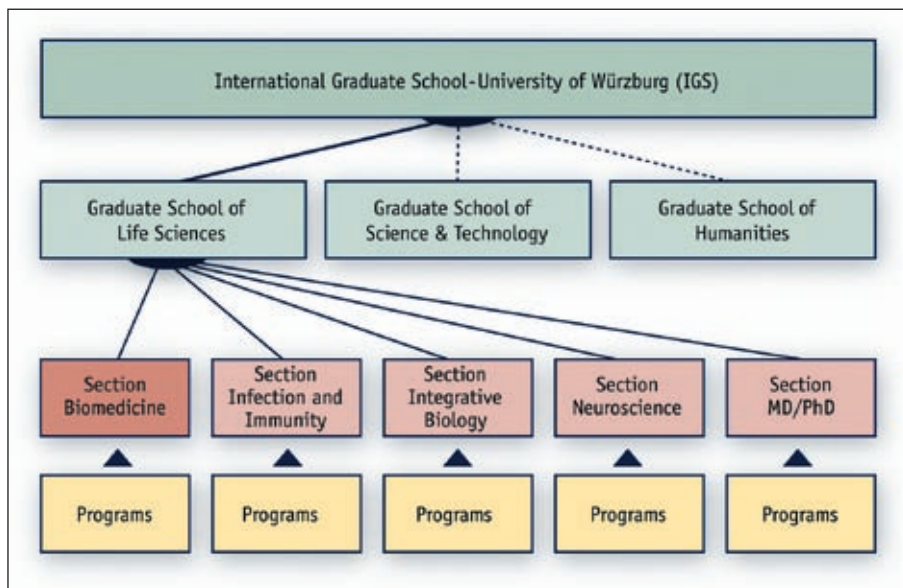


Abb. 1: Struktur der International Graduate School.

ler individuellen Graduiertenschulen, welche die Mitgliedschaft und das Antragsverfahren regelt, wurde im August 2007 durch den Senat verabschiedet. Die IGS hat ein standardisiertes Verfahren für eine Doktorandenausbildung entwickelt, das sehr einfach auf die Bedürfnisse der einzelnen Graduiertenschulen übertragbar ist. Das Programm der „Graduate School of Life Sciences“ und der „Humanities“ wurde Ende 2007 vom Bayerischen Wissenschaftsministerium abgenommen.

Jüngste Entwicklungen in der Graduate School of Life Sciences

Die „Graduate School of Life Sciences“ (GSLS) ist die derzeit am weitesten entwickelte 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 nun Doktoranden aller vernetzten Forschungsprogramme untergebracht: Doktoranden aus DFG finanzierten Sonderforschungsbereichen und Graduiertenkollegs sowie Klinischen Forschergruppen und Doktoranden aus anderen Programmen, die z.B. vom BMBF oder der EU gefördert werden. Insgesamt werden dies mehr als 300 Doktoranden sein. Die Schule ist derzeit in fünf Klassen gegliedert. Zusätzlich zur Klasse „Biomedizin“ und dem MD/PhD Programm wurden die Klassen „Infektion und Immunität“, „Neurowissenschaften“ und „Integrative Biologie“ etabliert. Eine Klasse umfasst üblicherweise verschiedene Programme mit jeweils 15 bis 25 Dokto-

randen. Diese Programme sind sowohl die wissenschaftliche als auch die soziale „Heimat“ der Doktoranden.

Ein spezielles Stipendiatenprogramm der GSLS stellt das Kernelement Förderung im Rahmen der Exzellenzinitiative dar. Ende 2007 begann die dritte internationale Rekrutierungsrunde für das Stipendiatenpro-

gramm. Mehr als 1000 standardisierte Bewerbungen in schriftlicher Form wurden seitdem in einem neu entwickelten Verfahren evaluiert. Bislang wurden mehr als 150 Kandidateninterviews von der Auswahlkommission durchgeführt bzw. terminlich vereinbart – in Würzburg, im Ausland und mittels Videokonferenzen. Insgesamt 16 der 27 Stipendiaten, die 2007 mit Ihrer Doktorarbeit begannen, stammen aus 9 verschiedenen Ländern. Dies zeigt den internationalen Charakter der GSLS. Im Jahre 2007 stieg die Zahl der formellen GSLS Mitglieder auf 103 von allen beteiligten Fakultäten, 127 junge Forscher wurden in das neu eingeführte Studienprogramm „Graduate School of Life Sciences“ aufgenommen.

Schwerpunkte der Ausbildung in den Graduiertenschulen

- Der traditionelle „Doktorvater“ wird durch ein Komitee aus drei Personen ersetzt.
- Verschiedene Kurse werden angeboten, aus denen für jeden Doktoranden ein individuelles Programm zusammen gestellt werden soll.
- Doktoranden sollen aktiv an dem Programm teilnehmen, indem sie selbst Kurse und Symposien anbieten und organisieren.
- Verschiedene Anforderungen müssen erfüllt sein, um gleiche Qualitätsstandards zu garantieren.

Mentoring- System

Jeder Student hat ein individuell zusammen gesetztes beratendes Komitee, das sich regelmäßig mit dem Doktoranden trifft, um den Fortschritt zu beobachten und die Forschungsaktivitäten und Kurse 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 mindestens 150 Stunden pro Jahr und setzen sich aus Laborkursen, Journal Clubs, Seminaren, Methodenkursen, Workshops, Retreats und internationalen Konferenzen zusammen.

Gemeinsame Doktorandenkommission

Die teilnehmenden Fakultäten haben innerhalb der Graduiertenschule eine neue gemeinsame Doktorandenkommission gegründet. Die Kommission ist für die Promotion aller Doktoranden an der Graduiertenschule verantwortlich. Dies setzt gemeinsame Standards über die Disziplinen hinweg durch und fördert interdisziplinäre Kooperationen innerhalb der Doktorandenausbildung.

6. Kerndaten der Fakultät

1. Sonderforschungsbereiche, Graduiertenkollegs, Klinische Forschergruppen (Stand 2007)

Sonderforschungsbereiche:

SFB 479: Erregervariabilität und Wirtsreaktion bei infektiösen Krankheitsprozessen

SFB 487: Regulatorische Membranproteine: Vom Erkennungsmechanismus zur pharmakologischen Zielstruktur

SFB 567: Mechanismen der Interspezifischen Interaktion von Organismen

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-dependent pathways in human cancer

SFB / Transregio 34: Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära

Graduiertenkollegs:

Graduiertenkolleg 520: Immunmodulation

Graduiertenkolleg 1048: Molecular basis of organ development in vertebrates

Graduiertenkolleg 1141: Signaltransduktion: Wo Krebserkrankungen und Infektionen sich treffen

Graduiertenkolleg 1156: Von der synaptischen Plastizität zur Verhaltensmodulation in genetischen Modellorganismen

Graduiertenkolleg 1253: Verarbeitung emotional relevanter Reize: Von den molekularen Grundlagen zur Empfindung

Klinische Forschergruppen:

KFO 103: Osteogene Stammzell-Differenzierung und Therapie von Knochenverlust

KFO 124: Das Tumormikromilieu

KFO 125: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADSH): Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf

2. Ehrenpromotionen durch die Medizinische Fakultät

1948 Dr. Albert Knoll
Ludwigshafen

1952 Prof. Dr. 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

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. Gebtsattel 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	
1912 Geheimrat Dr. Max Rubner Berlin	1965 Prof. Dr. Hans Rietschel Würzburg	(*Nobelpreisträger)

4. Virchow-Lectures

1997 Prof. Dr. Melitta Schachner Hamburg	2000 Prof. Dr. Rudolf Jänisch Cambridge, USA	2005 Prof. Dr. Hartmut Michel* Frankfurt
1997 Prof. Dr. Donald Metcalf Melbourne, Australien	2001 Prof. Dr. Manfred Eigen* Göttingen	2005 Prof. Dr. Svante Pääbo Leipzig
1997 Prof. Dr. Carlo Croce Philadelphia, USA	2002 Prof. Dr. Axel Ullrich Martinsried	2006 Prof. Dr. Günter Blobel* New York, USA
1997 Prof. Dr. Ralph Steinmann New York, USA	2002 Prof. Dr. Alfred Wittinghofer Dortmund	2007 Prof. Dr. Oliver Smithies* Chapel Hill, USA
1998 Prof. Dr. Salvador Moncada London, England	2002 Prof. Dr. Dieter Gallwitz Göttingen	2007 Prof. Dr. Klaus Rajewsky Boston, USA
1998 Prof. Dr. Max Perutz* Maryland, USA	2003 Prof. Dr. Peter Gruss München	
1999 Prof. Dr. Heiner Westphal Cambridge, USA	2004 Prof. Dr. Kai Simons Dresden	
2000 Prof. Dr. Harald zur Hausen Heidelberg	2004 Prof. Dr. Peter Walter San Francisco, USA	(*Nobelpreisträger)

5. 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

6. Habilitationen

2005

Klinische Fächer

Dr. Ulrich Oppitz	Strahlentherapie
Dr. Peter Flachenecker	Neurologie
Dr. Jürgen Zielasek	Neurologie
Dr. Christiane Schneider-Gold,	Neurologie
Dr. Richard Kellersmann	Chirurgie
Dr. August Stich	Innere Medizin mit Schwerpunkt Tropenmedizin
Dr. Kay Double	Neurochemie
Dr. Norbert Hofmann	Zahn-, Mund- und Kieferheil- kunde, insbesondere Zahner- haltung und Parodontologie
Dr. Volker Kunzmann	Innere Medizin
Dr. Frank Weidemann	Innere Medizin
Dr. Peter Reimer	Innere Medizin
Dr. Sebastian Maier	Innere Medizin
Dr. Wolf Bertram Illert	Chirurgie
Dr. Dominik Brors	Hals-, Nasen- und Ohrenheil- kunde
Dr. Sibylle Jablonka	Neurogenetik
Dr. Uwe Gbureck	Experimentelle Zahnheilkunde
Dr. Thomas Meigen	Biophysik der visuellen Wahrnehmung
Dr. Christiane Völter	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
Dr. Burkhard Jabs	Psychiatrie und Psychotherapie
Dr. Oliver Ritter	Innere Medizin
Dr. Kai Schuh	Klinische Biochemie, Schwerpunkt Molekularbiologie
Dr. Christiane Waller	Innere Medizin
Dr. Brigitte Buchwald-Lancaster	Neurologie
Dr. Herbert Kuhnigk	Anaesthesiologie und Intensiv- medizin
Dr. Thomas Dirk Böhm	Orthopädie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. Andreas Rosenwald	Allgemeine Pathologie
Dr. Gerald Schwerdt	Physiologie
Dr. Stefan Engelhardt	Pharmakologie
Dr. Philipp Ströbel	Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
Dr. Wolfram Brune	Virologie
Dr. Carsten Scheller	Virologie

2006

Klinische Fächer

Dr. Annette Kolb-Mäurer	Dermatologie und Venerologie
Dr. Axel Larena-Avellaneda	Chirurgie
Dr. Claudia Mehler-Wex	Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Dr. Markus Luster	Nuklearmedizin
Dr. Christian Wunder	Anästhesiologie
Dr. Boris Kramer	Pädiatrie
Dr. Stefan Frantz	Innere Medizin

Dr. Lorenz Rieger	Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Dr. Matthias Eyrich	Kinderheilkunde
Dr. Enno Schmidt	Dermatologie und Venerologie
Dr. Martin Gasser	Chirurgie
Dr. Hans-Thomas Renné	Klinische Biochemie
Dr. Anil Martin Sinha	Innere Medizin
Dr. Thorsten Stiewe	Biochemie und Molekularbiologie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. Wolfgang Völkel	Toxikologie und Pharmakologie
Dr. Christoph Sauviant	Physiologie
Dr. Jean-Nicolas Volff	Biochemie und Molekulargenetik
Dr. Bernhard Schmitt,	Anatomie und Zellbiologie
Dr. Moritz Bünemann	Pharmakologie

2007

Klinische Fächer

Dr. Andreas Eggert	Dermatologie und Venerologie
Dr. Marcus Koller	Innere Medizin
Dr. Stefan Rutkowski	Kinderheilkunde
Dr. Arnd Hönig	Gynäkologie und Geburtshilfe
Dr. Ulrich Dietz	Chirurgie
Dr. Oliver Al-Taie	Innere Medizin
Dr. Jochen Weber	Neurochirurgie
Dr. Ulrich Schwemmer	Anästhesiologie
Dr. Jonas Gehr	Chirurgie
Dr. Susanne Grunewald	Dermatologie und Venerologie
Dr. Susanne Schwedler	Innere Medizin
Dr. Thomas Meyer	Chirurgie
Dr. Susanne Walitza	Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie
Dr. Jörg Bederlau	Anästhesiologie und Intensiv- medizin
Dr. Winfried Göbel	Augenheilkunde
Dr. Anna Tycholpon Djuzenova	Klinische Strahlenbiologie
Dr. Steffen Kunzmann	Pädiatrie
Dr. Thomas Bohrer	Chirurgie
Dr. Martin Fassnacht-Capeller	Innere Medizin
Dr. Dr. Tobias Reuther	Zahn-, Mund- und Kieferheil- kunde, insbesondere Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie
Dr. Thomas Klink	Augenheilkunde
Dr. Stefan Störk	Innere Medizin
Dr. Stefan Radke	Orthopädie
Dr. Ulrich Nöth	Orthopädie
Dr. Bernd Baumann	Orthopädie

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. Andreas Zettel	Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie
Dr. Jens Waschke	Anatomie und Zellbiologie
Dr. Carola Förster	Histologie und Zellbiologie

7. Statistische Angaben

Zulassungszahlen

Jahr	Humanmedizin / davon weiblich	Zahnmedizin / davon weiblich	Biomedizin Bc. / davon weiblich	Biomedizin Ma. / davon weiblich
WS 2004/05	135 / 79	50 / 32	26 / 18	16 / 14
SS 2005	139 / 71	52 / 29	-	-
WS 2005/06	139 / 85	50 / 29	33 / 28	13 / 10
SS 2006	144 / 65	53 / 25	2 / 2	-
WS 2006/07	150 / 108	61 / 41	27 / 25	25 / 16
SS 2007	162 / 87	63 / 39	-	-
WS 2007/08	154 / 83	60 / 40	34 / 27	12 / 6

Abschlüsse

Jahr	Humanmedizin / davon weiblich	Zahnmedizin / davon weiblich	Biomedizin Bc. / davon weiblich	Biomedizin Ma. / davon weiblich
Frühjahr 2005	144 / 76	32 / k. A.	-	-
Herbst 2005	133 / 64	42 / k. A.	17 / 12	-
Frühjahr 2006	146 / 81	34 / k. A.	-	-
Herbst 2006	142 / 83	34 / k. A.	28 / 19	14 / 12
Frühjahr 2007	138 / 76	38 / k. A.	-	-
Herbst 2007	96 / 64	40 / k. A.	21 / 12	14 / 11

Promotionen (ohne naturwissenschaftliche Promotionen)

Jahr	Nicht-klinisch	Klinisch	Gesamt
2005	54	179	233
2006	58	214	272
2007	57	202	259

Habilitationen

Jahr	Nicht-klinisch	Klinisch	Gesamt
2005	6	25	31
2006	5	14	19
2007	3	25	28

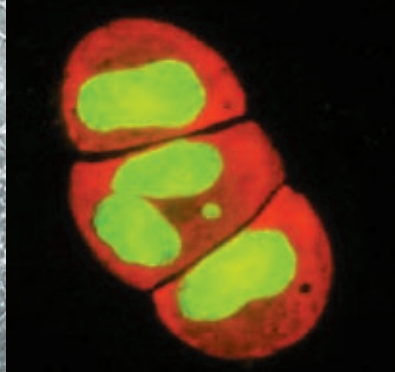
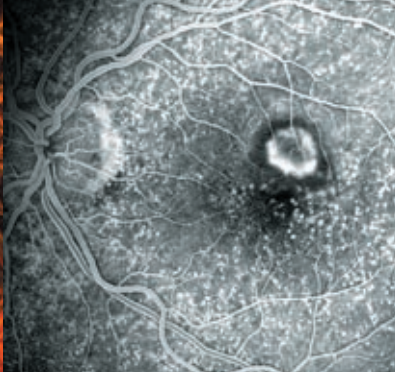
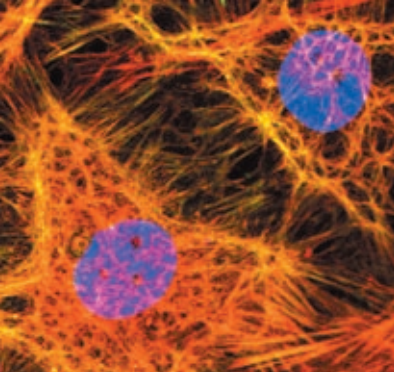
Impressum:

Herausgeber:
Medizinische Fakultät der Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
<http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/startseite/>

Redaktion:
Michael Kuhn
Matthias Frosch
Martin Lohse

Layout und Druck:
Schimmel Satz & Graphik GmbH
Im Kreuz 9
97076 Würzburg

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
[http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/
medizin/startseite/](http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/startseite/)

