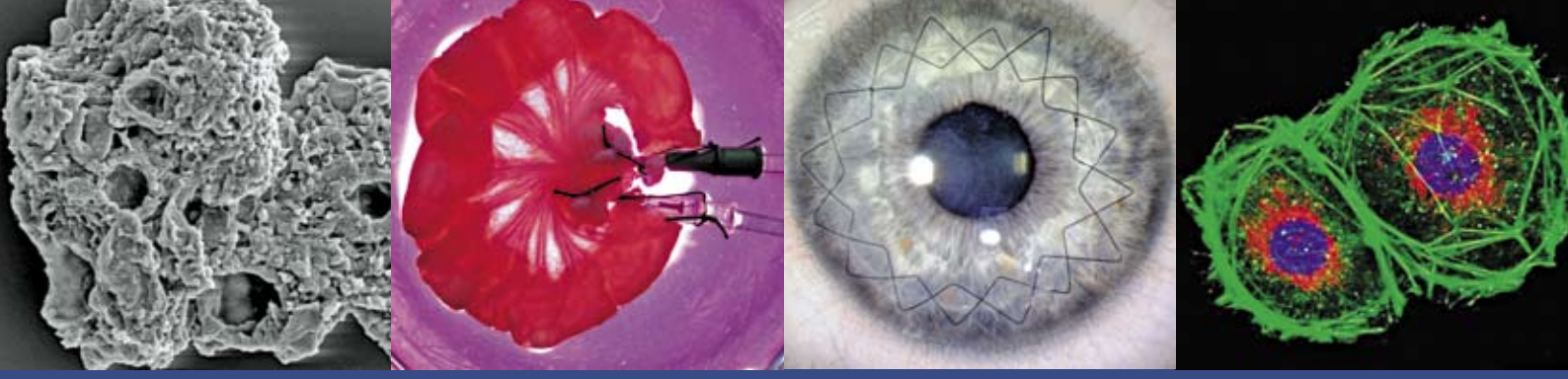


Universität Würzburg
Medizinische Fakultät

Forschungsbericht 2010

Universität Würzburg
Medizinische Fakultät

Forschungsbericht 2010

Inhaltsverzeichnis

1 Allgemeiner Teil
1.1 Vorwort 4
1.2. Lehre 10
1.3 Die Fachschaftsvertretung 13
1.4 Die Geschichte der Würzburger Medizinischen Fakultät 14

2. Institute
2.1 Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie I 16
2.2 Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie II 18
2.3 Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie III 20
2.4 Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Vegetative Physiologie 22
2.5 Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiologie 24
2.6 Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Physiologische Chemie I 26
2.7 Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Physiologische Chemie II 28
2.8 Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Entwicklungsbiochemie 30
2.9 Institut für Geschichte der Medizin 32
2.10 Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie 34
2.11 Institut für Hygiene und Mikrobiologie 36
2.12 Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Virologie 38
2.13 Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Immunbiologie 40
2.14 Institut für Molekulare Infektionsbiologie 42
2.15 Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie 44
2.16 Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Pharmakologie 46
2.17 Institut für Rechtsmedizin 48
2.18 Pathologisches Institut 50
2.19 Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung 52
2.20 Institut für Humangenetik 54
2.20.1 Abteilung für Medizinische Genetik 56

3 Klinikum
3.1 Einführung 58
3.2 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie 60
3.3 Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I) 62
3.4 Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie 64
3.5 Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie 66
3.6 Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie 68
3.7 Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie 70
3.8 Lehrstuhl für Orthopädie 72
3.9 Frauenklinik und Poliklinik 74
3.10 Kinderklinik und Kinderpoliklinik 76
3.11 Medizinische Klinik und Poliklinik I 78
3.12 Medizinische Klinik und Poliklinik II 81
3.12.1 Abteilung Molekulare Innere Medizin 84
3.13 Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie - Zentrallabor (IKBZ) 86
3.14 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie 88
3.15 Institut für Röntgendiagnostik 90
3.15.1 Abteilung für Neuroradiologie 92
3.16 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin 94
3.17 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie 96
3.18 Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen 98
3.19 Augenklinik und Poliklinik 100
3.20 Neurochirurgische Klinik und Poliklinik 102
3.21 Neurologische Klinik und Poliklinik 104
3.22 Institut für Klinische Neurobiologie 106
3.23 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie mit Abteilung für Forensische Psychiatrie 108
3.24 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie 110
3.25 Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin - Schwerpunkt Vaskuläre Medizin 112
3.26 Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin 114

4 Klinik und Poliklinik für Zahn- Mund- und Kieferkrankheiten
4.1 Einführung 117
4.2 Poliklinik für Kieferorthopädie 118
4.3 Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde 120
4.4 Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie 122
4.5 Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik 124
4.6 Klinik und Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie 126
4.6.1 Abteilung für Parodontologie 128

5 Sonstige wissenschaftliche Einrichtungen

5.1 Sonderforschungsbereiche
5.1.1 Sonderforschungsbereich 479, Erregervariabilität und Wirtsreaktion bei infektiösen Krankheitsprozessen ... 131
5.1.2 Sonderforschungsbereich 487, Regulatorische Membranproteine: Vom Erkennungsmechanismus zur pharmakologischen Zielstruktur ... 132
5.1.3 Sonderforschungsbereich 567, Mechanismen der interspezifischen Interaktion von Organismen ... 134
5.1.4 Sonderforschungsbereich 581, Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems ... 136
5.1.5 Sonderforschungsbereich 630, Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten ... 138
5.1.6 Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System ... 140
5.1.7 Transregio-Sonderforschungsbereich 17, Ras-abhängige Signalwege beim Krebs ... 142
5.1.8 Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära ... 144
5.1.9 Transregio-Sonderforschungsbereich 52, Transkriptionelle Programmierung Individueller T-Zell-Populationen ... 146
5.1.10 Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen ... 148

5.2 Forschungszentren
5.2.1 Rudolf-Virchow-Zentrum / DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin ... 150
5.2.2 Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) ... 153
5.2.3 Zentrum für Infektionsforschung (ZINF) ... 156
5.2.4 Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM) ... 158
5.2.5 Interdisziplinäres Zentrum für Suchtforschung (IZSW) ... 160
5.2.6 Interdisziplinäres Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs ... 162
5.2.7 Transplantationszentrum (TPZ) ... 164
5.2.8 Comprehensive Cancer Center Mainfranken ... 166
5.2.9 Comprehensive Hearing Center Würzburg ... 168
5.2.10 Darmzentrum ... 170
5.2.11 Rheumazentrum ... 171
5.2.12 Zentrum für Stammzell-Therapie ... 172
5.2.13 Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten ... 174
5.2.14 Perinatalzentrum ... 176
5.2.15 Herz-Kreislaufzentrum ... 178

5.3 Graduiertenkollegs
5.3.1 Graduiertenkolleg 520, Immunmodulation ... 180
5.3.2 Graduiertenkolleg 1048, Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten ... 181
5.3.3 Internationales Graduiertenkolleg 1141, Signal Transduktion: Gemeinsamkeiten von Signalwegen bei Krebs und Infektionen ... 182
5.3.4 Graduiertenkolleg 1156, Von der synaptischen Plastizität zur Verhaltensmodulation in genetischen Modellorganismen ... 183
5.3.5 Graduiertenkolleg 1253, Emotions ... 185
5.3.6 Internationales Graduiertenkolleg 1522: HIV/AIDS und damit assoziierte Infektionskrankheiten im südlichen Afrika ... 186

5.4 Forschergruppen
5.4.1 Klinische Forschergruppe 103, Osteogene Stammzelldifferenzierung und Therapie von Knochenverlust und Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung ... 187
5.4.2 Klinische Forschergruppe 124, Das Tumormikromilieu: Zielstruktur und Modulator von Immunantworten ... 189
5.4.3 Klinische Forschergruppe 125: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS): Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf ... 191
5.4.4 Klinische Forschergruppe 216: Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze ... 193

5.5 Forschungsverbünde
5.5.1 Rehabilitationswissenschaftlicher Forschungsverbund Bayern ... 195
5.5.2 BMBF-Kompetenznetz: Genomforschung an pathogenen Bakterien - PathoGenoMik-Plus ... 197
5.5.3 Network of Excellence EuroPathoGenomics ... 198
5.5.4 Netzwerkschwerpungprogramm BMBF: Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Erwachsenenalter ... 200
5.5.5 Bayerisches Immuntherapie Netzwerks (BayImmuNet): Generierung antigen-spezifischer T-Zellen mit geringer Ausdifferenzierung für den adoptiven T-Zell-Transfer als Immuntherapie im klinischen Maßstab ... 202
5.5.6 DFG-Schwerpunktprogramm 1356, Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung ... 203
5.5.7 BMBF Projekt, SARA: System Biologie der PGI2 und ADP P2Y12 Rezeptor Signalwege ... 204
5.5.8 BMBF-Verbundprojekt, CB-HERMES: Expansion von Nabelschnurblut-Stammzellen ... 206

5.6 MD/PhD-Programm ... 208

5.7 University of Würzburg Graduate School (UWGS) – Graduate School of Life Sciences ... 209

6. Kerndaten der Fakultät ... 212

1 Allgemeiner Teil
1.1 Vorwort

Die Medizinische Fakultät der Universität Würzburg hat sich in den Jahren 2008 und 2009 in einer Intensität weiterentwickelt, dass es notwendig wird, nach dem Forschungsbericht aus dem Jahr 2008 erneut einen Bericht vorzulegen, um die personellen und strukturellen Entwicklungen zeitnah zu dokumentieren und die sich daraus ergebenden Perspektiven aufzuzeigen.

Die Medizinische Fakultät vollzieht derzeit einen Generationswechsel, der durch eine Vielzahl von Neuberufungen auf theoretische und klinische Lehrstühle gekennzeichnet ist. In den theoretischen und klinisch-theoretischen Instituten wurden in den beiden zurückliegenden Jahren die Lehrstühle für Physiologie - Schwerpunkt Neurophysiologie (Prof. Dr. Manfred Heckmann), Physiologische Chemie II (Prof. Dr. Martin Eilers), Molekulare Infektionsbiologie (Prof. Dr. Jörg Vogel), Rechtsmedizin (Prof. Dr. Christoph Meißner), Pathologie (Prof. Dr. Andreas Rosenwald) und Humangenetik (Prof. Dr. Thomas Haaf) wieder besetzt. Im klinischen Bereich übernahm Prof. Dr. Christoph-Thomas Germer den Lehrstuhl für Chirurgie, Prof. Dr. Ralf-Ingo Ernestus den Lehrstuhl für Neurochirurgie und Prof. Dr. Maximilian Rudert den Lehrstuhl für Orthopädie. Die Lehrstühle für Anatomie III (Prof. Dr. Jens Waschke), Entwicklungsbiochemie (Prof. Dr. Manfred Gessler), Experimentelle Biomedizin – Schwerpunkt Vaskuläre Medizin (Prof. Dr. Bernhard Nieswandt) und Tissue Engineering und Regenerative Medizin (Prof. Dr. Heike Walles) wurden neu eingerichtet. Mit all diesen Berufungen ist es der Medizinischen Fakultät in hervorragender Weise gelungen, ihre wissenschaftlichen und klinischen Schwerpunkte zu stärken und weiter auszubauen. Daneben wurden im klinischen und im vorklinisch/klinisch-theoretischen Bereich jeweils sechs W2-Professuren neu besetzt.

Im Jahr 2000 akzeptierte der Bayerische Landtag das Bau- und Strukturkonzept der Medizinischen Fakultät, das u. a. für die operativen Fächer und für die Innere Medizin Neubauten vorsieht und in der Nachnutzung der alten Medizinischen und Chirurgischen Kliniken eine Zusammenführung der Institute auf dem Campus im Stadtteil Grombühl als Ziel verfolgt. Mit der Inbetriebnahme und der feierlichen Einweihung des Zentrums für Innere Medizin am 11. Dezember 2009 in Anwesenheit des Ministerpräsidenten Horst Seehofer wurde eine zentrale Maßnahme des Bau- und Strukturkonzeptes der Medizinischen Fakultät realisiert, die jetzt nicht nur eine wirtschaftlich optimierte und für den Patienten attraktivere Krankenversorgung ermöglicht, sondern auch die Lehre verbessern und der klinischen Forschung neue Impulse geben wird. Das sich an das 2005 bezogene Zentrum für Operative Medizin (ZOM) unmittelbar anschließende Gebäude mit insgesamt 22.600 qm Hauptnutzfläche, das für 168 Mio. € errichtet wurde, beherbergt die beiden Medizinischen Kliniken und Polikliniken, die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, das Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie mit dem Zentrallabor, das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie sowie das Institut für Röntgendiagnostik.

Wenige Wochen vor der Einweihung des Zentrums für Innere Medizin (ZIM) konnte die Medizinische Fakultät die Übergabe des Neubaus für das DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin, Rudolf-Virchow-Zentrum, und für das Zentrum für Infektionsforschung (mit dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie und vier Nachwuchsgruppen) feiern. In der Nachnutzung der alten Chirurgischen Klinik ist hier ein hochmodernes Forschungsgebäude mit 10.000 qm Nutzfläche entstanden, das die beiden Forschungszentren, die das biomedizinische Profil der Universität Würzburg entscheidend prägen, unter einem Dach vereint. Die Gesamtkosten für diese Baumaßnahme beliefen sich auf über 78 Millionen €.

Mit diesen beiden Baumaßnahmen haben gerade die ausgewiesenen wissenschaftlichen Schwerpunkte der Medizinischen Fakultät erheblich verbesserte Rahmenbedingungen erhalten, um im internationalen Wettbewerb bestehen zu können. Zur Profilbildung trägt auch die Entscheidung der Bayerischen Staatsregierung bei, das Rudolf-Virchow-Zentrum nach Auslaufen der DFG-Förderung zu verstetigen. Grundlage für diese weitsichtige Entscheidung war die externe Begutachtung des Rudolf-Virchow-Zentrum durch die DFG, die dem Zentrum internationale Sichtbarkeit und wissenschaftliche Qualität auf höchstem internationalem Niveau bescheinigte. Die hervorragenden wissenschaftlichen Leistungen der am RVZ tätigen Forscher zeichnen sich nicht nur durch zahlreiche Publikationen in den renommiertesten Fachjournalen aus, sondern auch dadurch, dass eine Reihe junger am RVZ tätiger Wissenschaftler in den vergangenen Jahren Rufe auf Professuren und Lehrstühle in Deutschland und im Ausland erhalten haben. Mit der positiven Begutachtung im Jahr 2009 kann das RVZ in seine letzte bis 2013 reichende vierjährige DFG-finanzierte Förderphase eintreten, bevor es als Zentrale Wissenschaftliche Einrichtung der Universität Würzburg in die Finanzierung durch den Freistaat Bayern übergeht.

Dass die mit den Baumaßnahmen und der Verstetigung des RVZ verbundenen erheblichen Investitionen gut angelegtes Kapital sind, wird beim Blick auf jüngste Ranking-Ergebnisse deutlich: Im aktuellen DFG Ranking liegt die Universität Würzburg im Bereich der Lebenswissenschaften auf dem 4. Platz in der Liste der deutschen Hochschulen mit den höchsten DFG-Bewilligungsvolumen in den Jahren 2005 bis 2007. Unter den bayerischen Universitäten ist hier nur München (LMU) vor Würzburg positioniert. Bei einer größenrelativierten Betrachtung mit der Berechnung der Drittmittelbewilligungssummen je Professur, erreicht Würzburg mit 505.000 € sogar den Spitzenplatz in Bayern und liegt auch bundesweit mit den Universitäten und Hochschulen Hannover, Ulm, Köln, Freiburg und Heidelberg in einer Spitzengruppe auf dem sechsten Platz. Auch nach dem aktuellen CHE-Ranking liegt die Universität Würzburg in der Spitzengruppe der forschungsstarken Hochschulen in der Medizin.

Ab diesem Jahr wird auch die klinische Forschung erhebliche zusätzliche Impulse erfahren und das starke Profil der Universität Würzburg und der Medizinischen Fakultät in der biomedizinischen Grundlagenforschung im Bereich der klinisch-epidemiologischen und Versorgungsforschung signifikant ergänzen. Mit der erfolgreichen Begutachtung eines Konzeptes für ein Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrums (*Comprehensive Heart Faillure Center*) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung im Jahr 2009 und dem avisierten Beginn dieser Fördermaßnahme im Jahr 2010 konnte die Medizinische Fakultät eine sehr kompetitive Bewerbung für sich entscheiden und Fördergelder für die nächsten 10 Jahre von bis zu 50 Millionen € akquirieren. Mit der Fokussierung auf die Herzinsuffizienz adressiert die Medizinische Fakultät die häufigste Ursache für Krankenhauseinweisungen, die eine höhere Mortalitätsrate als die meisten Krebserkrankungen hat. Aufgrund der alternden Bevölkerung besitzt das Syndrom Herzinsuffizienz stetig wachsende gesundheitspolitische Relevanz, der mit innovativen Konzepten in Forschung und Behandlung begegnet werden muss. Hierfür werden dauerhaft neue kooperative Strukturen für die interdisziplinäre Herzinsuffizienzforschung und –lehre etabliert, die u. a. in der Besetzung mehrerer neuer Professuren und in der Einrichtung eines spezifischen Master-Studienganges „Klinische Epidemiologie und Biometrie“ für die Ausbildung von Studenten und klinischen Forschern ihren Ausdruck findet.

Im Jahr 2008 hat die Bayerische Staatsregierung ein Ausbauprogramm beschlos-

Tabelle 1: Forschungsprofil forschungsstarker Hochschulen in Medizin

Hochschule	Zahl Spitzenplätze (von max. 9)	Vergleich zu 2006	absolut				relativ					Reputation
			Drittmittel	Publikationen	Promotionen	Erfindungen	Drittmittel	Publikationen	Zitationen	Promotionen	Erfindungen	
Charité Berlin	6	++	●	●	●	●	●				●	●
Uni Freiburg	6	++			●	●	●		●	●	●	●
Uni Heidelberg	5	++	●	●	●		●		●			●
Uni Köln	7	+	●	●	●		●	●		●	●	
Uni Mainz	5	+	●		●	●				●	●	
LMU München	7	++	●	●	●	●	●	●		●		●
TU München	6	+		●			●	●	●	●	●	●
Uni Tübingen	8	++	●	●	●	●	●	●		●	●	●
Uni Würzburg	5	++	●		●	●	●		●			

*Medizinische Fakultät in Heidelberg

Abb. 1: CHE-Ranking vom 9. Dezember 2009 / Medizin.

sen, das in Vorbereitung des doppelten Abiturjahrgangs 38.000 neue Studienplätze schaffen wird. Zwar sind die humanmedizinischen und zahnmedizinischen Studiengänge von diesem Ausbauprogramm bislang ausgenommen, jedoch wird die Medizinische Fakultät einen Beitrag für die junge Generation leisten und neue, fakultätsübergreifende Studiengänge anbieten. Zusammen mit der Fakultät für Chemie und Pharmazie wurde zum WS 2009/10 ein neuer Studiengang „Biochemie B.Sc." mit 24 Studienplätzen eingerichtet. Der bereits 2006 gemeinsam mit den Fakultäten für Physik und Chemie/Pharmazie gestartete Bachelor-Studiengang „Technologie der Funktionswerkstoffe" wird weiter auf bis zu 60 Studienplätze ausgebaut und wurde zum WS 2009/10 um einen entsprechenden Master-Studiengang erweitert. Das Angebot dieser Studiengänge, die durch die weiteren, bereits fest etablierten Studiengänge „Biomedizin" und „Experimentelle Medizin" ergänzt werden, macht deutlich, dass die Medizinische Fakultät sich der Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses in den biomedizinischen Grundlagendisziplinen besonders verpflichtet fühlt. Dass aber auch der Kernaufgabe in der Lehre, der Ausbildung des ärztlichen und zahnärztlichen Nachwuchses große Bedeutung zugemessen wird, machen die regelmäßigen Spitzenergebnisse der Würzburger Medizin-Absolventen sehr deutlich. Gerade der bundesweit erste Platz im 2. Staatsexamen unter allen deutschen Medizinischen Fakultäten im vergangenen Herbst dokumentiert die hohe Qualität der Mediziner-Ausbildung in Würzburg und das große Engagement der Dozenten, die mit innovativen Lehrkonzepten die Lehre kontinuierlich verbessern.
Auf den folgenden Seiten stellen sich die Institute und Kliniken mit ihrem Profil und ihren Erfolgen vor. Diese Erfolge und die in meinem Vorwort angerissenen positiven Entwicklungen wären ohne vielfältige Unterstützung nicht möglich gewesen. Deshalb gilt abschließend mein besonderer Dank der Bayerischen Staatsregierung und dem Bayerischen Landtag für die große Unterstützung, die die Medizinische Fakultät bei der Umsetzung ihres Baukonzeptes erfahren hat und weiterhin kontinuierlich erfährt. Namentlich möchte ich in meinem Dank Herrn Ministerialrat H. Dierl vom Bayerischen Staatsministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, sowie den ehemaligen Vorsitzenden des Haushaltsausschusses des Bayerischen Landtages, Herrn M. Ach (MdL a.D.), hervorheben, die in besonderer Weise der Medizinischen Fakultät ihre Unterstützung gegeben haben. 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 Drittmittelgebern, die die Forschung an der Medizinischen Fakultät unterstützen. Nicht zuletzt gilt mein Dank aber 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.

Würzburg, im Februar 2010
Prof. Dr. Matthias Frosch
Dekan

Einweihung des Neubaus für das Rudolf-Virchow-Zentrum und das Zentrum für Infektionsforschung am 8. Oktober 2009

Abb. 1: Schlüsselübergabe für das neue Forschungszentrum. Von links: D. Maußner, Bauamt Würzburg, F. W. Rothenpieler, Amtschef des Bayerischen Wissenschaftsministeriums, Universitätspräsident A. Forchel, M. Lohse vom Rudolf-Virchow-Zentrum und M. Frosch (Zentrum für Infektionsforschung).

Abb. 2: Der neue Hörsaal für das Rudolf Virchow-Zentrum und das Zentrum für Infektionsforschung während der Festveranstaltung zur Einweihung bei der Ansprache von M. Lohse.

Abb. 3: Das Foyer mit der historischen Fassade des alten Hörsaals.

Abb. 4: Das historische Treppenhaus.

Abb. 5: Die historische Südfassade der ehemaligen Chirurgischen Kliniken.

Abb. 6: Der Laborriegel mit dem Haupteingang.

Einweihung des Zentrums für Innere Medizin (ZIM) am 12. Dezember 2009

Abb. 1: Luftbild des ZOM/ZIM Komplexes.

Abb. 2: Dekan M. Frosch (re.) und der Ärztliche Direktor C. Reiners (2. v.r.) führen den Regierungspräsidenten P. Beinhofer (li.) und Ministerpräsident H. Seehofer (2.v.l.) durch die Magistrale des ZOM/ZIM.

Abb. 3: Bei der Festveranstaltung zur Einweihung des ZIM. In der 1. Reihe von links: Ärztlicher Direktor C. Reiners, MdL B. Stamm, Ministerpräsident H. Seehofer und Universitätspräsident A. Forchel.

Abb. 4: Blick auf eines der Bettenhäuser von der Terrasse des ZIM aus.

Abb. 5: Innenansicht der Magistrale des ZIM.

Abb. 6: Blick auf Bettenhäuser und die erleuchtete Magistrale.

Abb. 7: Einer der Innenhöfe zwischen den Bettenhäusern.

Abb. 8: Blick in das Zentrallabor.

Ehrungen durch die Medizinische Fakultät

*Abb. 1: Verleihung der Ehrendoktorwürde an **Prof. Dr. Harald zur Hausen** im Rahmen der Promotionsfeier am 31. Mai 2008 in der Neubaukirche durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (r.). Prof. Dr. H. zur Hausen war von 1969 bis 1972 am Institut für Virologie der Universität Würzburg tätig bevor er einen Ruf auf eine C4-Professur in Erlangen annahm. Die Fakultät ehrte ihn für seine herausragenden wissenschaftlichen Leistungen auf dem Gebiet der Virologie und im besonderen der Arbeiten zur Identifikation humaner Papillomaviren als Verursacher von Cervix-Karzinomen. Die Medizinische Fakultät ehrte mit Prof. Dr. H. zur Hausen nicht nur eine international hervorragende Forscherpersönlichkeit, sondern würdigte auch seine langjährige Verbundenheit mit der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.*

*Abb. 2: Für seine langjährigen Verdienste um die Medizinische Fakultät der Universität Würzburg, wurde am 23. Mai 2009 in der Neubaukirche im Rahmen der Promotionsfeier der Medizinischen Fakultät die Rinecker-Medaille in Gold an **Prof. Dr. Volker ter Meulen** (r.) verliehen. Die Medaille und die Urkunde wurden durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (l.) überreicht. In seiner Laudatio würdigte Prodekan Prof. Dr. M. Lohse neben den wissenschaftlichen Leistungen des 1933 in Osnabrück geborenen Virologen insbesondere dessen Verdienste um die wissenschaftliche Ausrichtung der Medizinischen Fakultät.*

Abb. 3: Die Medizinische Fakultät und das Universitätsklinikum Würzburg ehren mit der Siebold-Medaille Persönlichkeiten, die sich besonders um diese Einrichtungen verdient gemacht haben. Am 8. Mai 2009 wurden im Toskanasaal der Residenz ***Manfred Ach, MdL a.D.*** *(2.v.l.) und* ***Prof. Dr. Walter Eykmann, MdL a.D.*** *(3.v.l.) durch den Dekan Prof. Dr. M. Frosch (l.) und den Ärztlichen Direktor Prof. Dr. C. Reiners (r.) mit der erstmals verliehenen Siebold-Medaille geehrt.*

1.2. Lehre

Die Medizinische Fakultät Würzburg ist seit vielen Jahren bemüht, die Qualität der studentischen Ausbildung kontinuierlich zu verbessern. Lehrevaluationen, die flächendeckend (auch für das Praktische Jahr) seit zwölf Jahren durchgeführt werden, bringen Schwachstellen ans Tageslicht und ermöglichen deren Beseitigung. Ebenso können positiv bewertete Lehrmodelle auf andere Bereiche übertragen werden. Zweimal im Jahr wird der mit 10.000 EUR dotierte Albert-Köliker-Lehrpreis an besonders herausragende Dozentinnen / Dozenten vergeben. Zudem können durch eine sehr enge und fruchtbare Zusammenarbeit der Fachschaft Medizin mit dem Studiendekanat konstruktive Verbesserungsvorschläge von studentischer Seite schnell umgesetzt werden.

Regelmäßig belegen die Würzburger Studierenden der Medizin bei den deutschlandweit einheitlichen schriftlichen Staatsexamensprüfungen Spitzenplätze (Ranking unter 35 Medizinischen Fakultäten). So erreichten die Würzburger Medizin-Absolventen im Herbst 2009 den ersten Platz im Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Die Medizinische Fakultät Würzburg verfolgt in der Ausbildung ihrer Studierenden vorrangig das Ziel einer exzellenten theoretischen Ausbildung, einer umfassenden Ausbildung in praktischen ärztlichen Fertigkeiten sowie einer qualifizierten wissenschaftlichen Ausbildung.

Lehrklinik
Das bisherige Skills Lab wird derzeit zu einer Lehrklinik ausgebaut. Dafür stehen seit Juli 2009 Räumlichkeiten von 1500 m^2 mit einem funktionsfähigen OP zur Verfügung. Nach einer umfassenden Sanierung des Gebäudes wird die Lehrklinik als fester Bestandteil des klinischen Abschnitts des Medizinstudiums praktische Kurse konzeptionell und räumlich konzentrieren und dabei vorklinische und klinische Fächer integrieren. Die räumliche Gliederung in OP-Trakt, Stationstrakt, Themenräume und Lernräume spiegelt das Ausbildungskonzept wider. Die bisherigen Pflichtkurse für das 5. Semester werden ergänzt werden um Pflichtkurse mit höheren klinischen Anforderungen jeweils für das 7. und für das 10. Semester. Auch diese zusätzlichen Kurse sollen in einem OSCE (objective structured clinical examination) geprüft werden. Das aus Studienbeiträgen finanzierte Simulationspatienten-Projekt ist als fester Bestandteil in das Konzept der Lehrklinik integriert. Ebenso werden in diesem Bereich Lern- und Aufenthaltsräume für Studierende zur Verfügung stehen. Die hier neu entstehenden Seminarräume können von zahlreichen Kliniken und Instituten genutzt werden. Die ärztliche Leitung der Lehrklinik wurde auf Grund der wachsenden Aufgaben von einer ehrenamtlichen in eine hauptamtliche Tätigkeit überführt.

Abb. 1: Medizinstudent beim Training mit Simulationspatienten.

E-learning, WueCampus
In der medizinischen Ausbildung spielen Patientenfälle eine zentrale Rolle. Die Behandlung virtueller Patienten am Computer ist zwar kein Ersatz für den Kontakt zu echten Patienten, aber eine hervorragende Vorbereitung, bei der insbesondere die theoretischen Grundlagen der Patientenbehandlung fallorientiert trainiert werden. Die Auseinandersetzung mit didaktisch aufbereiteten realistischen Fällen steigert den Lernerfolg beträchtlich, wie zahlreiche Studien gezeigt haben. Dabei kann die Komplexität der Fälle dem Leistungsstand und den Bedürfnissen der Studenten angepasst werden.

In der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg werden didaktisch aufbereitete Patientenfälle schon seit einigen Jahren erfolgreich eingesetzt und evaluiert, z.B. in der Rheumatologie[1] und Hämatologie[2]. Aufgrund der positiven Ergebnisse wird seit 2007 im Rahmen eines universitätsweiten, aus Studiengebühren finanzierten Blended Learning Projektes eine systematische Abdeckung angestrebt. Derzeit gibt es bereits Trainingsfälle für folgende Fächer: Innere Medizin (Kardiovaskuläre Erkrankungen, Pneumologie, Hämato-Onkologie, Endokrinologie, Nephrologie, Gastroenterologie), Infektiologie, Klinische Immunologie/Rheumatologie, Geriatrie, Chirurgie, Dermatologie, Neurologie, Medizinische Terminologie, Klinische Chemie, Augenheilkunde, Psychatrie und Psychosomatik, Neurochirurgie, Gynäkologie, Nuklearmedizin, Urologie.

Die universitätsweite E-learning-Plattform WueCampus wurde ebenfalls aus Studienbeiträgen eingerichtet. Hier werden alle E-learning – Materialien im weitesten Sinne zentral verwaltet und für die Studierenden über ein single-sign-on zugänglich gemacht. Seit zwei Semestern werden in einigen Bereichen elektronisch unterstützte Prüfungen durchgeführt. Dieses Projekt hat die Durchführung von elektronischen Klausuren in naher Zukunft zum Ziel.

Seit April 2008 ist die Medizinische Fakultät Würzburg das Kompetenzzentrum E-learning im Rahmen des vom BStMWFK geförderten Projektes „Lehre in der Medizin in Bayern“. Im Jahr 2009 wurden der Medizinischen Fakultät Würzburg von der vhb (Virtuelle Hochschule Bayern) sieben Projektanträge bewilligt.

Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses
Als Leitbild der Lehre hat die Medizinische Fakultät nicht nur die Vermittlung ärztlicher Fertigkeiten definiert, sondern auch gefordert, dass das Studium der Medizin die naturwissenschaftlichen Grundlagen der Medizin vermitteln und in die aktuellen Methoden der biomedizinischen Forschung einführen soll. Um Studierenden der Humanmedizin eine intensive Ausbildung im Bereich der biomedizinischen Grundlagenforschung zu gewährleisten, wurde im 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 Life Sciences sowie die experimentellen Vorgehensweisen und methodischen Grundlagen an den Schnittstellen von Medizin, Biologie, Chemie und Physik vermitteln. Ausdruck dieser interdisziplinären Ausbildung ist die Beteiligung – neben der Medizinischen Fakultät – auch der Fakultäten für Biologie, Chemie und Physik. Um eine intensive Betreuung der Studierenden zu gewährleisten, ist die Zahl der Studienplätze pro Semester auf 5 beschränkt.

Mit dem Wintersemester 2009/10 wurde aus dem Begleitstudiengang heraus der Master-Studiengang Experimentelle Medizin geschaffen. Das Staatsexamen Medizin dient dabei als berufsqualifizierender Abschluss, an den sich der Master-Studiengang anschließt. Dabei können Studienleistungen, die im Begleitstudiengang erworben wurden, angerechnet werden, so dass nach

[1] Reimer S, Hörnlein A, Tony, HP, Krämer D, Oberück S, Betz C, Puppe F, Kneitz C (2006). Assessment of a case-based training system (d3web.Train) in rheumatology. Rheumatology International 26 (10), 942-948,
[2] Krämer D, Reimer S, Hörnlein A, Betz C, Puppe F, Kneitz C (2005). Evaluation of a novel case-based Training Program (d3web.Train) in Hematology. Annals of Haematology 84 (12), 823-829.

Abb. 2: Ein Medizinstudent aus Würzburg (re.) während eines Terzials im Praktischen Jahr im OP-Saal des Bugando Hospital in Mwanza.

Abschluss des Medizinstudiums lediglich ein Semester für die Master Thesis notwendig ist, um den Abschluss zu erhalten. Auf diese Weise wird neben der Qualifikation ein zusätzlicher Studienabschluss erworben. Der Master-Studiengang ist auch für Absolventen anderer Universitäten zugänglich.
Zur Verbesserung der Qualität der Medizinischen Promotion in Ergänzung des durch das IZKF finanzierten MDPhD – Programms stellt die Medizinische Fakultät dreißig Promotionsstipendien für Studierende zur Verfügung, die für das Anfertigen einer exzellenten medizinischen Dissertation ein Zusatzsemester investieren.

Mentoring
Ebenfalls aus Studienbeiträgen wurde im WS 2008/09 ein Mentoring-Programm für Studentinnen der Medizin initiiert. Hintergrund für dieses Programm ist die Tatsache, dass sowohl bei den Studienanfängern als auch bei den Absolventen die Frauen in der Überzahl sind. Allerdings beträgt der Frauenanteil in leitenden Positionen (Oberärzte, Chefärzte, Professoren) nur 10% oder sogar weniger. Studien belegen, dass bereits ein bis drei Jahre nach Beendigung des Studiums unterschiedliche Karriereziele und –wege bei Männern und Frauen deutlich werden. Daher ist unser Ansatz, den Studentinnen bereits während des Studiums die Möglichkeit zu geben, ihre Situation zu reflektieren, sich ihre Karriereziele bewusst zu machen und diese zielstrebig anzugehen. Neben Vorlesungen, Workshops und Seminaren werden den Studierenden Mentorinnen bzw. Mentoren zur Seite gestellt, die sie in ihrem beruflichen Werdegang beraten und unterstützen.
Ausgehend vom bestehenden Mentoring – Programm für Studentinnen wird das Programm auf männliche und ausländische Studierende ausgeweitet. Dabei steht die Überlegung im Vordergrund, dass eine gezielte Planung und strukturierte Durchführung des Studiums erheblich zur Verkürzung der Studienzeit, zur Vermeidung von Frustrationen und zur gezielten Karriereplanung beiträgt. Hier sind weitreichende Defizite auch bei Studenten festzustellen. Ausländische Studierende sollen in einem gezielt auf diese Gruppe ausgerichteten Mentoring-Programm unterstützt werden bei der Überwindung sprachlicher Barrieren.

Internationalisierung
Aus Studienbeiträgen wird eine halbe Stelle zur Förderung des Austausches von Studierenden finanziert. Hier war es möglich, zusätzlich zu den mit der Universität Rochester, USA und der Universität von Nagasaki, Japan bestehenden Kooperationen neue Kooperationsverträge mit dem Weill Bugando University College of Health Sciences in Mwanza, Tansania und mit der Universität von Sao Paulo, Brasilien zu schliessen.

Zahlreiche neue ERASMUS-Partnerschaftsverträge mit europäischen Universitäten wurden abgeschlossen, so dass die Möglichkeiten der Studierenden, einen Teil ihres Studiums im Ausland zu absolvieren, erheblich erweitert und erleichtert wurden.

Zahnmedizin
An der Universität Würzburg studieren zurzeit etwa 600 Studenten Zahnmedizin. Davon befinden sich ca. 300 Studierende im vorklinischen und 300 im klinischen Studie-

Tab. 1: ERASMUS-Partner der Medizinischen Fakultät:

Land	Stadt	Universität
Belgien	Antwerpen	Universitet Antwerpen
Finnland	Turku	Turun Yliopisto, Turku
Frankreich	Grenoble	Université Joseph Fourier
	Limoges	Université de Limoges
	Straßburg	Université Louis Pasteur Strasbourg
Griechenland	Thessaloniki	Aristoteleio Panepistimio Thessalonikis
Italien	Ferrara	Università degli Studi di Ferrara
	Rom	Università Campus Bio-Medico di Roma
	Rom	Università degli Studi di Roma “La Sapienza”
Polen	Breslau	Uniwersytet Wrocławski
	Krakau	Uniwersitet Jagiellonski w Krakowie
Portugal	Coimbra	Universidade de Coimbra
	Porto	Universidade do Porto
Schweden	Umeå	Umeå Universitet
Slowenien	Maribor	Univerza v Mariboru
Spanien	Granada	Universidad de Granada
	Barcelona	Universitat Internacional de Catalunya
Tschechische Republik	Brno	Masarykova Univerzita v Brno
Türkei	Bursa	Uludağ Üniversitesi, Bursa
	Izmir	Ege Üniversitesi
Ungarn	Budapest	Semmelweis Egyetern, Budapest

nabschnitt. 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 26.600 ambulanten Patienten und mehr als 1.250 stationären Patienten im Jahr 2008.

Die einzelnen Abteilungen sind auf dem neuesten technischen Stand ausgestaltet (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.

Prof. Dr. J. Deckert, Studiendekan Humanmedizin
Prof. Dr. A. Kübler, Studiendekan Zahnmedizin
Dr. E. Lüneberg, Studiendekanat

1.3 Die Fachschaftsvertretung

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

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

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

Die Fachschaftsvertretung ist eine Gruppe von Studierenden, die sich ehrenamtlich für die Interessen der Medizinstudierenden an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg einsetzt. Unser Ziel ist es die Lern- und Lehrbedingungen in Zusammenarbeit mit den Dozenten an unserer Fakultät durch studentische Mitwirkung zu verbessern. Um Konflikte zu lösen, neue Konzepte und Ideen zu entwickeln, schlagen wir Brücken zwischen Dozenten und Studierenden.

Unsere Arbeit besteht hauptsächlich aus zwei Punkten: Zum einen repräsentieren wir die Medizinstudierenden in zahlreichen Kommissionen: im Fakultätsrat, in der Studienkommission, im Studentischen Konvent/Fachschaftenrat und in den Berufungskommissionen der Fakultät. Seit Einführung der Studienbeiträge setzen wir uns in der paritätisch besetzten Studiengebührenkommission für eine sinnvolle und effiziente Verwendung der Gelder ein.
Der zweite Arbeitsbereich setzt sich aus den verschiedensten Aufgaben rund um die Beratung und Begleitung der Studierenden zusammen. Dies umfasst die Organisation von Informationsveranstaltungen, die Büroarbeit und das Bemühen, das Sozialleben der Studierenden durch Partys und andere Treffen zu bereichern.

Zu Beginn des Studiums begrüßen wir die Erstsemester im Rahmen der Erstsemestertage. Hier geben wir ihnen die Gelegenheit ihre neuen Kommilitonen, die Stadt Würzburg und die Universität näher kennen zu lernen. Nach erfolgreich bestandenem ersten Staatsexamen führen wir das neue klinische Semester in einer Informationsveranstaltung durch die verschiedenen Kliniken und Institute. Für beide Veranstaltungen veröffentlichen wir ein Infoheft, das die Studierenden über die Fakultät, Vorlesungen, Kurse, Prüfungen, Bücher, Veranstaltungen und viele weitere Themen informiert. Zusätzlich bieten wir Informationen auf unserer neu gestalteten Homepage an. Während der Vorlesungszeit dient unser Fachschaftsbüro als Anlaufstelle für Fragen und Probleme der Studierenden. Darüber hinaus bieten wir Lern- und Informationsmaterial rund um das Medizinstudium an.

In unseren Räumlichkeiten finden die Segmed, ein bundesweiter Zusammenschluss von Medizinstudierenden, die günstige medizinische Ausrüstung (z.B. Stethoskope) anbieten, sowie die bvmd, die Bundesvertretung der Medizinstudierenden in Deutschland e.V., welche sich unter anderem um internationale Austauschprogramme für Medizinstudierende kümmert, einen Raum für ihre Sprechstunden.

Die Aktiven der Gruppe MSV („Mit Sicherheit verliebt“), einem interaktiven Präventionsprojekt von Medizinstudierenden für Schüler, über den sicheren und toleranten Umgang mit Sexualität und Verhütung, und das Projekt Teddyklinik, wo Kinder spielend an die Situation beim Arzt und in der Klinik herangeführt werden sollen, erweitern die Angebote rund um das studentische Engagement.

Unsere Fachschaftssitzung findet wöchentlich statt. Diese dient dem Informationsaustausch und bietet Raum für Diskussion über aktuelle Anliegen und zur Planung neuer Projekte.

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

Zur besseren sozialen Vernetzung der Medizinstudentinnen und Medizinstudenten organisieren wir Film- und Kinoabende, Liveübertragungen der Fußballeuropa und -weltmeisterschaften, sowie zahlreiche Partys.

In den kommenden Semestern wollen wir uns weiterhin für die Verbesserung der Lehre engagieren; bereits konkret fassbar ist dies bei der Idee und Konzeption der Lehrklinik mit Bibliothek, Praktisch-Klinischen Untersuchungskursen, Aufenthalts-, Lern-, und Seminarräumen, deren Eröffnung bald bevorsteht. Wir freuen uns auf eine weiterhin rege und konstruktive Zusammenarbeit innerhalb der Fakultät.

Die Fachschaftsvertretung
der Medizinischen Fakultät

1.4 Die Geschichte der Würzburger Medizinischen Fakultät

Die Würzburger Medizinische Fakultät zählt zusammen mit Heidelberg, Köln und Erfurt zu den vier ältesten medizinischen Fakultäten Deutschlands. So kann sie heute auf eine über 600-jährige Geschichte zurückblicken. Schon bei der Erstgründung der Würzburger Universität im Jahr 1402 war der Medizin als einer der drei höheren Fakultäten neben Theologie und Jurisprudenz ein fester Platz zugewiesen. Inwieweit es damals zu einem regulären medizinischen Lehrbetrieb kam, ist ungeklärt, aber wenn es ihn gab, dann kam er spätestens mit dem baldigen Niedergang der Universität wieder zum Erliegen. Schon lange vorher stand Würzburg freilich im Ruf eines Zentrums der 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 wieder nach der Zweitgründung der Würzburger Universität im Jahr 1582 nachweisen. Die Medizin zählte wiederum von Anfang an zu den drei höheren Fakultäten. 1587 wurden die Fakultätsstatuten beschlossen, 1593 waren schließlich die Professorenstellen besetzt und der Lehrbetrieb begann. Würzburg bot nun vorzügliche Voraussetzungen für eine gründliche medizinische Ausbildung. Es war gelungen, Adriaan van Roomen, 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 blühende Disputationskultur und führte eine ganze Reihe von Medizinstudenten zur Promotion. Auch für die praktische Ausbildung am Krankenbett bot Würzburg nunmehr dank des neu gegründeten Juliusspitals außergewöhnlich gute Voraussetzungen. Im Gegensatz zu anderen Spitälern der Zeit, die fast ausschließlich Alte und Pflegebedürftige versorgten, war das Juliusspital nämlich von Anfang an auch ein „hospitale in aegrorum curationem“, also zur Behandlung von Kranken bestimmt. Damit bot das Spital für angehende Mediziner eine willkommene Gelegenheit, vielfältige Krankheiten und Krankheitsformen zu sehen und die Wirkung unterschiedlicher Behandlungsverfahren zu verfolgen. 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 dort die Studenten sich die nötigen Kenntnisse über die verschiedenen Heilpflanzen erwerben konnten. Im Gartenpavillon des Juliusspitals wurde ein anatomisches Theater eingerichtet, und man holte als anatomischen Lehrer den bekannten Pariser Chirurgen Louis Sievert nach Würzburg. Der Anatomieprofessor wurde zudem angewiesen, im Winter wenigstens alle 4 Wochen in Gegenwart aller Medizinprofessoren eine Leiche zu sezieren. Auch das Disputations- und Dissertationswesen wurde nun wieder vorangetrieben. Doch die Bemühungen blieben zunächst weitgehend fruchtlos. Nach dem baldigen Weggang Sieverts fehlte es an renommierten Professoren mit überregionaler Ausstrahlung und die Lehre blieb altbacken. Noch 1739 mußte man den Professoren ausdrücklich untersagen, den Studenten ihre Vorlesungen Wort für Wort in die Feder zu diktieren. 1758 sah sich Karl Philipp von Greiffenklau gar veranlaßt, die Bitte um ein Gutachten mit der Frage einzuleiten: „Worin beruht der Ursprung des ungemeinen Verfalls der medizinischen Fakultät?“

Daß sich die Lage binnen Jahrzehnten grundlegend veränderte und die Würzburger Medizinische Fakultät im frühen 19. Jahrhundert schließlich zu einer der bedeutendsten in Deutschland wurde, verdankte sie vor allem dem Wirken von Carl Caspar Siebold und seinen Bemühungen um eine Verbesserung der praktischen Ausbildung. Seit 1766 wurde am Juliusspital wieder regelmäßiger klinischer Unterricht an Kranken aus je zwei „Kurstuben“ angeboten. Siebold trieb diese Anfänge energisch voran und sorgte insbesondere für eine moderne anatomische und chirurgische Ausbildung mit aktiver Einbeziehung der Studenten. Umfangreiche Um- und Neubauten im Juliusspital schufen Platz für rund 200 heilbare Kranke und verbesserten so die praktischen Ausbildungsmöglichkeiten nochmals ganz erheblich. Siebold war auch maßgeblich an der Umgestaltung des *Theatrum anatomicum* und, 1805, an der Einrichtung eines modernen Operationssaals im Juliusspital beteiligt. Siebolds Söhne folgten den väterlichen Fußstapfen und trugen ihrerseits zur Modernisierung von Klinik und medizinischer Ausbildung bei. Johann Barthel von Siebold wirkte als Anatom und Chirurg und las erstmals über pathologische Anatomie. Adam Elias von Siebold schloß an die väterlichen Anstrengungen für eine Verbesserung der geburtshilflichen Ausbildung für Medizinstudenten und Hebammen an und eröffnete 1805 im ehemaligen Epileptikerhaus die erste Würzburger Gebäranstalt.

Der rasche Aufstieg der Medizinischen Fakultät unter der Sieboldschen Ägide war ein entscheidender Grund, warum nicht die Würzburger, sondern die Bamberger Universität geschlossen wurde, als beide Städte 1803 an Bayern kamen. So blieb die Universität Würzburg erhalten und wurde durch die Übernahme führender Bamberger Professoren noch zusätzlich verstärkt. Mit Ignaz Döllinger gewann sie einen der führenden deutschen Anatomen, Physiologen und Embryologen der Zeit. Auch Wilhelm von Hoven, ein früherer Mitschüler Friedrich Schillers, kam aus Bamberg nach Würzburg. Er war später für Jahrzehnte die prägende Gestalt des Nürnberger Gesundheitswesens und war wahrscheinlich auch der *spiritus rector* hinter dem ersten Doppelblindversuch der Medizingeschichte, der 1835 in Nürnberg durchgeführt wurde, um

die Wirksamkeit homöopathischer Mittel zu widerlegen. Die stärkste Ausstrahlung auf die deutsche Medizinstudentenschaft hatte freilich über einige Jahre der Philosoph Schelling mit seinem Versuch, die Medizin auf ganz neue, philosophische Grundlagen zu stellen. Auf dem Höhepunkt seines medizinischen Ruhms schrieben sich bis zu 270 Studenten jährlich in Würzburg ein. In kurzer Zeit machte sich allerdings 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 Ausbau der poliklinischen Aktivitäten noch praxisnäher. Sie ermöglichten es den Medizinstudenten, zahlreiche Kranke auch in ihrem häuslichen Umfeld zu besuchen und unter Aufsicht weitgehend selbständig 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 Zellularpathologie 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 groß angelegte erbbiologische Untersuchungen durch. Der Psychiater Werner Heyde 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 große Teile der Universität und der Kliniken schwer beschädigt oder zerstört. Schon wenige Tage nach dem Angriff wurde jedoch bereits wieder operiert und nach wenigen Monaten waren zunächst die ambulante und bald auch die stationäre Krankenversorgung wieder gesichert. Mit dem Chirurgen Werner Wachsmuth, dem Internisten Ernst Wollheim und dem Hals-Nasen-Ohren-Arzt Horst Wullstein zählte die Fakultät gerade zehn Jahre nach Kriegsende wieder international führende Koryphäen zu ihren Mitgliedern. Wullstein machte sich nicht nur mit seinem Verfahren der Tympanoplastik und seinem auch kommerziell sehr erfolgreichen Operationsmikroskop einen Namen. Mit seiner Initiative zur Gründung einer Kopfklinik war er auch wegweisend für die weitere Entwicklung hin zu interdisziplinären Zentren, die heute zunehmend das Gesicht der Medizinischen 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 *Graduate School of Life Sciences* hat. Würzburg beherbergt auch das Zentrum für Infektionsforschung und das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung. Seit 1971 waren Vertreter der Medizinischen Fakultät zudem immer wieder federführend bei erfolgreichen Anträgen für die Einrichtung von Sonderforschungsbereichen. In jüngster Zeit hat sich die Entwicklung hin zu interdisziplinären Forschungszentren und disziplinenübergreifender klinischer Arbeit mit dem Zentrum Operative Medizin (ZOM), dem Zentrum Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) und dem Zentrum Innere Medizin (ZIM) nochmals verstärkt.

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

2. Institute
2.1 Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie I

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Hermann Koepsell (Vorstand)

Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82700
Fax: 0931/31-82087

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

Aufgaben 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.

An den wissenschaftlichen Untersuchungen sind neben dem Lehrstuhlinhaber vier Akademiker(innen) und drei medizinisch technische Assistentinnen aus der Grundausstattung sowie fünf 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. Ausgangspunkt der Untersuchungen war die 1994 gelungene Klonierung des organischen Kationentransporters OCT1 (SLC22A1) am Lehrstuhl 1. 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-Glukosekotransporters 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 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.

Abb.1: Model der Interaktion von Corticosteron mit der nach außen offenen Substratbindungstasche von rOCT1. Aminosäuren, deren Beteiligung an der Bindung von Corticosteron mit rOCT1 experimentell nachgewiesen wurde, sind bezeichnet.

Substraterkennung und Transportmechanismus polyspezifische Transporter der SLC22-Familie

Zu der SLC22-Familie gehören organische Kationentransporter und organische Anionentransporter. 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. 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-Glukosekotransporters SGLT1

Um die Funktionen des Na^+-D-Glukosekotransporters SGLT1 (Gen SLC5A1) in ver-

schiedenen Organen zu untersuchen, haben wir Antikörper gegen SGLT1 aus der 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 posttranskriptionale Hemmung von SGLT1 verantwortlich sind. Tripeptide aus diesen Domänen führen in nanomolaren, intrazellulären Konzentrationen zu einer posttranskriptionalen Hemmung von SGLT1.

Lehre

Unterrichtung von Studenten der Medizin und Zahnmedizin in mikroskopischer und makroskopischer Anatomie und Zellbiologie. Ausbildung von Doktoranden der Medizin und Biologie. Lehrveranstaltungen über Transporter und Kanäle.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Vernaleken A, Veyhl M, Gorboulev V, Kottra 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.

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.

Keller T, Schwarz D, Bernhard F, Dötsch V, Hunte C, Gorboulev V, Koepsell H (2008) Cell free expression and functional reconstitution of eukaryotic drug transporters. Biochemistry 47, 4552-4564.

Volk C, Gorboulev V, Kotzsch A, Müller TD, Koepsell H (2009) Five amino acids in the innermost cavity of the substrate binding cleft of organic cation transporter 1 interact with extracellular and intracellular corticosterone. Mol. Pharmacol. 76, 1-15.

Filatova A., Leyerer M, Gorboulev V, Chintalapati C, Reinders Y, Müller TD, Srinivasan A, Hübner S, Koepsell H (2009) Novel shuttling domain in a regulator (RSC1A1) of transporter SGLT1 steers cell cycle-dependent nuclear location. Traffic 10, 1599-1618.

2.2 Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie II

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Detlev Drenckhahn (Vorstand)

Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82702
Fax: 0931/31-2712
E-mail: drenckhahn@uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/institute/institut_fuer_anatomie_und_zellbiologie/startseite/

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

Aufgaben 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 von Zytoskelett und Adhäsionsmolekülen im Hinblick auf die Regulation von Endothel- und Epithelbarrieren. Die Arbeitsgruppe Neurobiologie (Leitung: 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. Seit 2008 ist 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 Zytoskelett.

Molekulare Mechanismen der Steroid-vermittelten 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, insbesondere Östrogene und Glucocorticoide und deren Genomwirkung.

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, wie die Autoantikörper direkt die Haftung der Zelladhäsionsproteine hemmen und wie zusätzliche 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. Kanadaptin, Lamine) und untersuchen diese hinsichtlich fundamentaler und pathophysiologischer Aspekte (z.B. Laminopathien).

Glutamattransporter im Gehirn
(P. Kugler)

Die Aminosäure Glutamat wird im Gehirn von zahlreichen Nervenzellsystemen als erregender Überträgerstoff benutzt. Das freigesetzte Glutamat muss wieder rasch durch Glutamattransporter (EAAT1-5) entfernt werden, da es sonst Nervenzellen übererregt und schädigt. Wir untersuchen subzelluläre Lokalisation und Translokation von Glutamattransportern 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 affektiven Erkrankungen beitragen. Wir analysieren die Struktur dieser Netzwerke und erforschen, welche Faktoren für norma-

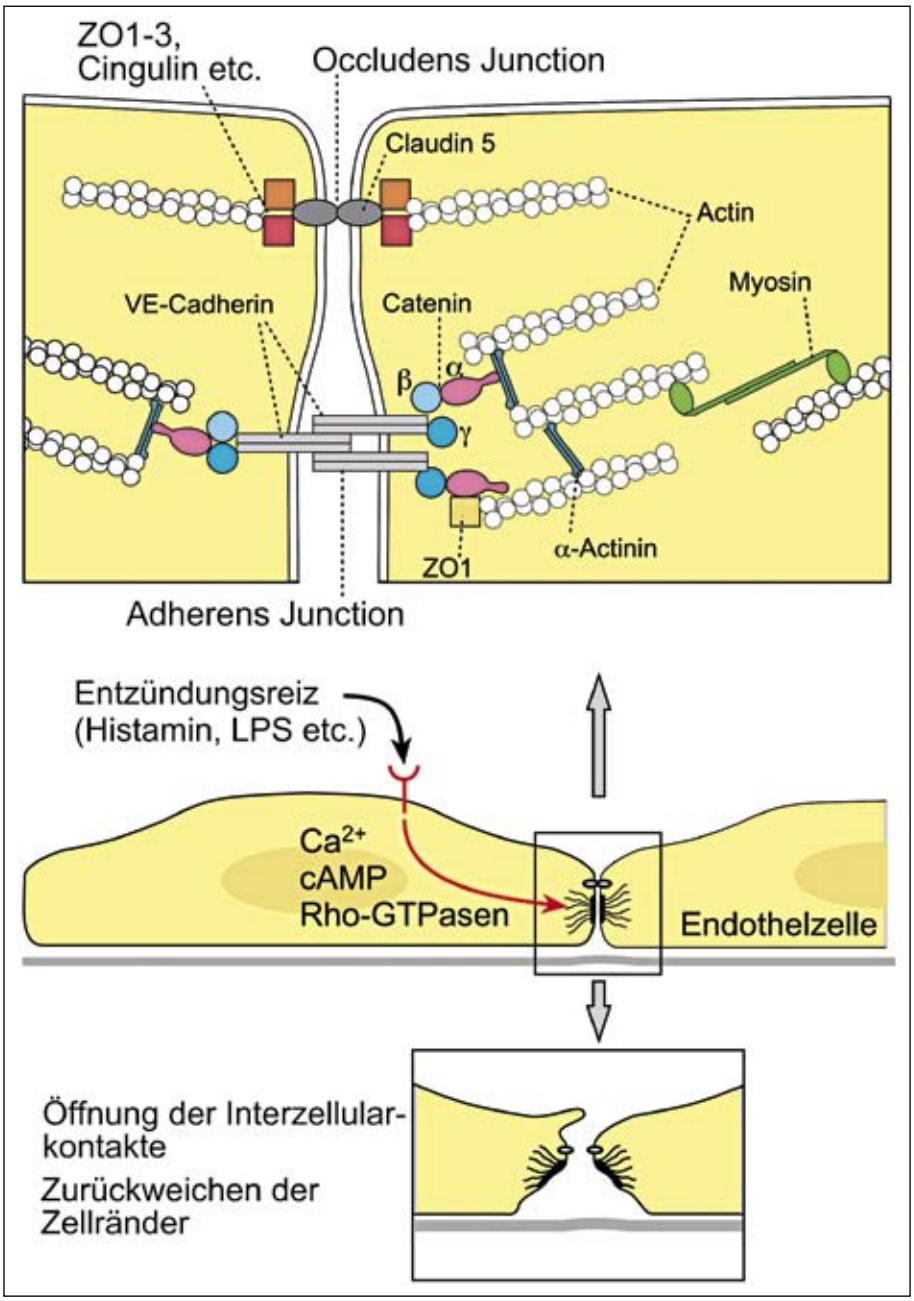


Abb.1: Zytoskelett und Haftmoleküle (Cadherine) kontrollieren die Blut-Gewebe-Schranke (Endothelzellschicht). Wie Entzündungsreize die Schranke öffnen, wird untersucht.

le 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 bei neuropsychiatrischen Erkrankungen und Regenerationsvorgängen. Wir unterstützen dadurch klinische und Grundlagen-Forschungsprojekte über molekulare Mechanismen von Nervensystemerkrankungen.

Lehre

Unterrichtung von Studenten der Medizin, Zahnmedizin und Biomedizin 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

Lang EM, Schlegel N, Reiners K, Hofmann GO, Sendtner M, Asan E (2008) Single-dose application of CNTF and BDNF improves remyelination of regenerating nerve fibers after C7 ventral root avulsion and replantation. J. Neurotrauma 25: 384-400.

Busch A, Kiel T, Heupel WM, Wehnert M, Hübner S. (2009) Nuclear import is reduced in cells expressing nuclear envelopathy-causing lamin A mutants. Exp. Cell Res. 315: 2373-2385.

Heupel WM, Efthymiadis A, Schlegel A, Baumer Y, Baumgartner W, Drenckhahn D, Waschke J (2009) Endothelial barrier stabilization by a cyclic tandem peptide targeting VE-cadherin transinteraction in vitro and in vivo. J. Cell Sci. 122:1616-1625.

Heupel W, Zillikens D, Drenckhahn D, Waschke J (2009) Pemphigus vulgaris IgG directly inhibit desmoglein 3-mediated transinteraction. J. Immunol.181:1825-1834.

Karatas-Wulf U, Koepsell H, Bergert M, Sönnekes S, Kugler P (2009) Protein kinase C-dependent trafficking of glutamate transporters excitatory amino acid carrier 1 and glutamate transporter 1b in cultured cerebellar granule cells. Neuroscience 161:794-805.

2.3 Institut für Anatomie und Zellbiologie, Lehrstuhl für Anatomie III

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Jens Waschke (Vorstand)

Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82706,
Fax: 0931/31-81065
E-mail: jens.waschke@mail.uni-wuerzburg
www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/institute/institut_fuer_anatomie_und_zellbiologie/startseite/

Aufgaben und Struktur

An dem im Jahr 2008 gegründeten Lehrstuhl III des Instituts für Anatomie und Zellbiologie werden unter der Leitung von Prof. Dr. med. J. Waschke drei Forschungsschwerpunkte verfolgt. Herr Dr. med. N. Schlegel war bis 3/2009 wissenschaftlicher Mitarbeiter und beteiligt sich seit seinem Wechsel in die Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- Gefäß- und Kinderchirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Germer) weiterhin als externer Mitarbeiter an der Bearbeitung verschiedener Fragestellungen. Am Lehrstuhl III ist seitdem Herr Dr. med. V. Spindler als promovierter Wissenschaftler angestellt. Unsere Studien werden durch 7 Doktoranden/innen und 4 technische Assistentinnen unterstützt.

Forschungsschwerpunkte

Regulation der Endothelbarriere durch Rho-GTPasen *in vivo* und *in vitro*
(N. Schlegel, V. Spindler, D. Drenckhahn, J. Waschke)

Das Projekt ist im SFB 688 angesiedelt (Antragsteller: Prof. Dr. med. J. Waschke und Prof. Dr. med. D. Drenckhahn) und beschäftigt sich mit den Mechanismen, durch die cAMP und die GTPase Rac1 die Endothelbarriere stabilisieren. Dieser Signalweg scheint z.B. bei Entzündung und Sepsis beeinträchtigt zu sein, bei der Flüssigkeit aus dem Blutgefäßsystem austritt und zur klinischen Symptomatik beiträgt.

Pathogenese des Pemphigus
(V. Spindler, D. Drenckhahn, J. Waschke)

Wir untersuchen, wie es bei der Autoimmunerkrankung Pemphigus zur Bildung von Hautblasen kommt. Die Erkrankung ist als Modell attraktiv, da bekannt ist, dass sie durch Autoantikörper gegen Zelladhäsionsproteine in Haftkontakten (Desmosomen), sogenannte Desmogleine, ausgelöst wird. Neben neuen therapeutischen Ansätzen lassen sich durch diese Studien grundlegende Erkenntnisse über die Regulation der Zelladhäsion in Desmosomen gewinnen.

Adhäsion desmosomaler Cadherine
(V. Spindler, D. Drenckhahn, J. Waschke)

Mehrschichtige Epithelien wie die Epidermis der Haut sind in auf spezielle Haftkontakte (Desmosomen) angewiesen, um eine Barriere gegen die Umwelt aufrechterhalten zu können. Die desmosomalen Adhäsionproteine gehören zur Familie der Cadherine. Wir untersuchen in einem im SFB 487 angesiedelten Projekt (Antragsteller: Prof. Dr. med. J. Waschke und Prof. Dr. med. D. Drenckhahn) u.a. mit biophysikalischen Methoden, wie die einzelnen Vertreter dieser Familie miteinander interagieren und wie ihre Adhäsion moduliert werden kann.

Lehre

Unterricht für Studenten der Medizin und Zahnmedizin in mikroskopischer und makroskopischer Anatomie, Neuroanatomie und Zellbiologie (insgesamt 450 Studenten im Jahr). Wahlfach zu Erkrankungen bei Zytoskelett- und Zellkontaktdefekten. Darüber hinaus interdisziplinäre Lehrveranstaltungen zusammen mit Prof. Dr. med. Ch. Germer (Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral- Gefäß- und Kinderchirurgie).

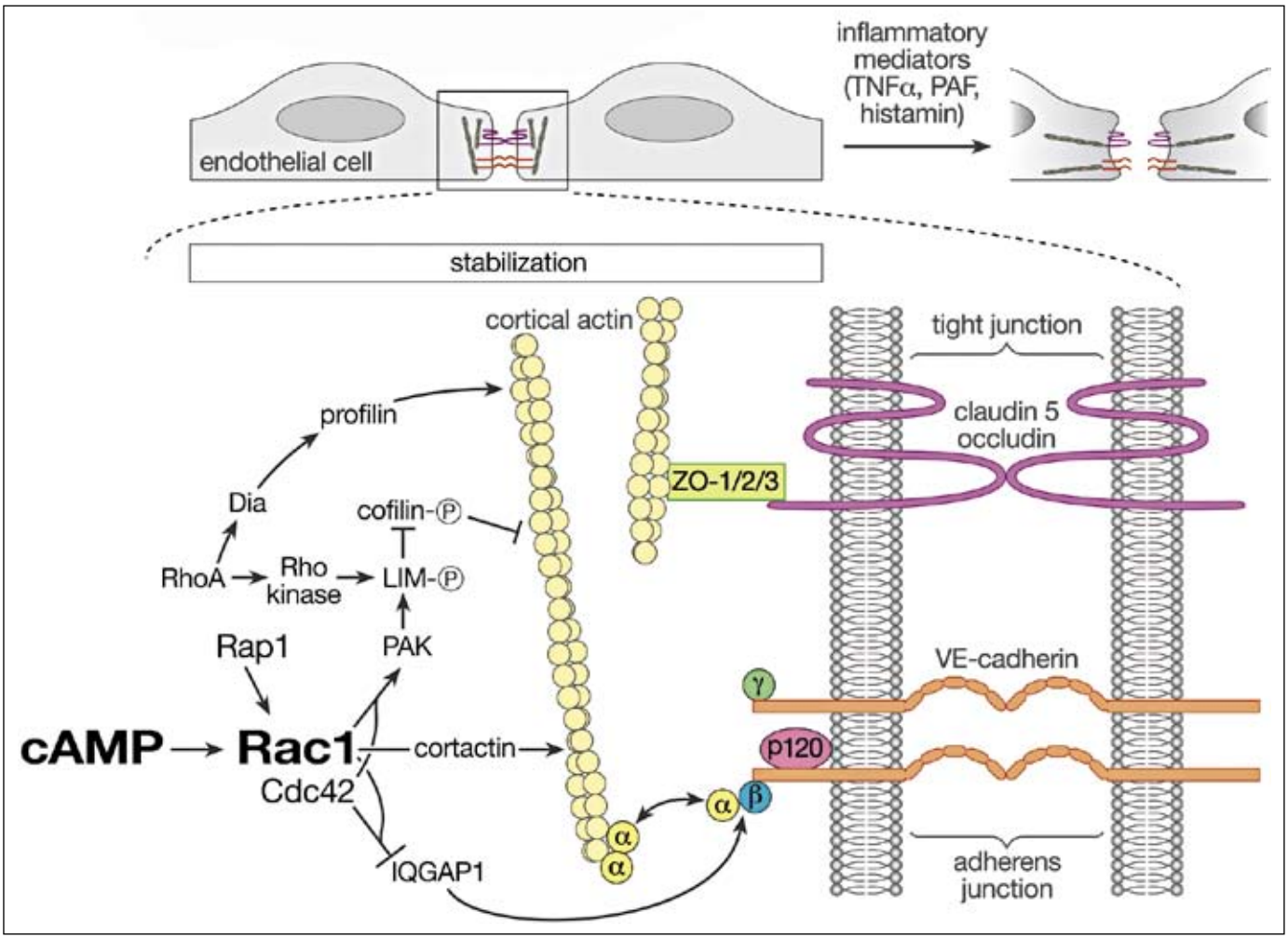


Abb. 1: cAMP und die GTPase Rac1 sind für die Aufrechterhaltung der Barrierefunktion von Endothelzellen wichtig. Wir untersuchen, wie Entzündungsmediatoren diesen Signalweg stören.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schlegel N, Waschke J (2009) VASP is involved in cAMP-mediated Rac 1 activation in microvascular endothelial cells. AJP Cell Physiology, 296(3): C453-462.

Heupel WM, Efthymiadis A, Müller T, Schlegel N, Baumer Y, Baumgartner W, Drenckhahn D, Waschke J (2009) Endothelial barrier stabilization via a cyclic peptide targeting VE-cadherin transinteraction. J. Cell Sci., 122:1616-1625.

Schlegel N, Baumer Y, Drenckhahn D, Waschke J (2009) LPS-induced endothelial barrier breakdown is cAMP-dependent in vivo and in vitro. Crit. Care Med., 37(5): 1735-43.

Heupel WM, Engerer P, Schmidt E, Waschke J (2009) Pemphigus vulgaris IgG cause loss of desmoglein-mediated adhesion and keratinocyte dissociation independent of epidermal growth factor receptor. Am. J. Pathol., 174(2): 475-485.

Spindler V, Heupel WM, Efthymiadis A, Schmidt E, Eming R, Rankl C, Hinterdorfer P, Müller TD, Drenckhahn D, Waschke J (2009) Desmocollin 3-mediated binding is crucial for keratinocyte cohesion and impaired in pemphigus. J. Biol. Chem., 284(44):30556-30564.

2.4 Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Vegetative Physiologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Michaela Kuhn (Vorstand)

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

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

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

Aufgaben und Struktur

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

Forschungsschwerpunkte

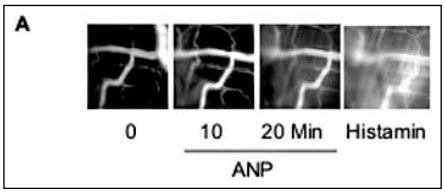
Im Fokus unserer Forschungsarbeiten steht die Regulation und Funktion von Guanylyl Cyklase (GC) Rezeptoren und ihrem intrazellulären Botenstoff cGMP. Dazu gehören die membranständigen Rezeptoren für kardiale und intestinale natriuretische Peptide (GC-A, GC-C) und intrazelluläre Rezeptoren für Stickstoff Monoxid (NO-GC). Besonders interessiert uns, ob diese verschiedenen GC-Rezeptoren zellulär kompartimentalisierte cGMP-Anstiege vermitteln und unterschiedliche distale Signalträger und Zellfunktionen regulieren. Weiterhin charakterisieren wir die Bedeutung der SPRED (Sprouty-related protein with an EVH1 domain)-Proteine für die Zellproliferation und Zelldifferenzierung. Unsere Forschungsarbeiten werden unterstützt durch die DFG (besonders die SFBs 688 und 487) und das IZKF Würzburg.

Regulation und Funktionen der Guanylyl Cyklase-A (GC-A), dem Rezeptor für die Herzhormone ANP und BNP
(M. Kuhn, K. Völker, B. Gaßner, M. Hartmann, M. Klaiber, W. Chen, M. Hünerberg, J. Schröter, A. Gazinski, B. Dankworth, C. Siegl)

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) reguliert den arteriellen Blutdruck und das Blutvolumen. Durch Generierung genetischer Mausmodelle mit konditioneller Deletion seines GC-A-Rezeptors gehen wir den zellspezifischen Effekten und Signalwegen von ANP nach. Unsere Beobachtungen zeigen, dass die Blutvolumen-Homöostase durch koordinierte renale und endotheliale Effekte von ANP erhalten wird. Im Endothel aktiviert ANP über GC-A und cGMP-Bildung die cGMP-abhängige Protein Kinase I (cGKI) und darüber den transendothelialen Caveolae-vermittelten Albumin-Transport. Änderungen des onkotischen Drucks im Interstitium regeln den Flüssigkeitsaustausch in der Mikrozirkulation von Haut und Skelettmuskel und darüber das intravasale Volumen.

Pathophysiologische Bedingungen wie Hypoxie induzieren die Bildung eines zweiten Liganden der GC-A, dem B-Typ natriuretischen Peptid (BNP). Lokales BNP stimuliert über endotheliale GC-A und cGMP die Proliferation und Migration mikrovaskulärer Endothelzellen und so die postischämische Angiogenese und Arteriogenese.

Bei kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere bei Herzinsuffizienz, sind die Plasmakonzentrationen von ANP stark erhöht, jedoch die Effekte deutlich vermindert, was ein Hinweis für eine Dysfunktion des GC-A-Rezeptors ist. In Kooperation mit Prof. Albert Sickmann (Leibnitz-Institut für Analytische Wissenschaften) haben wir mittels Massenspektrometrie die Phosphorylierungsstellen der GC-A und das komplexe (De)Phosphorylierungsmuster bei Desensitisierung charakterisiert. Zusammen mit Mutagenese-Studien lassen die Ergebnisse vermuten, dass die ANP-induzierte Phosphorylierung der GC-A an Ser_{487} die Dephosphorylierung benachbarter Aminosäuren einleitet. Weiterhin beobachten wir, dass durch alternatives Splicen eine „stumme" GC-A - Isoform entsteht, welche inaktivierende Dimere mit dem wildtypischen Rezeptor bildet. Wir untersuchen nun, ob diese Prozesse an der Hemmung des NP/GC-A - Systems in Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beteiligt sind.



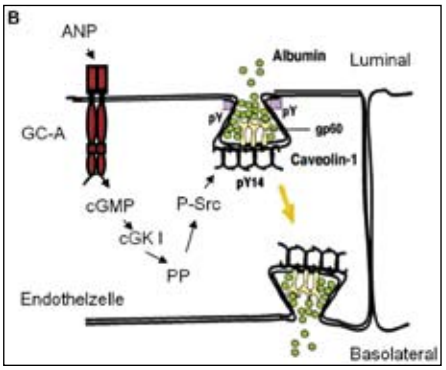


Abb. 1: Die Abbildung zeigt, (A) dass ANP den Austritt von FITC-Albumin in der Mikrozirkulation stimuliert (Intravital Mikroskopie) und (B) ein Arbeitsmodell zu den beteiligten Signalwegen.

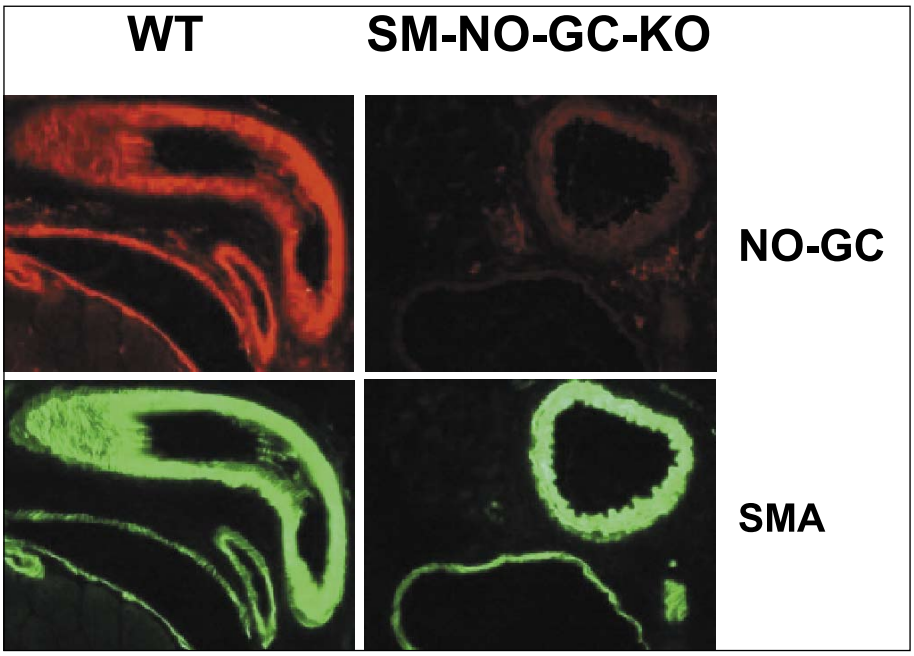


Abb. 2: Immunohistochemischer Nachweis der Deletion der NO-GC in vaskulärer glatter Muskulatur. Gewebeschnitte mit Femoralgefäßen von WT und glattmuskel-spezifischen KO-Mäusen (SM-GCKO) wurden mit spezifischen Antikörpern gegen die NO-GC (rot) und α-Glattmuskelaktin (SMA; grün) gefärbt.

Die Bedeutung der NO/cGMP-Signalkaskade im kardiovaskulären und gastrointestinalen System
(A. Friebe, D. Groneberg, R. Jäger, M. Kümmel)

Auch die Stickstoffmonoxid (NO)-sensitive Guanylyl-Cyclase (NO-GC) katalysiert die Bildung des intrazellulären Signalmoleküls cGMP. Als wichtigster Rezeptor für NO ist das Enzym an vielen physiologischen Regulationsprozessen beteiligt. Um die physiologischen Effekte von NO zu charakterisieren, haben wir zunächst Mäuse mit ubiquitärer Deletion der NO-GC generiert. Diese Tiere zeigen einen erhöhten Blutdruck, gastrointestinale Dysmotiliät, verfrühte Sterblichkeit und eine verkürzte Blutungszeit. Offen ist, welche Zellen an den einzelnen Phänotypen beteiligt sind. Ziel eines weiteren Projekts war daher die Generierung und Charakterisierung von Mäusen, in denen die NO-GC spezifisch in der glatten Muskulatur bzw. in den interstitiellen Zellen von Cajal ausgeschaltet ist. Mit diesen Mäusen soll die Funktion des Enzyms bei der Regulation des Blutdruckes und der Darmperistaltik aufgeklärt werden. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Rolle der NO-GC in Endothelzellen. Obwohl beschrieben wurde, dass NO die Angiogenese stimuliert, ist die Funktion des NO-Rezeptors in diesem Zelltyp völlig unklar. Um dies zu untersuchen, wollen wir den Rezeptor spezifisch in Endothelzellen der Maus ausschalten. Mit dem Vergleich der verschiedenen KO-Modelle hoffen wir, die zellspezifischen Funktionen des NO-GC-Systems im Gesamtorganismus darzustellen.

Physiologische Funktionen von SPRED-Proteinen und Regulation der kardialen Effekte von Angiotensin II durch ATIP1
(K. Schuh, M. Ullrich, D. Fetting, T. Fischer, M. Abeßer, P. Benz)

Die Strategie des „gene trap“ ist eine elegante Möglichkeit, um die Deletion eines Zielgens mit der Insertion eines Reportergens zu kombinieren. Wir haben diese Technik angewandt, um die Bedeutung des MAPK-Signalweg-Inhibitors SPRED2 zu untersuchen. Das ubiquitäre Expressionsmuster von SPRED2 deutet auf eine wichtige Funktion für Zellwachstum und Differenzierung in verschiedenen Organen hin. Die Genablation führt zu Minderwuchs, ähnlich der humanen Hypochondroplasie. Des Weiteren ist die Produktion von Hormonen der hypothalamisch-hypophysären Achse erheblich gestört.

Diese Strategie wurde auch zur Deletion des murinen Gens für Angiotensin receptor interacting protein 1 (ATIP1) angewandt. Dieses Protein interagiert mit dem AT_2-Rezeptor für Angiotensin II, aber die regulatorische Bedeutung ist unklar. Interessanterweise haben ATIP1-defiziente Mäuse eine blutdruckunabhängige Herzhypertrophie. Unser Ziel ist nun, die hinter den Phänotypen stehenden molekularen Mechanismen und die (patho)physiologische Bedeutung von SPRED und ATIP1 aufzudecken.

Lehre

Gemeinsam mit dem Lehrstuhl für Neurophysiologie bildet das Institut Studierende der Medizin, Zahnmedizin, Pharmazie, Biologie und Biomedizin aus. Schwerpunkt ist die vegetative Physiologie und Pathophysiologie für Studierende der Medizin im 3. und 4. Semester.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kuhn M, Völker K, Schwarz K, Carbajo-Lozoya J, Flögel U, Jacoby C, Stypmann J, van Eickels M, Gambaryan S et al. (2009) The natriuretic peptide/guanylyl cyclase-A system functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in mice. J Clin Invest. 119, 2019-30.

Hartmann M, Skryabin BV, Müller T, Gazinski A, Schröter J, Gassner B, Nikolaev VO, Bünemann M, Kuhn M (2008) Alternative splicing of the guanylyl cyclase-A receptor modulates atrial natriuretic peptide signaling. J Biol Chem. 283, 28313-20.

Schmidt H, Stonkute A, Jüttner R, Koesling D, Friebe A, Rathjen FG (2009) C-type natriuretic peptide (CNP) is a bifurcation factor for sensory neurons. Proc Natl Acad Sci U S A. 106, 16847-52.

Groneberg D, König P, Wirth A, Offermanns S, Koesling D, Friebe A (2010) Smooth muscle-specific deletion of NO-sensitive guanylyl cyclase is sufficient to induce hypertension in mice. Circulation, in Druck.

Ullrich M, Schuh K (2009) Gene trap – knockout on the fast lane. Methods Mol Biol. 561, 145-59.

2.5 Physiologisches Institut, Lehrstuhl für Neurophysiologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Manfred Heckmann (Vorstand)

Röntgenring 9
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82730
Fax: 0931/31-82741
E-mail: heckmann@uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/en/ueber/faculties_departments_and_schools/medizin/institute/physiologisches_institut/neurophysiologie/home/

Prof. Dr. rer. nat. Erhard Wischmeyer
Tel.: 0931/31-2623

Aufgaben und Struktur

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

Forschungsschwerpunkte

Latrophiline - versatile Moleküle während der Organisation von Nervengewebe und mit synaptischen Aufgaben
(T. Langenhan)

Latrophiline sind evolutionär hoch konservierte Rezeptoren, die von frühesten embryonalen Entwicklungsstadien auf der Membran von neuronalen und epidermalen Zelltypen zu finden sind. Latrophiline koordinieren die Weitergabe von Polaritätsinformationen zwischen Zellen innerhalb eines Gewebes, weshalb dieser Mechanismus als Gewebepolarität bezeichnet wird. Gewebepolarität ist ein wichtiger Ausrichtungsprozess, der bei der Bildung der physiologischen Struktur von Epithelien eine fundamentale Rolle spielt und der u.a. an der komplexen Schichtung des Säugetierkortex maßgeblich beteiligt ist. Gleichzeitig scheinen Latrophiline ebenfalls eine Schlüsselfunktion in der Kontrolle synaptischer Exozytose zu besitzen, die sie durch bislang unbekannte Schritte beeinflussen und somit die synaptische Informationsübertragung modulieren können. Wir untersuchen am Modell der Taufliege und des Fadenwurms *C. elegans*, welche Eigenschaften der Latrophilinrezeptoren diese große funktionelle Versatilität ermöglichen.

MAN1 reguliert die BMP Signaltransduktion an der neuromuskulären Synapse von *Drosophila melanogaster*
(N. Wagner)

Bone morphogenic proteins (BMPs) regulieren eine Vielzahl zellulärer Prozesse, u. a. während der Entwicklung, Zelldifferenzierung und Homöostase. Die BMP vermittelte Signaltransduktion wird durch sezernierte und intrazelluläre Antagonisten moduliert. Das Kernmembranprotein MAN1 wirkt entwicklungs- und gewebespezifisch als Antagonist in der BMP Signaltransduktion. MAN1 Mutanten zeigen starke lokomotorische Defekte. Elektrophysiologische Untersuchungen zeigen, dass die synaptische Transmission und die synaptische Plastizität in MAN1 Mutanten verändert ist. Die genetische Interaktion mit dem BMP Liganden Gbb deutet darauf hin, dass die beobachteten Phänotypen auf eine gestörte BMP Signaltransduktion an neuromuskulären Synapse zurückzuführen sind.

Funktionelle Charakterisierung von K_{2P} Kanälen aus Maus und Fliege
(F. Döring)

Zwei-Poren K^+ (K_{2P}) Kanäle generieren zeit- und spannungsunabhängige Hintergrundströme, sodass sie ganz wesentlich an der Steuerung der zellulären Erregbarkeit und der K^+ Homöostase beteiligt sind. Die Aktivität der K_{2P} Kanäle wird durch eine Vielzahl physikalischer und chemischer Stimuli sowie durch G-Protein gekoppelte Rezeptoren moduliert. Die molekularen Mechanismen dieser Regulation sowie Prozesse des Membrantargetings werden an den pH-sensitiven Vertreter der K_{2P}-Kanäle (TASK, TRESK) detailliert analysiert. Knockout Mausmodelle dieser Kanäle dienen dazu, ihre physiologische Funktion in verschiedenen Organen zu charakterisieren. Nachdem wir in der Vergangenheit mehrere orthologe K_{2P}-Kanäle aus der Fruchtfliege charakterisiert haben, sollen aktuell die genetischem Vorteile dieses Modellorganismus genutzt werden, um die Funktion eines neuronalen TASK-Kanals in *Drosophila* mit bildgebenden Verfahren und Verhaltensstudien aufzuklären.

Antidepressiva interagieren mit Kalium-Hintergrundströmen
(E. Wischmeyer)

Mehrere Vertreter der K_{2P}-Kanäle sind sowohl im Gehirn als auch im Herz exprimiert und können direkt von Antidepressiva wie Fluoxetin (Handelsname: “Prozac”) in ihrer Leitfähigkeit beeinflusst werden. Das Abschalten dieser Ströme führt zu einer erhöhten Erregbarkeit in Neuronen und Herzzellen und somit zu den gewünschten antidepressiven zentralnervösen Effekten, aber auch zu möglichen Arrhythmien im Herzen. Die Aufklärung des Mechanismus dieser Interaktion zwischen Antidepressiva und K_{2P}-Kanälen könnte den Zusammenhang zwischen gewünschter Wirkung und unerwünschter Nebenwirkung verdeutlichen.

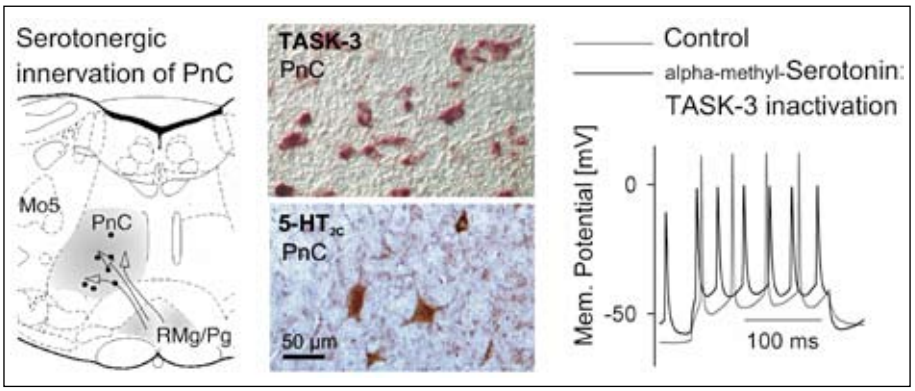


Abb. 1: Caudale pontine Hirnstammneurone (PnC) exprimieren TASK-3 (in situ Hybridisierung) sowie 5-HT2C Rezeptoren (Immunhistochemie) und werden von serotonergen Raphe (RMg/Pg) Afferenzen stimuliert. Inaktivierung des Kaliumkanals TASK-3 durch α-met.-Serotonin erhöht die Erregbarkeit dieser Neurone.

Serotonerge Regulation von Angstverhalten durch Kaliumkanäle
(M. Weber)

Die Modulation der neuronalen Erregbarkeit durch TASK-3 Kanäle wird durch die Kopplung an Serotonion Rezeptoren (z.B. 5-HT_{2C}) vermittelt. Wir konnten zeigen, dass dieser Mechanismus für die Erregbarkeit medialer Amygdalaneurone wichtig ist und so das angeborene Angstverhalten schwächt. In gleicher Weise zeigt Serotonin einen Einfluss auf Neuronen im Hirnstamm, die die Schreckreaktion vermitteln (PnC Riesenneurone; Abbildung). Dies könnte die erhöhte Schreckreaktion bei ängstlichen oder depressiven Patienten erklären.

Physiologie und Plastizität der Aktiven Zone *in vivo*
(R. J. Kittel, DFG Emmy-Noether Nachwuchsgruppenleiter)

An chemischen Synapsen löst Kalziumeinstrom die Fusion von Neurotransmitter-beladenen synaptischen Vesikeln mit der präsynaptischen Membran aus. Dieser Prozess findet an einer spezifischen subzellulären Region, der Aktiven Zone, statt, wo die Freisetzung der Neurotransmitter in den synaptischen Spalt, und die anschließende Bindung dieser an postsynaptische Rezeptoren, der Signalübertragung dient. Ein wichtiges Merkmal synaptischer Transmission ist ihre Plastizität, welche es Synapsen ermöglicht, komplexe Hirnprozesse durch das Filtern, Modifizieren oder Integrieren von Informationen zu regulieren. Details zur Physiologie der Aktiven Zone, und wie deren Modulation zur synaptischen Plastizität beiträgt, sind jedoch weitestgehend unklar. Durch die kombinierte Anwendung von Genetik und hochauflösenden opto- und elektrophysiologischen Methoden in *Drosophila melanogaster*, prüft dieses Projekt die Hypothese, dass die Physiologie der Aktiven Zone *in vivo* durch aktivitätsinduzierte Plastizität modifiziert wird.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Langenhan T, Prömel S, Mestek L, Esmaeili B, Waller-Evans H, Hennig C, Kohara Y, Avery L, Vakonakis I, Schnabel R, Russ AP (2009). Latrophilin signaling links anterior-posterior tissue polarity and oriented cell divisions in the C. elegans embryo. Dev Cell.17:494-504.

Meuth SG, Herrmann AM, Simon OJ, Siffrin V, Melzer N, Bittner S, Meuth P, Langer HF, Hallermann S, Boldakowa N, Herz J, Munsch T, Landgraf P, Aktas O, Heckmann M, Lessmann V, Budde T, Kieseier BC, Zipp F, Wiendl H (2009). Cytotoxic CD8+ T cell-neuron interactions: perforin-dependent electrical silencing precedes but is not causally linked to neuronal cell death. J. Neurosci. 29:15397-409.

Schmid A, Hallermann S, Kittel RJ, Khorramshahi O, Frölich AM, Quentin C, Rasse TM, Mertel S, Heckmann M, Sigrist SJ. (2008). Activity-dependent site-specific changes of glutamate receptor composition in vivo. Nat Neurosci. 11:659-66.

Wagner N, Weyhersmueller A, Blauth A, Schuhmann T, Heckmann M, Krohne G, Samakovlis C (2009). The Drosophila LEM-domain protein MAN1 antagonizes BMP signaling at the neuromuscular junction and the wing crossveins. Dev Biol. 339:1-13.

Weber M, Schmitt A, Wischmeyer E, Döring F (2008). Excitability of pontine startle processing neurones is regulated by the two-pore domain K^+ channel TASK-3 coupled to 5-HT2C receptors. Eur J Neurosci 28: 931-940.

2.6 Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Physiologische Chemie I

KONTAKTDATEN

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

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

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

Aufgaben 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. Der Schwerpunkt der Forschung liegt auf dem molekularen Verständnis physiologischer Entwicklungsprozesse und der Pathobiochemie der Krebsentstehung.

Forschungsschwerpunkte

Molekulare Analyse der Melanomentstehung
(M. Schartl)

Wegen der enormen Komplexität und Variabilität menschlicher Krebserkrankungen sind Tiermodelle besonders geeignet, um grundlegende Mechanismen der Tumorentstehung und Tumorprogression molekularbiologisch zu untersuchen. In einem vergleichenden Ansatz untersuchen wir die Melanomentstehung in vivo bei Laborfischmodellen (Medaka und Xiphophorus) und an murinen und humanen Melanomzelllinien. Diese Untersuchungen haben bisher zu einem besseren Verständnis der intrazellulären Prozesse beigetragen, die für die Transformation einer normalen Pigmentzelle zur Tumorzelle verantwortlich sind. Mittels Proteom- und Microarrayanalysen wurden vielversprechenden, neue Melanommoleküle identifiziert. Die Nützlichkeit dieser Moleküle als Tumormarker oder therapeutische Zielstrukturen wird zur Zeit untersucht. Von besonderer Bedeutung war der Befund, dass ein besonders hohes Rezeptorsignal des Melanom-induzierenden Wachstumsfaktorrezeptors Xmrk zur Seneszenz von Melanozyten und einem Naevuszell-ähnlichen Phänotyp führt. Dieses Ergebnis erhält zusätzliche Relevanz im Zusammenhang mit der klinisch wichtigen, aber immer noch ungelösten Frage, ob Naevi benigne präcanceröse Stadien des malignen Melanoms sind.
Das intrazelluläre Signalnetzwerk ist entscheidend verantwortlich für den neoplastischen Phänotyp von Tumorzellen. Es ist deshalb für ein besseres Verständnis der Entstehung von Tumoren besonders wichtig, die Veränderungen in diesem System zu verstehen. Darüber hinaus sind bestimmte Komponenten des Signalnetzwerks vielversprechende Kandidaten für diagnostische Marker und therapeutische Zielstrukturen. In dem Xiphophorus-Melanommodell sind die primären Signaltransduktionsprozesse, die durch die Rezeptortyrosinkinase Xmrk induziert werden, bereits relativ gut verstanden. Bemerkenswerterweise finden sich dieselben Ereignisse bei der Ent-

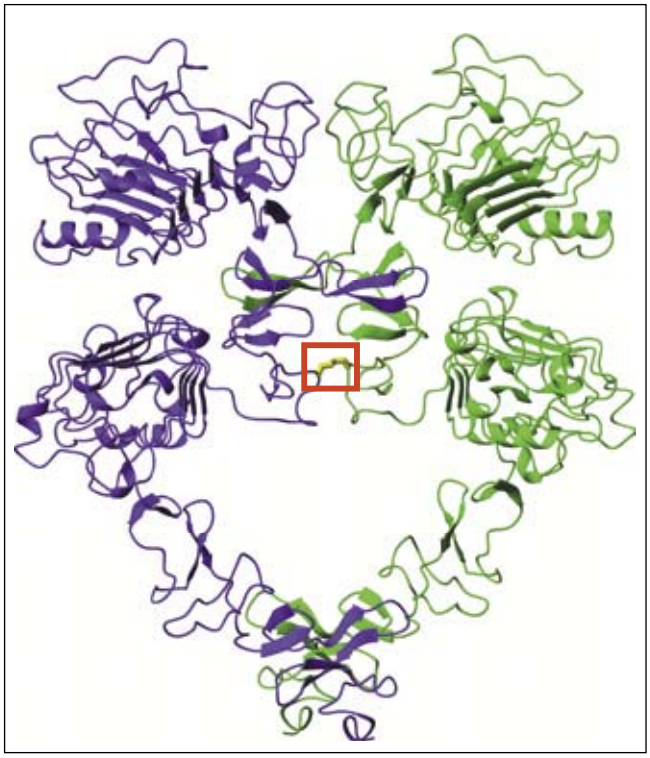


Abb. 1: Strukturmodell der extrazellulären Domäne der Melanom-induzierenden EGF-Rezeptorvariante Xmrk. Der rote Rahmen markiert eine intermolekuläre Cysteinbrücke, die kovalente Dimere generiert. Dies führt zu konstitutiv aktiven Rezeptormolekülen, deren permanentes Signalling die Transformation von Pigmentzellen bedingt.

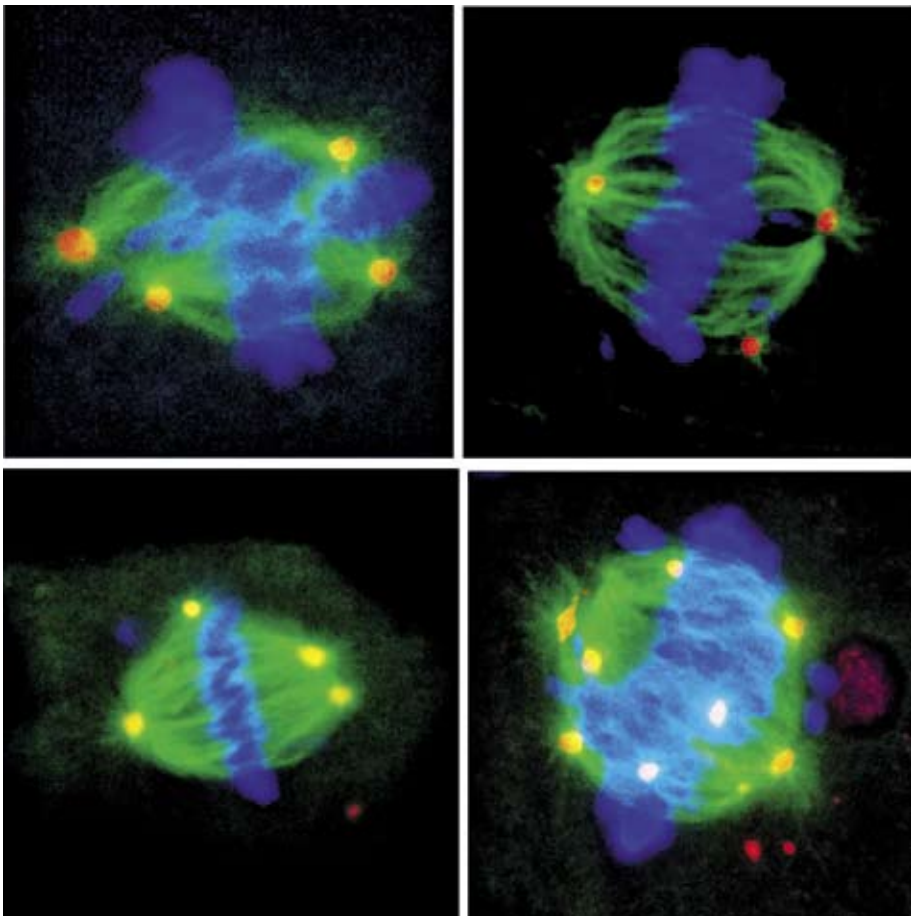


Abb. 2: Die Inaktivierung des DREAM Komplexes in konditionallen LIN9 knockout Fibroblasten führt zu chaotischen multipolaren Spindeln in der Mitose. Rot: Gamma-Tubulin; Grün: Alpha-Tubulin; Blau: DNA.

stehung von humanen Melanomen wieder, z.B. die Aktivierung des MAP-Kinasewegs durch Braf V600E und NrasQ61K oder die Aktivierung des p13- Kinasewegs, ebenfalls durch NrasQ61K oder Deletion von PTEN. Die Verknüpfung beider Signalwege im menschlichen Melanom ist deshalb ein weiteres Projekt in unserem Labor. Durch den onkogenen Xmrk-Rezeptor werden viele weitere Melanom-relevante Signalwege simultan aktiviert. Dies eröffnet die Möglichkeit das Xmrk Onkogen für die Suche nach neuen molekularen Faktoren in der Melanomentstehung zu nutzen. Mittels verschiedener Hochdurchsatztechniken wurde eine große Anzahl von Genen und Proteinen identifiziert, die durch Xmrk reguliert werden, unter anderem verschiedene Transkriptionsfaktoren, aber auch antioxidative Proteine, wie z.B. Peroxiredoxine. Wir konnten zeigen, dass Peroxiredoxine auch von endogenen Onkogenen in vielen humanen Melanomzelllinien hochreguliert werden. Hier scheinen sie eine wichtige Rolle in der Regulation oxidativer Signale zu spielen. Da verschiedene Melanom-Onkogene hohe Level von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) produzieren, ist die antioxidative Kapazität einer Zelle wichtig als Anti-Tumormechanismus. Wir konnten zeigen, dass hohe ROS-Spiegel zu Schäden in der DNA führen und dies einhergeht mit der Entstehung multinukleärer, seneszenter Melanozyten. Die Charakterisierung dieser Prozesse wird zur Zeit weiter intensiv untersucht.

Die Bedeutung von Tumor-Modifier-Genen untersuchen wir im Medakafisch. Dieses Modell ermöglicht einfach genetische Veränderungen zu setzen und erlaubt sowohl genomweite Mutagenesen und Hochdurchsatz Drug Screens. Wir haben transgene Linien produziert, die spontan, aufgrund der Überexpression des Xiphophorus-Xmrk Gens unter Kontrolle des mitf Promotors Pigmentzelltumoren entwickeln. Kandidaten-Tumormodifiergene werden in doppelt transgenen Fischen untersucht. Um unbekannte Tumormodifier zu finden, wird ein Mutagenese-Screen mit *mitf Xmrk*-transgenen Fischen durchgeführt. Gene, die den Tumorprozess beeinflussen, werden phänotypisch identifiziert und mittels reverser Genetik kloniert und anschließend funktionell charakterisiert.

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. Die Arbeitsgruppe untersucht einen hochkonservierten Pocketprotein/ E2F-Multiproteinkomplex in humanen Zellen. Dieser Komplex, welcher DREAM Komplex oder auch LINC genannt wird, spielt eine entscheidende Rolle in der Aktivierung mitotischer Gene. Dementsprechend führt der Verlust einzelner Komponenten des Komplexes zum Zellzyklusarrest in der G2 Phase und schließlich zu zellulärer Seneszenz. In Mäusen denen die LIN9 Untereinheit des DREAM Komplexes fehlt kommt es zur frühen embryonalen Letalität. Dagegen fördert eine unvollständige Inhibition von LIN9 die Tumorenstehung. In laufenden Studien wird untersucht, ob dies auf eine Schwächung des Spindel-Kontrollpunkts und der damit verbundenen genomischen Instabilität zurückzuführen ist. Wir beschäftigen uns auch mit B-MYB, einer weiteren Untereinheit von DREAM, die bei vielen Tumorarten überexprimiert ist. Wir konnten zeigen, dass B-MYB für den Wiedereintritt von p53-negativen Tumorzellen in die Mitose benötigt wird und dass erhöhte B-MYB Expressionslevel in humanen Tumoren mit p53 Mutation und mit schlechter Prognose einhergehen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Leikam C, Hufnagel A, Schartl M, Meierjohann S. (2008) Oncogene activation in melanocytes links reactive oxygen to multinucleated phenotype and senescence Oncogene, 27, 7070-82.

Lokaj K., Meierjohann S., Schuetz C., Teutschbein J., Schartl M., Sickmann A. (2009) Quantitative differential proteome analysis in an animal model for human melanoma. J Proteome Res, 8, 1818-1827.

Mannefeld M., Klassen E., Gaubatz S (2009) B-MYB is required for recovery from the DNA-damage induced G2 checkpoint in p53-mutant cells. Cancer Research 69: 4073-4080.

Pala, I. Coelho, M.M., Schartl M. (2008) Dosage Compensation by Gene-CopySilencing in a Triploid Hybrid Fish. Curr Biol, 18, 1344-1348.

Schartl M., Wilde B., Laisney J., Taniguchi Yoshihito, Takeda Shunichi, Meierjohann S. (2010) A mutated EGFR is sufficient to induce malignant melanoma with genetic background-dependent histopathologies. J Investigative Dermatology 130, 249–258.

2.7 Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Physiologische Chemie II

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. phil. Martin Eilers (Vorstand)

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

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

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

Prof. Dr. rer. nat. Jürgen Hoppe
Tel.: 0931 318-4130

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. In der Forschung fokussiert sich der Lehrstuhl auf die Tumorbiologie.

Forschungsschwerpunkte

Funktion und Regulation des Myc Protoonkoproteins
(Martin Eilers)

Das *c-myc* Protoonkogen ist an der Entstehung der Mehrzahl humaner Tumoren beteiligt. Das Gen kodiert für ein nukleäres Protein (Myc); dieses Protein ist ein zentraler Regulator des Zellwachstums und der Zellproliferation. Myc bindet an spezifische Sequenzen auf der DNA und übt seine biologische Wirkungen zumindest zum Teil dadurch aus, indem es die Transkription einer Vielzahl von Genen sowohl aktivieren als auch reprimieren kann. Zu den Zielgenen von Myc gehören viele Gene, deren Produkte eine Rolle in der Proteinsynthese, im Metabolismus und im Zellzyklus haben.
Viele zentrale Fragen über die Funktion von Myc und seine Regulation sind bis heute unbeantwortet. Unsere Forschung zielt darauf ab, einige der grundlegenden Fragen über die Biologie von Myc zu beantworten und das wachsende Wissen über Myc für eine gezielte Therapie Myc-abhängiger Tumoren auszunutzen. Dazu tragen auch zwei Nachwuchsgruppen bei: Nikita Popov analysiert die Ubiquitinierung von Myc und die funktionellen Konsequenzen dieser Modifikation. Dan Murphy entwickelt neue Mausmodelle, um die Rolle von Myc in der Tumorprogression zu verstehen.

Kontrolle des Zellwachstums in *Drosophila*
(Peter Gallant)

Die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* ist ein einzigartiges Modellsystem, um grundsätzliche Mechanismen der Wachstumskontrolle mit Hilfe genetischer Methoden zu analysieren. Die Arbeitsgruppe von Peter Gallant verwendet eine Reihe verschiedener Ansätze, um neue Regulatoren des Zellwachstums zu finden, die entweder zellautonom oder auch systemisch wirken.

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

Uns interessieren besonders Interleukine, die an der Entstehung von allergischen Erkrankungen und Asthma beteiligt sind, sowie Mitglieder der Bone Morphogenetic Protein(BMP)/Transforming Growth Factor beta(TGFβ) Familie, welche die Entwicklung und Regeneration von Organen steuern.

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

- Aufklärung der Struktur und des Mechanismus.
- Bedeutung des Enzyms im Stoffwechsel von Cholesterol und von verzweigtkettigen 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

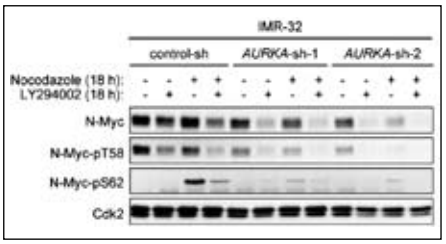


Abb. 1: Aurora-A ist ein wichtiges Stabilisatorprotein für das N-Myc Onkoprotein im Neuroblastom. Die Abbildung zeigt Immunoblots aus Neuroblastomzellen, die ein amplifiziertes MYCN Gene tragen und als Konsequenz große Mengen des N-Myc Proteins exprimieren. Diese Zellen wurden entweder mit einem Mitosegift oder einem Inhibitor der PI3-Kinase behandelt; parallel dazu wurde in einem Teil der Zellen die Menge an Aurora-A mit Hilfe einer spezifischen shRNA reduziert. (aus: Otto et al., Cancer Cell 2009).

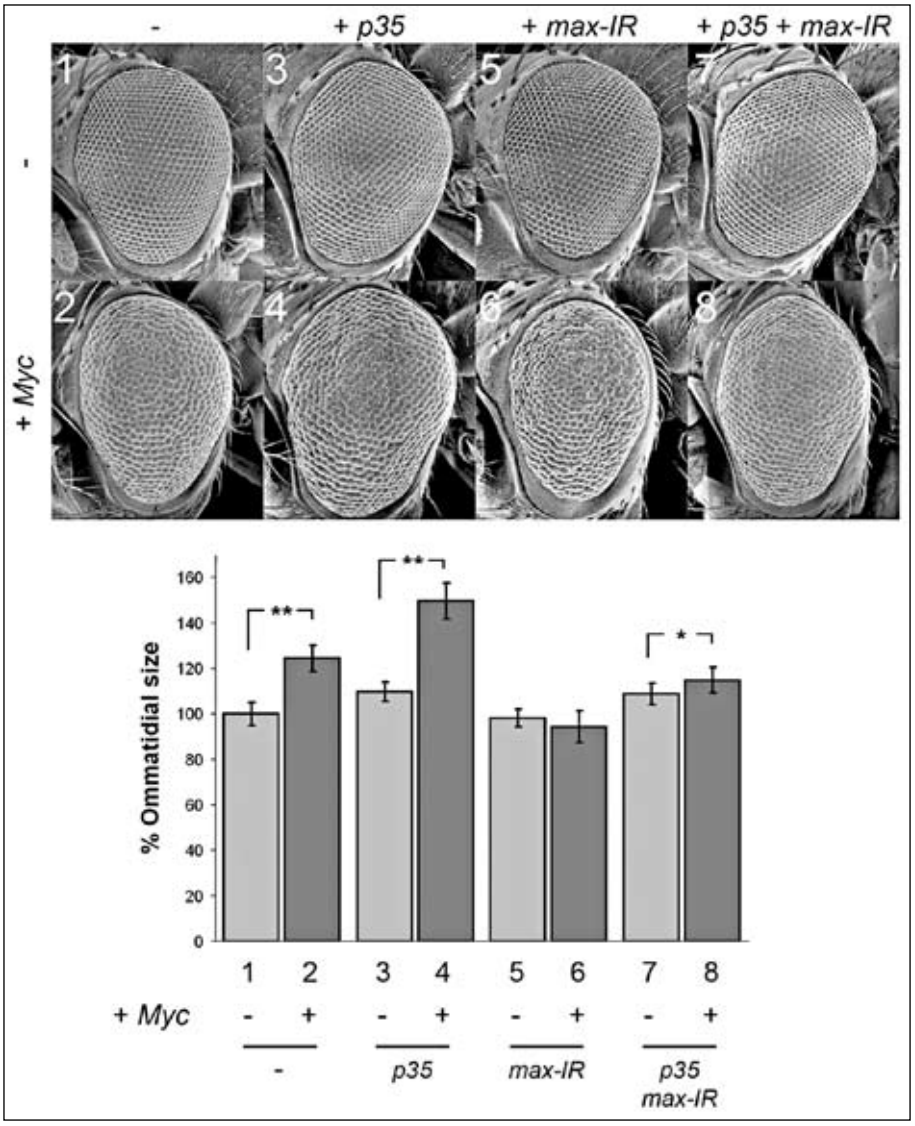


Abb. 2: Die Überexpression des Drosophila Myc Protein induziert das Wachstum von Augenzellen (was durch Zunahme der Größe eines Ommatidiums deutlich wird) als auch den programmierten Zelltod (Apoptose). Während die Größenzunahme abhängig von Max ist, wird die Apoptose weitgehend Max-unabhängig ausgelöst. Die Bilder zeigen rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von Augen erwachsener Fliegen, die die angegeben Transgene exprimieren (oben) und die durchschnittliche Ommatidiengröße in diesen Fliegen (unten). "p35" blockiert die Apoptose. "Max-IR" ist ein knockdown von Max (aus Steiger et al., Nature Genetics 2008). Die Abbildung illustriert eine Funktion von Myc, die kein Max benötigt.

ER-Stress abhängig über die Ausschüttung 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 den Lehrstühlen Physiologische Chemie I und Entwicklungsbiochemie (siehe dort) die Lehre im Fach Biochemie und Molekularbiologie der jährlich über 400 Studenten der Human- und Zahnmedizin sowie der 24 Studenten des B.Sc./M.Sc.-Studiengangs Biomedizin.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Meyer, M., Gliesing, D., Slany, R., Stabla, K., Roth, P., Eilers, M., and Neubauer, A. (2009) Oncogenic RAS enables DNA damage- and p53-dependent differentiation of acute myeloid leukemia cells in response to cytarabine. PLoS One, 4(11): e7768.

Gallant, P., and Steiger, D. (2009) Myc's secret life without Max. Cell Cycle 8, 3848-3853.

Herold, S., Herkert, B, and Eilers, M. (2009) Facilitating replication under stress: an oncogenic function of MYC? Nat Rev Cancer 9, 441-4.

Schwinkendorf, D., and Gallant, P. (2009) The conserved Myc box 2 and Myc box 3 regions are important, but not essential, for Myc function in vivo. Gene 436, 90-100.

Otto, T., Horn, S., Brockmann, M., Eilers, U., Schüttrumpf, L., Popov, N., Kenney, A., Schulte, J., Beijersbergen, R., Christiansen, H., Berwanger, B., and Eilers, M. (2009) Stabilization of N-Myc is a critical function of Aurora-A in human neuroblastoma. Cancer Cell 15: 67-78.

2.8 Biozentrum Würzburg, Lehrstuhl für Entwicklungsbiochemie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Manfred Gessler (Vorstand)

Theodor-Boveri-Institut / Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/318-4159
Fax: 0931/318-7038
E-mail: gessler@biozentrum.uni-wuerzburg.de
www.ebch.biozentrum.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl Entwicklungsbiochemie wurde im Jahr 2008 neu gegründet. Die Forschungsinteressen reichen von der Aufklärung der molekularen Steuerung von Entwicklungs- und Differenzierungsprozessen bis hin zu Krankheitsbildern, die durch die Fehlregulation dieser Mechanismen entstehen. Besonderes Augenmerk liegt auf der Entwicklung der Nieren und des Herz-Kreislauf-Systems, sowie frühkindlichen Nierentumoren, den Nephroblastomen. Diese Arbeiten werden vor allem von der DFG (Einzelverfahren, GK, SFB), dem BMBF und der Wilhelm-Sander-Stiftung unterstützt. Der Lehrstuhl ist eingebunden in die Ausbildung der Medizin- und Zahnmedizinstudenten, der Biologen, Chemiker und insbesondere im Studiengang Biomedizin. Seit dem Wintersemester 2009/10 kam die Ausbildung im neu etablierten Studiengang Biochemie hinzu.

Forschungsschwerpunkte

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

Die Zielgene der Hey-Faktoren in diesen Prozessen sind noch weitgehend unbekannt. Sie werden derzeit mittels Genexpressionsanalysen und Sequenzierung von Bindungsstellen im Genom genetisch modifizierter Kardiomyozyten eingegrenzt. Hierzu werden embryonale Stammzellen eingesetzt, die in vitro entsprechend differenziert werden können.

Hey-Gene sind auch für die embryonale Angiogenese und die Arterialisierung von Gefäßen notwendig. Sie reprimieren zudem im Rahmen der Hypoxie-Antwort die Expression des venösen Regulators Coup-TFII. Ein Fehlen von Hey1 und Hey2 führt zu einem letalen Angiogenesedefekt. Diese Funktionen werden nun ebenfalls in vitro nachgestellt um die beteiligten Zielgene erfassen und modulieren zu können.

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

Mit dem fjx1-Liganden aus dem Signalweg zur planaren Zellpolarität (PCP) wurde ein weiteres embryonal wichtiges Signalsystem untersucht. Es zeigte sich, dass fjx1 das Dendritenwachstum im ZNS reguliert und auch in PCP-Prozessen in anderen Organen involviert ist. So scheint fjx1 ursächlich an der Bildung von Nierenzysten beteiligt zu sein.

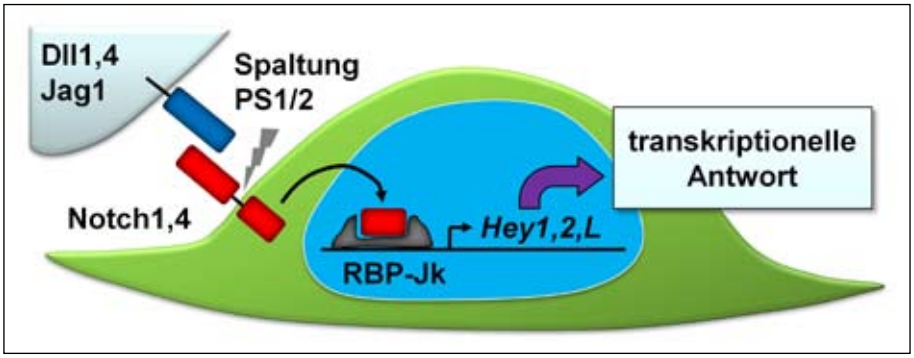


Abb. 1: Der Delta-Notch Signalweg aktiviert die Transkription der Hey Gene.

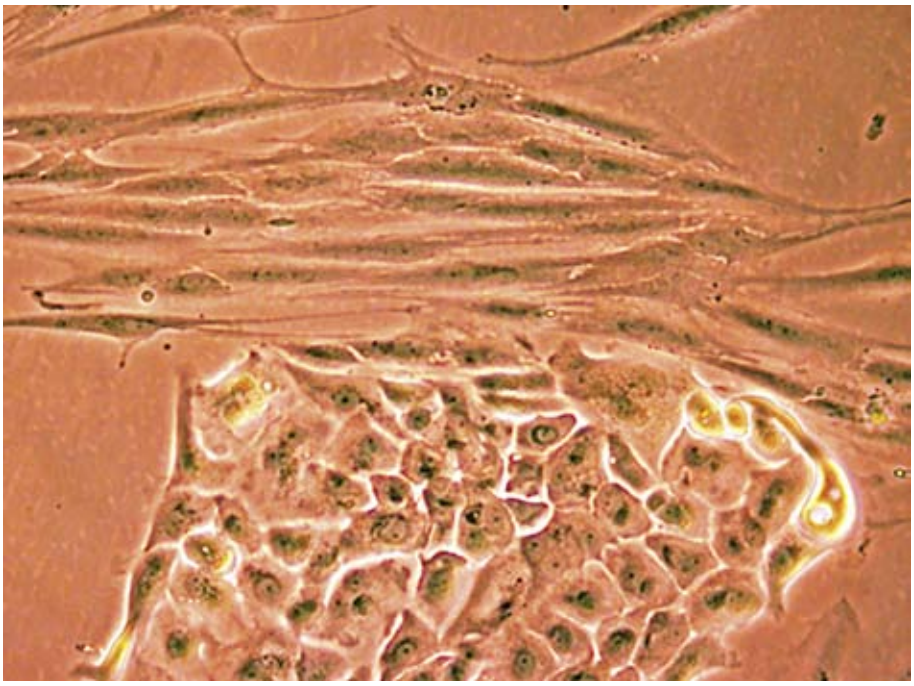


Abb. 2: Wilms-Tumoren bestehen meist aus verschiedenen Zelltypen, die zumindest anfangs auch in Zellkulturen sichtbar sind.

Nephroblastome / Wilms-Tumoren

Wilms-Tumoren sind frühkindliche Tumoren, die von fehldifferenzierten embryonalen Vorläuferzellen ausgehen. Im Rahmen der deutschen Wilms-Tumor Studie betreibt der Lehrstuhl eine Tumorbank, die inzwischen über 800 Tumoren mit Kontrollgeweben umfasst. Diese werden einer routinemäßigen Untersuchung auf chromosomale Veränderungen und Mutationen in bekannten Tumorgenen wie WT1 oder CTNNB1 unterworfen und zur Identifizierung weiterer Marker und Zielstrukturen eingesetzt.

Durch Genexpressionsstudien konnten neue richtungsweisende Befunde zu Tumormarkern erhoben werden. Hierzu wurden alle bis dato publizierten Kandidatengene in einer großen Kohorte von 200 Wilms-Tumoren reevaluiert. Dabei konnte eine Reihe von Genen identifiziert werden, deren Expression mit der Prognose der Tumoren korreliert ist. Darüber hinaus wurden Art und Relevanz von Mutationen im neuen WTX-Gen erstmals in einem großen Tumorkollektiv systematisch analysiert, wobei sich jedoch zeigte, dass WTX-Veränderungen nur wenig mit klinischen Daten korreliert sind und generell erst später im Laufe der Tumorentstehung aufzutreten scheinen.

Microarray-Analysen ergaben zudem Hinweise darauf, dass schlecht auf Therapie ansprechende Tumoren durch eine verminderte Aktivität des Retinsäure-Signalwegs gekennzeichnet sind. Dies konnte in ersten Zellkulturexperimenten mit primären Tumorzellen untermauert werden. Diese Ergebnisse waren bereits Anlass zu entsprechenden Therapieversuchen in einzelnen Fällen. Die Etablierung und Testung weiterer primärer Tumor-Zellkulturen soll nun helfen ein in vitro System für die präklinische Untersuchung des Ansprechens von Tumoren auf neue Therapeutika wie z.B. die Retinsäure-Derivate zu etablieren.

Lehre

Die Lehrstühle für Physiologische Chemie I und II und der Lehrstuhl Entwicklungsbiochemie 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 in den Fächern Biochemie, Molekularbiologie und Entwicklungsbiologie unterrichtet. Für die Studenten der Biologie werden Module mit biochemischen und entwicklungsbiologischen Schwerpunktsetzungen angeboten. Mit dem Wintersemester 2009/10 wurde zusätzlich der von den Lehrstühlen Biochemie (Fak. Chemie & Pharmazie) und Entwicklungsbiochemie konzipierte B.Sc./M.Sc.-Studiengang Biochemie eingeführt, für den eine Reihe von Ausbildungseinheiten zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinaus wurden im Rahmen des am Lehrstuhl Physiologische Chemie I angesiedelten Graduiertenkollegs 1048 (Organogenese) und der Graduate School of Life Sciences (GSLS) zusätzliche Aufgaben in der Ausbildung von Doktoranden übernommen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Doetzlhofer, A., Basch, M.L., Ohyama, T., Gessler, M., Groves, A.K., and Segil, N. (2009). Hey2 regulation by FGF provides a Notch-independent mechanism for maintaining pillar cell fate in the organ of Corti. Dev Cell 16, 58-69.

Hu, X., Chung, A.Y., Wu, I., Foldi, J., Chen, J., Ji, J.D., Tateya, T., Kang, Y.J., Han, J., Gessler, M., Kageyama, R. and Ivashkiv, L.B. (2008). Integrated regulation of Toll-like receptor responses by Notch and interferon-gamma pathways. Immunity 29, 691-703.

Saburi, S., Hester, I., Fischer, E., Pontoglio, M., Eremina, V., Gessler, M., Quaggin, S.E., Harrison, R., Mount, R., and McNeill, H. (2008). Loss of Fat4 disrupts PCP signaling and oriented cell division and leads to cystic kidney disease. Nat Genet 40, 1010-1015.

Wegert, J., Wittmann, S., Leuschner, I., Geissinger, E., Graf, N., and Gessler, M. (2009). WTX inactivation is a frequent, but late event in Wilms tumors without apparent clinical impact. Genes Chromosomes Cancer 48, 1102-1111.

Wittmann, S., Wunder, C., Zirn, B., Furtwangler, R., Wegert, J., Graf, N., and Gessler, M. (2008). New prognostic markers revealed by evaluation of genes correlated with clinical parameters in Wilms tumors. Genes Chromosomes Cancer 47, 386-395.

2.9 Institut für Geschichte der Medizin

KONTAKTDATEN

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

Oberer Neubergweg 10a
97074 Würzburg
Tel.: 0931/318-3093
Fax: 0931/318-3099
E-mail: gesch.med@mail.uni-wuerzburg.de
www.medizingeschichte.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

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

Forschungsschwerpunkte

Die Forschung der Institutsmitarbeiter/innen konzentriert sich auf die Geschichte der vormodernen Medizin (ca. 1400-1850). Daneben hat sich in jüngerer Zeit epochenübergreifend die Geschichte der medizinischen Ethik und der Palliativmedizin als zweiter Forschungsschwerpunkt herausgebildet. Eine Reihe von überwiegend drittmittelfinanzierten Projekten ist am Institut angesiedelt.

Frühneuzeitliche Ärztebriefe
(M. Stolberg, S. Gröne, S. Herde, U. Schlegelmilch, T. Walter)

Anfang 2009 hat am Institut das auf 15 Jahre konzipierte Langzeitprojekt „Frühneuzeitliche Ärztebriefe“ als Arbeitsstelle der Bayerischen Akademie der Wissenschaften mit vier Mitarbeitern die Arbeit aufgenommen. In diesem Projekt sollen Tausende von Briefen von Ärzten und an Ärzte des 16. und 17. Jahrhunderts im deutschsprachigen Raum erschlossen und untersucht werden. Solche Briefe sind in vielen deutschen und ausländischen Bibliotheken und Archiven überliefert und sind für ein breites Spektrum von historischen Fragestellungen von hohem Interesse. Sie spiegeln berufliche Netzwerke und die Kommunikation und Rezeption neuer Theorien und Entdeckungen, bergen aber beispielsweise auch vielfältige Aufschlüsse über die geistige und religiöse Welt, den beruflichen Alltag und die sonstigen privaten Verhältnisse der gebildeten Schichten jener Zeit insgesamt. Die Briefe werden in eine Datenbank aufgenommen und sollen der internationalen Forschung ab 2011 mit ausführlichen Inhaltszusammenfassungen und nach Möglichkeit auch als digitale Reproduktionen der Originale über einen OPAC frei zugänglich gemacht werden.

Ambulante ärztliche Praxis 1600-1850
(M. Stolberg, K. Nolte, S. Schlegelmilch, F. Wiesendanner)

In zwei Projekten, die Teil eines seit 2009 von der DFG geförderten deutsch-österreichisch-schweizerischen Forschungsverbunds (Sprecher M. Stolberg) sind, untersuchen wir die Praxis eines Arztes um 1650 sowie die häusliche Versorgung von Patienten um 1800 durch die Würzburger und Göttinger Polikliniken. Im Mittelpunkt stehen die Organisation des Praxisalltags, die Zusammensetzung der Patientenschaft nach Stand, Alter und Geschlecht sowie die Art und Weise, auf die herrschende medizinische Theorien am Krankenbett in konkrete diagnostische und therapeutische Praxis umgesetzt wurden.

Geschichte der Palliativmedizin
(M. Stolberg, H. Langrieger, K. Max)

Die lange Vorgeschichte der modernen Palliativmedizin ist bislang weitgehend unbekannt. In diesem von der DFG geförderten 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.

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 dazu verhielten. In einem zunächst von der Fritz Thyssen-Stiftung geförderten Vorhaben konnten wir unter anderem eine verbreitete Akzeptanz der aktiven Sterbehilfe in der Bevölkerung schon um 1700 und erste ärztli-

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

che Fürsprecher um 1800 nachweisen und den markanten Wandel im Umgang mit infausten Prognosen und der „informierten Zustimmung“ bei Operationen verfolgen.

Wissenschafts- und Kulturgeschichte der Harnschau 1500-1850
(M. Stolberg)

Anhand von gedruckt und handschriftlich überlieferten Traktaten, 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 Hintergründen nachgegangen.

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.

Lehre

Das Institut führt jedes Semester insgesamt 16 scheinpflichtige Kurse für Human- und Zahnmediziner in Berufsfelderkundung und Terminologie sowie zwei medizinhistorische Wahlfach-Seminare für Humanmediziner nach der Approbationsordnung für Ärzte durch. Mit finanzieller Unterstützung der Virtuellen Hochschule Bayern werden derzeit zudem für den bayernweiten Einsatz Online-Kurse in der Medizinischen Terminologie entwickelt. Im zweiten Studienabschnitt ist das Institut für den Querschnittbereich „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 Querschnittbereichs GTE an der Universität Regensburg verantwortlich. Des Weiteren nehmen einzelne Mitarbeiter/innen Lehraufträge an der Philosophischen Fakultät der Universität Würzburg wahr.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

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

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.

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.

Stolberg, M. (2008) Two pioneers of active euthanasia around 1800. In: The Hastings Centre Report 38: 19-22.

2.10 Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie

KONTAKTDATEN

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

Klinikstr. 3
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82713
Fax: 0931/31-86080
E-mail: psychotherapie@uni-wuerzburg.de
www.psychotherapie.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie, 1958 als erstes seiner Art in Deutschland gegründet, nimmt Aufgaben in Forschung, Lehre und Krankenversorgung wahr. Forschungsschwerpunkte liegen auf psychischen Faktoren bei körperlichen Erkrankungen und Prozessen der Krankheitsbewältigung und Rehabilitation. In der Lehre vertritt das Institut die Fächer 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 Klinikum.

Das Institut verfügt über 4,5 Haushalts- und derzeit 16 Drittmittel-Wissenschaftlerstellen. Es bestehen enge klinische und wissenschaftliche Kooperationen mit den Kliniken der Medizinischen Fakultät. Das Institut ist Mitglied des Comprehensive Cancer Centers, des Brustzentrums und des Herz-Kreislaufzentrums. Es besitzt einen Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften, der den Rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbund Bayern koordiniert (RFB; siehe Kapitel 5.6 Forschungsverbünde).

Forschungsschwerpunkte

Psychokardiologie
(H. Faller)

Gemeinsam mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I (Prof. Angermann, Prof. Ertl) wird untersucht, welche Risikofaktoren das Auftreten einer Depression bei chronischer Herzinsuffizienz begünstigen und ob eine Depression selbst einen Risikofaktor für die Mortalität 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 weiteren Studie wird die Effektivität einer Pharmakotherapie der Depression in Bezug auf die Mortalität bei chronischer Herzinsuffizienz geprüft (MOOD-HF-Studie).

Psychoonkologie
(H. Faller)

In einer multizentrischen Studie werden 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 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.

Adipositastherapie
(M. Schowalter)

In Kooperation mit dem Adipositaszentrum der Universitätsklinik Würzburg führen wir eine Untersuchung der prä- und postoperativen psychologischen Einflussfaktoren der bariatrischen Chirurgie bei morbider Adipositas durch. Hier werden Entscheidungskriterien für die Indikationsstellung zur Operation und ein postoperatives Nachsorgeprogramm entwickelt. Der Erfolg dieses Nachsorgeprogramms und der kurz- und langfristigen psychosozialen Ergebnisse der Operation werden evaluiert.

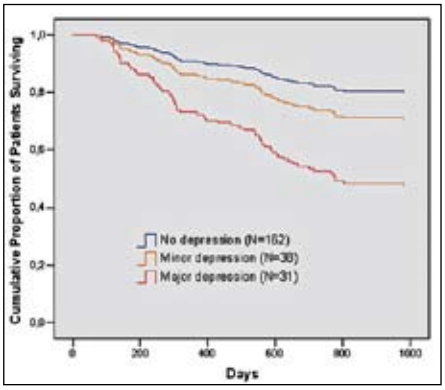


Abb. 1: Depression und Überlebenszeit bei Herzinsuffizienzpatienten je nach Depression.

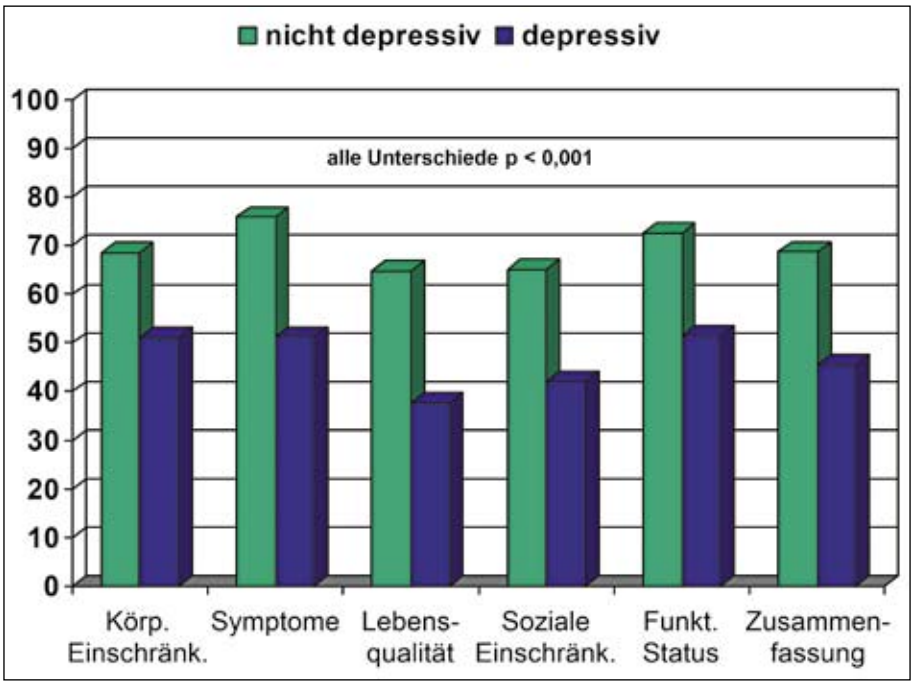


Abb. 2: Auswirkungen einer Depression auf die krankheitsspezifische Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz (KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).

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

Ziele einer großen Zahl von Forschungsprojekten sind, Patientenschulungen für chronisch Kranke konzeptuell weiterzuentwickeln (Verbesserung der Patientenorientierung), eine Bestandsaufnahme der aktuellen Schulungspraxis durchzuführen und eine Patientenschulungs-Datenbank aufzubauen, die über ein Internetportal online verfügbar ist. Ferner geht es darum, die Wirksamkeit von Schulungsprogrammen bei unterschiedlichen Indikationen zu prüfen. Dabei werden auch spezielle Strategien zur Förderung der Nachhaltigkeit von Schulungseffekten und des Transfers in den Alltag eingesetzt, wie z.B. Planungsinterventionen und Nachsorgemaßnahmen unter Nutzung moderner Medien (s. a. RFB, Kap. 5.6 Forschungsverbünde).

Berufsbezogene Maßnahmen in der Rehabilitation
(S. Neuderth, H. Vogel)

Um die Wiedereingliederungschancen von Rehabilitanden zu erhöhen, ist es erforderlich, Patienten mit beruflichen Problemlagen frühzeitig zu identifizieren und ihnen 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 Therapiestandards für den Rehabilitationsprozess. Das Institut ist im Rahmen des Leitlinienprogramms der Deutschen Rentenversicherung für den Bereich Rehabilitation bei Kindern und Jugendlichen verantwortlich.

Lebensqualitätsmessung
(H. Faller)

Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Entwicklung und psychometrischen Prüfung von Selbsteinschätzungsinstrumenten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In Kooperation mit der Medizinischen Klinik und Poliklinik I wurde ein innovatives Verfahren zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität bei chronischer Herzinsuffizienz validiert (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; Abb. 2). In einer multizentrischen Studie in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Hochschule Hannover wird der Health Education Impact Questionnaire (heiQ) übersetzt und psychometrisch evaluiert.

Lehre

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

Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, Schowalter M, Deckert J, Ertl G, Faller H (2009) Somatic correlates of comorbid major depression in patients with systolic heart failure. International Journal of Cardiology (epub ahead of print).

Faller H, Koch GF, Reusch A, Pauli P, Allgayer H (2009) Effectiveness of education for gastric cancer patients: a controlled prospective trial comparing interactive vs. lecture-based programs. Patient Education and Counseling 76:91-98.

Faller H, Störk S, Schuler M, Schowalter M, Steinbüchel T, Ertl G, Angermann CE (2009) Depression and disease severity as predictors of health-related quality of life in patients with chronic heart failure - a structural equation modelling approach. Journal of Cardiac Failure 15:296-292.

Faller H, Steinbüchel T, Störk S, Schowalter M, Ertl G, Angermann CE (2009) Impact of depression on quality of life assessment in heart failure. International Journal of Cardiology (epub a head of print)

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.

2.11 Institut für Hygiene und Mikrobiologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Matthias Frosch (Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-46160
Fax: 0931/201-46445
E-mail: secretary@hygiene.uni-wuerzburg.de
www.hygiene.uni-wuerzburg.de
www.meningococcus.de
www.haemophilus.uni-wuerzburg.de
www.echinococcus.de

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Brehm
Tel.: 0931/201-46168

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bhanu Sinha
Tel.: 0931/201-46949

Prof. Dr. med. Ulrich Vogel
Tel.: 0931/201-46802

Aufgaben und Struktur

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

Im Bereich der Krankenversorgung verfügt das Institut zusätzlich zum vollen Spektrum der Routineuntersuchungen über ein breites Repertoire an molekularbiologischen und serologischen Spezialuntersuchungen. Zu den Aufgaben in der Krankenversorgung gehören die Erarbeitung von Strategien zur Vermeidung von Krankenhausinfektionen und die Krankenhaushygiene. Jährlich werden ca. 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 Robert-Koch-Institut das Nationale Referenzzentrum für Meningokokken (NRZM) eingerichtet. Zu den Aufgaben des NRZM gehört die molekularbiologische Typisierung von Meningokokken, individuelle Beratung zum Fallmanagement und die Beratung von Gesundheitsämtern bei der epidemiologischen Untersuchung gehäuft auftretender Meningokokkenerkrankungen. Mit diesem Aufgabenkatalog ist das Institut in eine europaweite Gruppe von Referenzzentren, die „European Monitoring Group on Meningococci“ (EMGM) eingebunden. Darüber hinaus wird auch das Projekt „Laboratory surveillance and external quality assurance of invasive bacterial diseases in EU“ (IBD-labnet) vom Institut für Hygiene und Mikrobiologie in Zusammenarbeit mit dem European Center for Disease Control (ECDC) koordiniert, welches den Aufbau eines Europa-weiten Labornetzwerkes für *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* und *Haemophilus influenzae* zum Ziel hat. Ferner sind am Institut die Konsiliarlaboratorien für *Haemophilus influenzae* und Echinokokkose im Auftrag des Robert-Koch Instituts angesiedelt, in denen diagnostische Spezialuntersuchungen durchgeführt werden und Beratungen zu Fragen der Diagnostik, Therapie, Prävention und Epidemiologie erfolgen.

Forschungsschwerpunkte

Infektionsbiologie von Meningokokken-Infektionen
(A. Schubert-Unkmeir, O. Kurzai, M. Frosch)

Meningokokken, die bei Kleinkindern und Jugendlichen Sepsis und Meningitis verursachen, sind Gegenstand infektionsbio-

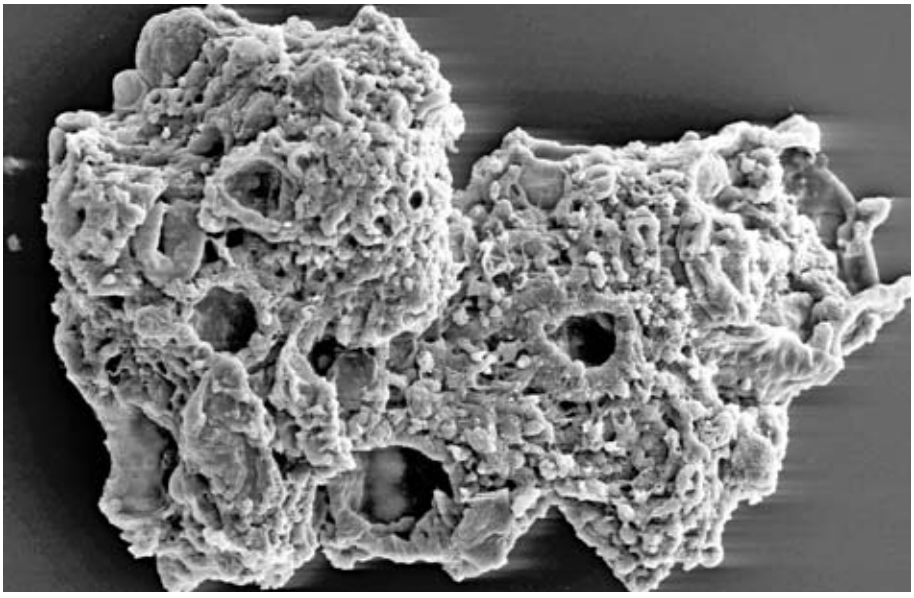


Abb. 1: Aggregat aus totipotenten Echinococcus multilocularis Stammzellen, die in vitro ein Lebervesikel bilden.

logischer Arbeiten. Im Vordergrund stehen Arbeiten, die die molekularen Grundlagen bei der Überwindung der Blut-Hirn Schranke durch Meningokokken aufklären. Sowohl bakterielle Strukturen als auch zelluläre Rezeptoren, die diese Interaktion vermitteln, werden untersucht. Die Analyse rezeptortypischer Signaltransduktionskaskaden, die für das Infektionsgeschehen bedeutsam sind, sowie die Charakterisierung eines spezifischen auf die Virulenzexpression abgestimmten Transkriptionsregulator stellen weitere Schwerpunkte der Arbeitsgruppe dar.

Populationsbiologie und Biofilmbildung von Meningokokken
(U. Vogel, H. Claus)

Meningokkokken und ihre Ausbreitung über gesunde Keimträger werden mit Hilfe populationsbiologischer Methoden untersucht. Um die molekularen Mechanismen der Besiedlung des Menschen besser zu verstehen, findet ein Biofilmmodell Anwendung. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich zudem mit der 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 Forschungsschwerpunkt am Institut stellt die Genomforschung an Meningokokken dar. Durch den Vergleich von Genomen pathogener und apathogener Meningokokkenisolate können Rückschlüsse auf die Grundlagen der Pathogenität 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.

Wirtszell-Interaktion von *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

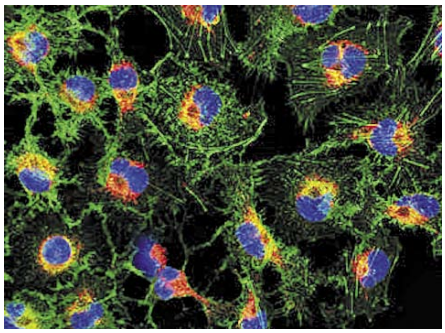


Abb. 2: Fluoreszenzaufnahme von infizierten mikrovasulären Gehirnendothelzellen (HBMEC): Die Mitochondrien sind mit Mitotracker Red CMXRos (rot), die Aktin-Filamente mit Alexa Fluor 488 phalloidin (grün) gefärbt. Die Gegenfärbung der Kerne mit DAPI ist blau dargestellt.

sich eine Infektion entwickeln kann, ist die genaue Kenntnis, wie das Bakterium mit Wirtszellen interagiert. Unsere Arbeiten zeigen, dass *S. aureus* in Wirtszellen eindringen und 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 wird die Stressantwort von *S. aureus* nach Kontakt mit Bioziden und Detergentien 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 es durch kontinuierliches Wachstum der Bandwurmlarve in der Leber zu Organversagen und Metastasen kommen kann. 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-, Transkriptom und Proteom-Analysen werden zudem Parasiten-spezifische Faktoren gesucht, die sich als Zielmoleküle für die Entwicklung von Antiinfektiva eignen.

Lehre und Weiterbildung

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Gelmedin, V., Caballero-Gamiz, R., and Brehm, K. (2008). Characterization and inhibition of a p38-like mitogen-activated protein kinase (MAPK) from Echinococcus multilocularis: antiparasitic activities of p38 MAPK inhibitors. Biochem. Pharmacol., 76: 1068-1081.

Hussain M, Schäfer D, Juuti KM, Peters G, Haslinger-Löffler B, Kuusela PI, Sinha B. (2009) Expression of Pls (plasmin sensitive) in Staphylococcus aureus negative for pls reduces adherence and cellular invasion and acts by steric hindrance. J Infect Dis. 200: 107-117.

Schielke, S., Huebner, Spatz, C., Nägele, V., Ackermann, N., Frosch, M., Kurzai, O., and Schubert-Unkmeir, A. (2009). Expression of the meningococcal adhesion NadA is controlled by a transcriptional regulator of the MarR-familiy. Mol. Microbiol., 72:1054-1067.

Schoen, C., Blom, B., Claus, H., Schramm-Glück, 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.

Schubert-Unkmeir, A., Konrad, C., Slania, H., Czapek, F., Hebling, S., and Frosch, M. (2009) N. meningitidis induces brain microvascular endothelial cell detachment from the matrix and cleavage of occludin: a role for MMP-8. Plos Pathogen. (in press).

2.12 Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Virologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Axel Rethwilm (Vorstand)

Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-49554
Fax: 0931/201-49553
E-mail: virologie@vim.uni-wuerzburg.de
www.virologie.uni-wuerzburg.de/

Prof. Dr. med. Michael Klein
Tel.: 0931/201-49164

Aufgaben 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 interdisziplinären Zentrum für klinische Forschung. Prof. Rethwilm ist der Sprecher des Internationalen Graduiertenkollegs 1522 (siehe dort), mit dem die DFG die Zusammenarbeit der Würzburger Universität mit Kapstadt (Südafrika) unterstützt.

Forschungsschwerpunkte

Molekulare Mechanismen Masernvirus-induzierter Immunsuppression
(S. Schneider-Schaulies)

Die mit Masernvirus (MV) Infektionen verbundene Immunsuppression ist hautsächlich für deren hohe Morbiditätsraten verantwortlich. Zentrales Merkmal der Suppression ist die Expansionshemmung peripherer T-Lymphozyten, die durch deren Kontakt mit den viralen Glykoproteinen entsteht, woran höchstwahrscheinlich dendritische Zellen (DCs) zentral beteiligt sind, da sie MV über spezifische Rezeptoren (CD150 unterstützt durch DC-SIGN) aufnehmen, jedoch nicht in der Lage sind die Aktivierung und Expansion kokultivierter T-Zellen zu vermitteln.

Neuroimmunologische und neurodegenerative Mechanismen bei Prionkrankheiten
(M. Klein)

Prionkrankheiten sind tödlich verlaufendende 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}. Die Mechanismen, wie Prionen vom lymphatischen System in das Gehirn einwandern, sich vermehren und zur Zerstörung des Nervensystems führen, werden in verschiedenen Teilprojekten analysiert.

Pathogenesemechanismen von Pneumoviren
(C. Krempl)

Das Respiratorische Synzytialvirus (RSV) ist ein bedeutender viraler Erreger von schweren Infektionen der unteren Atemwege bei Kindern, älteren Menschen sowie bei immunkomprimierten Patienten. Das Verständnis der Pathogenitätsmechanismen der RSV-Infektion ist sehr lückenhaft. Wir verwenden molekular kloniertes Pneumovirus der Maus (PVM), ein enger Verwandter von RSV mit vergleichbarer Symptomatik in Mäusen, als Tiermodell, um die Pathogenese von RSV zu untersuchen und Konzepte für eine antivirale Therapie zu entwickeln.

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 im ZNS persistieren kann. Kürzlich haben wir ein Tiermodell der persistierenden ZNS-Infektion mit neurotropem rekombinantem Masernvius in immun-kompetenten Mäusen etabliert, um neue Therapieansätze zu entwickeln, die auch siRNA Ansätze einschließen. Testsysteme zur Identifizierung von Inhibitoren der Virusaufnahme und -ausbreitung werden auch für das 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 post-

transkriptionalen Regulation der Genexpression sowie des Partikelzusammenbaus und der Reifung.

Entwicklung foamyviraler Vektoren für die Gentherapie
(C. Scheller, T. Wiktorowicz, 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. In diesem Zusammenhang werden gentherapeutische Ansätze zur Behandlung von M. Alzheimer und M. Parkinson im Maus- und Rattenmodell untersucht, wobei AAV-Vektoren und die siRNA-Technologie (M. Alzheimer) sowie foamyvirale Vektoren (M. Parkinson) zum Einsatz kommen.

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. Die Untersuchungen beinhalten die Rolle des NMDA-Rezeptors auf die Progression der Neurodegeneration, sowie ihre Beziehung zu exzitatorischen Aminosäuretransportern.

Pathogenese von AIDS
(C. Scheller, E. Koutsilieri, A. Rethwilm)

Die chronische Immunaktivierung, die schließlich zur Erschöpfung des regenerativen Potenzials des Immunsystems führt, ist der entscheidende Parameter der Pathogenese von AIDS. In diesem Forschungsprojekt werden die Effekte von niedrig-dosierten Immunsuppresiva auf das Fortschreiten der Erkrankung in einer deutschen HIV Kohorte und in einer klinischen Studie an Patienten in Tanzania untersucht.

Lentivirale Reportergenkonstrukte für die Detektion und Isolation von Tumorstammzellen
(M. Kirschner, A. Rethwilm)

Wir haben ein Reportergensystem entwickelt, das auf lentiviralen Vektoren und Histon-fussionsproteinen basiert, um langsamwachsende, sogenannte „label retaining cells“, mit Stammzelleigenschaften zu detektieren und zu isolieren. Das Ziel ist die Charakterisierung von Tumorstammzellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo*.

Entwicklung neuartiger Untersuchungsplattformen für die Identifizierung antiviraler Substanzen
(M. Kirschner, A. Rethwilm)

Die Inhibition der Interaktion der menschlichen Cytosin-Deaminase APOBEC3G (hA3G) mit dem HIV-1 spezifischen „viral infectivity factor“ (Vif) stellt einen neuen therapeutischen Ansatz dar, indem ein zelluläres Protein, hA3G, eine Schlüsselrolle übernimmt. hA3G stellt den stärksten körpereigenen Restriktionsfaktor für Retroviren dar, dessen Funktion durch Vif aufgehoben wird. Um Substanzen zu identifizieren, die die Vif-hA3G-Interaktion aufheben, haben wir eine Zellinie entwickelt, die eine konstitutive hA3G-Floureszenzprotein- als auch eine kontrollierte Vif-Expression erlaubt.

Klinische Virologie
(B. Weißbrich, J. Schubert)

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, wie beispielsweise dem humanen Bocavirus (Erstbeschreibung 2005), untersucht.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ermolayev, V., T. Cathomen, J. Merk, M. Friedrich, W. Hartig, G. S. Harms, M. A. Klein, and E. Flechsig. 2009. Impaired axonal transport in motor neurons correlates with clinical prion disease. PLoS Pathog 5:e1000558.

Gärtner, K., T. Wiktorowicz, J. Park, A. Mergia, A. Rethwilm, and C. Scheller. 2009. Accuracy estimation of foamy virus genome copying. Retrovirology 6:32.

Gassert, E., E. Avota, H. Harms, G. Krohne, E. Gulbins, and S. Schneider- Schaulies. 2009. Induction of membrane ceramides: a novel strategy to interfere with T lymphocyte cytoskeletal reorganisation in viral immunosuppression. PLoS Pathog 5: e1000623.

Singethan, K., N. Muller, S. Schubert, D. Luttge, D. N. Krementsov, S. R. Khurana, G. Krohne, S. Schneider-Schaulies, M. Thali, and J. Schneider-Schaulies. 2008. CD9 clustering and formation of microvilli zippers between contacting cells regulates virus-induced cell fusion. Traffic 9:924-35.

Nowotny, B., T. Schneider, G. Pradel, T.Schirmeister, A. Rethwilm, M. Kirschner. 2010. Inducible APOBEC3G-Vif double stable cell line as a high-throughput screening platform to identify antiviral compounds. Antimicrob Agents Chemother 54:78-87.

2.13 Institut für Virologie und Immunbiologie, Lehrstuhl für Immunbiologie

KONTAKTDATEN

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

Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-49951
Fax: 0931/201-49243
E-mail: huenig@vim.uni-wuerzburg.de
www.virologie.uni-wuerzburg.de/

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Herrmann
Tel.: 0931/201-49955

Prof. Dr. rer. nat. Manfred Lutz
Tel.: 0931/201-49957

Aufgaben und Struktur

Die Arbeitsgruppen des Lehrstuhls sind in verschiedenen Forschungsbereichen aktiv. Dabei werden sowohl Themen der Grundlagenforschung bearbeitet, wie molekulare und zelluläre Fragen der B-Zell-Apoptose, Suppressionsmechanismen von regulatorischen T-Zellen und Myeloide Suppressorzellen, Antigenerkennung von NKT-Zellen oder Toleranzinduktion durch Dendritische Zellen. Viele dieser Ansätze werden auch in präklinischen Therapieansätzen bei Allergien, Autoimmunerkrankungen, Transplantationen und der Graft-versus-host-disease eingesetzt. Diese Arbeiten werden durch lokale und überregionale Forschungsverbünde gefördert und durch vielfältige Kooperationen im In- und Ausland gestützt. Am Institut wird darüber hinaus die Autoimmundiagnostik für Patienten des Klinikums durchgeführt (Leiter PD Dr. T. Kerkau).

Forschungsschwerpunkte

Funktion des kostimulatorischen Rezeptors CD28
(T. Hünig)

CD28 ist ein zentraler Regulator der T-Zellantwort. Mit Hilfe konditional CD28 deletierender Mäuse sowie blockierender und stimulierender CD28-spezifischer monoklonaler Antikörper untersuchen wir den Beitrag dieses Rezeptors zur Funktion des Immunsystems.

Die Antwort menschlicher T-Zellen auf den CD28 Superagonisten TGN1412
(T. Hünig)

In Tiermodellen hatten stimulatorische CD28 spezifische monoklonale Antikörper therapeutische Wirksamkeit gegen Autoimmunität und Entzündung gezeigt, die „first-in-man“ Studie des menschlichen CD28 Superagonisten TGN1412 führte jedoch zu einer lebensbedrohlichen Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Wir untersuchen, warum Tier- und Zellkulturexperimente dies nicht vorhersagten und etablieren neue präklinische Testsysteme.

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. In diesem System erproben wir neue therapeutische Ansätze.

Bedeutung von CD28 für die Entstehung und Persistenz des Multiplen Myeloms
(I. Berberich und T. Hünig)

Der normalerweise auf T-Lymphozyten gefundene kostimulatorische Rezeptor CD28 wird auch von den Endstadien der B-Zellreifung, den Plasmazellen, sowie davon abgeleiteten Tumorzellen, den Myelomzellen, exprimiert. Da beim Menschen diese Expression mit schlechter Prognose korreliert, untersuchen wir die Funktion dieses Rezeptors auf Myelomzellen in vitro sowie in einem Mausmodell.

T-Zellaktivierung durch nicht konventionelle Antigene
(T. Herrmann)

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

Molekulare Effekte tolerogener Dendritischer Zellen
(M. Lutz)

Die Generierung von Dendritischen Zellen (DZ) aus Knochenmarksvorläuferzellen und die Aktivierung ihrer tolerogenen Eigenschaften stehen im Vordergrund der Arbeiten mit diesem Zelltyp. Neuere Ergebnisse zeigen, dass bei der Entfaltung der tolerogenen Eigenschaften die Expression sogenannter ko-inhibitorischer Moleküle eine wichtige Rolle spielt. Die Expression des Ko-inhibitors B7-H1 auf tolerogenen DZ dient dabei in erster Linie zur Kontrolle von konventionellen T-Zellen, aber auch un-

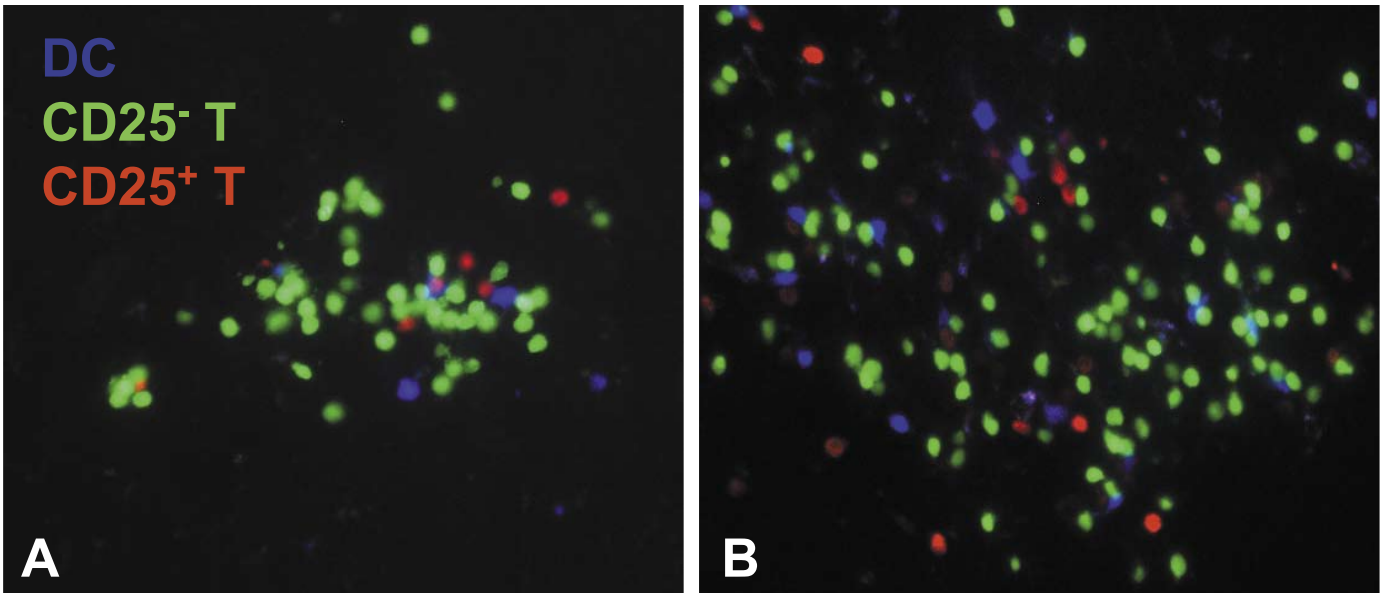


Abb. 1: Unterdrückung von Immunantworten durch regulatorische T-Zellen in vivo. Unterschiedlich fluoreszenzmarkierte Zellen wurden intravenös in Mäuse injiziert und die Bildung von Zellaggregaten in der Milz untersucht. Antigen-beladene, reife Dendritische Zellen (blau) bilden mit $CD4^+$ $CD25^-$ Effektor-T-Zellen (grün) Aggregate als Zeichen ihrer Aktivierung und Proliferation in Anwesenheit ruhender $CD4^+$ $CD25^+$ regulatorischen T-Zellen (rot) (A). Im Gegensatz dazu verhindern aktivierte regulatorische T-Zellen die Aggregation zwischen Dendritischen Zellen und Effektor-T-Zellen als Zeichen ihrer suppressorischen Aktivität (B). Fotos Dr. Jens Hänig.

konventionellen Typ II NKT Zellen, welche Glykolipidantigene auf CD1d Molekülen erkennen.

Aktivierung und Differenzierung von Myeloiden Suppressorzellen
(M. Lutz)

Unsere jüngsten Untersuchungen zu Myeloiden Suppressorzellen (MDSC) in der Maus zeigen, dass die myeloischen Vorläuferzellen in der Homöostase entweder zu Neutrophilen, Makrophagen oder Dendritischen Zellen differenzieren, oder nach kombinierter Aktivierung durch bakterielle Pathogenfaktoren (LPS) und endogenem Interferon-γ zu suppressorischen MDSC werden. Als typischer Marker für MDSC wird der Gr-1 Antikörper verwendet. Genaue Analysen damit ergaben, dass der Antikörper sowohl an der Apoptoseinduktion von differenzierten Neutrophilen beteiligt sein kann, aber auch über Phosphorylierung von STAT-Molekülen die Myelopoese zu Makrophagen induzieren kann.

B-Zell-Reifung
(I. Berberich)

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

Regulation fehlgeleiteter Immunreaktionen
(T. Kerkau, N. Beyersdorf)

Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Pathogenese und Therapie fehlgeleiteter Immunreaktionen. Schwerpunkte stellen hierbei Autoimmunerkrankungen, wie das Multiple Sklerose-Modell Experimentelle Autoimmune Enzephalomyelitis (EAE), und die als Komplikation bei allogener Knochenmarkstransplantation auftretende Graft-versus-host-disease (GvHD) dar. Regulatorische T-Zellen können die Krankheitsaktivität der GvHD zwar unterdrücken, jedoch das Ausbrechen der Erkrankung in den allermeisten Fällen nicht verhindern. Im Mausmodell der GvHD untersuchen wir neuartige monoklonale Antikörper hinsichtlich ihrer Eigenschaft, regulatorische T-Zellen zu aktivieren und/oder pathogene T-Zellen zu unterdrücken und somit diese Erkrankung erfolgreich durch „Eingreifen" in die Immunpathogenese zu bekämpfen.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Beyersdorf, N., Ding, X., Hunig, T. and Kerkau, T. Superagonistic CD28 stimulation of allogeneic T cells protects from acute graft versus host disease. Blood 2009.

Na, S.Y., Eujen, H., Gobel, K., Meuth, S.G., Martens, K., Wiendl, H. and Hunig, T. Antigen-specific blockade of lethal CD8 T-cell mediated autoimmunity in a mouse model of multiple sclerosis. J Immunol 182, 6569-75, 2009.

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.

Li, J., M.J. Herold, B. Kimmel, I. Müller, B. Rincon-Orozco, V. Kunzmann, T. Herrmann (2009) Reduced expression of the mevalonate pathway enzyme farnesyl pyrophosphate synthase unveils recognition of tumor cells by Vgamma9Vdelta2 T cells. J Immunol 182:8118-24.

Greifenberg, V., E. Ribechini E., S. Rößner, M.B. Lutz (2009) Myeloid-derived suppressor cell activation by combined LPS and IFN-γ treatment impairs DC development Eur. J. Immunol. 39: 2865–2876.

2.14 Institut für Molekulare Infektionsbiologie

KONTAKTDATEN

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

Josef-Schneider-Str. 2 / Bau D15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82575
Fax: 0931/31-82578
E-mail: joerg.vogel@uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/infektionsbiologie

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

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

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Molekulare Infektionsbiologie wurde 1993 gegründet und ist Teil des "Zentrums für Infektionsforschung". Die Arbeitsgruppen des Institutes beschäftigen sich mit Fragen der Entstehung, der molekularen Mechanismen und der Verhinderung von Infektionskrankheiten, inklusive der Bedeutung kleiner, nicht-kodierender RNAs in diesen Prozessen. Darüber hinaus stehen Probleme der Immunreaktion infizierter Organismen im Mittelpunkt des Interesses. Ausdruck der Interdisziplinarität des Instituts ist die Tatsache, dass der Lehrstuhlinhaber üblicherweise 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 Institutes gilt der Analyse der Mechanismen, die es Krankheitserregern gestatten, Infektionen auszulösen. Weiterhin werden die Reaktionen der Wirtszellen auf Infektionserreger studiert. Dabei werden neben bioinformatorischen, mikrobiologischen und zellbiologischen Verfahren auch Methoden aus den Bereichen Genomics (Genomanalyse) und Proteomics (Proteinexpressionsanalyse) angewendet. Es werden folgende Projekte verfolgt:

Biologie kleiner nicht-kodierender Ribonukleinsäuren
(J. Vogel)

Die Bedeutung kleiner, nicht-kodierender RNAs (sRNAs) bei Pro- und Eukaryonten wurde bislang unterschätzt. Unsere Arbeiten beschäftigen sich mit der funktionalen Charakterisierung bakterieller sRNA, vor allem für Wirts-Pathogen-Interaktion von *Salmonella* und *Helicobacter* Spezies. Ein weiterer Arbeitsschwerpunkt liegt auf der Analyse kleiner RNAs bei Eukaryonten, die als Reaktion auf bakterielle Infektionen induziert werden.

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 und probiotische *E. coli*
(T. Ölschläger)

Es wird besonderes Augenmerk auf die bakterielle Adhärenz an und der Invasion von Wirtszellen gelegt. Ein Ziel ist die Identifizierung von Substanzen, die mit Adhärenz/Invasion interferieren. Ein weiteres Ziel ist der Einsatz von Adhäsinen oder Invasinen als Grundlage für die Entwicklung von Impfstoffen. Zudem werden Eigenschaften des als Modellstamm dienenden probiotischen *E. coli* Stamms Nissle 1917 auf molekularer Ebene studiert, die wichtig für seine probiotische Wirksamkeit sind.

Immunologie der Leishmaniose
(H. Moll)

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 werden neue Strategien der Immuntherapie und Impfung mit dendritischen Zellen sowie neue chemotherapeutische Ansätze untersucht.

Biologie und Pathogenität von *Candida albicans*
(J. Morschhäuser)

Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe sind Virulenzmechanismen des humanpathogenen Hefepilzes *Candida albicans* und die molekularen Grundlagen der Antimykotikaresistenz dieses Erregers. Dazu werden die Signale, Signalübertragungswege und Transkriptionsfaktoren analysiert, welche die Morphogenese, Virulenzgenexpression und Antimykotikaresistenz bei *C. albicans* kontrollieren.

Virulenz- und Resistenzmechanismen von Staphylokokkken
(K. Ohlsen)

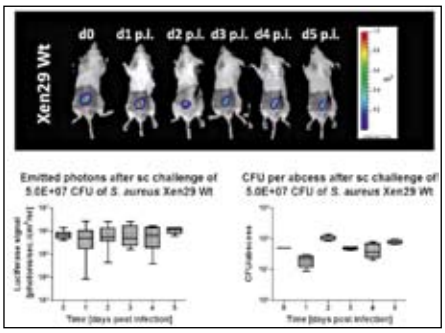


Abb. 1: Bioluminezente Staphylococcus aureus (Stamm Xen29) in einem Abszess-Infektionsmodel (oberer Teil). Im unteren Teil ist die Quantifizierung des Bioluminezenzsignals und die Bestimmung der Anzahl der Bakterien im Gewebe (CFU-Bestimmung) dargestellt.

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.

Lehre

Ein beträchtlicher Teil der Lehrveranstaltungen wird im Rahmen des „Lehrexportes“ bei der Ausbildung von Biologiestudenten 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. Ausgehend 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

Pfeiffer, V., Papenfort, K., Lucchini, S., Hinton, J.C., Vogel, J. (2009) Coding sequence targeting by MicC RNA reveals bacterial mRNA silencing downstream of translational initiation. Nature Structural and Molecular Biology 16:840-846.

Ramírez-Zavala, B., Reuß, O., Park, Y. N., Ohlsen, K., Morschhäuser, J. (2008) Environmental induction of white-opaque switching in Candida albicans. PLoS Pathog. 4:e1000089.

Remer, K.A., Bartrow, M., Roeger, B., Moll, H., Sonnenborn, U., Oelschlaeger, T.A. 2009. Split immune response after oral vaccination of mice with recombinant Escherichia coli Nissle 1917 expressing fimbrial adhesin K88. Int. J. Med. Microbiol. 299:467-478.

Ponte-Sucre, A., Gulder, T., Wegehaupt, A., Albert, C., Rikanovi, C., Schaeflein, L., Frank, A., Schultheis, M., Unger, M., Holzgrabe, U., Bringmann, G., Moll. H.. (2009) Structure-activity relationship and studies on the molecular mechanism of leishmanicidal N,C-coupled arylisoquinolinium salts. J. Med. Chem. 52:626-636.

Putze, J., Hennequin, C., Nougayrède, J.P., Zhang, W., Homburg, S., Karch, H., Bringer, M.A., Fayolle, C., Carniel, E., Rabsch, W., Oelschlaeger, T.A., Oswald, E., Forestier, C., Hacker, J., Dobrindt, U. (2009) Genetic structure and distribution of the colibactin genomic island among members of the family Enterobacteriaceae. Infect. Immun. 77:4696-4703.

2.15 Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Toxikologie

KONTAKTDATEN

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

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

Prof. Dr. sc. techn. Werner Lutz
(Vorstand bis 31. 3. 2009)

Prof. Dr. med. Gilbert Schönfelder
Tel.: 0931/201-48777

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Toxikologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Pharmakologie (Prof. Lohse) das Institut für Pharmakologie und Toxikologie. Das Institut verfügt über einen Hörsaal mit 300 Plätzen, zwei Kursräume, einen Seminarraum und eine Teilbibliothek. Neben den Forschungslaboratorien 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 derzeit 6 Arbeitsgruppen, geleitet von den beiden Universitätsprofessoren (Dr. Helga Stopper, Dr. Gilbert Schönfelder), zwei akademischen Direktoren / apl. Professoren (Dr. Erwin Eder, Dr. Wolfgang Dekant,) einer Privatdozentin (Dr. Angela Mally) und einer wissenschaftlichen Assistentin/Habilitandin (Dr. Nicole Schupp) und bis Frühjahr 2009 vom ehemaligen Lehrstuhlvorstand Prof. Dr. Werner K. Lutz. Unterstützt durch technische Assistenz (im Durchschnitt 10) bewältigen Postdocs (3) und Doktoranden (18) mit Abschluss in Chemie, Lebensmittelchemie, Biologie, Pharmazie und Medizin unsere Forschungsarbeiten.

Forschungsschwerpunkte

Mit Drittmitteleinnahmen 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,

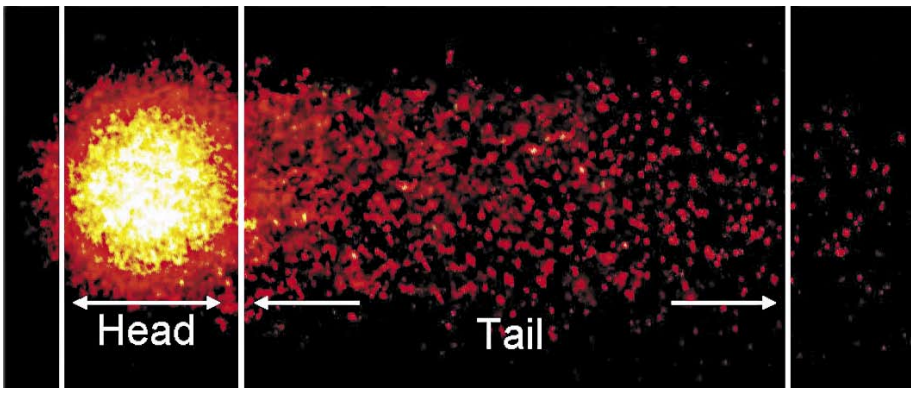


Abb. 1: „Comet assay" Erbsubstanz wandert nach Schädigung aus dem Zellkern (Head) hinaus und bildet eine Art Kometenschweif (Tail).

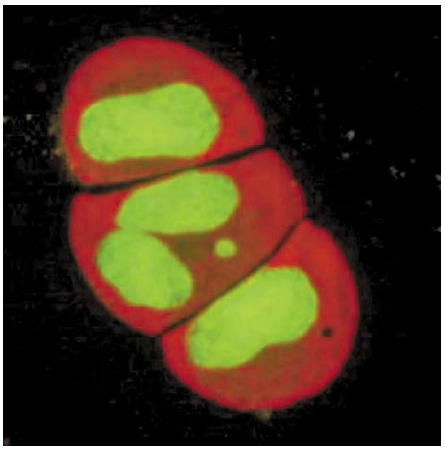


Abb. 2: Durch Schädigung der Erbsubstanz bilden sich bei der Zellteilung neben den zwei Tochterkernen weitere DNA-haltige Fragmente (als "Mikrokern" in der Zelle in der Mitte erkennbar).

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, Fumonisin B_1), 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 denjenigen Stoffen, bei denen unerwünschte Wirkungen gehäuft im Zusammenhang mit pharmakogenetischen Unterschieden und/oder Enzyminhibition auftreten, sowie Stoffen, die in seltenen Fällen idiosynkratische Leberreaktionen hervorrufen. Auch endogene Stoffe und unvermeidliche Prozesse, die zu spontanen Mutationen und Krebs beitragen, werden als Basis für die Beurteilung einer zusätzlichen exogenen Belastung durch ein Mutagen untersucht. Hier steht der oxidative Stress im Vordergrund unserer Fragestellungen.

Lehre und Beratung

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

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Schmid, U., Stopper, H., Schweda, F., Queisser, N., Schupp, N. (2008) Angiotensin II induces DNA damage in the kidney. Cancer Res. 68(22):9239-9246.

Walitza, S., Kämpf, K., Artamonov, N., Romanos, M., Gnana Oli, R., Wirth, S., Warnke, A., Gerlach, M., Stopper, H. (2009) No elevated genomic damage in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder after methylphenidate therapy. Toxicol Lett. 184(1):38-43.

Lutz, W.K. (2009) The Viracept (nelfinavir)–ethyl methanesulfonate case: a threshold risk assessment for human exposure to a genotoxic drug contamination. Toxicol. Lett. 190: 239-242.

Adler, M., Muller, K., Rached, E., Dekant, W. and Mally, A. (2009) Modulation of key regulators of mitosis linked to chromosomal instability is an early event in ochratoxin A carcinogenicity. Carcinogenesis 30, 711-719.

Delatour, T., Mally, A., Richoz, J., Ozden, S., Dekant, W., Ihmels, H., Otto, D., Gasparutto, D., Marin-Kuan, M., Schilter, B. and Cavin, C. (2008) Absence of 2'-deoxyguanosine-carbon 8-bound ochratoxin A adduct in rat kidney DNA monitored by isotope dilution LC-MS/MS. Mol Nutr Food Res 52, 472-482.

2.16 Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Lehrstuhl für Pharmakologie

KONTAKTDATEN

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

Versbacher St. 9
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-48400
Fax: 0931/201-48539
E-mail: i-pharm@toxi.uni-wuerzburg.de
www.pharmakologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Moritz Bünemann

Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt

Prof. Dr. rer. nat. Antje Gohla
Tel.: 0931/201-48977

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Pharmakologie bildet zusammen mit dem Lehrstuhl für Toxikologie das Institut für Pharmakologie und Toxikologie. Daneben beherbergt das Institut derzeit auch einige Arbeitsgruppen des 2001 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 Bedeutung für Organfunktionen und ihre Beeinflussung durch bekannte und neue Arzneimittel erforscht. Der Lehrstuhl betreibt dazu eine SPF-Einheit für die Generierung transgener Modelle und verfügt über Einrichtungen für schnelle mikroskopische Bildgebung, konfokale, 2-Photonen- und TIRF-Mikroskopie, für Elektrophysiologie und für kardiovaskuläre Phänotypisierung.
Der Lehrstuhl bietet mit Hilfe zahlreicher Datenbanken Beratung zu Arzneimitteln an und ist Sitz der Ethikkomission der Medizinischen Fakultät.

Forschungsschwerpunkte

Schwerpunkt der Arbeiten des Lehrstuhls sind Rezeptoren für die „Stresshormone" Adrenalin und Noradrenalin sowie andere so genannte G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die zum Beispiel Opiate, 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. Ein zweites Arbeitsfeld sind die Mechanismen zellulärer Bewegung und ihre Kontrolle durch intrazelluläre Signalprozesse. Die Forschungen am Lehrstuhl werden durch die DFG, besonders das Rudolf-Virchow-Zentrum / DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin, die SFBs 487 und 688, den European Research Council, das BMBF, die Bayerische Forschungsstiftung, die Fondation Leducq und weitere Drittmittel ermöglicht.

Mechanismen und Funktion G-Protein-gekoppelter Rezeptoren
(M. Lohse, P. Hoffmann, V.O. Nikolaev)

Kommunikation zwischen Zellen erfolgt mit Hormonen und Neurotransmittern. Diese werden von Zellen mit Hilfe spezifischer Rezeptoren erkannt. Rezeptoren stellen den wichtigsten Angriffspunkt für Arzneimittel dar. Wir untersuchen ihre Funktion und Regulation an verschiedenen Modellsystemen, vor allem an Rezeptoren für Adrenalin und Noradrenalin und Parathormon. Wie 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 sowie die daraus resultierenden Signalprozesse 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.

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.

Phosphatasen und zelluläre Motilität
(A. Gohla; zugleich Rudolf-Virchow-Zentrum)

Das Zytoskelett reguliert Zelladhäsion und -motilität und bietet neue Angriffspunkte für die Entwicklung von Arzneimitteln zur The-

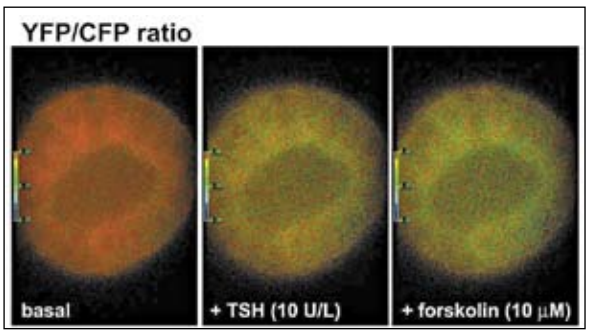


Abb. 1: Ein neu entwickelter Fluoreszenz-Sensor zeigt durch Rotfärbung den Anstieg des intrazellulären Botenstoffs cGMP in primären Mesangialzellen aus der Niere.

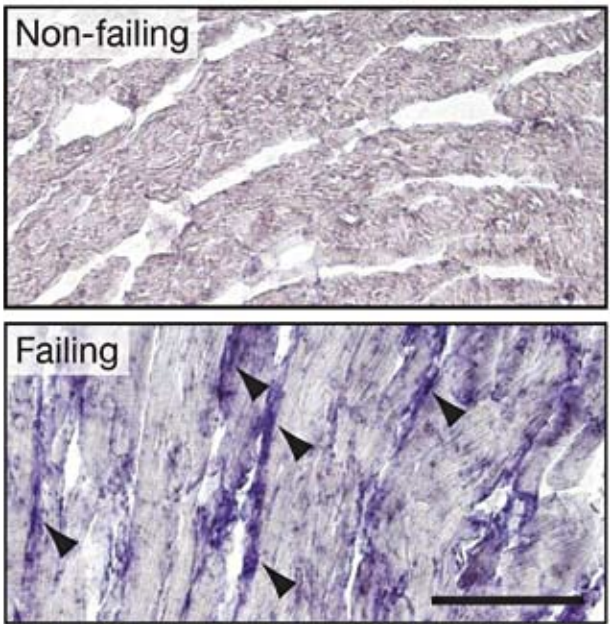


Abb. 2: MicroRNAs im Herzen – microRNA21 findet sich in Gewebeschnitten von insuffizienten („failing“) aber nicht in gesunden („non-failing“) Herzen.

rapie von Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen. Wir haben eine neuartige Klasse humaner Phosphatasen entdeckt, welche die Zytoskelett-Dynamik regulieren. Wir charakterisieren die Interaktionspartner und Substrate dieser Phosphatasen, vorwiegend mit biochemischen und zellbiologischen Methoden. Weiterhin analysieren wir Signalkaskaden, welche die Phosphatase-Aktivitäten durch extrazelluläre Signale regulieren.

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, mit Rudolf-Virchow-Zentrum; K. Lorenz, J. Schmitt)

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. In den letzten Jahren wurde eine ganze Reihe von Signalwegen entdeckt, die bei der Herzinsuffizienz eine wichtige Rolle spielen (die β-adrenergen Rezeptoren, der Natrium/Protonen-Austauscher NHE1, das Interleukin-Konversionsenzym ICE, der Transkriptionsregulator NAB, der Proteinkinase-Inhibitor RKIP, ein bisher unbekannter Aktivierungsweg der Proteinkinasen ERK1/2 sowie Mutationen in Signal- und Kontraktionsproteinen). Weiter fanden wir auch eine kausale Rolle von neu entdeckten mikroRNAs.

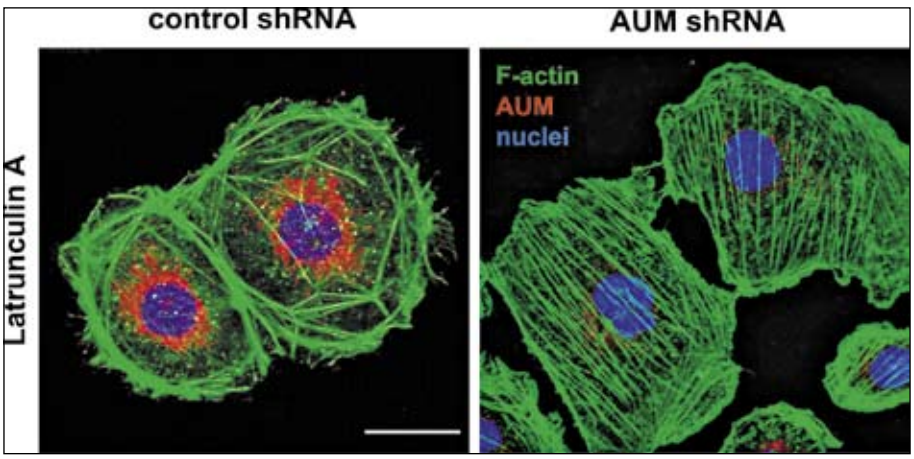


Abb. 3: Darstellung der Phosphatase-Wirkung auf die dynamische Reorganisation des Zytoskeletts. Die durch RNA-Interferenz induzierte Depletion der AUM-Phosphatase stabilisiert Aktinfasern (dargestellt in grün).

Rezeptor-Antikörper bei Herzinsuffizienz
(R. Jahns, mit Medizinischer Klinik I und Rudolf-Virchow-Zentrum)

Wir haben in jahrelangen Untersuchungen nachgewiesen, dass bei etwa einem Drittel von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz Antikörper gegen β1-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.

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

Calebiro D, Nikolaev VO, Gagliani MC, de Filippis T, Dees C, Tacchetti C, Persani L, Lohse MJ (2009) Persistent cAMP-signals triggered by internalized G-protein-coupled receptors. PLoS Biol. 7:e1000172.

Dorsch S, Klotz KN, Engelhardt S, Lohse MJ, Bünemann M (2009) Analysis of receptor oligomerization by FRAP microscopy. Nature Methods 6, 225-30.

Lorenz K, Schmitt JP, Schmitteckert EM, Lohse MJ (2009) A new type of ERK1/2-autophosphorylation causes cardiac hypertrophy. Nature Medicine 15, 75-83.

Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, Galuppo P, Just S, Rottbauer W, Frantz S, Castoldi M, Soutschek J, Koteliansky V, Rosenwald A, Basson MA, Licht JD, Pena JT, Rouhanifard SH, Muckenthaler MU, Tuschl T, Martin GR, Bauersachs J, Engelhardt S (2008) MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. Nature 456, 980-4.

Vilardaga JP, Nikolaev VO, Lorenz K, Zhuang Z, Lohse MJ (2008) Direct inhibition of G protein signaling by cross-conformational switches between a2-adrenergic and m-opioid receptors. Nature Chemical Biology 4, 126-131.

2. 17 Institut für Rechtsmedizin

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Christoph Meißner (Vorstand)

Versbacher St. 3
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-47020
Fax: 0931/201-47000
E-mail: i-rechtsmedizin@mail.uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/rechtsmedizin

Aufgaben und Struktur

Im Jahre 2008 standen dem Institut für Rechtsmedizin der Universität Würzburg an akademischen Mitarbeitern neben dem Vorstand 2 Ärzte und 1 Toxikologe, aufgrund des Mutterschutzes einer Ärztin zeitweise nur noch ein Oberarzt zur Verfügung. Mit Wechsel des Vorstandes unter den neuen Konditionen eines Chefarztvertrages konnten eine weitere Ärztin und eine Molekularbiologin eingestellt werden. Zwei dieser akademischen Mitarbeiter sowie zwei weitere technische Mitarbeiter und eine Sekretärin werden aus den erwirtschafteten Mitteln des Institutes finanziert. Die übrige Stellenausstattung orientiert sich an den Aufgaben des Faches in Forschung, Lehre und den hoheitlichen Aufgaben der rechtsmedizinischen Dienstleistung.

Die rechtsmedizinischen Dienstleistungen werden für das Gebiet Unterfranken (sowie angrenzende Gebiete Oberfrankens und Baden-Württembergs) im Auftrag von Gerichten, Staatsanwaltschaften und Polizeidienststellen erbracht. Hauptaufgabe ist die Aufklärung von Todesursachen, die klinische Rechtsmedizin mit der Untersuchung von Lebenden unter Einschluss der Untersuchung von Opfern körperlicher Gewalt, forensische Spurenanalytik, Abstammungsgutachten sowie die forensisch-toxikologische Analytik zur Todesursachenfeststellung und zur Aufklärung von Straßenverkehrsdelikten.

Forschungsschwerpunkte

Die rechtsmedizinische Forschung ist zweigeteilt aufzubauen. Auf der einen Seite ist es zwingend notwendig, eine Verbesserung der Nachweismethoden und Nachweismöglichkeiten zu erreichen, um den Ermittlungsorganen Sachbeweise für den Ermittlungserfolg an die Hand geben zu können. Andererseits ist ein Forschungsschwerpunkt unabdingbar, der einen wichtigen Mosaikstein innerhalb der Fakultät darstellen kann, um in Zeiten knapper finanzieller Ressourcen gemeinsame Forschungsvorhaben in Angriff nehmen zu können. Über lange Jahre hat sich in der Rechtsmedizin eine Expertise ausgebildet, aus sehr wenig und stark degradiertem Material noch verwertbare Ergebnisse zu erzielen, eine Expertise, die anderen Fachrichtungen von Nutzen sein kann.

Zur Verbesserung der Nachweismethoden im spurenkundlichen Bereich wurden erste Versuche durchgeführt, um mit miniSTRs auch bei degradierter DNA und insbesondere bei telogenen Haaren noch ein Ergebnis zu erzielen. Telogene Haare, d.h. ausgefallene Haare, besitzen meist keine Wurzel bzw. nur noch einen Wurzelrest und gestatten häufig nicht mehr die Darstellung der Systeme, die für die DNA-Analyse-Datei und zum Datenabgleich benötigt werden.

Einen weiteren Forschungsschwerpunkt stellt die forensische Neuropathologie dar. Basierend auf einer Methode, die in der Abteilung für Neuroanatomie (Prof. Dr. med. H. Heinsen) der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie routinemäßig eingesetzt wird, ist es möglich, computergestützt Gallocyanin-gefärbte Schnitte zu dreidimensionalen Bildern zusammenzusetzen und Einblicke in Details zu bekommen, die bisher nicht in dieser Form abgebildet werden konnten. Es ist angedacht, diese Methode auch gezielt in bestimmten Kerngebieten bei Alzheimergehirnen, dem plötzlichen Kindstod oder aber dem SUDEP, dem plötzlichen Tod infolge einer Epilepsie einzusetzen.

Gemeinsam mit der Abteilung für Neuropathologie (Dr. C. Monoranu) und der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Prof. A. J Fallgatter) wurde ein Projekt entwickelt, das in idealer Weise klinische Daten mit Grundlagenforschung kombiniert. Da heutzutage die Diagnose einer Alzheimer-Erkrankung meist erst dann gestellt werden kann, wenn der Krankheitsprozess schon weit fortgeschritten ist, muss nach besseren diagnostischen Möglichkeiten gesucht werden. In der Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie wurde die Methode der Vagus-evozierten Potentiale entwickelt und an Alzheimer-Patienten zur Frühdiagnose validiert. Das Projekt hat sich zum Ziel gesetzt, basierend auf diesen klinischen Daten, den Hirnstamm von Alzheimer- Patienten auf morphologische und molekularbiologische Veränderungen zu untersuchen, die mit oxidativem Stress einhergehen. Der Nachweis zellspezifischer, infolge von oxidativem Stress auftretenden Deletionen der mitochondrialen DNA und veränderte Genexpressionsmuster in diesen Kerngebieten könnten dann Grundlage von innovativen Diagnose- und Therapiestrategien werden.

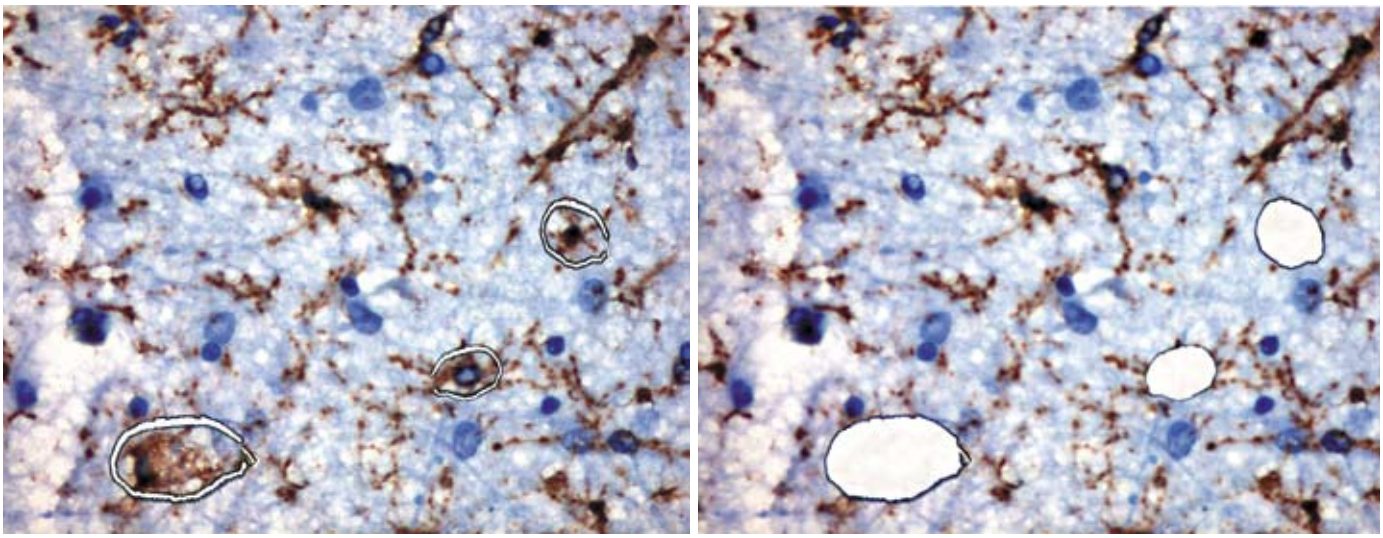


Abb. 1: Isolation von immunhistochemisch markierten Einzelzellen mit einem Laserdissektionsmikroskop zu weiteren molekularbiologischen Aufarbeitung bestimmter Zellentitäten bei der Alzheimer-Erkrankung.

Lehre

Die rechtsmedizinische Lehre für Medizinstudenten wird über die Hauptvorlesung, über Praktika sowie Seminare realisiert. In der Hauptvorlesung umfassen die Themengebiete die Thanatologie, verschiedene Formen der Gewaltanwendung, forensisch-molekularbiologische Themen, die forensische Toxikologie sowie ethische und arztrechtliche Fragestellungen. Im praktischen Kleingruppenunterricht erlernen die Studenten unter ärztlicher Anleitung die Leichenschau, wobei eine Erweiterung gerade des praxisorientierten Unterrichtes in Kleingruppen wünschenswert erscheint. Besonderer Wert wird bei der Lehre darauf gelegt, dass der Student praktische Dinge für seine spätere hausärztliche Tätigkeit mitnehmen kann. Insbesondere die Unterscheidung zwischen Selbstbeibringung und Fremdbeibringung und die klinische Rechtsmedizin mit der Darstellung häuslicher Gewalt werden anhand von sehr vielen Fallbeispielen mit umfangreichem Bildmaterial gelehrt.

Über Lehrexport wird eine gut besuchte Vorlesung für Studenten der Rechtswissenschaften *Rechtsmedizin für Juristen* und für Studenten der Biologie *Rechtsmedizin für Biologen* 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 (2008) Identification of menstrual blood by real time RT-PCR: technical improvements and the practical value of negative test results. Forensic Sci Int 174:55-59.

Michel TM, Frangou S, Camara S, Thiemeyer D, Jecel J, Tatschner T, Zoechling R, Grünblatt E. (2008) Altered glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) concentrations in the brain of patients with depressive disorder: a comparative post-mortem study. Eur Psychiatry 23:413-20.

Oehmichen M, Wötzel F, Meissner C (2009) Hypoxic-ischemic changes in SIDS brains as demonstrated by a reduction in MAP2-reactive neurons. Acta Neuropathol (Berl) 117:267-274.

Walter T, Meissner C, Oehmichen M (2009) Pathomorphological staging of subdural hemorrhages: statistical analysis of posttraumatic histomorphological alterations. Leg Med (Tokyo) 11 Suppl 1: S56-62.

Oehmichen M, Gronki T, Meissner C, Anlauf M, Schwark T (2009) Mast cell reactivity at the margin of human skin wounds: an early cell marker of wound survival? Forensic Sci Int 191: 1-5.

2.18 Pathologisches Institut

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Andreas Rosenwald (Vorstand)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-47776
Fax: 0931/201-47440
E-mail: Rosenwald@mail.uni-wuerzburg.de
www.pathologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans Konrad Müller-Hermelink
(Vorstand bis 30. 9. 2008)

Prof. Dr. med. Stefan Gattenlöhner
Tel.: 0931/201-47420

Prof. Dr. med. Wolfgang Roggendorf
Tel.: 0931/201-47429

Prof. Dr. rer. nat. Dr. sc. nat. Edgar Serfling
Tel.: 0931/201-47431

Aufgaben und Struktur

Das Pathologische Institut der Universität Würzburg ist ein klinisch-theoretisches Institut mit mehr als 90 Mitarbeitern, darunter ca. 15 Pathologen. Zu seinen Aufgaben zählen hauptsächlich die histologische und zytologische Diagnostik von Biopsie-Material und die Durchführung von klinischen Obduktionen, primär für die Universitätskliniken, darüber hinaus aber auch für weitere Krankenhäuser sowie niedergelassene Ärzte aller Fachrichtungen. Das Institut besitzt einen national und international sichtbaren Schwerpunkt für Hämatopathologie, speziell für Lymphknotenpathologie, und betreibt eine intensive Konsultationstätigkeit für auswärtige Pathologen bei der Abklärung schwierig zu interpretierender neoplastischer Veränderungen im lymphatischen Gewebe und im Knochenmark. Als eines von sechs deutschen Referenzzentren für Lymphknotenpathologie begutachtet das Institut Biopsien im Rahmen aller multizentrischen Therapiestudien zu malignen Lymphomen.

Forschungsschwerpunkte

Lymphomforschung und Referenzzentrum für Lymphknotenpathologie
(A. Rosenwald)

Im Rahmen des Referenzzentrums für Lymphknotenpathologie wird insbesondere die referenzpathologische Begutachtung der Patienten in den Klinischen Studien der Deutschen Studiengruppe für hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome (DSHNHL) koordiniert. Auf molekularer Ebene beschäftigt sich die Arbeitsgruppe von Professor Rosenwald mit der Pathogenese von malignen B- und T-Zell-Lymphomen. Hierbei kommen insbesondere Hochdurchsatzmethoden wie Genexpressionsanalysen und hochauflösende genetische Untersuchungen zum Einsatz. Wesentliche Arbeiten in den Jahren 2008 und 2009 beschäftigten sich mit Mantelzell-Lymphomen und diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen, weiterhin konnten neue klinische und molekulare Subgruppen bei follikulären Lymphomen definiert werden.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Eva Geissinger beschäftigt sich mit der molekularen und immunphänotypischen Charakterisierung peripherer T-Zell Lymphome (PTCL) und konnte zeigen, dass sowohl in primär kutanen, als auch in systemischen CD30$^+$ T-Zell Lymphoproliferationen neben einer gestörten Expression des T-Zell Rezeptor/CD3 Komplexes auch die Expression assoziierter Signaltransduktionsmoleküle und Transkriptionsfaktoren stark alteriert ist.

Die Forschungsgruppe von Dr. E. Haralambieva analysiert die biologische Heterogenität des Multiplen Myeloms mit einem eigens entwickelten FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung)-Protokoll, welches das Erkennen von verschiedenen chromosomalen Translokationen in Paraffin-eingebetteten Gewebeproben erlaubt.

Therapeutische Relevanz von CD56-abhängigen Signalübertragungswegen bei ischämischer Kardiomyopathie und malignen hämatopoetischen Neoplasien
(S. Gattenlöhner)

In Rahmen dieses Forschungsschwerpunktes konnte gezeigt werden, dass CD56 in humanen Herzmuskelzellen Apoptose induziert, den Kalziumtransport inhibiert und in Kardiomyozytenkulturen die Kontraktilität reduziert, während es bei malignen hämatologischen Neoplasien über den NF-κB Signalweg anti-apoptotisch und pro-proliferativ wirkt.

Immuntherapien für das Rhabdomyosarkom und rhabdoid differenzierte Tumoren
(S. Gattenlöhner)

Rhabdomyosarkome (RMS) sind die häufigsten malignen Weichgewebstumoren bei Kindern, die in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien eine 5-Jahresüberlebensrate von 5% aufweisen. Nach Identifizierung des fetalen Acetylcholinrezeptors (fAChR) als tumorspezifisches Antigen in RMS konnten wir eine anti-fAChR basierte Immuntherapie etablieren. In zukünftigen Untersuchungen soll ein vollhumanes Immuntoxin etabliert werden und in klinischen Phase I Studien getestet werden.

Transkriptionskontrolle in T-Lymphozyten
(E. Serfling)

Die Abteilung war federführend an der Etablierung eines neuen SFB/Transregio der DFG, des TRR52 Würzburg/Mainz/Berlin, beteiligt, der am 1. Juli 2008 unter dem Thema „Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zell-Populationen“ seine Tätigkeit aufnahm. Gegenstand der wissenschaftlichen Forschungsarbeiten sind die

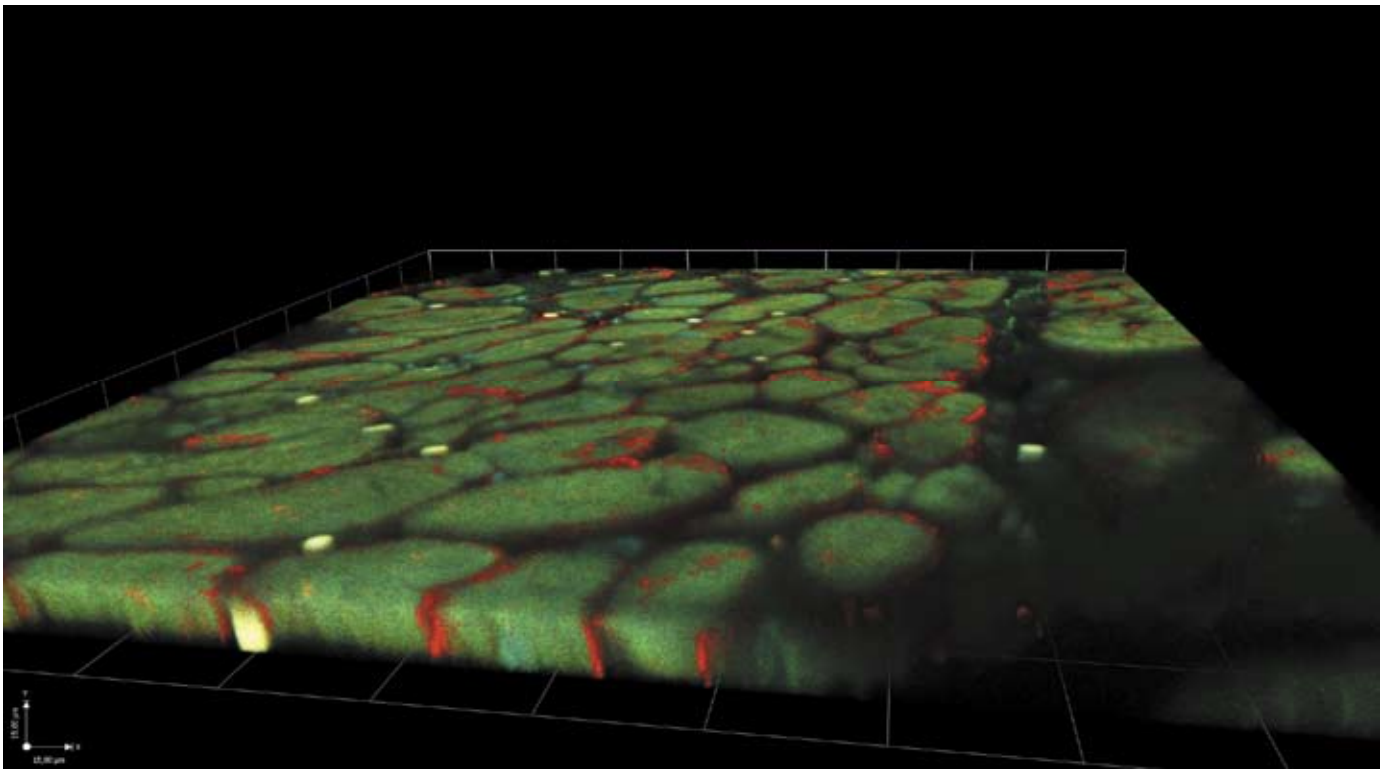


Abb. 1: Dreidimensionale Darstellung der Überexpression von CD56 (rot) an humanen Herzmuskelzellen.

durch Ca^{++}/Calcineurin induzierbaren NFAT (`Nuclear Factor of Activated T Cell`) Transkriptionsfaktoren, deren Aktivität eine essentielle Rolle bei der Funktion, Proliferation und Apoptose von Lymphozyten spielt. Drei Themen standen dabei im Vordergrund, nämlich die Etablierung und Charakterisierung von Mäusen, die die konditionelle Inaktivierung des induzierbaren Faktors NFATc1 erlauben, post-transkriptionelle Modifizierungen von NFAT-Faktoren, insbesondere von NFATc1, und die transkriptionelle Aktivierung (und Repression) des murinen *Nfatc1*-Gens.

Humane Krebsimmunität durch natürliche Antikörper
(H.-P. Vollmers)

Der Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe betrifft die Rolle des angeborenen Immunsystems bei der Bekämpfung von Krebserkrankungen beim Menschen. Eine Reihe natürlicher tumorspezifischer Antikörper der angeborenen Immunität, welche maligne Zellen durch apoptotische Prozesse zu eliminieren vermögen, sind bereits von der Arbeitgruppe identifiziert und analysiert worden. Die Zielstrukturen sind überwiegend post-transkriptionell modifizierte Kohlenhydrat-Epitope auf Zelloberflächen-Rezeptoren von Tumorzellen, beispielsweise in den Proteinen CD55, CFR-1, GRP78 und TAF15. Einige der identifizierten Antikörper werden, in Kooperation mit einer australischen Firma, voraussichtlich im Jahr 2010 erstmals in einer klinischen Studie zum Einsatz kommen.

Neuroonkologie und –Degeneration
(W. Roggendorf)

Die neuroonkologische Forschung beschäftigt sich mit Ependymomen, relativ häufigen Hirntumoren im Kindesalter mit bisher unsicherer Prognose. Mittels molekularer Analysen konnten in dieser Tumorentität genetische Alterationen und charakteristische Genexpressionsprofile definiert werden. Auf dem neurodegenerativen Gebiet werden Untersuchen zur Rolle der Mikrozirkulation und ihrer Störungen beim Morbus Alzheimer durchgeführt.

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Leich E, Salaverria I, Bea S, Zettl A, Wright G, Moreno V, Gascoyne RD, Chan WC, Braziel RM, Rimsza LM, Weisenburger DD, Delabie J, Jaffe ES, Lister A, Fitzgibbon J, Staudt LM, Hartmann EM, Mueller-Hermelink HK, Campo E, Ott G, Rosenwald A (2009). Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. Blood 114(4): 826-34.

Nayak A, Glöckner-Pagel J, Vaeth M, Schumann JE, Buttmann M, Bopp T, Schmitt E, Serfling E, Berberich-Siebelt F (2009). Sumoylation of the transcription factor NFATc1 leads to its subnuclear relocalization and interleukin-2 repression by histone deacetylase. J Biol Chem 284(16): 10935-46.

Gattenlöhner S, Stühmer T, Leich E, Reinhard M, Etschmann B, Völker HU, Rosenwald A, Serfling E, Bargou RC, Ertl G, Einsele H, Müller-Hermelink HK (2009). Specific detection of CD56(NCAM) isoforms by novel qRT-PCRs and antibodies identifies aggressive malignant neoplasias with tumor progression. Am J Pathol. 174(4):1160-71.

2.19 Institut für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung

KONTAKTDATEN

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

Zinklesweg 10
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-45848
Fax: 0931/201-45148
E-mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de
www.strahlenkunde.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Ulf R. Rapp
(Vorstand bis 31. 3. 2009)

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

Aufgaben und Struktur

Unter der Leitung von Prof. Ulf Rapp lag ein besonderer Forschungsschwerpunkt auf der Analyse von Signalwegen, die in Tumoren gestört sind. Darüber hinaus wurde in Kooperation mit pharmazeutischen Firmen an der Entwicklung von neuen Inhibitoren und therapeutischen Impfstoffen gearbeitet. Die Verabschiedung von Herrn Prof. Rapp in den Ruhestand bedeutete eine wissenschaftliche Neuausrichtung des Institutes. Zwei verbleibende Arbeitsgruppen, deren Fokus auf verschiedene Aspekte regenerativer Zellbiologie gerichtet ist, bestimmen die heutigen wissenschaftlichen Schwerpunkte. Die Arbeitsgruppe um Prof. Müller erforscht die Regulation des globalen und lokalen Chromatinstatus in embryonalen und adulten Säugerstammzellen. Die Arbeitsgruppe von Prof. Raabe analysiert Signalwege in Vorläuferzellpopulationen während der Neuronalentwicklung in der Fruchtfliege *Drosophila*. Das MSZ arbeitet eng mit mehreren Instituten der Fakultäten für Medizin und Biologie zusammen und ist in zahlreiche lokale und nationale Forschungsverbünde integriert.

Forschungsschwerpunkte

Tumorgenetik
(U. Rapp)

Wir haben in der Vergangenheit ein im Haus generiertes Mausmodell erfolgreich zur Erforschung der Progression des Nicht-Kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) eingesetzt. Dieses System beruht auf der Expression einer onkogenen Variante der RAF Kinase, C-RAF BXB, in spezifischen Zellen der Lunge. Innerhalb zwei Wochen nach Geburt der Mäuse bilden sich Lungentumore, die jedoch nicht metastasieren. NSCLC ist durch die damit einhergehende häufige Ausbildung von Metastasen eine Erkrankung mit besonders schlechter Prognose. Aus diesem Grund ist die Streuung von Krebszellen im Körper und die Beteiligung krebsassoziierter Gene an diesem Prozess ein Schwerpunkt unserer Forschung. Unsere jüngsten Arbeiten mit dem C-RAF BXB System haben zur Etablierung des ersten konditionellen Metastasenmodells geführt. Es gelang uns weiterhin ein Gen, c-Myc, zu identifizieren, welches die Fähigkeit besitzt alle Schritte der Metastasierung zu orchestrieren. Ein weiteres Projekt befasste sich mit der Krebsentstehung. Es konnte gezeigt werden, dass das Krebs Stammzellen assoziierte Protein Bmi1 ein wichtiger Faktor für das Wachstum von NSCLC ist.

Biochemie
(U. Rapp)

Die mitogene RAF/MEK/ERK-Signalkaskade spielt eine zentrale Rolle in der Regulierung des Zellwachstums, Differenzierung, Transformation und Apoptose. In der Arbeitsgruppe wurden die Mechanismen der Regulation der RAF-Aktivierung eingehend untersucht. Die Arbeitsgruppe erzielte neue Einblicke in die Regulation der RAF-Kinasen durch die Scaffold-Proteine 14-3-3 und Prohibitin. Weiterhin, gewann die Arbeitsgruppe bedeutende Erkenntnisse über isoform-spezifische Regulation und Funktion der A-RAF-Kinase. Unter dem Einsatz von Massenspektrometrie wurden zahlreiche neue Phosphorylierungsstellen von A-RAF identifiziert und eingehend charakterisiert. Eine bisher unbekannte Funktion von A-RAF in der Endozytose und Internalisierung der Zellrezeptoren wurde nachgewiesen. Von entscheidender Bedeutung sind neue Erkenntnisse in der Wechselwirkung zwischen RAF-Kinasen und Apoptose-Regulatoren IAPs und BAD, welche zur Aufklärung des Apoptose-Steuermechanismus einen gewichtigen Beitrag leisten.

Bakterielle Tumortherapie
(U. Rapp, B. Bergmann)

In der Arbeitsgruppe werden verschiedene rekombinante attenuierte, intrazelluläre Bakterien als Träger von spezifischen Tumorantigenen eingesetzt und deren Potential als Impfstoff gegen Krebs erforscht. Die gegen den Tumor gerichtete Immunantwort wird dabei durch bakterielle Komponenten des Impfstoffträgers verstärkt, die darüber hinaus helfen, die Toleranzbarriere des Tumors zu durchbrechen. In einem transgenen Lungentumormodell konnten wir demonstrieren, dass eine Impfung mit rekombinanten, abgeschwächten Salmonellen therapeutisch wirksam war. Das orale Lebendvakzin konnte durch Kombination mit einem bakteriellen Toxin noch weiter verbessert werden und ein darauf basierendes Prostatakrebsvakzin zeigte im Tiermodell ebenfalls eine signifikante Wirkung. Parallel wurde die Plattformtechnologie durch die genetische Steigerung der Antigensekretion weiterentwickelt. In Kooperation mit Æterna Zentaris laufen momentan die Vorbereitungen für den Einsatz des auf Salmonellen basierenden Impfstoffes gegen Prostatakrebs, um ihn in der Klinik zu erproben.

Abb. 1: Das Gebäude des MSZ.

Biologie von Stammzellen
(A. Müller)

Stammzellen sind seltene aber für Entwicklung und Geweberegeneration sehr wichtige Zelltypen. Forschung an Stammzellen und zellulärer Pluripotenz sind viel versprechende Bereiche humanmedizinischer Forschung. Die Möglichkeit, adulte Stammzellen in beliebige Zellen zu reprogrammieren, ist von enormer Bedeutung für 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. Ebenso wird das Entwicklungspotenzial von mesenchymalen und uniparentalen embryonalen Stammzellen untersucht. Albrecht Müller ist Sprecher des nationalen DFG-Schwerpunktprogramms 1356: Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung, des BMBF-Konsortiums: CB-HERMES und er ist Mitglied der Bioethik-Kommission der Bayerischen Staatsregierung.

Molekulare Genetik
(T. Raabe)

In der Arbeitsgruppe nutzen wir die Vorzüge des genetischen Modellsystems Drosophila in Kombination mit molekularen und zellbiologischen Arbeitstechniken dazu aus, Mechanismen aufzuklären, welche die Generierung und Differenzierung von neuronalen Zellen steuern. Vertebraten und Invertebraten zeigen auf molekularer Ebene einen hohen Grad der Konservierung von Signalwegen, so dass Erkenntnisse in Modellorganismen auch zu einem besseren Verständnis von menschlichen Erkrankungen des Nervensystems beitragen. So untersuchen wir eine Reihe von Mutationen, bei denen das Proliferationsverhalten von neuralen Vorläuferzellen gestört ist. (Ein weiterer Schwerpunkt sind Proteine aus der Familie der p21-aktivierten Kinase und ihre Beteiligung an morphogenetischen Prozessen während der Augenentwicklung. In Zusammenarbeit mit klinischen Arbeitsgruppen wird die Funktion der Kinase RSK, deren Mutation beim Menschen mit mentaler Retardierung assoziiert ist, an synaptischen Prozessen untersucht.

Lehre

Mit der Fertigstellung und Ausstattung des Praktikumsraums, u.a. aus Studienbeitragsmitteln, wurde eine wesentliche Verbesserung zur Durchführung von genetischen und zellbiologischen Experimenten im Rahmen der praktischen Ausbildung von Studenten der Medizin, Biomedizin und Biologie erreicht.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rapp UR, Korn C, Ceteci F, Karreman C, Luetkenhaus K, Serafin V, Zanucco E, Castro I, Potapenko T. MYC is a metastasis gene for non-small-cell lung cancer. PLoS One. 2009; 4(6): e6029.

Dogan T, Harms GS, Hekman M, Karreman C, Oberoi TK, Alnemri ES, Rapp UR, Rajalingam K. X-linked and cellular IAPs modulate the stability of C-RAF kinase and cell motility. Nat Cell Biol. 2008 Dec;10(12):1447-55.

Fensterle J, Bergmann B, Yone CL, Hotz C, Meyer SR, Spreng S, Goebel W, Rapp UR, Gentschev I. Cancer immunotherapy based on recombinant Salmonella enterica serovar Typhimurium aroA strains secreting prostate-specific antigen and cholera toxin subunit B. Cancer Gene Ther. 2008 Feb;15(2):85-93.

Hovhanyan A, Raabe T. Structural brain mutants: mushroom body defect (mud): a case study. J Neurogenet. 2009;23(1-2):42-7.

Dinger TC, Eckardt S, Choi SW, Camarero G, Kurosaka S, Hornich V, McLaughlin KJ, Müller AM. Androgenetic embryonic stem cells form neural progenitor cells in vivo and in vitro. Stem Cells. 2008 Jun;26(6):1474-83.

2.20 Institut für Humangenetik

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Thomas Haaf (Vorstand)

Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-88738
Fax: 0931/31-84069
E-mail: thomas.haaf@uni-wuerzburg.de
www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/

Prof. Dr. med. Holger Höhn
(Vorstand bis 31. 3. 2008)

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

Aufgaben und Struktur

Das Fach Humangenetik ist ein wichtiges Bindeglied zwischen Biologie und Medizin. Mit naturwissenschaftlichen Methoden werden Erkenntnisse über Evolution, Struktur, Funktion, Weitergabe und Störungen des menschlichen Erbgutes gewonnen und im Rahmen der genetischen Diagnostik und genetischen Beratung in die Patientenversorgung eingebracht. Das Fach wird durch einen Grundlagen-orientierten Lehrstuhl für Humangenetik (Prof. Haaf) 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

Epigenetik
(T. Haaf)

Epigenetische Information wird nicht von der DNA-Sequenz selbst kodiert, sondern durch reversible Modifikationen der DNA und/oder Histone. Bei Säugetieren findet in der Keimbahn und frühen Embryogenese eine epigenetische Reprogrammierung von väterlichem und mütterlichem Genom statt. Stochastische und/oder durch Umweltfaktoren induzierte Fehler (Epimutationen) in diesem hochkoordinierten Prozess können zu Krankheiten beitragen. Wir analysieren die Effekte von assistierten Reproduktionstechniken auf die epigenetische Reprogrammierung in Keimzellen/Embryonen bei Maus und Rind, sowie in menschlichen Fehlgeburten und neugeborenen Kindern.
In einem anderen Projekt suchen wir nach epigenetischen Unterschieden in der Regulation der Genexpression in den Gehirnen von menschlichen und nicht-menschlichen Primaten. DNA-Sequenzvariationen allein können die enormen Unterschiede in Hirnstruktur/Funktion und kognitiven Fähigkeiten nicht erklären. Epigenetische Faktoren sind eine wichtige Quelle für phänotypische Variation zwischen Individuen und zwischen Spezies.

Molekulare Humangenetik
(C. R. Müller-Reible)

Erbliche Muskelerkrankungen und Blutgerinnungsstörungen stehen im Mittelpunkt. Durch die positionelle Klonierung und Identifizierung des zentralen Gens der Vitamin-K-abhängigen Blutgerinnung (*VKORC1*) wurde die Wirkungsweise des Gerinnungshemmers Marcumar erstmalig genetisch aufgeklärt. Mutationen in *VKORC1* wurden als Ursache der Warfarin-Resistenz bei Mensch und Tier erkannt. Ein Knock-out des *VKORC1*-Gens in der Maus führt zu letalen spontanen Blutungen, die durch orale Substitution von Vitamin K verhindert werden können. Im Rahmen kollaborativer Projekte werden Genotyp-Phänotyp-Beziehungen einiger Schlüsselproteine für erbliche Muskelerkrankungen (z.B. Calpain, Emerin und Ryanodin-Rezeptor) untersucht. Langjährige Zusammenarbeiten bestehen u.a. mit der Klinik für Anästhesiologie und dem Lehrstuhl für Zell- und Entwicklungsbiologie des Biozentrums.

Somazellgenetik
(D. Schindler)

Zentrales Thema ist die Erforschung von Genen, welche die genomische Stabilität von Somazellen sicherstellen und sie so vor neoplastischen Veränderungen schützen. Diese sogenannten „Caretaker“-Gene sind an der DNA-Schadenserkennung und -behebung beteiligt. Zu ihnen gehören u.a. *ATM, NBN, RAD50, LIG4, NEHJ1, WRN, MCPH1* sowie die Gruppe der Fanconi-Anämie (FA)-Gene. In jüngster Zeit war die AG an der Identifikation dreier dieser Gene (*FANCJ, FANCN* und *FANCI*) beteiligt. Biallelischen Mutationen des neu entdeckten *FANCN*-Gens als Interaktor und Partner des Brust- und Eierstockkrebsgens *BRCA2* kommt eine wesentliche Rolle bei der Entstehung bestimmter frühkindlicher Tumore zu, neben der Prädisposition monoallelischer *FANCN*-Mutationen für Mamma- und Ovarialkarzinome. Im Rahmen von internationalen Kooperationen wurden zahlreiche zellgenetische, epidemiologische und funktionelle Aspekte von FA und anderen „Caretaker“-Gen-Syndromen aufgeklärt. Besonderes Interesse gilt Proteinkomplexen sowie Signaltransduktions- und DNA-Reparaturwegen, in denen diese Gene ihre Wirkung entfalten. Funktionsbeeinträchtigungen von „Caretaker“-Genen bedingen Zellzyklusarrest, Chromosomenbrüchigkeit, gesteigerte Zelltod-Raten, Krebsdisposition und führen zu vorzeitigen Alterungserscheinungen. Gegenstand aktueller Forschungen sind neue Mitglieder des

Netzwerkes von Genen für genomische Stabilität, Aufklärung ihrer Funktion und Untersuchung ihrer phänotpischen Effekte in Zebrafisch-Modellen.

Zytogenetik und vergleichende Genomforschung
(M. Schmid)

Der fachübergreifende Forschungsschwerpunkt befasst sich mit Aspekten der Chromosomenevolution, Chromosomenpathologie und vergleichenden Genomforschung. Als bevorzugtes Modellsystem dient die artenreichste Vertebraten-Gruppe (Terrarana, Amphibien). In Zusammenarbeit mit dem 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 benutzten Modelle und molekularzytogenetischen Methoden (FISH, SKY und CGH) werden anderen AGs des Biozentrums und des Klinikums zur Verfügung gestellt. Michael Schmid ist Herausgeber einer Zahl von genetischen Zeitschriften und Buchreihen (*Cytogenetic and Genome Research, Sexual Development, Molecular Syndromology, Genome Dynamics* und *Monographs in Human Genetics*.

Lehre

Neben der scheinpflichtigen Lehrveranstaltung „klinische Humangenetik“ im 6. Semester des Medizinstudiums bietet das Institut mehrere Spezialvorlesungen und Gruppen-Praktika an, die sowohl von Medizinals 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. 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

Farcas R, Schneider E, Frauenknecht K, Kondova I, Bontrop R, Bohl J, Navarro B, Metzler M, Zischler H, Zechner U, Daser A, Haaf T (2009) Differences in DNA methylation patterns and expression of the CCRK gene in human and non-human primate cortices. Mol Biol Evol 26:1379-1389.

Nanda I, Schlegelmilch K, Haaf T, Schartl M, Schmid M (2009) Synteny conservation of the Z chromosome in 14 avian species (11 families) supports a role for Z dosage in avian sex determination. Cytogenet Genome Res 122:150-156.

Neveling K, Endt D, Hoehn H, Schindler D (2009) Genotype-phenotype correlations in Fanconi anemia. Mutat Res 668:73-91.

Spohn G, Kleinridders A, Wunderlich FT, Watzka M, Zaucke F, Blumbach K, Geisen C, Seifried E, Müller CR, Paulsson M, Brüning JC, Oldenburg J. (2009) VKORC1 deficiency in mice causes early postnatal lethality due to severe bleeding. Thromb Haemost. 101:1044-50.

Waltes R, Kalb R, Gatei M, Kijas AW, Stumm M, Sobeck A, Wieland B, Varon R, Lerenthal Y, Lavin MF, Schindler D, Dörk T (2009) Human RAD50 deficiency in a Nijmegen breakage syndrome-like disorder. Am J Hum Genet 84:605-616.

2.20.1 Abteilung für Medizinische Genetik

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm (Leiter)

Verfügungsgebäude
Theodor-Boveri-Weg
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-84076
Fax: 0931/31-84434
E-mail: tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg-de
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 Personen mit komplexen angeborenen Krankheitsbildern (Syndromen) untersucht, um Wege zu einer rationellen 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 erfolgen im Zentrum Medizinische Genetik Würzburg, welches aus dem Institut für Humangenetik (Lehrstuhl und Vorstand Prof. Dr. med. T. Haaf), der Abt. für Medizinische Genetik (Leiter Prof. Dr. med. T. Grimm) und der Praxis für Humangenetik (PD. Dr. med. E. Kunstmann) besteht. Die diagnostischen Arbeiten werden über Einnahmen der Titelgruppe 77 finanziert. Frau PD Dr. med. E. Kunstmann (Praxis für Humangenetik) hat eine volle Kassenzulassung.

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 ihrer Familien. Es wird gemeinsam mit der Neurologischen Klinik und Poliklinik (siehe Beitrag 3.21) geführt.

Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs
(Sprecher Prof. Dr. T. Grimm und Prof. Dr. J. Dietl, Frauenklinik)

Im Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs werden Patientinnen mit Brustkrebs bzw. deren Angehörige betreut (genetische Beratung und DNA-Diagnostik; Vorsorgeuntersuchungen in der Universitäts-Frauenklinik; siehe auch Beitrag 3.9). Das Zentrum für familiären Brust- und Eierstockkrebs wird von der Deutschen Krebshilfe gefördert (siehe Beitrag 5.2.6).

Forschungsschwerpunkte

Als Schwerpunkte bearbeitet die Abteilung phänotypische und populationsgenetische Aspekte von erblichen Muskelkrankheiten, die Genetik der Legasthenie, sowie Aspekte der formalen Genetik.

Statistische und formale Genetik bei Muskelerkrankungen
(T. Grimm)

Voraussetzungen für Risikoberechnungen in der medizinischen Genetik sind fundierte Schätzungen der genetischen Modelle einzelner Erbkrankheiten. Insbesondere bei den X-chromosomalen Muskeldystrophien Duchenne / Becker werden Untersuchungen durchgeführt, um Mutationsraten im männlichen und weiblichen Geschlecht in Abhängigkeit der Mutationstypen zu schätzen. Eine besondere Rolle bei diesen Risikoberechnungen spielt auch das Keimzellmosaik.
Für die Spinale Muskeldystrophie (SMA) ist auch das genetische Model entwickelt worden, um bei Vorliegen von nicht eindeutigen molekulargenetischen Befunden, Risikoberechnungen durchführen zu können.

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 neues Gen auf Chromosom 4 nachgewiesen werden. In einer größeren Kontrollgruppe aus Familien mit Legasthenie, in denen eine Kopplung zu diesem neuen Genort nicht ausgeschlossen werden kann, wird z.Zt. dieser Befund überprüft.

Kraniosynostosen
(W. Kress)

Etwa 20 % der Kraniosynostose-Patienten haben eine autosomal dominant vererbli-

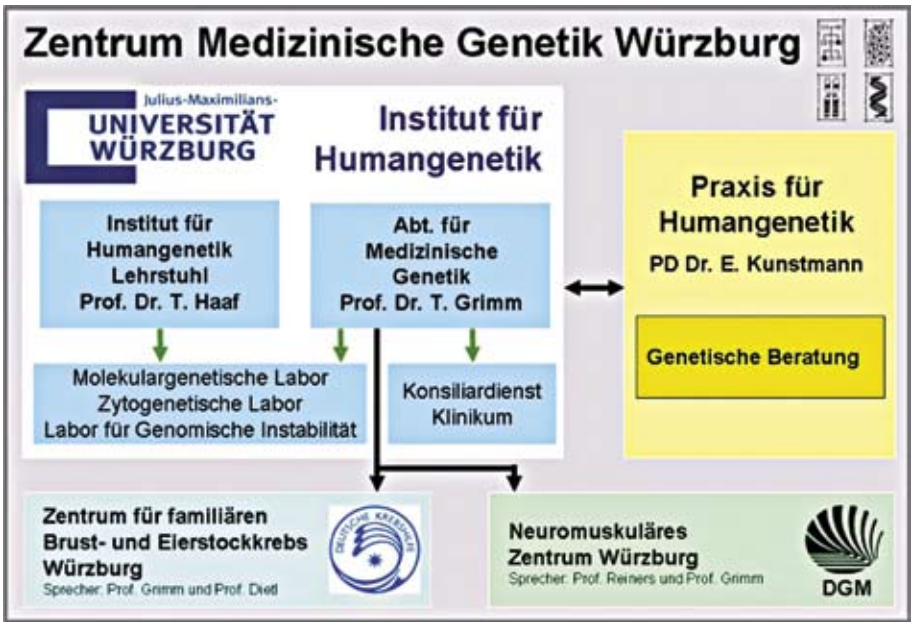


Abb. 1: Struktur des Zentrums Medizinische Genetik Würzburg.

che komplexe Kraniosynostose mit zusätzlichen Symptomen an Händen und Füßen. Genveränderungen findet man in Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren.

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 Vorlesungen Humangenetik für Mediziner, Biomediziner und Biologen beteiligt. Zusätzlich bietet sie Praktika, Famulaturen und das Wahltertial im Praktischen-Jahr für Medizinstudenten an, in denen Theorie und Praxis der genetischen Diagnostik und der genetischen Familienberatung erlernt werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rudnik-Schöneborn S, Berg C, Zerres K, Betzler C, Grimm T, Eggermann T, Eggermann K, Wirth R, Wirth B, Heller R (2009). Genotype-phenotype studies in infantile spinal muscular atrophy (SMA) type I in Germany: implications for clinical trials and genetic counselling. Clin Genet. 76:168-178.

Grimm T, Kress W, Meng G, Müller-Reible CR (2009) Muskeldystrophien Duchenne und Becker - Molekulargenetische Diagnostik und genetisches Modell. medgen 21: 327-331.

Moenning A, Jäger R, Egert A, Kress W, Wardelmann E, Schorle H (2009) Sustained platelet-derived growth factor receptor alpha signaling in osteoblasts results in craniosynostosis by overactivating the phospholipase C-gamma pathway. Mol Cell Biol. 29:881-891.

Decker E, Stellzig-Eisenhauer A, Fiebig BS, Rau C, Kress W, Saar K, Rüschendorf F, Hubner N, Grimm T, Weber BH (2008). PTHR1 loss-of-function mutations in familial, nonsyndromic primary failure of tooth eruption. Am J Hum Genet. 83:781-786.

Bergmann C, Fliegauf M, Brüchle NO, Frank V, Olbrich H, Kirschner J, Schermer B, Schmedding I, Kispert A, Kränzlin B, Nürnberg G, Becker C, Grimm T, Girschick G, Lynch SA, Kelehan P, Senderek J, Neuhaus TJ, Stallmach T, Zentgraf H, Nürnberg P, Gretz N, Lo C, Lienkamp S, Schäfer T, Walz G, Benzing T, Zerres K, Omran H (2008). Loss of nephrocystin-3 function can cause embryonic lethality, Meckel-Gruber-like syndrome, situs inversus, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia. Am J Hum Genet. 82:959-970.

3 Klinikum
3.1 Einführung

Dem Klinikum der Universität Würzburg gehören 19 Kliniken mit Polikliniken, 3 selbständige Polikliniken, 4 Klinische Institute sowie 2 unabhängige Lehrstühle an. Dem Klinikum sind darüber hinaus 6 Berufsfachschulen des Gesundheitswesens (Krankenpflege, Kinderkrankenpflege, Hebammen, Physiotherapie, Diätassistenten und Massage) angeschlossen, die über mehr als 500 Ausbildungsplätze verfügen.

Am Klinikum sind insgesamt 4.237 Vollkräfte beschäftigt, darunter 740 Ärzte, 1.210 Pflegekräfte, 359 Mitarbeiter im Funktionsdienst und 1.023 Mitarbeiter im Medizinisch-technischen Dienst.

In 16 **Klinischen Zentren** steht die übergreifende fächer- und z.T. weit in die Region reichende Kooperation im Mittelpunkt: Comprehensive Cancer Center, Zentrum für Stammzelltherapie, Brustzentrum, Darmzentrum, Thoraxzentrum Mainfranken, Herz-Kreislaufzentrum, Comprehensive Heart Failure Center, Herzinfarktnetz Mainfranken, Traumazentrum, Muskulo-Skelettales Centrum, Rheumazentrum, Transplantationszentrum, Comprehensive Hearing Center, Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten, Perinatalzentrum und das Interdisziplinäre Zentrum für Palliativmedizin. Das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF) stellt die Verbindung zwischen klinisch-theoretischer Forschung und klinischer Forschung her.

Das Klinikum verfügte 2008 nach Bettenplan über 1.461 Krankenbetten; der Nutzungsgrad der 1.414 aufgestellten Betten lag bei 79,4% bei einer durchschnittlichen Verweildauer von 8,2 Tagen. Im Jahre 2008 wurden 50.248 Patienten stationär behandelt und insgesamt 411.046 Pflegetage erbracht; ambulant wurden 183.535 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% der Patienten, die restlichen 7% aus dem übrigen Deutschland und dem Ausland.

Das moderne Gesundheitszentrum **ZOM | ZIM**, bestehend aus dem Zentrum Operative Medizin und den Zentrum Innere Medizin, vereint im ZOM (Haus A1/A2) folgende Einrichtungen unter einem Dach: Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I), Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie (Chirurgische Klinik II), Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie sowie Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie. Zum ZIM (Haus A3/A4) gehören Medizinische Klinik und Poliklinik I, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Institut für Röntgendiagnostik, Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie sowie Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie mit Bereich Zentrallabor.

In enger Verzahnung dazu stehen die weiteren Standorte des Universitätsklinikums: **Kopfklinik** (Augenklinik und Poliklinik, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie sowie Abteilung für Neuroradiologie im Haus B1/B2), **Nervenkliniken** (Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie und die Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie im Bereich F), **Zahnkliniken** (Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, Poliklinik für Kieferorthopädie, Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik, Poliklinik für Zahnerhaltung und Paradontologie, Abteilung für Parodontologie, Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und Zahnheilkunde im Bereich G) und **Haut-, Frauen- und Kinderklinik** (Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Frauenklinik und Poliklinik sowie Kinderklinik und Poliklinik im Bereich C und D).

Zu den baulichen Aktivitäten der Zukunft gehören die Sanierung der Kopfklinik und die Errichtung eines „Mutter-Kind-Zentrums“, in dem die Frauenklinik und die Kinderklinik untergebracht werden sollen. Mit der vorhandenen, ständig zu verbessernden Infrastruktur soll das Klinikum auch in Zukunft den Herausforderungen eines ständig sich verändernden Gesundheitsmarktes gewachsen sein und gleichzeitig das Umfeld für Patientenversorgung sowie Forschung und Lehre auf höchstem Niveau bieten.

Prof. Dr. Chr. Reiners
Ärztlicher Direktor

Abb. 1: Eingangsbereich des neuen Zentrums für Innere Medizin (ZIM).

3.2 Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Norbert Roewer (Direktor)

Zentrum für Operative Medizin
Oberdürrbacherstr. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-30001
Fax: 0931/201-30019
E-mail:Anaesthesie-Direktion@klinik.uni-wuerzburg.de
www.anaesthesie.uni-wuerzburg.de

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

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

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

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

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

Forschungsschwerpunkte

Schmerzforschung
(H. Rittner, A. Brack, G. Sprotte)

Es bestehen Arbeitsgruppen für experimentelle und klinische Schmerzforschung, die sich mit den Mechanismen des Immunsystems bei der Entstehung und 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 Tiermodellen 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 bestimmten, 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.

Organprotektion
(M. Lange)

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 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
(R. Muellenbach)

Das akute Lungenversagen des Erwachsenen (ARDS), ausgelöst durch Pneumonie,

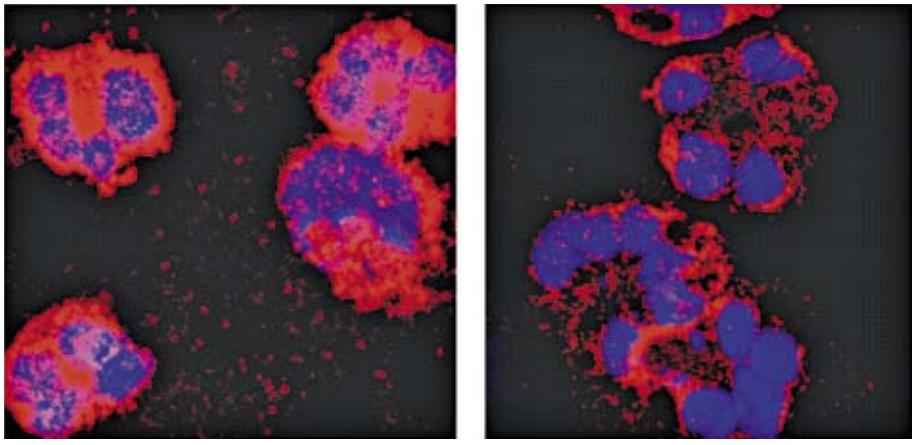


Abb. 1: Translozierung von Opiodpeptiden an die Zellmembran von Neutrophilen vor (links) und nach Stimulation (rechts).

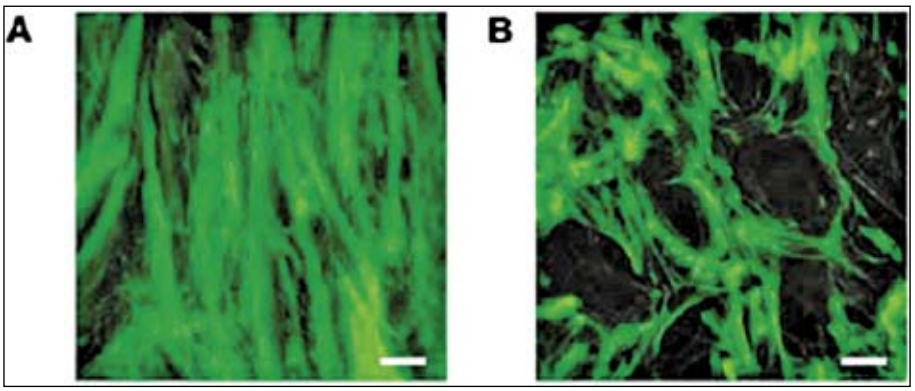


Abb. 2: Morphologische Veränderungen des F-Aktin Zytoskeletts in vaskulären Gehirnendothelzellen ohne (A) und mit Glukokortikoidbehandlung (B).

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 Lungenassistsystemen und Lagerungsmaßnahmen auf die Lungenfunktion.

Blut-Hirn-Schranke
(C. Förster)

Die Kapillaren des Gehirns bilden eine dichte Barriere, welche die Neurone innerhalb des Zentralnervensystems (ZNS) vor schädlichen Substanzen aus dem Blut schützt. Diese sogenannte Blut-Hirnschranke (BHS) wird von Endothelzellen gebildet, die die Kapillaren auskleiden. Dabei bilden die Endothelzellen Occludenskontakte, sog. Tight Junctions, aus. Verschiedene Erkrankungen des ZNS gehen mit Störungen der BHS einher, die unter anderem durch eine Verminderung der Expression bestimmter Proteine der Occludenskontakte gekennzeichnet sind. Der aktuelle Forschungsschwerpunkt liegt in der Identifizierung der molekularen Ziele von Steroiden und der Aufklärung der Steroidhormonrezeptor-vermittelten Signalwege in der BHS. Weiterhin werden die molekularen Funktionen ausgewähler Tight Junction-Proteine und die Biochemie und Zellbiologie der BHS in der Entwicklung und Pathophysiologie untersucht.

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 Mirkozirkulationsstörungen der intestinalen Organe Leber, Niere 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, Niere 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. 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.

Lehre

Die Klinik erbringt die Lehre für die Studierenden für den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung anhand zahlreicher unterschiedlicher Wahl- und Pflicht-Veranstaltungen. Neben der Hauptvorlesung sind das Seminar und das Wahlfach Anästhesiologie zu nennen, die als zentralen Bestandteil die praktische Ausbildung am Anästhesiesimulator in Kleingruppen haben. Daneben finden zahlreiche Veranstaltungen und Ringvorlesungen zu den Themen Notfallmedizin, Intensivmedizin, Schmerztherapie und Palliativmedizin statt. Die Aus- und Weiterbildung der Mitarbeiter erfolgt durch ein kurrikuläres Veranstaltungsprogramm an 2 Tagen die Woche, welches die Grundlagen des Faches sowie neueste wissenschaftliche Erkenntnisse umfasst.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Burek M, Förster CY (2009); Cloning and characterization of the murine claudin-5 promoter. Mol Cell Endocrinol. 27;298:19-24.

Schuster F, Metterlein T, Negele S, Kranke P, Muellenbach RM, Schwemmer U, Roewer N, Anetseder M. (2008); An in-vivo metabolic test for detecting malignant hyperthermia susceptibility in humans: a pilot study. Anesth Analg. 107:909-914.

Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, Roewer N, Wunder C (2010) The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. Intensive Care Med. 36:541-548.

Stumpner J, Redel A, Kellermann A, Lotz CA, Blomeyer CA, Smul TM, Kehl F, Roewer N, Lange M (2009); Differential role of Pim-1 kinase in anesthetic-induced and ischemic preconditioning against myocardial infarction. Anesthesiology 111:1257-1264.

Rittner HL, Hackel D, Voigt P, Mousa S, Stolz A, Labuz D, Schäfer M, Schaefer M, Stein C, Brack A (2009); Mycobacteria attenuate nociceptive responses by formyl peptide receptor triggered opioid peptide release from neutrophils. PLoS Pathog. 5(4):e1000362. Epub 2009 Apr 3.

3.3 Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I)

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Christoph-Thomas Germer

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

Prof. Dr. med. Burkhard Höcht
Tel.: 0931/201-31071

Prof. Dr. rer. nat. Karin Ulrichs
Tel.: 0931/201-31700

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

Aufgaben und Struktur

Die Chirurgische Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie deckt das gesamte Spektrum der Allgemein- und Viszeralchirurgie, 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 Magenerkrankungen
- Leber, Galle und Pankreas
- Endokrine Erkrankungen
- Funktionsdiagnostik des Gastrointestinal-Traktes
- Endoskopie, Proktologie einschließlich Endosonographie
- Gefäß- und Kinderchirurgie

Die onkologische Chirurgie stellt einen wichtigen Schwerpunkt der Klinik dar. So besteht seit zwei Jahren ein zertifiziertes, interdisziplinäres Darmzentrum an der Klinik. 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.

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 Koloproktologie bietet u.a. Therapieverfahren für Hämorrhoidalleiden, Inkontinenz, Obstipation und komplexe Fistelleiden an. Besondere Expertise besteht auch in der Versorgung von Bauchwandhernien. Patienten mit morbider Adipositas werden in einem interdisziplinären Team aus Chirurgen, Internisten und Psychologen betreut.

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

Die neu konzipierten Forschungsschwerpunkte umfassen hoch attraktive Bereiche der Chirurgischen Forschung. In den Projekten werden klinisch relevante Fragen in enger Vernetzung mit der Grundlagenforschung untersucht. Zusätzlich zu einem modernen Methodenrepertoire aus den Bereichen Zell- und Molekularbiologie, Proteinchemie und Immunologie stehen den Projekten relevante Tiermodelle zur Verfügung. Zu erwähnen sind z.B. die präklinischen Tiermodelle der onkologischen Forschung. So wird in so genannten Xenograft-Modellen u.a. die antitumorale Wirkung von Antikörpern an humanen Tumoren *in vivo* untersucht. Die Leistungen auf diesem Gebiet wurden im letzten Jahr mit dem renommierten Otto-Götze-Preis der Vereinigung der Bayerischen Chirurgen gewürdigt. Einige Projektleiter sind zudem Mitglieder der Exzellenz-Akademie, einer gemeinsamen Initiative der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur gezielten Förderung des chirurgischen Nachwuchses. Die Projekte sind, zusätzlich zu nationalen und internationalen Kooperationen, innerhalb der Universität vielseitig vernetzt. So wird z.B. in Zusammenarbeit mit dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie in einem durch das BMBF geförderten Vorhaben der besonderen Problematik von Krankenhausinfektionen begegnet. Eine weitere Kooperation besteht mit dem Lehrstuhl für Physiologische Chemie II (Prof. Dr. M. Eilers) für den Bereich Onkologie. Die Projekte sind zudem in etablierte Forschungsstrukturen der Universität, wie dem Interdisziplinären Zentrum

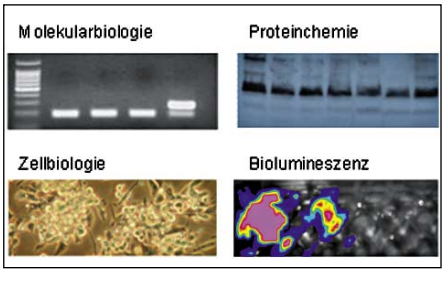


Abb. 1: Ein modernes Methodenrepertoire erlauben vielfältige Untersuchungen in vitro und in vivo.

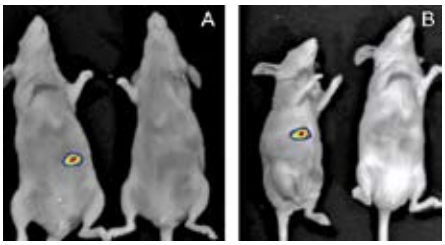


Abb. 2: Minimalinvasiver Nachweis humaner Tumoren in Darm (A) und Leber (B) in sogenannten Xenograft-Modellen mit Hilfe der in vivo Biolumineszenz-Bildgebung.

für Klinische Forschung (IZKF) und Graduiertenkollegs, integriert. Erfolgreiche Drittmitteleinwerbungen, Patente, Preise und Auszeichnungen sowie Stipendien ergänzen das Leistungsspektrum der Projekte. Weitere Informationen zu den Projekten sind auf der Forschungsseite der Klinik-Homepage zu finden.

Klinische Studien
(U. Dietz, Th. Meyer, J. Pelz, A. Thalheimer)

Aktuell laufen klinische Studien in den Bereichen Onkologie (Peritonealkarzinose, Rektumkarzinom), Kinderchirurgie (Kompressionstherapie von Verbrennung und Verbrühungen im Kindesalter) und Tissue Engineering (Zwei-Komponenten-Netze).

Infektion / Entzündung
(U. Lorenz, N. Schlegel)

Gefäßchirurgische Prothesenmaterialien werden hinsichtlich ihrer Infektresistenz gegenüber Staphylococcus aureus untersucht. Im Projekt „Pathophysiologie der Darmbarriere bei akuten Entzündungsreaktionen“ werden die mit dem Zusammenbruch der Darmbarriere einhergehenden intrazellulären Signalwege mit dem Ziel untersucht, neue pharmakologische Angriffspunkte zur therapeutischen Stabilisierung der Darmbarriere zu identifizieren.

Onkologie
(C. Otto, J. Pelz, U. Steger, A. Thalheimer, B. v. Rahden, A. M. Waaga-Gasser)

Tumoren des Gastrointestinaltraktes werden u.a. hinsichtlich ihrer Entstehung untersucht. Neue therapeutische Konzepte für das kolorektale Karzinom, für kolorektale Lebermetastasen und für die Peritonealkarzinose sollen in präklinischen Experimentalmodell etabliert werden. Hierzu besteht eine Kooperationen mit dem Lehrstuhl für Pharmokologie (Prof. Dr. G. Schönfelder). Weitere Schwerpunkte sind Untersuchungen zur Interaktion zwischen Krebs- und Immunzellen auf zellulärer und molekularer Ebene sowie der Stoffwechsel von Krebszellen.

Erkrankungen des Stoffwechsels
(M. Büter, C. Jurowich)

Eine wesentliche Begleiterkrankung der Adipositas stellt der Diabetes mellitus Typ 2 dar. Konservative Therapiestrategien in der Behandlung der morbiden Adipositas sind kaum erfolgversprechend. Verschiedene operative Verfahren der bariatrischen Chirurgie führen dagegen zu einer dauerhaften Verbesserung bzw. zum Verschwinden des Typ 2 Diabetes mellitus. Die molekularen Grundlagen zu den metabolischen Folgen bariatrischer Chirurgie auf den Typ II Diabetes mellitus sind wenig verstanden und werden untersucht. Hierzu bestehen Kooperationen mit dem Lehrstuhl für Anatomie I (Prof. Dr. H. Koepsell) und dem Department of Investigative Medicine, Hammersmith Hospital, Imperial College London, UK (Prof. CW le Roux).

Tissue Engineering
(U. Dietz, Th. Meyer)

Biokompatible Materialien werden getestet, ob sie zur Therapie großer kongenitaler Bauchwanddefekte geeignet sind und die gegenwärtig genutzten künstlichen Materialien ersetzen können. Das Ausmaß der Adhäsion von Tumorzellen an chirurgischem Nahtmaterial wird untersucht, um durch Modifizierungen der Fäden die Tumorzelladhäsion zu verhindern.

Tranplantations-Immunologie
(I. Klein, C. Otto. U. Steger, K. Ulrichs)

Regulatorische Immunzellen werden in verschiedenen Projekten *in vitro* und *in vivo* intensiv untersucht, weil sie Immunantworten abschalten; hierfür stehen auch verschiedene Tiermodelle zur Verfügung. Sie sind überaus wichtig für die Transplantationsmedizin, da sie an der Ausbildung transplantatspezifischer Toleranz beteiligt sind und verhindern, dass die Immunzellen des Patienten das lebenswichtige, aber fremde Organ- bzw. Zelltransplantat zerstören. Inhibitorisch-wirkende Immunantworten sind häufig in der Leber zu finden, weshalb mehrere Projekte sich mit „Leberimmunologie“ beschäftigen.

Lehre

Im erweiterten Ausbildungsprogramm werden sämtliche Aspekte der modernen Chirurgie in Vorlesungen und Seminaren behandelt. Für ihr besonderes Engagement in der Lehre wurde der Chirurgischen Klinik I der Albert-Kölliker-Lehrpreis der Medizinischen Fakultät verliehen. Der Unterricht am Krankenbett ist entsprechend den Anforderungen einer praxisorientierten Ausbildung optimiert. Mit der Erweiterung des studentischen SkillsLab um das Interdisziplinäre Trainings- und Simulationszentrums (INTUS) stehen den Studenten zusätzliche Möglichkeiten zur Verfügung, Operationen und Interventionen an Trainingssimulatoren unter realistischen Bedingungen zu üben. Trainingskurse zur Schilddrüsen- und Mikrochirurgie sowie für laparoskopische Operationsverfahren und Weiterbildungskurse in gastrointestinaler Funktionsdiagnostik und Endosonographie werden regelmäßig durchgeführt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

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 cells initiating human melanomas. Nature 451(7176):345-349.

Thalheimer A, Schlemmer M, Bueter M, Merkelbach-Bruse S, Schildhaus HU, Buettner R, Hartung E, Thiede A, Meyer D, Fein M, Maroske J, Wardelmann E. (2008) Familial gastrointestinal stromal tumors caused by the novel KIT exon 17 germline mutation N822Y. Am J Surg Pathol 32(10):1560-1565.

Lorenz U, Hüttinger C, Schäfer T, Ziebuhr W, Thiede A, Hacker J, Engelmann S, Hecker M, Ohlsen K. (2008) The alternative sigma factor sigma B of Staphylococcus aureus modulates virulence in experimental central venous catheter-related infections. Microbes Infect 10(3):217-223.

Kim M, Reibetanz J, Boenicke L, Germer CT, Jayne D, Isbert C. (2009) Quality of life after transperineal rectosigmoidectomy. Br J Surg 97(2):269-272.

Gattenlohner S, Germer C, Muller-Hermelink HK. (2009) K-ras mutations and cetuximab in colorectal cancer. N Engl J Med 360(8):835-836.

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

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Rainer Meffert (Direktor)

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

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

Aufgaben und Struktur

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 vergangenen Jahr fanden mehr als 450 Schockraumeinsätze statt.

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

Krankenversorgung

Die verschiedenen Schwerpunkte der Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand-, Plastische und Wiederherstellungschirurgie werden in den unterschiedlichen Spezialsprechstunden repräsentiert. So sind neben den Spezialsprechstunden für Wirbelsäulen-, Becken- und Problemfrakturen die BG-Sprechstunde, die Handsprechstunde, die Athroskopiesprechstunde für Knie- und Schulterverletzungen sowie die Endoprothetik und Fußverletzungen fester Bestandteil der täglichen klinischen Alltags. Ferner werden Sprechstunden für besondere Fragestellungen auf dem Gebiet der plastischen und ästhetischen Chirurgie angeboten.

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 neu entstandenen Traumanetzwerkes wurden ca. 100 Schwerstverletzte (Polytraumen) über unseren Schockraum interdisziplinär versorgt. Ende März fand die Zertifizierung als Traumanetzwerk statt. Hier sind wir als Sprecher des Traumanetzwerkes Nordbayern-Würzburg mit Einbindung an das überregionale Netzwerk tätig.

Forschungsschwerpunkte

Klinische Studien umschließen derzeit u.a. eine prospektiv-randomerisierte Studie zur Behandlung der Klavikulafraktur, eine retrospektive Studie von Komplikationen der winkelstabilen Platte bei proximalen Humerusfrakturen. Aber auch die Behandlung und das Outcome von subtalaren Luxationen sowie von distalen Radiusfrakturen werden analysiert. Darüber hinaus wird derzeit eine Mulitcenterstudie II der Arbeitsgemeinschaft Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie sowie der noch laufenden Anschlussstudie zur Auswertung des Teilkollektives mit neurologischem Defizit nachuntersucht. In Ergänzung hierzu wird eine prospektive Datenbank zur systematischen Erfassung der Versorgung von Frakturen der Brust und Lendenwirbelsäule betreut. Auch prospektiv untersucht werden die differenzierte operative Behandlung inkompletter Berstungsbrüche der Brust und Lendenwirbelsäule, der Einfluss von Hydroxylapatit auf die biologische Fusion im Rahmen der ventralen monosegmentalen Spondylodese bei instabilen Verletzungen der thorakolumbalen Wirbelsäule als auch der Vergleich von DBM vs. autologem trikortikalem Beckenkammspan zur ventralen monosegmentalen Spondylodese bei instabilen Verletzungen der thorakolumbalen Wirbelsäule.
In der *experimentellen Unfallchirurgie* wur-

Abb. 1: Biomechanische Testung der neu entwickelten winkelstabilen Außenknöchelkonturenplatte.

Abb. 2: Frakturmodell zur Testung winkelstabiler Miniimplantate am Metacarpale.

de der Fokus der Forschung ebenso erweitert. Aktuell werden zwei Arbeitsgruppen vom *IZKF* gefördert. Hier wird in einem tierexperimentellen Projekt der Einfluss von $VEGF_{165}$ auf die Muskel- und Knochenregeneration nach muskuloskeletalem Trauma untersucht. Nachdem hier vielversprechende Effekte nachgewiesen werden konnten, wurde der Versuchsaufbau um einen weiteren proangiogenetischen Wachstumsfaktor (CYR61) in Kooperation mit Prof. Schütze aus der experimentellen Orthopädie erweitert. Außerdem wird nun auch der Effekt von CYR61 auf das Wachstumsverhalten von skeletalen Muskelzellen in einer neu etablierten, kommerziellen Muskelzellkultur untersucht. Nach Genehmigung durch die hiesige Ethikkommission werden ebenfalls humane Muskelzellen traumatisierter Patienten untersucht. In einem weiteren geförderten Projekt wird die Biokompabilität beschichteter Silikonimplantate untersucht.
Seit 2007 sind ebenfalls biomechanische Testungen etabliert. Aktuelle Projekte umfassen hier zum einen die Entwicklung und winkelstabilen Konturenplatten, welche v.a. bei osteoporotischen Außenknöchelfrakturen zum Einsatz kommt, welche mittlerweile auf dem Markt eingeführt wurde. Des Weiteren wurde biomechanisch der Einfluss des Plattendesigns auf die Primärstabilität und das Ausrissverhalten verschiedener winkelstabiler Platten am Metacarpale untersucht.

Lehre

Die Lehre unterteilt sich in die Ausbildung der Studenten sowie die Fort- und Weiterbildung junger Assistenzärzte sowie Fachärzte in der speziellen Zusatzweiterbildung.
Seit diesem Semester wurde die Anzahl der wöchentlichen Hauptvorlesungen verdoppelt, um so den Studenten einen noch weiter gefächerten Einblick in die Fazetten des Themenkomplexes und damit des Faches zu ermöglichen. Die Vorlesung endet nun am Semesterschluss mit zwei 45-minütigen Repitorien, in welchen die Studenten die Möglichkeit haben, u.a. an Fallbeispielen die zentralen Fragen, welche dem Abschlussexamen entsprechen, wiederholen zu können.
Darüber hinaus werden zweimal täglich Klinikbesprechungen durchgeführt, in denen kontinuierlich Fortbildungen stattfinden. Das Angebot für Hospitationen ist groß. So hatten wir neben Studenten aus Würzburg auch einige internationale Studenten als Famulanten, die sich gleichzeitig ebenfalls in der Forschung aktiv zeigten. Das umfangreiche Lehrangebot für die Studenten bindet auch klinische Untersuchungskurse, Praktika mit ´bedside-teaching´, wöchentliche Blockpraktika sowie Hospitationen in den Spezialsprechstunden und Operationsassistenzen ein.
Vierteljährlich organisieren wir die gut frequentierte, interdisziplinäre Polytraumakonferenzen. Themenbezogen werden hier eigene aber auch auswärtige Fälle vorgestellt, welche im Rahmen der Konferenz ausführlich anhand von Propädeutik, Therapieprinzipien und Empfehlungen besprochen werden.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Raschke MJ, Josten C, Gebhard F, Ruchholtz S, Stöckle U, Meffert R, Zwipp H. University benchmarking. A current status analysis. Unfallchirurg. 2009 Oct;112(10):896-903.

Jakubietz RG, Jakubietz MG, Jakubietz DF, Koehler G, Zeplin PH, Meffert RH, Schmidt K. Ischial pressure sores: reconstruction using the perforator-based reverse flow musculocutaneous 180 degrees propeller flap. Microsurgery. 2009;29(8):672-5.

Jakubietz R, Grünert JG, Kloss DF, Meffert R, Schmidt K, Jakubietz MG. Aging and the appearance of the hand. Hautarzt. 2009 Mar;60(3):217, 220-5.

Wurmb T, Balling H, Frühwald P, Keil T, Kredel M, Meffert R, Roewer N, Brederlau J. Polytrauma management in a period of change: time analysis of new strategies for emergency room treatment. Unfallchirurg. 2009 Apr;112(4):390-9.

Meffert RH, Frey SP, Jansen H, Ochman S, Raschke MJ, Langer M. Muscle strength quantification in small animals: a new transcutaneous technique in rabbits. J Orthop Res. 2008 Nov;26(11):1526-32.

3.5 Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Markus Böck (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-31300
Fax: 0931/201-31376
E-mail: markus.boeck@mail.uni-wuerzburg.de
www.transfusionsmedizin.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

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

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

Klinische Aufgaben

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

Forschungsschwerpunkt

Biochemischer und funktioneller Vergleich verschiedener Thrombozytenkonzentrate

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

Lehre

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

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

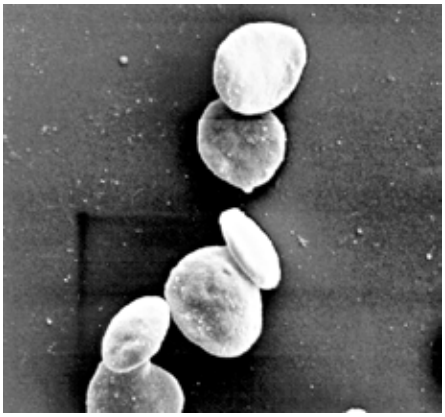


Abb. 1: Thrombozyten aus einem gelagerten Thrombozytenkonzentrat.

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Chuang W.Y., Ströbel P., Belharazem D., Rieckmann P., Toyka K.V., Nix W., Schalke B., Gold R., Kiefer R., Klinker E., Opitz A., Inoue M., Kuo T., Müller-Hermelink H.K., Marx A. The PTPN22$^{gain\text{-}of\text{-}function}$+1858T(+)genotypes correlate with low IL-2 expression in thymomas and predispose to myasthenia gravis. Genes Immun. 2009; 10: 667-72.

Kapp M., Stevanovic S., Fick K., Tan S.M., Loeffler J., Opitz A., Tonn T., Stuhler G., Einsele H., Grigoliet U. CD8+ T-cell responses to tumor-associated antigens correlate with superior relapse-free survival after allo-SCT. Bone Marrow Transplantation. 2009; 1-12.

Schöttker B, Feuchtinger. T, Schumm M., Klinker E., Handretinger R, Einsele H., Stuhler G. Five-donors one recipient modeling a mosaic of granulocytes, natural killer and T cells from cord- blood and third-party donors. Nat Clin Pract Oncol. 2008; 5: 291-5.

Kobsar A., Heeg S., Krohne K., Opitz A., Walter U., Böck M., Gambaryah S., Eigenthaler M. Cyclic Nucleotide-Regulated Proliferation and Differentiation Vary in Human Hematopoetic Stem Cells derived from Healthy Persons, Tumor Patients and Chronic Myelocytic Leukemia Patients. Stem Cells and Development 2008; 17(1): 81-92.

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

KONTAKTDATEN

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

Zentrum Operative Medizin
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-33001
Fax: 0931/201-33009
E-mail: Leyh_R@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. 2000 Operationen der gesamten Erwachsenenherz- und Lungenchirurgie durchgeführt, davon ca. 950 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 Tumorambulanz.

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. Im Sommer 2009 wurde mit der Klinik für Kardiologie die minimal-invasive transapikale/transfemorale Aortenklappenimplantation bei Hochrisikopatienten begonnen. Bei ausgewählten Patienten erfolgt die sogenannte ROSS-Operation. 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
(A. Gorski, S. Sommer).

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
(V. Lange gemeinsam mit O. Ritter)

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
(Dr. Sommer und Prof. Sinha)

In den vergangenen zwei Jahren hat die Arbeitsgruppe um Dr. Sommer und Prof. Sinha ein Model zur Induktion eines pulmonalen Ischämie-Reperfusionsschadens (IR) an der Ratte etabliert. In diesem Modell werden die Infektions-Vulnerabilität und Funktion pulmonaler Mitochondrien im IR gemessen. Der Einfluss der Mitochondrien-Funktion auf den Verlauf des pulmonalen IR ist unbekannt. Am Modell der autogenen bzw. allogenen Einzellungen-Transplantation der Ratte sollen die Funktionen von AM, Mitochondrien und Surfactant beim IR untersucht werden. Isolierte AM werden hinsichtlich Ihrer Funktionen (Phagozytose und Killing von Bakterien und isogener Mutanten, Zytokin-Sekretion, NO-Synthese) untersucht. Als therapeutische Intervention wird der modulatorische Einfluss von Resveratrol, einem Reduktionsmittel und Immunmodulator, auf die genannten Punkte untersucht. Die Ergebnis-

se sollen die Prognose nach LTX verbessern. Das Projekt wird durch das Interdisziplinäre Zentrum für klinische Forschung (IZKF) Würzburg von 2010 bis 2013 gefördert.
Einfluss volatiler Anästhetika auf den Myokardinfarkt im Modell an der Maus (Dr. Lange, Dr. Stumpner, Klinik für Anästhesiologie und Dres. Sommer): Hierbei werden die Beeinflussung der cardio-myozytären Atmungskette und Mitochondrien-Funktion auf Ischämie sowie deren Modulation untersucht.
Untersuchung der Atmungskettenkapazität sowie des Warburg Effektes isolierter Tumorzellen:
In Zusammenarbeit mit Prof. Ch. Otto der Experimentellen Tumorimmunologie (ETI) wird aktuell ein Modell zur Untersuchung der Mitochondrien-Funktion von isolierten Tumorzellen etabliert. Es soll die Abhängigkeit unterschiedlicher Tumore von der oxidativen Phosphorylierung bzw. von der Glykolyse bestimmt werden.

Lebensqualität von Chirurgen
(T. Bohrer, Dr. Bauer für die DGCH)

Lebensquailtätsforschung in der Chirurgie in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie

Neuropsychologische Untersuchungen in der Herzchirurgie

Die Untersuchung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit mit dem computergestützten Testsystem „Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung“ (TAP) in der Anschlussheilbehandlung und in unserer Klinik sind erfolgreich abgeschlossen wurden. Die Ergebnisse dazu wurden auf einschlägigen Kongressen präsentiert. In einem nächsten Schritt werden das in unserer Klink erstmal eingesetzte Testverfahren, die TAP, mit traditionellen „paper and pencil-Tests“ verglichen. Wir gehen davon aus, dass die mit der TAP erzielten Daten reliabler und valider sind. Es würde so eine Möglichkeit geschaffen, herzchirurgische Patienten routinemäßig neuropsychologisch zu untersuchen. Eine Untersuchung der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit transapikalem Aortenklappenersatz ist in Planung. Weitere Untersuchungen zum Thema „neuropsychologische Leistungsfähigkeit“ werden mit der Klinik für Neurologie (PD Dr. Müllges) und der Klinik für Anästhesiologie (Dr. Broscheit) vorbereitet. Ansprechpartner in unserer Klinik ist unser Klinikpsychologe Dr. Krannich

Prävention und Therapie tiefer sternaler Wundinfektinen

Nach Evaluation angewandter Sternumverschlusstechniken nach medianer Sternotomie entwickelten sich Fragen zur . Hierfür wurden bereits mehrere klinisch relevante Studien zur Sternumverschlusstechniken durchgeführt [1-6]. Auf dieser Basis erfolgen weiterführende Arbeiten.
Ferner wurden mehrere wissenschaftliche Studien zur Thematik der primären Therapie tiefer sternaler Wundheilungsstörungen vorgenommen [7-10], die weitere klinische Studien auf diesem Gebiet stark beeinflussen, wie beispielsweise die aktuell durchgeführte klinische doppelverblindete Studie zum Einfluss eines antibiotikafreisetzenden Schwammes (GentaColl™) auf die Inzidenz postoperativer sternaler Wundinfektionen.
Darüber hinaus wird federführend von unserer Klinik aus aktuell die Arbeitsgemeinschaft (AG) „Wundmamagement“ der Deutschen Gesellschaft für Thorax,- Herz- und Gefäßchirurgie gegründet. Diese AG wird ein deutschlandweites Register zum Thema „Sternale Wundinfektionen“ etablieren und Leitlinien zur Prävention und Therapie sternaler Wundinfektionen definieren.

Forschungs-schwerpunkte

Thoraxchirurgie
Prädiktive Marker für das Nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom und Tumor-initiierte Zellen (Stammzellen) (Fr. Dr. M. Lazariotou).
Etablierung einen Nationalen Fallregisters „Malignes Pleuramesotheliom“ (PD Dr. T. Bohrer)
Angst, Depression, Lebensqualität und Krankheitseinschätzung bei Patienten mit Eingriffen an der Lunge – Studie zur Lebensqualität nach thoraxchirurgischen Operationen benigner und maligner Erkrankungen; (Dr. rer. medic. H. Krannich)
Die Geschichte der Thoraxchirurgie der Universität Würzburg seit 1945 (PD Dr. Bohrer)
Studie zum postoperativem Outcome von Patienten mit Pleuraempyem (Dr. Hamouda)
Thoraxchirurg – ein Beruf mit Lebensqualität? Studie in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie (PD Dr. Bohrer)
Osteopathische Therapie bei COPD und deren Auswirkungen auf die Lungenfunktion (PD Dr. Bohrer)

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 2010 ist die Hospitation von zwei Gastärzten aus Serbien und Tadschikistan vorgesehen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Aleksic I, Sommer SP, Kottenberg-Assenmacher E, Lange V, Schimmer C, Oezkur M, Leyh RG, Gorski A. Cardiac operations in the presence of meningioma. Ann Thorac Surg. 2009 Oct;88(4):1264-8.

Schimmer C, Reents W, Berneder S, Eigel P, Sezer O, Scheld H, Sahraoui K, Ganserа B, Deppert O, Rubio A, Feyrer R, Sauer C, Elert O, Leyh R. Prevention of sternal dehiscence and infection in high-risk patients: a prospective randomized multicenter trial. Ann Thorac Surg. 2008 Dec;86(6):1897-904.

Krannich JH, Herzog M, Weyers P, Lueger S, Faller H, Bohrer T, Lange V, Elert O, Leyh R. Patients' needs during hospitalization in a cardiac surgery unit before and after coronary artery bypass graft surgery. Thorac Cardiovasc Surg. 2009 Feb;57(1):22-4.

Lange V, Renner A, Sagstetter MR, Lazariotou M, Harms H, Gummert JF, Leyh RG, Elert O. Heterotopic rat heart transplantation (Lewis to F344): early ICAM-1 expression after 8 hours of cold ischemia. J Heart Lung Transplant. 2008 Sep;27(9):1031-5

Schimmer C, Sommer SP, Bensch M, Bohrer T, Aleksic I, Leyh R. Sternal closure techniques and postoperative sternal wound complications in elderly patients. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Jul;34(1):132-8.

3.7 Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Hubertus Riedmiller (Direktor)

Zentrum Operative Medizin (ZOM)
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-32001
Fax: 0931/201-32013
E-mail: urologie@mail-wuerzburg.de
www.urologie.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie verfügt als tertiäres Zuweisungszentrum über zwei Stationen (54 Betten), eine Intensive Care Unit (8 Betten) mit Dialyse-Einheit, eine Poliklinik mit Röntgenabteilung (4 Arbeitsplätze) und ein Labor für Molekulare Uro-Onkologie. Für die operative Versorgung von ca. 2.500 Erwachsenen und ca. 350 pädiatrischen Patienten mit etwa 2.500 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 (Holmium), Ultraschallgeräte mit Farbdoppler.

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

Forschungsschwerpunkte

Translationale Prostatakarzinom-Forschung
Behandlung von Patienten mit Hoch–Risiko-Prostata-Karzinom (PCa)
(M. Spahn, B. Kneitz)

Der Anteil an Patienten mit ‚High risk-Prostatakarzinomen' (≥T2 o. PSA ≥20ng/ml o. Gleason Score ≥8) ist zwar rückläufig, jedoch weiterhin signifikant (2003: 22%). Das Risiko einer PSA-Progression liegt für diese Patienten bei etwa 40% innerhalb der ersten 5 Jahre.

Die Behandlung von Patienten mit Hoch-Risiko-Prostata-Karzinom wird kontrovers diskutiert. Nur wenige Untersuchungen haben bisher die operativen Therapieverfahren in dieser Tumorgruppe untersucht. Wir evaluieren die Ergebnisse verschiedener operativer Techniken im Rahmen einer europäischen Multicenterstudie.

Identifikation von Tumorsuppressor- und Onko- mikroRNAs in Prostatakarzinomen
(B. Kneitz, M. Possner, M. Spahn)

Wir untersuchen die Bedeutung von mikro-RNAs für die Entstehung und Progression des Prostatakarzinoms. Für die Untersuchungen findet Tumormaterial aus der von uns initiierten europäischen Multicenterstudie zur Behandlung des Hoch-Risiko-Prostatakarzinoms Verwendung. Es werden PCa spezifische miRNA Expressionsprofile unter Verwendung von miRNA-Microarrays (Zusammenarbeit mit dem Mikroarray Labor des IZKF Universität Würzburg, Leiterin: Fr. Dr. S. Kneitz) (siehe Abb. 2) und qRT-PCR-Analysen erstellt und bioinformatisch analysiert, um miRNAs zu identifizieren, die für die Tumor-Entwicklung und Progression verantwortlich sind. Einzelne miRNAs werden funktionell analysiert um ihre biologische Funktion zu klären. Die erzielten Ergebnisse stellen konkrete Ansatzpunkte für die zukünftige Diagnostik und Therapie in Aussicht.

Aberrante Expression von ‚Spindle checkpoint'-Genen in Tumoren der Prostata
(B. Kneitz)

‚Spindle Checkpoint'-Gene haben die Aufgabe, die Integrität des Genoms während der Zellteilung zu überwachen. Es wurde gezeigt, dass Defekte in ‚Spindle Check-point'-Genen im Zusammenhang mit der Tumorge-

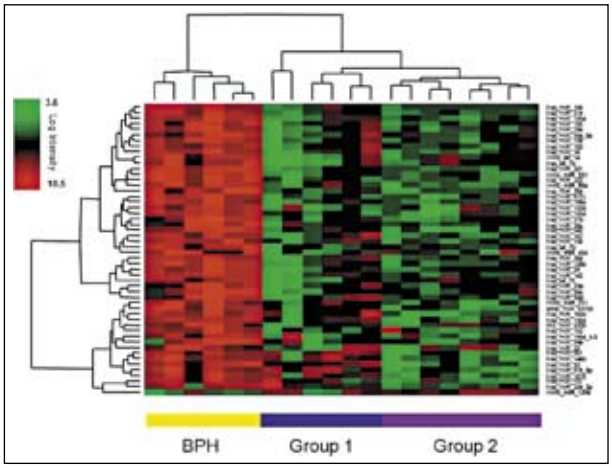


Abb. 1: MiRNA-Expressionssignatur von Prostatakarzinomen.

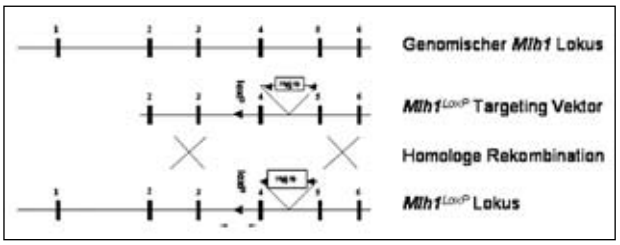


Abb. 2: Etablierung eines transgenen Maus-Modells zur Inaktivierung der Mismatch Reparatur-Aktivität in der Prostata unter Verwendung des Cre-loxP-Systems.

nese 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 Maus-modell etabliert. Dieses Modell wird unter anderem eingesetzt, um die Bedeutung von ‚Spindle Checkpoint'-Dysfunktionen für die Entstehung von Therapieresistenzen zu untersuchen.

Die Bedeutung von Defekten des ‚Mismatch'-Reparatur Systems für die Entstehung und den Verlauf des Prostatakarzinoms
(B. Kneitz, M. Spahn)

Defekte im ‚Mismatch'-Reparatur (MMR) System spielen für die Entstehung von Tumoren verschiedener Organsysteme eine wichtige Rolle. Welche Bedeutung MMR-Defekte für die Pathogenese oder Prognose des Prostatakarzinoms (PCa) haben ist ungeklärt. Es wurden verschiedene MMR-defekte Mausmodelle etabliert (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 PCa`s, aber auch unterschiedliche Therapieformen *in vivo* funktionell untersucht. Durch die Integration von funktionellen Analysen im Mausmodell und Untersuchungen an humanen MMR-defekten-PCa Fällen, werden klinisch relevante Mechanismen der Tumorgenese analysiert.

Charakterisierung der tumorspezifischen Antikörperantwort beim Urothelkarzinom der Harnblase - Identifikation eines neuartigen serologischen Markers für das Uro-thelkarzinom der Harnblase.
(P. Ardelt)

Die intravesikale Immuntherapie mit Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin (BCG) ist der Goldstandard des High-Risk-Urothelkarzinoms der Blase (Carcinoma in situ, pT1G3). Das individuelle Ansprechen eines Patienten ist derzeit aufgrund des Fehlens eines geeigneten Markers nicht vorhersagbar. Daher besteht bei Versagen der BCG Therapie das Risiko einer verspäteten Einleitung alternativer Therapieformen (z.B. neoadjuvante Chemotherapie und/ oder radikale Zystektomie).
Es wurde ein Marker etabliert, der die durch BCG induzierte Immunantwort messen und damit den Erfolg der BCG Immuntherapie vorhersagbar machen kann: Eine Antikörperbildung gegen M. bovis BCG Hitzeschockprotein HSP-65 ist ein serologischer Marker für den Erfolg der BCG Immuntherapie. Weitere Studien werden den Wert dieses Markers zur Vorhersage des Therapieerfolges und Individualisierung der BCG Therapie bestimmen.

Identifikation von Tumorsuppressor- und Onko- mikroRNAs in Nierenzell- und Blasenkarzinomen
(B. Kneitz, A. Kocot, D. Vergho)

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

Lehre

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

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

E Avdievich, C Reiss, S J Scherer, Y Zhang, SM Maier, B Jin, HH Jr., A Rosenwald, H Riedmiller, R Kucherlapati, PE Cohen, W Edelmann and B Kneitz: (2008) Distinct Effects of the Recurrent Mlh1G67R Mutation on MMR Functions, Cancer and Meiosis. Proc Natl Acad Sci. 2008 Mar 18;105(11):4247-52.

Spahn M, Vergho D, Riedmiller H. (2009). Iatrogenic recto-urethral fistula: perineal repair and buccal mucosa interposition. BJU Int. 2009;103(2): 242-6.

Spahn M, Kneitz S, Scholz CJ, Nico S, Rüdiger T, Ströbel P, Riedmiller H, Kneitz B.(2009). Expression of microRNA-221 is progressively reduced in aggressive prostate cancer and metastasis and predicts clinical recurrence. Int J Cancer. 2009 Jul 7. [Epub ahead of print].

Ardelt PU, Kneitz B, Adam P, Reiss C, Kocot A, Fensterle J, Chen L, Pasqualini R, Arap W, Gerharz EW, Riedmiller H.(2010). Reactive antibodies against bacillus Calmette-Guerin heat-shock protein-65 potentially predict the outcome of immunotherapy for high-grade transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer 2010, 116(3):600-9.

Spahn M, Kocot A, Löser A, Kneitz B, Riedmiller H (2009). Last Resort in Complex Urinary Incontinence: Bladder Neck Closure and Continent Vesicostomy - Long Term Results and Comparison of Different Techniques." Urology, 2009, in press.

3.8 Lehrstuhl für Orthopädie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Maximilian Rudert (Direktor)

Orthopädische Klinik
König-Ludwig-Haus
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg
Tel.: 0931/803-1102
Fax: 0931/803-1109
E-mail: office.klh@mail.uni-wuerzburg.de
www.orthopaedie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Jochen Eulert
(Direktor bis 31. 3. 2008)

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

Aufgaben und Struktur

Die Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus ist ein Krankenhaus der Maximalversorgung für Erkrankungen der Bewegungsorgane, ihrer Verletzungen und deren Folgen. Die Klinik steht in der Trägerschaft des Bezirks Unterfranken. Integriert sind der Lehrstuhl für Orthopädie, die Universitätspoliklinik für Orthopädie und das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung (OZMF). 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 4100 Eingriffe durchgeführt. In der Poliklinik werden pro Jahr ca. 13.500 Patienten ambulant behandelt. Das König-Ludwig-Haus verfügt zusätzlich über eigene Abteilungen für Röntgendiagnostik und Physikalische Therapie mit Krankengymnastik.

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

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

- Endoprothetik von Hüft-, Knie-, Schulter- und Ellenbogengelenk sowie Tumorendoprothetik
- Schulter- und Ellenbogenchirurgie
- Sportorthopädie
- Kinderorthopädie
- Sprunggelenks- und Fußchirurgie
- Wirbelsäulenchirurgie
- Tumorchirurgie
- Rheumaorthopädie
- Arthroskopien von Knie-, Schulter-, Ellenbogen-, und Sprunggelenk
- Osteologie (metabolische und degenerative Erkrankungen, besondere Berücksichtigung von Osteoporose und Tumorerkrankungen)

Konsiliarische Betreuung zahlreicher anderer Kliniken und Behindertenzentren.

Forschungsschwerpunkte

Das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung verfügt über einen wissenschaftlichen Labortrakt mit insgesamt 600 qm Arbeitsfläche (S1, S2 und Radioaktivität) mit einem Standort Brettreichstrasse 11 und einem zweiten Standort Röntgenring 11. Das Zentrum wird durch den Bezirk Unterfranken unterstützt. Es besteht eine umfangreiche Drittmittelförderung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Klinische Forschergruppe KFO 103, DFG-Forschergruppe FOR 793, mehrere Einzelanträge), das BMBF (BMBF-Konsortium Osteopath, BMBF-Verbundprojekt Präeklampsie), das Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (EXIST Phase I), die Europäische Union (EU-Konsortien ADIPOA und VASCUBONE), das IZKF der Universität Würzburg, die Arthrose Hilfe e. V., sowie durch die Bayerische Forschungsstiftung (Forschungsverbund für zellbasierte Regeneration des Muskuloskelettalen Systems im Alter FORZEBRA) sowie zahlreiche Industriekooperationen. Die Anzahl der Drittmittelstellen beträgt 25 (Stand Ende 2009).

Schwerpunkte der wissenschaftlichen Arbeit

- Biologie mesenchymaler Stammzellen (F. Jakob, R. Ebert, B. Mentrup, P. Benisch, B. Klotz, N. Raijmaakers, S. Müller-Deubert, L. Seefried)
- Molekulare Orthopädie und Zellbiologie (N. Schütze, T. Schilling, R. Laug, S. Hilpert, A. Noll, K. Schlegelmilch)
- Tissue Engineering, Regenerative Medizin, Translationale Zelltherapie (U. Nöth,

Abb. 1: Tumorprothese des Hüftgelenkes nach Entfernung einer Skelettmetastase des proximalen Femur bei Bronchialkarzinom.

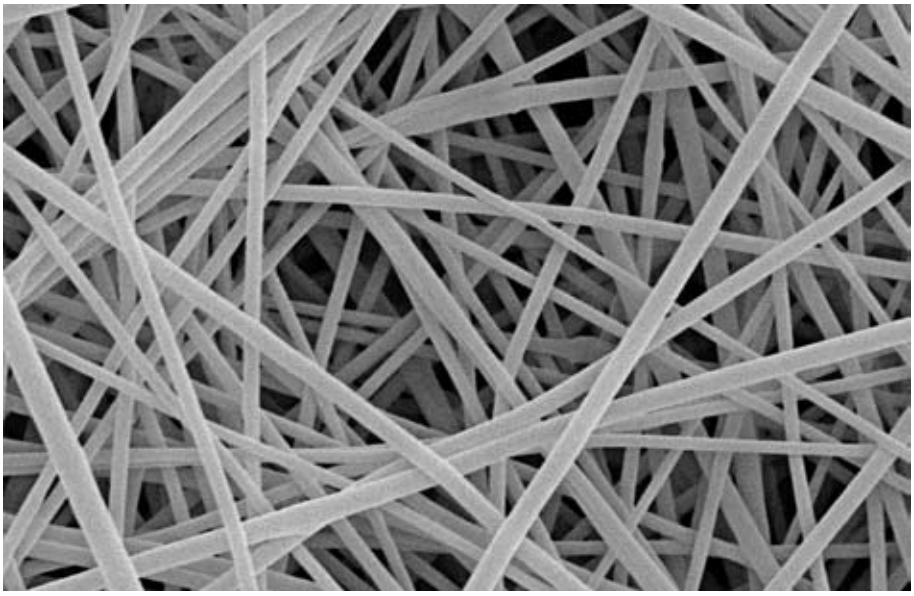


Abb. 2: Elektrogesponnene Kollagen I Nanofasern für den Sehnen- und Bandersatz.

L. Rackwitz, R. Hallinger, M. Weber, M. Rudert)

- Gentherapie bei Muskuloskelettalen Erkrankungen (A. Steinert, P. Prager, N. Armbruster, C. Weber)
- Molekulare und klassische Biomechanik (F. Jakob, L. Seefried, S. Müller-Deubert, A. Steinert, M. Hoberg)
- Frakturheilung nach Trauma und bei Osteoporose (KFO 103 in Kooperation mit KFO 102 Berlin; FOR 793)
- Partikelerkrankung und Protheseninfektion (B. Baumann, N. Schütze)
- Tumorchirurgie und moderne Brachytherapiekonzepte (M. Rudert, M. Lüdemann)
- Spezielle Verfahren der operativen Rekonstruktion des Schultergelenks (B. Baumann, S. Göbel)
- Tissue Engineering von Meniskusgewebe (M. Rudert, M. Hoberg, A. Steinert)
- Nanofasertechnologie und Elektrospinning (L. Rackwitz)
- Autologe Chondrozytentransplantation (U. Nöth, L. Rackwitz, A Steinert, T. Barthel)
- Applikation mesenchymaler Stammzellen zur Therapie der Osteonekrose und der Arthrose (M. Rudert, L. Rackwitz, U. Nöth)
- Endoprothetik des Hüft- und des Kniegelenkes (U. Nöth, M. Hoberg, M. Rudert)
- Spezielle Kinderorthopädie, Wirbelsäulen- und Fußchirurgie (P. Raab, V. Ettl)
- Klinische Studien zur Osteoporose (F. Jakob, L. Seefried, S. Goebel)
- Schmerzforschung in der Orthopädie (S. Goebel)

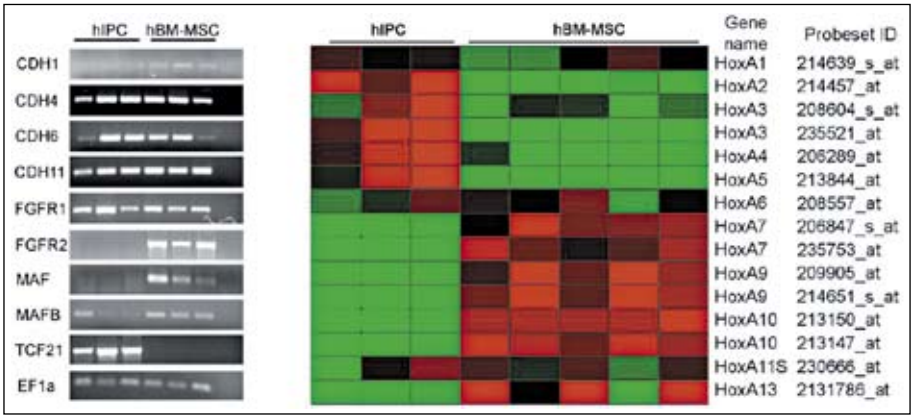


Abb. 3: Signatur unterschiedlicher mesenchymaler Stammzellen aus dem Stroma des Knochenmarks im Femurkopf (hBM-MSC) im Vergleich mit mesenchymalen Vorläufern die mit Pankreasinseln assoziiert sind (hIPC). Neben der differentiellen Expression verschiedener Schlüssel-Rezeptoren und Transkriptionsfaktoren zeigen die Zellen ein „positionelles Gedächtnis" bezogen auf ihre HoxA-Expression (aus Limbert et al. 2009).

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
- TecFun Technologie der Funktionswerkstoffe

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Rudert M, Burgkart R, Gradinger R, Rechl H. (2009) Chirurgie der Weichteilsarkome im Bereich der Extremitäten. Chirurg 80:194-201.

Limbert C, Ebert R, Schilling T, Path G, Benisch P, Klein-Hitpass L, Seufert J, Jakob F. (2009) Functional Signature of Human Islet-derived Precursor Cells compared to Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells Dev 6 (E-pub ahead of print)

Schilling T, Küffner R, Klein-Hitpass L, Zimmer R, Jakob F, Schütze N. (2008) Microarray analyses of transdifferentiated mesenchymal stem cells. J Cell Biochem. 103: 413-433.

Nöth U, Steinert AF, Tuan RS. (2008) Technology insight: adult mesenchymal stem cells for osteoarthritis therapy. Nat Clin Pract Rheumatol 4:371-380.

Steinert AF, Palmer GD, Pilapil C, Nöth U, Evans CH, Ghivizzani SC. (2009) Enhanced in vitro chondrogenesis of primary mesenchymal stem cells by combined gene transfer. Tissue Eng Part A 15:1127-1139.

3.9 Frauenklinik und Poliklinik

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Johannes Dietl (Direktor)

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

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 Radiatio; Brachytherapie) und des Instituts für Röntgendiagnostik (Mammographie, Vakuumbiopsie), sowie der Klinik für Anästhesiologie (Schmerzambulanz).

Pro Jahr erfolgen ca. 2.200 operative Eingriffe, ca. 1.500 Entbindungen, ca. 5500 DRG-Aufnahmen, ca. 22.000 ambulante Behandlungen (davon ca. 3500 Chemotherapien). Schwerpunkte der Klinik sind: Die interdisziplinäre Therapie gynäkologischer Tumoren einschließlich der Mamma (Zertifiziertes Brustzentrum), das Zentrum für familiären Brust- und Eierstockskrebs, die Behandlung von Deszensus und Harninkontinenz, Betreuung von Risikoschwangerschaften, Behandlung der Kinderlosigkeit.

Forschungsschwerpunkte

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

Die hämochoriale Plazentation beim Menschen stellt eine immunologische Ausnahmesituation dar: Trotz eines engen Kontakts fetaler invasiver Trophoblastzellen zu maternalen dezidualen Immunzellen kommt es nicht zur Abstoßung des semiallogenen Feten. Wichtige Mediatoren zur Generierung dieses günstigen fetomaternalen Mikromilieus bilden hierbei neben endokrinen auch parakrine Faktoren, also Cytokine und Wachstumsfaktoren.

Untersuchung der Bedeutung und Funktion von Thrombopoietin in der Dezidua der Frühschwangerschaft
(S. Segerer, U. Kämmerer, J. Dietl)

Im Rahmen des „Erstantragstellerprogramms“ des IZKF Würzburg wird ein Projekt zur Rolle des Thrombopoietins in der Frühschwangerschaft gefördert. Ziel unseres Forschungsprojektes ist eine nähere Untersuchung der Bedeutung und Funktion von TPO in humaner Dezidua. Von den Ergebnissen erwarten wir uns ein besseres Verständnis der Regulation der physiologischen Plazentation. Durch den Nachweis einer möglichen immunmodulatorischen Wirkung von TPO erhoffen wir uns weitere Erkenntnisse darüber, wie die Etablierung eines tolerogenen Milieus gegenüber dem semiallogen Feten ermöglicht wird und somit mögliche Abstoßungsreaktionen (Aborte) verhindert werden.

Im Rahmen einer klinischen Forschergruppe (KFO 124, Zusammenarbeit mit der Hautklinik, J. Becker) wird ferner die Plazentation als Modellsystem für Tumoren untersucht. Im TP4 der KFO124 wird die Interaktion der invasiven fetalen Trophoblasten mit mütterlichen Immunzellen des Uterus untersucht. Hierzu werden einerseits die Immunzellen in ihrer Funktion (vor allem unter dem Einfluss schwangerschaftsspezifischer Mediatoren) charakterisiert, andererseits die Trophoblasten hinsichtlich ihrer tumorähnlichen Attribute (mit derzeitigem Fokus auf Metalloproteinasen).

Forschungsprojekt „Immune escape von Tumoren“
(J. Wischhusen, S. Häusler, A. Chandran, M. Junker, A. Seida, M. Ossadnik)

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 (M. Junker), 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 einem von der Graduate School for Life Sciences (GSLS) geförderten Kooperationsprojekt mit dem Max-Planck-Institut in München wird detailliert die Rolle von miRNAs bei diesen immunregulatorischen Prozessen analysiert (A. Chandran).

In enger Assoziation mit der Nachwuchsforschergruppe wird im Rahmen eines Projektes, dessen Förderung im Rahmen des IZKF-Erstantragsstellerprogramms beantragt wurde, die Rolle der Ectonukleotidasen CD39 und CD73 für die Interaktionen zwischen Ovarialkarzinomzellen und dem Immunsystem aufgeklärt. (S. Häusler)

Im Rahmen eines DFG-Projekts (BE 1394/9-1) wird zusammen mit der Hautklinik (J. Becker) die Immunogenität von Tumorstammzellen untersucht (J. Wischhusen). In diesem Kontext gelang bereits die Erstbeschreibung eines neuen „immune escape“ Mechanismus, der bei der Therapie des Mammakarzinoms mit Trastuzumab klinisch bedeutsam sein könnte (F. Reim).

Auf der Suche nach besseren Tumormarkern werden die miRNA-Profile im peripheren Blut von Ovarialkarzinompatientinnen und geeigneten Kontrollpersonen untersucht. Dieses Projekt ist Teil einer Koopera-

Abb. 1: Von der Oozyte bis zur Blastozyste. a) Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) einer Samenzelle in eine Oozyte im Metaphase II-Stadium. b) Lichtmikroskopische Aufnahmen einer befruchteten Eizelle (Zygote), c-f) frühe Teilungsstadien eines Embryos.

tion mit der neu gegründeten Heidelberger Firma Febit und wird aus Geldern zur Förderung der Technologieregion Rhein-Neckar finanziert (S. Häusler, 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)

Neue GnRH-Antagonisten in der Therapie gynäkologischer Malignome und dem tripelnegativen Mammakarzinom
(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 des tripelnegativen Mammakarzinoms wird die Wirkung dieser neuen nicht-peptidischen GnRH-Antagonisten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Wirkmechanismen untersucht.

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

Der AKT-Signaltransduktionsweg ist in einer Vielzahl von Tumoren überaktiviert und nimmt durch Steuerung so verschiedener Prozesse wie der Zellproliferation, der Apoptose- und Chemotherapieresistenz sowie des Zellmetabolismus eine Schlüsselrolle bei der malignen Transformation ein. Somit sind Relaisstationen dieses Stoffwechselweges wie AKT und PI3K hochinteressante therapeutische Targets in der molekularen Onkologie. In Endometriumkarzinomen ist AKT beispielsweise durch Deletion des funktionellen Gegenspielers PTEN überaktiviert und auch im Ovarialkarzinom ist die AKT-Überexpression mit einer Platinresistenz assoziiert. Es konnte gezeigt werden, dass der AKT-Inhibitor Perifosin in in vitro Modellen von Endometrium- und Ovarialkarzinomen Antitumoraktivität zeigt und zum Teil in Kombination zu Chemotherapeutika additiv wirkt. Basierend auf diesen Ergebnissen wird ab Januar 2010 von dem IZKF ein Projekt gefördert, welches auf die Untersuchung des AKT Signaltransduktionsweges im Ovarialkarzinom mit besonderer Berücksichtigung der immunmodulatorischen Wirkung abzielt (B-131-N).

Molekulare Analyse der Gameteninteraktion und der Einfluss von uropathogenen Infektionserregern auf die Fertilität
(C. Rennemeier, C. Albert)

Unfruchtbarkeit geht häufig mit dem Nachweis verschiedener uropathogener Infektionserreger einher. Die dafür zugrunde liegenden molekularen Mechanismen sind allerdings noch weitgehend unerforscht, auch einem möglichen direkten Einfluss von kommensalen oder uropathogenen Mikroorganismen auf humane Gameten wurde bisher wenig Aufmerksamkeit gewidmet. Da viele Mikroorganismen verschiedene Signalmoleküle in z.T. hohen Konzentrationen sekretieren, sollte die Frage geklärt werden, ob diese Moleküle einen negativen Einfluss auf humane Gameten haben. Wir konnten zeigen, dass Signalmoleküle der opportunistisch humanpathogenen Mikroorganismen *Candida albicans* und *Pseudomonas aeruginosa* einen schädigenden Einfluss auf verschiedene Funktionen humaner Spermien haben. Darüberhinaus haben wir ein Projekt begonnen in dem die Interaktion von Dendritischen Zellen (DCs) mit humanen Spermatozoen beschrieben und der Einfluss von Seminalplasma auf diese Interaktion aufgeklärt werden soll.

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 Querschnittfächer wie Vorlesungen in Ethik, Präventionsmedizin, Notfallmedizin, Infektiologie, Tumorbiologie und interdisziplinärer Onkologie. Für die niedergelassenen Kollegen finden neben überregionalen Fortbildungsveranstaltungen regelmäßige interdisziplinäre Konferenzen im Rahmen des Perinatalzentrums und des Brustzentrums statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Krockenberger M, Dombrowski Y, Weidler C, Ossadnik M, Hönig A, Häusler S, Voigt H, Becker JC, Leng L, Steinle A, Weller M, Bucala R, Dietl J and Wischhusen J. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) contributes to the immune escape of ovarian cancer by downregulating NKG2D. J Immunol, 180(11):7338-48, 2008.

Reim F, Dombrowski Y, Ritter C, Buttmann M, Häusler S, Ossadnik M, Krockenberger M, Beier D, Beier CP, Dietl J, Becker JC, Hönig A, Wischhusen J. Immunoselection of breast and ovarian cancer cells with trastuzumab and NK cells: Selective escape of CD44^{high}/ CD24^{low}/HER2^{low} breast cancer stem cells. Cancer Res. 69(20):8058-66, 2009.

Rennemeier C, Frambach T, Hennicke F, Dietl J, Staib P. Microbial quorum-sensing molecules induce acrosome loss and cell death in human spermatozoa. Infect Immun 2009, 77: 4490-4497.

Schally AV, Varga JL, Engel JE. Antagonists of growth-hormone-releasing hormone: an emerging new therapy for cancer. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008, 4: 33-43.

Segerer SE, Müller N, van den Brandt J, Kapp M, Dietl J, Reichardt HM, Rieger L, Kämmerer U. Impact of female sex hormones on the maturation and function of human dendritic cells. Am J Reprod Immunol. 2009 Sep;62(3):165-73.

3.10 Kinderklinik und Kinderpoliklinik

KONTAKTDATEN

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

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

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

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

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

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

Prof. Dr. med. Hans-Michael Straßburg
Tel.: 0931/201-27734

Aufgaben und Struktur

Die Kinderklinik der Universität Würzburg (Planstellen: 59,45 ärztliche Mitarbeiter, 163,5 Schwestern, 34,75 technische Mitarbeiter/ Verwaltungsangestellte) verfügt über insgesamt 115 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. E. Frieauff, PD Dr. S. Kunzmann, Dr. W. Thomas, Dr. J. Wirbelauer, Dr. R. Wössner), Pädiatrische Intensivmedizin (Prof. Dr. C. P. Speer, Dr. E. Frieauff, Dr. W. Thomas, Dr. J. Wirbelauer), Onkologie/Hämatologie/Stammzelltherapie (Prof. Dr. P.-G. Schlegel, Prof. Dr. M. Eyrich, Dr. F. Deinlein, Fr. Dr. B. Winkler). Kardiologie (Dr. J. Wirbelauer), Pulmonologie/Mukoviszidose/Sportmedizin (Prof. Dr. H. Hebestreit), Gastroenterologie (Fr. Dr. A. Dick), Nephrologie (Fr. Dr. A. Beissert, Fr. Dr. B. Wiewrodt), Endokrinologie (Fr. Dr. K. Ergezinger), Diabetes (Dr. R. Wössner), Neuropädiatrie/ Sozialpädiatrie (Prof. Dr. H.-M. Straßburg), Immunologie/Infektiologie (Prof. Dr. J. Liese), Rheumatologie (Prof. Dr. J. Liese), 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 15.000 Patienten poliklinisch betreut.

Forschungsschwerpunkte

Entzündungsvorgänge bei akuten und chronischen Lungenerkrankungen Früh- und Neugeborener

Ziel dieses Langzeitprojekts ist es, die pathogenetischen Mechanismen zu verstehen, um wirksame präventive und therapeutische Strategien für diese Erkrankung zu entwickeln. So werden u.a. der Einfluss pränataler Inflammation auf die Entwicklung regulatorischer T-Lymphozyten im fetalen Thymus untersucht, die Interaktion zwischen Surfactant-Protein A und Transforming Growth Factor-ß als neuer Regulationsmechanismus für Entzündungs- und Fibrose-Reaktionen in der Lunge analysiert und die Wirkung von Steroiden und Interleukin 6 auf die Surfactant-Protein B Genexpression und den Jak/Stat Signaltransduktionsweg charakterisiert.

Charakterisierung von „airway remodelling" Prozessen bei chronisch pulmonalen Entzündungsreaktionen

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. Speziell wird in einem Projekt die inverse Genregulation von Transforming Growth Factor-ß und Connective Tissue Growth Factor als potentieller neuer Pathomechanismus bei der Entstehung der BPD untersucht.

Rekonstitution des Immunsystems nach Stammzelltherapie

Nach Eröffnung des Stammzelltransplantationszentrums im Jahre 2005 wird in diesem Forschungsprojekt die Neuformung des Immunsystems nach Transplantation hochaufgereinigter Stammzellen über HLA-Barrieren hinweg untersucht. Ziel des Projektes ist es, bereits etablierte immuntherapeutische Verfahren wie die Gabe von Spenderlymphozyten zu optimieren und damit den antileukämischen Effekt einer Stammzelltransplantation zu erhöhen. Ein weiterer Aspekt der Studien zur Immunrekonstitution sind Untersuchungen zur Interaktion humaner peripherer Blutstammzellen mit Notch-Liganden und die daraus resultierenden lymphoiden Differenzierungswege. Die besondere Bedeutung des Forschungsschwerpunktes wurde durch die Schaffung einer Stiftungsprofessur für Experimentelle und Klinische Zelluläre Therapie durch die Elterninitiative leukämie- und tumorkranker Kinder Würzburg

Abb. 1: Dendritische Zellen phagozytieren nach 5 Tagen Differenzierung mit den Zytokinen GM-CSF und IL-4 fluoreszenzmarkierte Kunststoffpartikel und werden dann mit TNFα und IL-1ß zur Ausreifung gebracht. Die Fluoreszenzpartikel dienen der Veranschaulichung der Phagozytosefähigkeit. In der klinischen Anwendung wird anstatt der Fluoreszenzpartikel avitalisiertes Tumormaterial verwendet, welches die Dendritischen Zellen dem Immunsystem der Hirntumorpatienten präsentieren können.

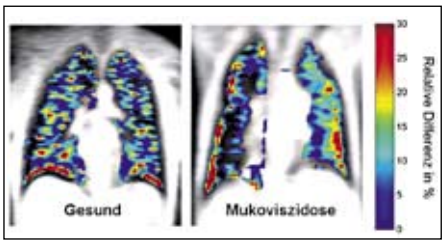


Abb. 2: Ventilation der Lunge in der Magnetresonanztomographie mit Sauerstoff als Kontrastmittel. Dargestellt ist die Differenz zwischen Raumluftatmung und Atmung reinen Sauerstoffs. Links: normale homogene Ventilation bei einem Gesunden; rechts: inhomogene Ventilation mit deutlicher Minderbelüftung der rechten Lungenseite bei einer Patientin mit Mukoviszidose.

e.V. eindrücklich unterstrichen, auf die im Dezember 2009 Herr Prof. Dr. Matthias Eyrich berufen wurde.

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 Tumorvakzine mit patienteneigenem Tumor beladen) und Tumor-spezifischen, zytotoxischen T-Zellen vor. Zur Vorbereitung klinischer Studien werden derzeit umfangreiche Validierungsmaßnahmen zur Herstellung von Dendritischen Zellen bzw. Tumor-spezifischen T-Zellen in klinischem Maßstab unter arzneimittelrechtlichen Vorgaben in unserer eigenen GMP-Facility durchgeführt (siehe Abbildung 1). Diese neuen Verfahren verstärken den traditionsreichen neuroonkologischen Schwerpunkt der Universitäts-Kinderklinik, die seit vielen Jahren Sitz der pädiatrischen Hirntumorstudie für die Primärbehandlung von Kindern mit Medulloblastomen, Ependymomen und supratentoriellen primitiv neuroektodermalen Tumoren (PNET) ist.

Epidemiolgie und Prävention pädiatrischer Infektionskrankheiten

In epidemiologischen Studien werden die Auswirkungen von Impfprogrammen auf die Epidemiologie von Infektionskrankheiten (Schwerpunkt Varizellen, Influenza, Pneumokokken, Pertussis) bei Kindern und Jugendlichen, sowie die Akzeptanz von Impfprogrammen untersucht. Langjährig etablierte regionale Surveillanceprogramme, wie z.B. das Bayerische Varizellen Projekt (BaVariPro) liefern in enger Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kinderärzten und Kinderkliniken verlässliche epidemiologische Daten zur Überprüfung des Erfolges von Impfprogrammen. In klinischen Studien werden in Zusammenarbeit mit niedergelassenen Kinderärzten Daten zur Sicherheit, Immunogenität und Wirksamkeit von Impfstoffen erhoben.

Pathogenese von rheumatologischen Erkrankungen und Immundefekten

Mehrere Forschungsprojekte im Grundlagenbereich, sowie klinische Studien untersuchen die Pathomechanismen von Entzündungsvorgängen bei rheumatologischen Erkrankungen (kindliches Rheuma, chronische nicht-bakterielle Osteomyelitis) und Hypophosphatasie und evaluieren neue therapeutische Konzepte. Zusätzlich werden bei Patienten mit beeinträchtigter Infektionsabwehr und Immundefekten gestörte immunologischen Abwehrmechanismen differenziert untersucht.

MR-tomographische Verfahren zur Untersuchung der Lunge

In diesem interdisziplinären Projekt wird in Kooperation mit Prof. M. Beer (Institut für Röntgendiagnostik) und Prof. P. Jakob (Biophysik) die Wertigkeit des Thorax-MRT im Nieder- und Hochfeldgerät zur Diagnose anatomisch-pathologischer Lungenveränderungen sowie zur funktionellen Beurteilung von Ventilation und Perfusion untersucht (Abbildung 2).

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 präventive Bedeutung hat und bei Patienten mit chronischen Erkrankungen zur Verbesserung des Verlaufs führt. Auch werden die Wertigkeit von Belastungsuntersuchungen für die Diagnose und Therapie von Krankheiten und pathophysiologische Grundlagen einer reduzierten Leistungsfähigkeit 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 Weiterbildungsermächtigung für das Fach Kinderheilkunde und die Teilbereiche Neonatologie und spezielle pädiatrische Intensivmedizin. Die Schwerpunktleiter sind für die Bereiche Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Neuropädiatrie sowie Kinderpneumologie 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 50 Nationen. Dieses Symposium stellt außerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika das weltweit größte wissenschaftliche Forum für Neonatologie dar.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Eyrich M, Wiegering V, Lim A, Schrauder A, Winkler B, Schlegel PG (2009) Immune function in children under chemotherapy for standard risk acute lymphoblastic leukemia - a prospective study of 20 paediatric patients. Br J Haematol, 147:360-370.

Hebestreit H, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, Schenk T, Posselt HG, Kriemler S (2009) Long-term effects of a partially supervised conditioning program in cystic fibrosis. Eur Respir J 35: 578-83.

Morbach H, Girschick HJ (2009) Do B cells play a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. Autoimmunity. 42: 373-5.

Straathof KC, Rao K, Eyrich M, Hale G, Bird P, Berrie E, Brown L, Schlegel PG, Goulden N, Gaspar HB, Gennery AR, Landais P, Davies EG, Brenner MK, Veys P, Amrolia P (2009) Haematopoietic stem cell transplantation with antibody-based minimal intensity conditioning: a phase 1/2 study. Lancet 374(9693):912-920.

Thomas W, Seidenspinner S, Kramer BW, Kawczynska-Leda N, Chmielnicka-Kopaczyk M, Marx A, Wirbelauer J, Szymankiewicz M, Speer CP (2009) Airway concentrations of angiopoietin-1 and endostatin in ventilated extremely premature infants are decreased after funisitis and unbalanced with bronchopulmonary dysplasia/death. Pediatr Res 65:468-473.

3. 11 Medizinische Klinik und Poliklinik I

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Georg Ertl (Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-39001
Fax: 0931/201-639001
E-mail: weyer_l@klinik.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/MedizinischeKlinikundPoliklinik/content.html

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

Prof. Dr. med. Christiane Angermann
Tel.: 0931/201-70460

Prof. Dr. med. Peter Josef Schanzenbächer
Tel.: 0931/201-39181

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

Aufgaben und Struktur

Die Medizinische Klinik und Poliklinik I deckt schwerpunktmäßig sechs Bereiche der Inneren Medizin in Forschung, Lehre und Patientenversorgung ab: Endokrinologie, Internistische Notfall- und Intensivmedizin, Kardiologie/Angiologie, Nephrologie und Pneumologie. Seit Einzug in das Zentrum Innere Medizin (ZIM) Mitte des Jahres 2009 bestehen sehr günstige Bedingungen für die klinische Forschung, Lehre und Versorgung der Patienten durch engsten interdisziplinären Kontakt.

Die **Endokrinologie** betreut eine endokrinologisch-diabetologische Schwerpunktstation und jährlich über 5000 Patienten in ihrer Spezialambulanz. Seit 2003 ist die Endokrinologische Abteilung internationales Referenzzentrum für das Nebennierenkarzinom; in den Jahren 2008/9 wurden über 170 Patienten mit dieser sehr seltenen Erkrankung betreut. In Zusammenarbeit mit der Chirurgie wurde ein überregionales interdiszipliäres Adipositaszentrum aufgebaut.

In der **Nephrologie** werden jährlich mehr als 5000 Hämodialyse- sowie Peritonealdialyse-Behandlungen durchgeführt. Neben der nephrologischen Schwerpunktstation gibt es in mehreren Spezialambulanzen über 2000 Patientenkontakte: Nierenambulanz, Vaskulitisambulanz, Transplantationsnachsorge, Fabry-Zentrum. 2008/9 wurden über 60 Nierentransplantationen durchgeführt (inklusive Lebendspendeprogramm).

Die **Pneumologie** betreut stationär insbesondere Patienten mit Bronchialkarzinom, schweren Pneumonien, schwerer COPD oder interstitiellen Lungenkrankheiten. In der pneumologischen Spezialambulanz werden Chemotherapien bei Bronchialkarzinom durchgeführt und, Patienten mit interstitiellen Lungenkrankheiten, Sarkoidose, schwerem Asthma und Alpha-1-Antitrypsinmangel betreut. Ein Schwerpunkt für pulmonale Hypertonie wurde neu eingerichtet. Die Pneumologie ist maßgeblicher Teil des interdisziplinären Thoraxzentrums Mainfranken.

Seit Umzug ins ZIM stehen der **Kardiologie** drei Herzkatheterlabors zur Verfügung. Hierin werden über 3000 invasive Eingriffe pro Jahr durchgeführt, davon etwa 1000 perkutane koronare Interventionen, kathetergestützte Implantationen von Verschlusssystemen bei Vorhofseptumdefekt und offenem Foramen ovale. In Kooperation mit der Klinik für Herzchirurgie wurde die minimal invasive stentbasierte Implantation von Aortenklappen eingeführt. Es werden jährlich über 300 Hochfrequenz- bzw. Kryoablationen durchgeführt. In Kooperation mit der Herzchirurgie werden jährlich ca. 150 Herzschrittmachersysteme und ca. 110 ICDs implantiert. Folgende kardiologische Spezialambulanzen betreuen Patienten aus dem Spektrum der gesamten Kardiologie: Allgemeine Kardiologie, Aortenklappensprechstunde, Herzinsuffizienz, Erwachsene mit angeborenen Herzfehlern, Psychokardiologische Sprechstunde, Rhythmussprechstunde, Herzschrittmacherambulanz, ICD-Ambulanz.

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

Forschungsschwerpunkte

Endokrinologische Forschungsschwerpunkte
(B. Allolio, M. Fassnacht)

Mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe und des BMBF leiten Prof. Allolio und PD Fassnacht das Deutsche Nebennierenkarzinom-Register und koordinieren die erste randomisierte, internationale Therapiestudie beim Nebennierenkarzinom (FIRM-ACT-Studie). In weiteren Studien werden experimentell und klinisch neue therapeutische Targets für das Nebennierenkarzinom evaluiert. Diese Projekte werden von der der Deutschen Krebshilfe im Rahmen der von PD Fassnacht geleiteten *Max-Eder-Forschungsgruppe* und von der DFG im Rahmen der Klinischen Forschergruppe „Tumormikromileu“ gefördert.
In einem zweiten Schwerpunkt etablierten Prof. Allolio und PD Hahner gemeinsam mit der Klinik für Nuklearmedizin neue radioaktive Tracer für die Nebennierenbildgebung mit Förderung der Sander-Stiftung und des IZKF. Ebenfalls gemeinsam mit der Nuklearmedizin werden Studien zum Schilddrüsenkarzinom durchgeführt. Mehrere prospektive, zum Teil multizentrische, deutschlandweite Studien zur Nebenniereninsuffizienz, Hyponatriämie und Akromegalie wurden von der Arbeitsgruppe initiiert. Das interdisziplinäre Adipositas-Zentrum ist Ausgangsbasis für präklinische und klinische Untersuchungen zum morbiden Übergewicht. Als Teil des Deutschen Conn-Registers erfolgt aktuell im Rahmen der „Mephisto-Studie“

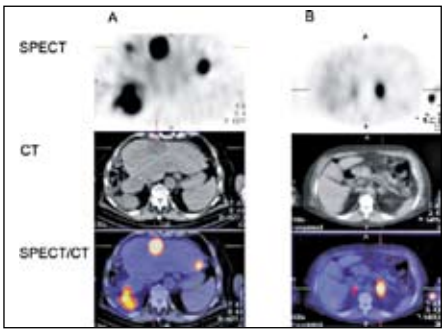


Abb. 1: 123I-Iodmetomidat-SPECT eines 68 jährigen Patienten mit Nebennierenkarzinom und Lebermetastasen (A) und eines 55 jährigen Patienten mit endokrin inaktivem Nebennierenadenom (B).

die prospektive Untersuchung der in Würzburg behandelten Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus.

Kardiologisch-angiologische Forschungsschwerpunkte
(G. Ertl, J. Bauersachs)

Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich in einem breiten in vitro und in vivo Ansatz mit molekularen Mechanismen, der Bildgebung und der Behandlung der Herzinsuffizienz und Herzhypertrophie. Hierbei werden experimentell Untersuchungen am Herzen, an Kardiomyozyten und Endothelzellen in Kultur, an peripheren Gefäßen, an Progenitorzellen sowie an Blutplättchen durchgeführt. Hieraus sind bereits potentielle neue Therapieansätze entstanden. Experimentelle Ergebnisse werden in klinische Studien und in die Patientenversorgung transferiert.
Prof. Ertl ist stellvertretender Sprecher des Kompetenznetzes Herzinsuffizienz und des SFB 688, sowie Sprecher des Fachkollegiums Medizin und der Sektion Herz-Kreislauf der DFG. Außerdem ist er federführend bei dem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung insbesondere für die klinische und translationale Forschung geförderten IFB (integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum) „Prävention der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen", welches im Jahr 2010 in Würzburg eingerichtet werden soll.
Aktuelle **basiswissenschaftliche** Projekte: *Elektrophysiologie des Herzens auf zellulärer Ebene,* insbesondere kardialer Ionenkanäle (S. Maier). *NMR-Bildgebung des Herzens und kardiale Biophysik* (W. Bauer) bei Kleintieren und am Menschen, Modellierungsverfahren für die kardiale Mikrozirkulation, zelluläre/molekulare Prozessen im Gefäßsystem. *Herzinsuffizienz*: Im Fokus stehen insbesondere Heilungsvorgänge und Remodeling nach Infarkt, für die Tiermodelle sowie bildgebende Verfahren etabliert sind. Verschiedene Aspekte werden hierbei untersucht: Thrombozytenfunktion, Gerinnungssystem (A. Schäfer); Oxidativer Stress (J. Widder); Mikro-RNAs; Ischämie-/ Reperfusionschaden (J. Bauersachs, S. Frantz); Rolle von Rezeptor-Antikörpern in der Entwicklung der Herzinsuffizienz (R. Jahns); Rolle von Calcineurin (O. Ritter); Vaskuläre Reaktivität (J. Bauersachs, A. Schäfer, J. Widder); Thrombozyten/ Gerinnung und deren Einfluss auf die kardiovaskuläre Funktion (A. Schäfer, J. Bauersachs); Pulmonale Hypertonie in Zusammenarbeit mit der Pulmologie (H.T. Pelzer).

Aktuelle **translationale** Projekte (R. Jahns): Therapeutische Zyklopeptide bei autoimmun-bedingter Herzinsuffizienz; BMBF-Programm Gründungsoffensive Biotechnologie (GoBio), 2007 Ausgründung der Firma CorImmun; 2009 Abschluss der Präklinik und laufende Phase I-Studie im Menschen.

Aktuelle **klinische** Projekte (aufgeführt sind hier nur selbst initiierte Studien):
Biomaterialbank (R. Jahns, S. Störk). 3-D- und Gewebedoppler-Echokardiographie, seltene Herzerkrankungen (M. Fabry zusammen mit der Nephrologie, M. Friedreich zusammen mit der Neurologie) und Aortenstenose (F. Weidemann, W. Voelker). Herzinsuffizienz – Studienauswahl (S. Störk, C. Angermann, R. Jahns, G. Ertl): Handheld-BNP-Studie: Echokardiographie und BNP-Schnelltest im hausärztlichen Bereich. INH (Interdisziplinäres Netzwerk Herzinsuffizienz) – Interventionsstudie schwesternbasiertes Krankheitsmanagement. MOOD-HF-Studie: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) Escitalopram bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Depression als Komorbidität. Prospektive Kohortenstudie „Rheuma & Herz". ETiCS-HF: Ätiologie/Genese, Prävalenz und pathophysiologischen Bedeutung von Beta1-Autoantikörpern bei Herzinsuffizienz, akutem Infarkt und Myokarditis. Schrittmacher/ ICDs (W. Bauer, O. Ritter): Rolle von neuen Sensoren; Entwicklung von MR-tauglichen Schrittmachersonden. Thrombozyten (A. Schäfer, J. Bauersachs): Rolle von Thrombozyten im akuten Koronarsyndrom, Prädiktoren der Clopidogrelresistenz u.a. Gefäßreaktivität/ endotheliale Progenitorzellen (J. Bauersachs, T. Thum): bei Patienten mit KHK und anderen kardialen Erkrankungen werden endotheliale Funktion und zirkulierende Progenitorzellen untersucht. Angiologie (J. Baulmann): Mehrere multizentrische Gefäßsteifigkeitsstudien werden von Würzburg aus initiiert und koordiniert.

Insgesamt ist somit die kardiovaskuläre Forschung in Würzburg geprägt durch interdisziplinäre, basiswissenschaftliche, translationale und klinische Projekte mit einem Fokus auf Herzinsuffizienz und Zell-Zell-Wechselwirkungen.

Nephrologische Forschungsschwerpunkte
(C. Wanner)

Klinisches Thema ist die Identifizierung von Prädiktoren für plötzlichen Herztod und von Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Typ 2 Diabetikern mit chronischer Nierenerkrankung. Fragestellungen werden in großen multizentrischen randomisierten Studien und Kohortenstudien beantwortet. Gegenwärtig wird in Kooperation mit vielen Arbeitsgruppen national und international die Biobank der 4D Studie (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie) aufgearbeitet, sowie erfolgen auch posthoc Analysen der Datenbank. Die SHARP Studie (Study on heart and renal protection - 1789 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion) wird nach 5-jähriger Laufzeit in Kooperation mit der Universität Oxford 2010 abgeschlossen. Fragestellungen zur Progression seltener Nierenerkrankungen (z.B. M. Fabry) werden in Kooperation mit der Kardiologie in einer prospektiven Kohortenstudie beantwortet. In die große multinationale PORT Studie ist die Transplantationseinheit in Zusammenarbeit mit der Universität Minneapolis eingebunden. Die Studienzentrale der KfH-Stiftung Präventivmedizin wird ausgebaut und 5 große nationale Kohortenstudien betreuen. Das Europäische Dialyseregister (basiert in Amsterdam) wird von Würzburg (Chairfunktion) aus betreut. Das Akademische Lehrkrankenhaus Klinikum Coburg arbeitet in der Prävention von Knochen/Gefäßschäden durch Vitamin D in der EPIC-CKD Studie mit dem Studienzentrum der Nephrologie zusammen. 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, H.-T. Pelzer)

Im Bereich der Grundlagenforschung wird die Rekrutierung von Lungenfibroblasten aus

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Drechsler C, Krane V, Ritz E, März W, Wanner C. Glycemic Control and Cardiovascular Events in Diabetic Hemodialysis Patients. Circulation (2009) 120:2421-2428.

Fassnacht M, Kreissl M, Weismann D, Allolio B New targets and therapeutic approaches for endocrine malignancies. Pharmacol Ther. (2009) 123(1):117-41.

Fraccarollo D, Widder JD, Galuppo P, Thum T, Tsikas D, Hoffmann M, Ruetten H, Ertl G, Bauersachs J. Improvement of left ventricular remodeling by the endothelial nitric oxide synthase enhancer AVE9488 after experimental myocardial infarction. Circulation 118 (2008), 818-82.7

Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnacht M, Haenscheid H, Beuschlein F, Zink M, Lang K, Allolio B, Schirbel A 123I-Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical CYP11B enzymes; J Clin Endocrinol Metab (2008) 93(6):2358-65.

Jazbutyte V, Arias-Loza PA, Hu K, Widder J, Govindaraj V, von Poser-Klein C, Bauersachs J, Fritzemeier KH, Hegele-Hartung C, Neyses L, Ertl G, Pelzer T. Ligand-dependent activation of ER beta lowers blood pressure and attenuates cardiac hypertrophy in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. Cardiovasc Res. (2008) 77:774-78.1

Jung PH, Rieber J, Störk S, Hoyer C, Erhardt I, Nowotny A, Voelker W, Weidemann F, Ertl G, Klauss V, Angermann CE. Effect of contrast application on interpretability and diagnostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with intermediate coronary lesions: comparison with myocardial fractional flow reserve. Eur Heart J. (2008) Oct;29(20):2536-43.

Krane V, Winkler K, Drechsler C, Lilienthal J, März W, Wanner C. Effect of atorvastatin on inflammation and outcome in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. Kidney Int (2008) 74;1461-1467.

Weidemann F, Herrmann S, Störk S, Niemann M, Frantz S, Lange V, Beer M, Gattenlöhner S, Voelker W, Ertl G, Strotmann JM. Impact of myocardial fibrosis in patients with symptomatic severe aortic stenosis. Circulation. (2009) 120(7):577-84.

Weidemann F, Niemann M, Breunig F, Herrmann S, Beer M, Störk S, Voelker W, Ertl G, Wanner C, Strotmann J. Long-term effects of enzyme replacement therapy on fabry cardiomyopathy: evidence for a better outcome with early treatment. Circulation. (2009) 119(4):524-9.

Thum T, Gross C, Fischer T, Fiedler J, Just S, Rottbauer W, Bussen M, Galuppo P, Frantz S, Castoldi M, Muckenthaler M, Soutschek J, Koteliansky V, Rosenwald A, Bauersachs J, Engelhardt S. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. Nature 456 (2008), 980-4.

Blutfibrozyten und Charakterisierung des Homing sowie die Mobilisierung von Fibrozyten bei chronisch progressiven und akut exazerbierenden idiopathischen interstitiellen Lungenkrankheiten untersucht. Zu den klinischen Forschungsschwerpunkten gehören die Chemostrahlentherapie und molekular gezielte Therapie des Bronchialkarzinoms, sowie bislang wenig untersuchte kardiopulmonale Interaktionen. Ein experimentelles Projektes in Kooperation mit dem Institut für Physiologie (K. Schuh) zur pulmonalen Hypertonie nach Lungenembolie (CTEPH) wird vom IZKF gefördert und durch den Aufbau eines Würzburger Lungenembolie-Registers sowie die Beteiligung an multizentrischen Studien zur Behandlung der pulmonal-arteriellen Hypertonie ergänzt.

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 Simulationszentrum (INTUS): multiple Kliniken und Institute; M. Fabry: Nephrologie, Kardiologie; Herzinsuffizienz-Projekte: Kardiologie, Endokrinologie, Nephrologie, Humangenetik, Psychiatrie, Psychologie, Pharmakologie, Neurologie; Kardiale MR-Tomographie: Kardiologie, Institut für Röntgendiagnostik, 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 stellt den wissenschaftlichen Sekretär und stellvertretenden Sprecher des Sonderforschungsbereichs SFB 688 „Kardiovaskuläre Zell-Zell-Interaktion“ (s. Abschnitt 5.1.6, Seite 140) und ist an der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe KFO 124 „Tumormikromileu“ (s. Abschnitt 5.4.2, Seite 189) beteiligt. Zusätzlich sind Kliniker und Wissenschaftler der Klinik in folgenden Forschungszentren aktiv: Herz-Kreislaufzentrum, Interdisziplinäres Zentrum für Klinische Forschung, Interdisziplinäres Tumorzentrum, Zentrum für Infektionsforschung (siehe dort).
Als Förderinstrument des Bundesministeriums für Bildung und Forschung insbesondere für die klinische und translationale Forschung soll im Jahr 2010 ein Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) „Prävention der Herzinsuffizienz und Ihrer Komplikationen“ in Würzburg eingerichtet werden. Dieses Zentrum vereint zahlreiche interdisziplinäre Forschungsprojekte innerhalb der Medizinischen Fakultät und über sie hinaus und wird zentral für die Herzkreislaufforschung in Würzburg sein.

Lehre

Pro Semester werden in der Medizinischen Klinik etwa 850 Studenten des klinischen Studienabschnitts in Innerer Medizin unterrichtet. Im 5. Semester werden im Praktikum „Klinische Untersuchungsmethoden“ die Grundlagen der Anamnese und der körperlichen Untersuchung im Skills Lab an Simulatoren und am Patienten vermittelt. Die Fähigkeiten werden anschließend in einer standardisierten klinischen Situation, in Form eines sog. OSCE (Objective Structured Clinical Examination) geprüft. Im 6. und 7. Semester findet die Hauptvorlesung in der Inneren Medizin und das klinische Praktikum statt. Im 10. Semester werden die Kenntnisse vertieft im Blockpraktikum Innere Medizin, im 11. und 12. Semester erfolgt die Ausbildung im Rahmen des Praktischen Jahres. Mit ca. 3000 Unterrichtsstunden pro Semester ist die Innere Medizin in der klinischen Lehre das mit großem Abstand lehrintensivstes Fach. Die Ergebnisse sind sehr gut: Im zweiten schriftlichen Examen im Herbst 2009 hat Würzburg im Ranking der Studienorte bundesweit zusammen mit der TU München und Regensburg den ersten Platz unter allen 36 medizinischen Fakultäten eingenommen.
Organisiert wird die Lehre beider Medizinischer Kliniken durch ein Sekretariat für Lehre, unterstützt durch eine neu geschaffene ½ Stelle eines Lehrkoordinators des Dekanates für den studentischen Unterricht. Die Handlungsfelder der Lehrkoordinatorin sind: Weiterer Ausbau aktiver Lehrtechniken, Steigerung der Validität und Reliabilität der Prüfungen, Verbesserung der studentischen Basisfertigkeiten in Anamnese- und Untersuchungstechnik, Ausbau hochschuldidaktischer Fähigkeiten der Dozenten, Förderung des „e-Learning“ und Curriculums-Entwicklung. Daneben ist die Lehrkoordinatorin direkte Ansprechpartnerin für die Studenten. Eine gute Kooperation mit der studentischen Fachschaft hat sich hier bewährt.

3.12 Medizinische Klinik und Poliklinik II

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Hermann Einsele (Direktor)

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

Prof. Dr. med. Ralf Bargou
Tel.: 0931/201-40014

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

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

Aufgaben und Struktur

Die Medizinische Klinik und Poliklinik II der Universität Würzburg (50 Ärzte, 92 Schwestern, 44 Personen technisches Personal) ist an den Standorten, ZIM (Zentrum für Innere Medizin) und „Luitpoldkrankenhaus“ lokalisiert.

Zentrum für Innere Medizin (ZIM)

1. Stammzell-Transplantationszentrum
2. Interdisziplinäre onkologische Phase-I/II Unit (Early Clinical Trial Unit)
3. Hämatologie/Int. Onkologie mit Stationen M41, M42, M52 sowie Schwerpunktambulanzen
4. Schwerpunkt /Infektiologie (Zentrum Infektiologie DGI) mit Station Schottmüller und Infektionsambulanz
5. Rheumatologische Station (Station Behring)
6. Schwerpunkt Gastroenterologie mit Station Romberg, gastroenterologischer Ambulanz, Endoskopie- und Sonographie-Abteilungen
7. Interdisziplinäre Psychosomatische Tagesklinik (gemeinsam mit der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie) Haus C2 sowie psychosomatische Sprechstunde

Luitpoldkrankenhaus
Interdisziplinäres Onkologisches Tagestherapiezentrum (ab Januar 2010)

Die Klinik ist in die Schwerpunkte
Hämatologie/Onkologie (Prof. Dr. R. Bargou,
Gastroenterologie (Prof. Dr. M. Scheurlen),
Immunologie/Rheumatologie (Prof. Dr. H.-P. Tony),
Infektiologie (Prof. Dr. H. Klinker)
und den Arbeitsbereich Psychosomatik (Prof. H. Csef)
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. Interdisziplinäre Tumorboards, interdisziplinäre Tumorsprechstunde, interdisziplinäre ambulante Einheit zur Tumortherapie
(2) Diagnostik und Therapie solider Tumore, einschließlich neuer Medikamente und Immuntherapie
(3) Innovatives Stammzelltransplantationsprogramm (2.größtes Programm in Deutschland) mit neuen Transplantationsmodalitäten (Nabelschnurblutprogramm, haploidenter Stammzelltransplantation) und optimierter Beherrschung von Komplikationen (Immuntherapie von Infektionen, T-Zelltherapie, bispezifische Antikörper, Immuntherapie von residuellen Tumorzellen)

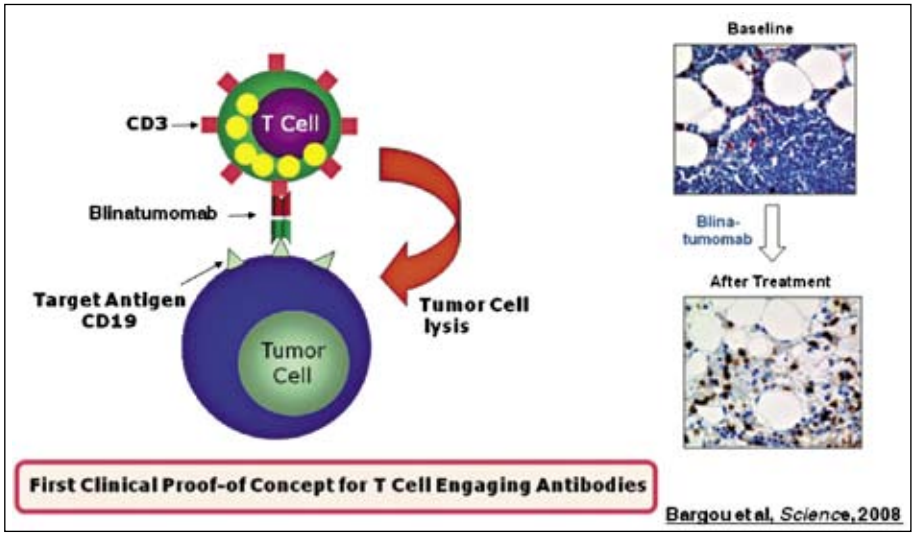


Abb. 1: Phase I Studie bei NHL.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bargou, R., Leo, E., Zugmaier, G., Klinger, M., Goebeler, M., Knop, S., Noppeney,R., Viardot, A., Hess, G., Schuler, M., Einsele, H., Riethmüller, G., Brandl, C., Wolf, A.., Kirchinger, P., Klappers, P., Schmidt, M., Reinhardt, C., Baeuerle, P., Kufer, P.: Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. Science, 321(5891): 974-7, 2008.

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.

Chatterjee, M., Rancso, C., Stühmer, T., Eckstein, N., Andrulis, M., Gerecke, G., Lorentz, H. Royer, H.D., Bargou, R.C. The Y-box binding protein YB-1 is associated with progressive disease and mediates survival and drug resistance in multiple myeloma. Blood, 111: 3714-3722, 2008.

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.

Knop, S; Gerecke, C; Liebisch, P; Topp, MS; Platzbecker, U; Sezer, O; Vollmuth, C; Falk, K; Glasmacher, A; Maeder, U; Einsele, H; and Bargou. RC. Lenalidomide (Revlimid®), adriamycin and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). Blood, 113:1160-71, 2009.

Kraus MR, Schäfer A, Schöttker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, Scheurlen M (2008). Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Gut 57:531-536.

K. Kahle, P. Langmann, D. Schirmer, U. Lenker, D. Keller, A. Helle, H. Klinker, W. Heinz: (2009) Simultaneous determination of voriconazole and posaconazole concentrations in human plasma by high-performance liquid chromatography. Antimicrob Agents Chemother 53: 3140-3142

T. Berg, V. Weich, G. Teuber, H. Klinker, B.Möller, J. Rasenack, H. Hinrichsen, G. R. Pape, U. Spengler, P. Buggisch, H. Balk, M. Zankel, K. Neumann,, C. Sarrazin, S.Zeuzem: (2009) Individualized Treatment Strategy with Peginterferon Alfa-2b (Peg-IFN -2b) Plus Ribavirin According to Early Viral Kinetics in Hepatitis C Virus (HCV) Type 1-Infected Patients. Hepatology 50: 369-377

(4) Early Clinical Trial Unit: neue Zytostatika, neue Antikörper, Targeted Therapies, Immuntherapeutika bei Lymphomen, Myelom, Leukämie und soliden Tumoren.
(5) Betreuung und Therapie von Patienten mit akuten und chronischen Infektionskrankheiten (v.a. AIDS und chronische Virushepatitiden, Evaluation neuer Substanzen, Phase II-IV-Studien)
(6) Diagnostik und Therapie entzündlich rheumatischer Gelenkerkrankungen, einschließlich neuer Medikamente, Immuntherapie, Phase II-III Studien
(7) Diagnostik und Therapie entzündlicher Systemerkrankungen (Vaskulitiden, Kollagenosen etc)
(8) Diagnostik und Therapie von Immundefekten (CVID, medikamentös induzierte Immundefekte)
(9) Diagnostik und Therapie von Patienten mit akuten und chronischen, gut- und bösartigen Erkrankungen des Verdauungstraktes und der Leber
(10) Diagnostische und therapeutische (operative) Endoskopie des Magen-Darmtraktes und der Gallenwege
(11) 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, γδ T-Lymphozyten) und humorale (Antikörper-basierte) Immuntherapie maligner Erkrankungen (AG's Bargou, Kunzmann, Topp, Grigoleit, Beilhack)
(2) Funktion und Spezifizität von humanen γδ T-Lymphozyten (AG Kunzmann)
(3) Alterationen im Tumorstoffwechsel als therapeutische Zielstruktur maligner Erkrankungen (AG Kunzmann)
(4) Charakterisierung der pathogen-spezifischen Immunität und deren Umsetzung in immuntherapeutischen Strategien (AG Topp)
(5) Charakterisierung von Signalwegen in aktivierten T-Zellen und deren Inhibition zur Behandlung der GvH
(6) Regulation der viralen T-Zell -Immunität durch Kostimulation, artifizielle Antigen präsentierende Zellen und löslichen Faktoren

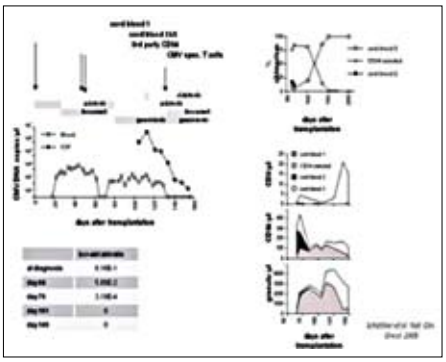


Abb. 2: Kombinierte CBT/Haplo-SCT + Third Party T-Zelltherapie.

(7) DFG-Klinische Forschergruppe CRU216: Charakterisierung onkogener Signalwege beim Multiplen Myelom und Identifizierung therapeutischer Zielstrukturen (Einsele/ Bargou)
(8) EU-FP6 MANASP: Development of novel management strategies for invasive aspergillosis (Koordinator: Einsele)
(9) EU-FP7 NanoII: Nanoscopically-guided induction and expansion of regulatory hematopietic cells to treat autoimmune and inflammatory processes (Einsele)
(10) Entwicklung molekularer und immunologischer Therapieansätze bei Non-Hodgkin-Lymphomen
(11) Phase-I Unit zur Durchführung innovativer Therapieansätze bei hämato-onkologischen Patienten.und Patienten mit soliden Tumoren (Göbeler, Bargou)
(12) In vivo Imaging in Modellen der Graft-versus-Host Disease und immunologischen Anti-Tumor-Antwort (AG Beilhack)
(13) Entwicklung prädiktiver Marker zur Vorhersage einer drohenden Graft-versus-Host Disease (Beilhack)
(14) Immunrekonstitution nach allogener Transplantation (AG Seggewiss)
(15) Tyrosinkinaseinhibitoren und ihre Effekte auf unterschiedliche Immunzellen (T-Zellen, NK-Zellen, DCs) (AG Seggewiss)
(16) neue Strategien in der allogenen Stammzell-Transplantation (Nabelschnurbluttransplantation, haploidentische Stammzelltransplantation) (Einsele/Stuhler/Mielke)
(17) DC-Vakzinierung u. T-Zelltherapie gegen infektiöse und maligne Erkrankungen (AG Grigoleit/Einsele)
(18) Entwicklung von Impfstrategien gegen HCMV-Infektionen (AG Grigoleit)
(19) Selektive Allodepletion von GvHD-induzierenden T-Zellen als eine Methode

zur Therapieoptimierung in der allogenen Stammzelltransplantation (Mielke)
(20) Therapieoptimierung mit Taxanen auf der Basis pharmakokinetischer, -dynamischerund–genetischerErkenntnisse 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) Veränderungen des Gedächtnis-B-Zellkompartments durch anti- Zytokine
(4) Entwicklung v on Biomarkern für die Therapiesteuerung der Rheumatoiden Arthritis
(5) Pathologische Immunregulation bei Lupus erythematodes (LED).
(6) Impfantworten unter immunsuppressiver Langzeittherapie bei rheumatischen Erkrankungen

Gastroenterologie

(1) Molekulare Diagnostik hereditärer 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 HIV-Infektion
(2) HIV-Proteaseinhibitor-Plasmakonzentrationen und Resistenzentwicklung
(3) Pharmakokinetische Interaktionen antiretroviraler Substanzen
(4) Antivirale Therapiestrategien bei chronischer Virushepatitis B und C
(5) Pharmakokinetik von Ribavirin
(6) HCV/HIV-Koinfektion.
(7) Drug-Monitoring antiviraler Substanzen
(8) Uridin Pharmakokinetik
(9) Systemische antimykotische Therapie bei invasiven Pilzinfektionen
(10) Therapeutisches Drug Monitoring von Azol-Antimykotika
(11) Drug Monitoring antiretroviraler Substanzen bei HIV-Patienten mit verschiedenen Begleiterkrankungen in Südafrika (Graduiertenkolleg1522: HIV/AIDS und assoziierte Infektionserkrankungen im südlichen Afrika)
(12) Interaktionen zwischen antiretroviraler Therapie und Opioidagonisten

Psychosomatik

(1) Psychoonkologie und Psychoneuroimmunologie. Palliativmedizin und medizinsiche Ethik.
(2) Psychosomatische Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Reizdarm-Syndrom) und des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. Stress und Herzinfarkt).
(3) Psychischer Befund, psychosoziale Faktoren und Lebensqualität bei Langzeitüberlebenden nach Stammzelltransplantation

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 hinaus bestehen Weiterbildungsermächtigungen (je 2 Jahre) für mehrere Teilgebiete besitzen: Herr Prof. Dr. H. Einsele (Hämatologie/Onkologie), Prof. Dr. M. Scheurlen (Gastroenterologie), Prof. Dr. H.-P. Tony (Rheumatologie) und Prof. Dr. H. Klinker (Zusatzweiterbildung Infektiologie). Die Klinik organisiert zahlreiche Fortbildungsveranstaltungen und Tagungen für Ärzte und Patienten, häufig in Kooperation mit Patientenorganisationen. Im Jahr 2009 erhielt Herr Prof. Klinker den mit 10.000 € dotierten Albert-Kölliker Lehrpreis der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

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 May;5(5):291-5.

Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, Weissinger F, Nerl C, Schmitz N, Engert A, Einsele H, Müller-Hermelink HK, Wilhelm M. Autologous Stem-Cell Transplantation As First-Line Therapy in Peripheral T-Cell Lymphomas: Results of a Prospective Multicenter Study. J Clin Oncol. 2008 Nov 24.

3.12.1 Abteilung Molekulare Innere Medizin

KONTAKTDATEN

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

Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-71000
Fax: 0931/201-71070
E-mail: harald.wajant@mail.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/MedizinischeKlinikundPoliklinikII/abteilungfrmolekulareinneremedizin/content.html

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung befasst sich vor allem mit Fragestellungen der klinisch-orientierten Grundlagenforschung im Bereich der molekularen Immunologie und Onkologie. Die Ausstattung der Abteilung umfasst neben einer Wissenschaftler- und einer halben Sekretariatsstelle insbesondere eine wissenschaftliche Rotationsstelle („Gerokstelle“). Diese soll dazu dienen, Kollegen aus anderen Funktionsbereichen der Medizinischen 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

Im Forschungsfokus der Abteilung liegen die Liganden der Tumornekrosefaktor (TNF)-Familie sowie deren Rezeptoren. Liganden und Rezeptoren der TNF-Familie sind in vielfältiger Weise an der Funktion des Immunsystems beteiligt und sind darüber hinaus von zentraler Bedeutung für die Regulation des programmierten Zelltods (Apoptose). Klinisch-relevante Aspekte der TNF-Rezeptor-Signaltransduktion und die mögliche therapeutische Nutzung rekombinanter TNF-Liganden werden in 3 Arbeitskreisen beforscht.

Arbeitskreis: Therapeutische Fusionsproteine

Die starken immunstimulierenden bzw. apoptoseinduzierenden Eigenschaften, die manche Liganden der TNF-Familie besitzen, 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 Tumorareal.

Arbeitskreis: Todesrezeptoren
(D. Siegmund)

Die zur TNF-Rezeptorfamilie gehörenden Todesrezeptoren CD95, TRAILR1 und TRAILR2 wurden bisher vor allem hinsichtlich der Induktion des programmierten Zelltods (Apoptose) untersucht. 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 erforscht 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

Das für die TNF-Ligandenfamilie namensgebende Zytokin TNF kommt sowohl löslich als auch als membranständiges Molekül vor. Dabei muss beachtet werden, dass die beiden TNF-Formen sich in ihrer Fähigkeit unterscheiden, den TNF-Rezeptor-1 (TNFR1) und den TNFR2 zu aktivieren. Da beide TNF-Rezeptoren die Synthese 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 sich zum einen mit den molekularen Regulationsprinzipien, die diese Komplexität bedingen, und zum anderen mit deren Bedeutung für den Verlauf verschiedener TNF-assoziierter Erkrankungen.

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.

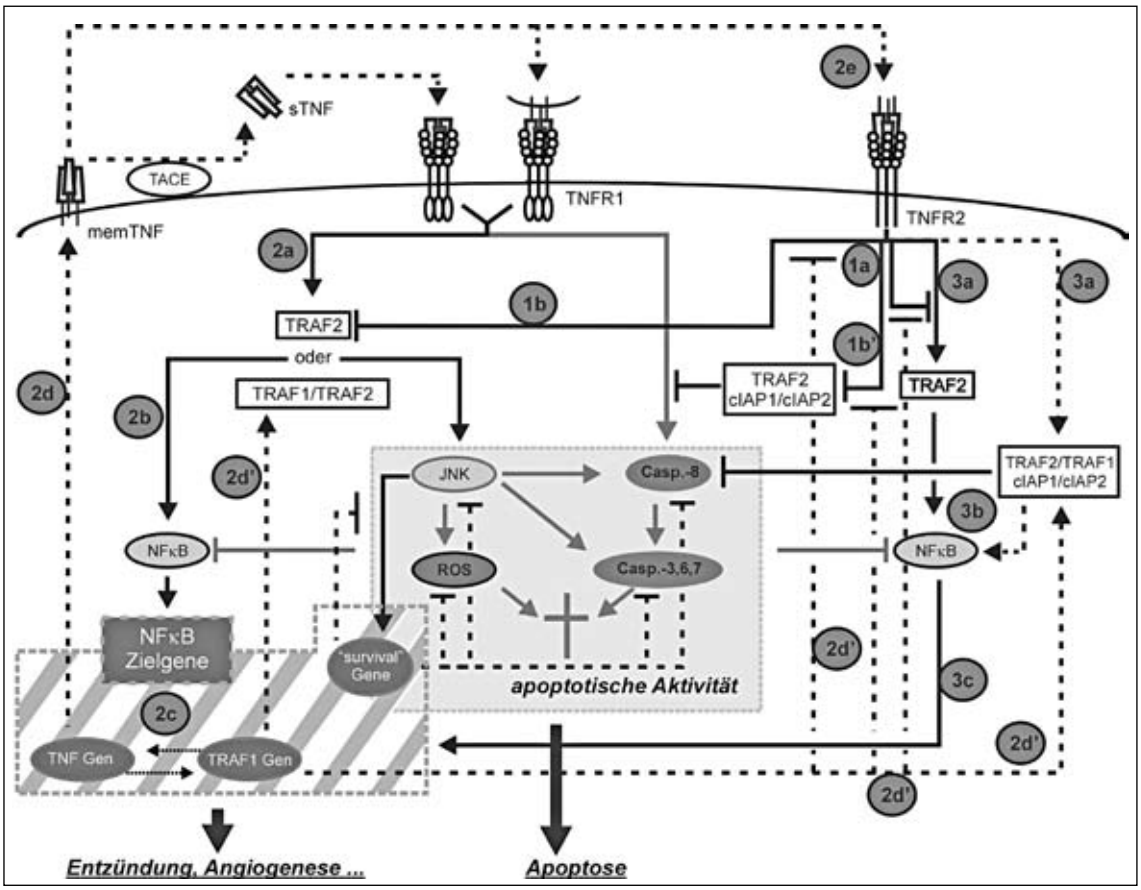


Abb. 1: TNFR1 und TNFR2 sind in komplexer Weise in ihrer Funktion miteinander verknüpft. Die Aktivierung des TNFR2 mit Membran-TNF führt zur Degradation des Adaptorproteins TRAF2 (1a,b). Da dieses Protein für die TNFR1-induzierte Aktivierung des proinflammatorischen Transkriptionsfaktors NFκB wichtig ist und darüber hinaus die Rekrutierung der apoptosehemmenden cIAP-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 bereits dargelegten 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

Wyzgol A, Müller N, Fick A, Munkel S, Grigoleit GU, Pfizenmaier K, Wajant H. (2009) Trimer stabilization, oligomerization, and antibody-mediated cell surface immobilization improve the activity of soluble trimers of CD27L, CD40L, 41BBL, and glucocorticoid-induced TNF receptor ligand. J. Immunol. 183:1851-1861.

Wicovsky A, Salzmann S, Roos C, Ehrenschwender M, Rosenthal T, Siegmund D, Henkler F, Gohlke F, Kneitz C, Wajant H. (2009) TNF-like weak inducer of apoptosis inhibits proinflammatory TNF receptor-1 signaling. Cell Death Differ. 16:1445-1459.

Wicovsky A, Henkler F, Salzmann S, Scheurich P, Kneitz C, Wajant H. (2009) Tumor necrosis factor receptor-associated factor-1 enhances proinflammatory TNF receptor-2 signaling and modifies TNFR1-TNFR2 cooperation. Oncogene 28:1769-1781.

Berg D, Stühmer T, Siegmund D, Müller N, Giner T, Dittrich-Breiholz O, Kracht M, Bargou R, Wajant H. (2009) Oligomerized tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand strongly induces cell death in myeloma cells, but also activates proinflammatory signaling pathways. FEBS J. 276:6912-6927.

Egberts JH, Cloosters V, Noack A, Schniewind B, Thon L, Klose S, Kettler B, von Forstner C, Kneitz C, Tepel J, Adam D, Wajant H, Kalthoff H, Trauzold A. (2008) Anti-tumor necrosis factor therapy inhibits pancreatic tumor growth and metastasis. Cancer Res. 68:1443-1450.

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

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Ulrich Walter (Direktor)

Institut für Klinische Biochemie & Pathobiochemie – Zentrallabor (IKBZ)
Zentrum Innere Medizin (ZIM)
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-45001
Fax: 0931/201- 645001
E-mail: institut@klin-biochem.uni-wuerzburg.de
www.ikbz.de

Prof. Dr. rer. nat. Michael Zimmer
Tel.: 0931/3293619

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

a) Klinische Chemie/ Laboratoriumsmedizin und Hämostaseologie (Zentrallabor/ Gerinnungsambulanz mit wissenschaftlichen Arbeitsgruppen)
b) Klinische Biochemie & Pathobiochemie (Lehrstuhl & Professur Klinische Molekularbiologie und weitere Arbeitsgruppen)

in Forschung, Lehre und Krankenversorgung. In der Krankenversorgung ist das Zentrallabor (Leitender Oberarzt: Dr. med. Udo Steigerwald) für den Großteil der stationären und ambulanten Patienten des Universitätsklinikums Würzburg zuständig (ca. 4 Millionen Laboranalysen/Jahr). Angeschlossen ist eine Gerinnungsambulanz und ein Hämophiliezentrum für Erwachsene.

Forschungsschwerpunkte

Im Mittelpunkt stehen pathophysiologische, genetische und diagnostische Aspekte wichtiger Erkrankungen des Herz-Kreislaufes und der Blutgerinnung (Thrombosen, Blutungsstörungen) unter Einsatz muriner, humaner und systembiologischer Modellsysteme. Die Projekte werden durch DFG/ SFB 688 (www.sfb688.de), BMBF sowie Stiftungen und Industrie gefördert.

Klinische Biochemie und Laboratoriumsmedizin
(U. Walter)

Das zentrale Interesse des Lehrstuhles (Prof. Dr. med. U. Walter) liegt in der Aufklärung der physiologischen, pathophysiologischen und diagnostischen Bedeutung von hemmenden Signalwegen humaner Blutplättchen; insbesondere die Analyse des NO/cGMP/PKG/VASP (Vasodilatator-stimuliertes Phosphoprotein) Übertragungsweges und seiner Interaktion mit aktivierenden Signalwegen (z.B. von Willebrand-Faktor (vWF), Thrombin, ADP). Diese Projekte (Leitung Drs. Stepan Gambaryan und Sabine Herterich) sind Teil des SFB 688 (Sprecher: Prof. Dr. med. U. Walter), der nach erfolgreicher Begutachtung im Juli 2009 für 4 weitere Jahre (2010-2013) von der DFG gefördert wird (siehe Bericht des SFB 688). In Kooperationsprojekten (mit vasopharm biotech und anderen) konnte der VASP-Phosphorylierungsstatus als derzeit bester direkter Laborparameter für den Wirkungsnachweis moderner Thrombozytenfunktionshemmer (z.B. die P2Y12 ADP-Rezeptor-Hemmer Clopidogrel, Prasugrel) etabliert werden. 2009 wurde das BMBF-Verbund-Projekt SARA (Systembiologie des Prostaglandin und der ADP P2Y12 Rezeptor Signalübertragung) innerhalb des Förderprogrammes „Medizinische Systembiologie“ bewilligt (Gesamtleitung: Prof. Albert Sickmann, Dortmund; Leiter des medizinischen Teilprojektes C „Funktionelle Analyse der Thrombozyten“: Dr. Jörg Geiger/Prof. Ulrich Walter). Ziel des Gesamtprojektes (siehe Bericht des Projektes SARA) ist eine umfassende systembiologische Beschreibung der Funktionsregulation von Thrombozyten im gesunden und pathologischen Zustand.
Eine weitere Arbeitsgruppe (Frau PD Dr. Elke Butt) untersucht (gefördert durch die Deutsche Krebshilfe) die biologische Bedeutung des humanen Proteins LASP-1 bei Wachstum und Metastasierung von verschiedenen Tumorentitäten, mit dem Ziel LASP-1 als prognostischen Marker für das Metastasierungspotential eines Tumors zu etablieren. Ein zweites Arbeitsgebiet ist hier die Charakterisierung von Cyklonukleotiden und deren Effektorproteinen.

Klinische Molekularbiologie
(M. Zimmer)

Im Mittelpunkt steht die Genetik kardialer Erkrankungen und Kardiomyopathien, wobei aktuell die Pathogenese einer dilatativen Kardiomyopathie, verursacht durch eine neues Krankheitsgen, untersucht wird. Weitere Projekte sind Laminopathien als Folge von Haploinsuffizienz des Lamin A/C-Gens, die Mutations-Diagnostik von DCM-

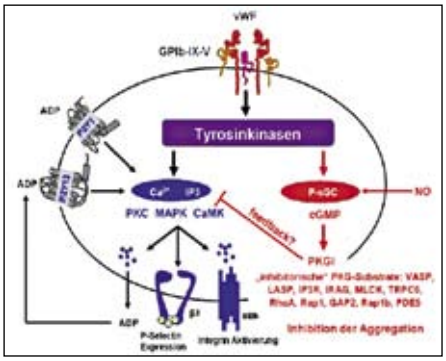


Abb.1: Aktivierende (ADP, vWF) und inhibitorische (NO/ cGMP/ PKG/ VASP) Signalwege in Blutplättchen (SFB 688/TPA2; Walter U, Gambaryan S, 2009 Handb Exp Pharmacol. 533-548)

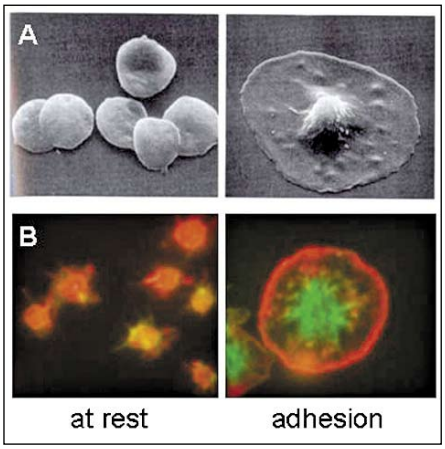


Abb. 2: (A) Elektronenmikrospkopische Aufname von ruhenden und adhärenten Blutplättchen. (B) Immunfluoreszenzaufname von LASP (rot) und Aktin (grün) in ruhenden und adhärenten Plättchen (Traenka J, Butt E et al., 2009, Thromb. Haemostasis 102:520-528).

Genen und die Hochdurchsatz-SNP-Typisierung über MALDI-TOF.

Arbeitsgruppe Metabolisches Syndrom/ vaskuläre Erkrankungen
(J. Schneider)

Seit Oktober 2009 neu am Institut ist der Diabetologe/Endokrinologe Dr. med. Jochen Schneider (vorher Washington University, St. Louis, USA), der sich mit nicht-traditionellen Risikofaktoren für das metabolische Syndrom, vaskulären Erkrankungen und chronischen Entzündungsprozessen beschäftigt. Ein Schwerpunkt sind zellspezifische (Dys)Funktionen des ß3-Integrin Adhäsionsmoleküls.

Im Jahr 2009 haben drei Arbeitsgruppen aufgrund von Rufen das Institut verlassen:
DFG / SFB 688 Nachwuchsgruppe (T. Renné). Die DFG-geförderte Nachwuchsgruppe beschäftigte sich mit dem Gerinnungsfaktor XII (Hagemann-Faktor) als attraktive Zielstruktur für eine sichere Thromboseprophylaxe beim Menschen sowie mit molekularen Regulationsmechanismen der Endothelschrankenfunktion. Im Jahr 2009 nahm PD Dr. Thomas Renné einen Ruf an das Karolinska Institut (Stockholm; www.ki.se) an und wurde dort zum Professor für Klinische Chemie im Department „Molecular Medicine and Surgery“ ernannt.

Stiftungsprofessur Vaskuläre Genetik (U. Felbor). Eine BayGene- geförderte Stiftungs-Professur „Vaskuläre Genetik“ von Frau Prof. Dr. Ute Felbor widmete sich der Pathogenese und Diagnostik zerebraler kavernöser Malformationen (CCM1, CCM2, CCM3), eine erbliche Form des hämorrhagischen Schlaganfalles. 2009 folgte Frau Prof. Felbor einem Ruf auf den Lehrstuhl für Humangenetik der Universität Greifswald (www.medizin.uni-greifswald.de/humangen).

Professur Vaskuläre Biologie (B. Nieswandt). Diese Arbeitsgruppe beschäftigte sich mit Defekten thrombozytärer Rezeptoren oder Signalwegen in genetisch veränderten Mauslinien mit dem Ziel der Entwicklung neuer Antithrombosestrategien. Prof. Bernhard Nieswandt nahm im Dezember 2008 den Ruf auf den Lehrstuhl für Exp. Biomedizin an der Universität Würzburg (www.virchow.uni-wuerzburg.de) an.

Das Institut war maßgeblich für die Planung und Durchführung des 1. Joint Meetings GTH & NVTH (deutschsprachige und holländische Thromboseforscher) verantwortlich (Nürnberg, 24.-27.2.2010; www.gth-nvth2010.de). Tagungspräsidenten waren U. Walter (Würzburg) und FR. Rosendaal (Leiden).

Lehre

Im Studiengang Medizin werden die Bereiche Klinische Chemie/ Laboratoriumsdiagnostik/ Pathobiochemie/ Hämostaseologie vertreten. Zusätzlich werden weitere Studiengänge [wie Biomedizin, Exp. Medizin, Biochemie, MD/PhD-Programm und die GSLS (Graduate School of Life Sciences)] unterstützt und zahlreiche medizinische und naturwissenschaftliche Masterarbeiten und Dissertationen betreut. Der Institutsleiter ist außerdem Ärztlicher Leiter der Staatlichen Berufsfachschule für techn. Assistenten in der Medizin (www.mta-schule.uni-wuerzburg.de).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Poppe H; Rybalkin SD; Rehmann H, Hinds TR, Tang X-B, Christensen AE, Schwede F, Genieser HG, Bos JL, Doskeland SO, Beavo JA, Butt E (2008) Cyclic nucleotide analogs as probes of signaling pathways. Nat. Methods 5, 277-278.

Gambaryan S, Kobsar A, Hartmann S, Birschmann I, Kuhlencordt PJ, Müller-Esterl W, Lohmann SM, Walter U. (2008) NO-synthase-/NO-independent regulation of human and murine platelet soluble guanylyl cyclase activity. J. Thromb. Haemost. 6:1376-1384.

Benz P.M., Blume C., Moebius J., Oschatz C., Schuh K., Sickmann A., Walter U., Feller S.M., Renné T. (2008) Cytoskeleton assembly at endothelial cell-cell contacts is regulated by II-spectrin-VASP complexes. J Cell Biol, 180,205-19.

Lewandrowski U, Wortelkamp S, Lohrig K, Zahedi RP, Wolters DA, Walter U, Sickmann A (2009). Platelet membrane proteomics: a novel repository for functional research. Blood. 114, E10-E19.

van der Meijden PEJ, Munnix ICA, Auger JM, Govers-Riemslag JWP, Cosemans J, Kuijpers MJE, Spronk HM, Watson SP, Renne T, Heemskerk JWM (2009) Dual role of collagen in factor XII-dependent thrombus formation. Blood. 114: 881-890.

3.14 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

KONTAKTDATEN

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

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-26351
Fax: 0931/201-26700
E-mail: broecker_e@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/haut/content.html

Prof. Dr. med. Henning Hamm
Tel.: 0931/201-26738

Prof. Dr. med. PhD Jürgen C. Becker
Tel.: 0931/201-26396

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 Tumortherapie und Proktologie. 2009 wurde die Klinik einschließlich aller Laboratorien zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2008.

Außer der Direktorin waren im Berichtszeitraum 4 Professoren und 1 Privatdozentin in Forschung und Lehre tätig. An der Klinik arbeiten 9 Oberärzte, 2 Fachärzte und 19 Weiterbildungsassistenten. In Forschungsprojekten arbeiten 7 Naturwissenschaftler auf Planstellen und Drittmittel-finanzierten Stellen. Die Klinik ist in folgende Bereiche gegliedert:

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

Klinische Schwerpunkte

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

Forschungsschwerpunkte

Tumorbiologie und Tumorimmunologie

Dieser jahrelange Forschungsschwerpunkt befasst sich mit verschiedenen Aspekten der Biologie kutaner Tumoren im Rahmen der klinischen Forschergruppe KFO 124 (http://www.tumor-microenvironment.de/index.htm) und weiterer Drittmittel-geförderter Forschungsprojekte, die im Folgenden genannt werden:

- Tumorstammzellen in Hauttumoren (J. C. Becker, R. Houben)
- 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)
- Todesvermittelte Signalwege in epithelialen Hauttumoren (T. Giner) (IZKF)
- Aberrante Signaltransduktion im Merkelzellkarzinom (J.C. Becker, R.Houben)
- Genetische Polymorphismen und Prognose des Melanoms (J. C. Becker, S. Ugurel-Becker, D. Schrama, E.-B. Bröcker)
- Zellmigration (P. Friedl, J. Storim)
- Stroma des Basalzellkarzinoms (E.-B. Bröcker, H. Kneitz)

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 (A. Trautmann, A. Kerstan)
- Interaktion von T-Zellen mit dendritischen Zellen und Zielzellen (P. Friedl, J. Storim)

Genodermatosen

(H. Hamm)

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

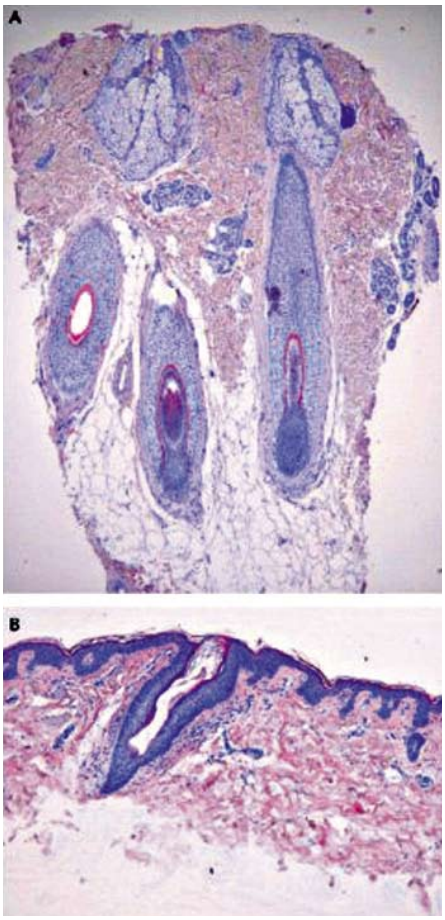


Abb. 1: Entnahmestelle (A) und „Split-Skin-Graft“ mit einer Dicke von 0,3 mm (B).

Abb. 2: Erscheinungsbild des Hinterkopfs eines Patienten nach der Ernte (A), sechs Tage später (B) und 12 Wochen später (C).

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

Armbruster N, Trautmann A, Bröcker EB, Leverkus M, Kerstan A. (2009) Suprabasal spongiosis in acute eczematous dermatitis: cFLIP maintains resistance of basal keratinocytes to T-cell-mediated apoptosis. J. Invest Dermatol. 129:1696-702.

Hofmann UB, Voigt H, Andersen MH, Straten PT, Becker JC, Eggert AO. (2009) Identification and characterization of survivin-derived H-2Kb-restricted CTL epitopes. Eur J Immunol. 29:1419-1424.

Houben R, Schrama D, Becker JC. (2009) Molecular pathogenesis of Merkel cell carcinoma. Exp Dermatol. 18:193-198.

Hofmeister-Mueller V, Vetter-Kauczok CS, Ullrich R, Meder K, Lukanidin E, Broecker EB, Straten P, Andersen MH, Schrama D, Becker JC. (2009) Immunogenecity of HLA-A1-restricted peptides derived from S100A4 (metastasin 1) in melanoma patients. Cancer Immunol Immunother. 58:1265-1273.

Weyandt GH, Bauer B. Berens N, Hamm H, Broecker EB (2009). Split-skin grafting from the scalp: the hidden advantage. Dermatol Surg. 35:1873-1879.

3.15 Institut für Röntgendiagnostik

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Dietbert Hahn (Direktor)

Institut für Röntgendiagnostik
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-34000
Fax: 0931/201-634001
E-mail: i-radiologie@roentgen.uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/radiologie

Prof. Dr. med. Meinrad Beer
(komm. Leiter der Abteilung für Kinderradiologie des Instituts für Röntgendiagnostik)
Tel.: 0931/201-34883

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 4 Spiral-Computertomographiegeräten und 7 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 MRT-Untersuchungen 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 Radiologie einschließlich Kinder- und Neuroradiologie.

Forschungsschwerpunkte

Methodische Entwicklung und klinische Anwendung der diffusionsgewichteten MR-Bilgebung
(F. Wendel, H. Neubauer, T. Pabst)

Am Institut für Röntgendiagnostik werden methodische und klinische Entwicklungsarbeiten auf dem Gebiet der diffusionsgewichteten MR-Bilgebung mit dem Ziel durchgeführt, die heute bereits zunehmend zur Anwendung kommende, aber noch in der Entwicklungsphase befindliche, diffusionsgewichtete MR-Bilgebung der Abdominalorgane und der Mund-Kiefer-Gesichtsregion zu verbessern und in die klinische Routine zu integrieren. Speziell werden die Charakterisierung von Raumforderungen der Leber und Niere, sowie funktionelle Aspekte untersucht. Desweiteren werden die klinische Wertigkeit des DWI bei M. Crohn und Neoplasien des Oropharynx und der Halsregion untersucht.

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-Kardiodiagnostik 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.

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.

MRT der Lunge
(M. Beer, M. Beissert, H. Köstler, T. Pabst, Oechsner, C. Ritter, D. Stäb, C. Wirth)

Am Institut für Röntgendiagnostik werden methodische und klinische Entwicklungsarbeiten auf dem Gebiet der MR-Bildgebung der Lunge durchgeführt. Dabei wird die Lungenmorphologie in freier Atmung aufgenommen. Funktionelle Untersuchungen der Lungenventilation einerseits und der quantitativen Lungenperfusion mit und ohne Kontrastmittelapplikation andererseits werden entwickelt, um zusätzliche Informationen gewinnen zu können. Ein klinischer Schwerpunkt liegt bei Patienten mit interstitiellen Lungenerkrankungen sowie in Kooperation mit der Universitätskinderklinik bei Patienten mit zystischer Fibrose. Einen weiteren klinischen Schwerpunkt stellt die Charakterisierung pulmonaler Strukturvermehrungen in der MRT mittels diffusionsgewichteter Messungen und Untersuchungen zum späten Kontrastmittelverhalten dar.

Kardiale MR Bildgebung
(M. Beer, H. Köstler, W. Machann, C. Ritter, D. Stäb, A. Weng)

Schwerpunkte sind die Entwicklung neuer Untersuchungstechniken zur Primärdiagnostik der koronaren Herzerkrankung und 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 hochaufgelösten MR-Bildgebung zur Bestimmung der Durchblutung des Herzens (Herzperfusion) und deren Absolutquantifizierung (Abb. 1) einen von der DFG geförderten Forschungsschwerpunkt dar. In diesem Rahmen wird ein Verfahren zur quantitativen Untersuchung der Endothel-vermittelten Vasoreaktion mit Hilfe der MRT entwickelt. Weiterhin kommen neue MR-Kontrastmittel zum Einsatz. Darüber hinaus wird die Aufnahme von funktionellen Herzbildern in Echtzeit und in freier Atmung entwickelt.

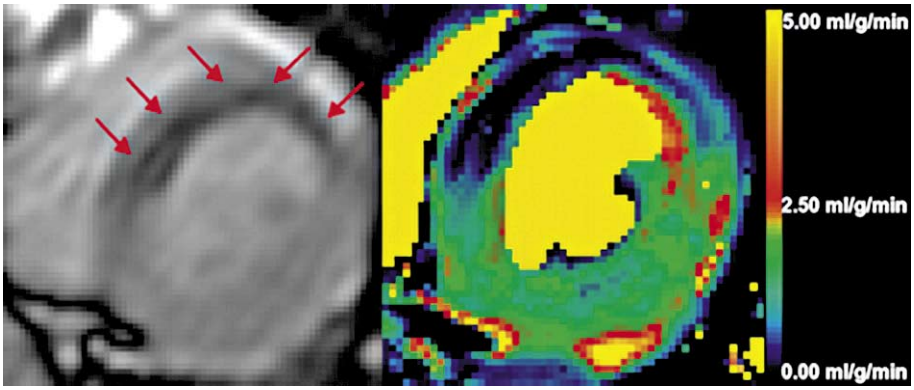


Abb. 1: MRT-Aufnahme aus einer Ruhe-Perfusionuntersuchung des Herzens (links) und die zugehörige Perfusionskarte (rechts) mit der absolut quantifizierten Durchblutung des Herzmuskels bei einem 75% transmuralen Perfusionsdefekt der Vorderwand (Pfeile) bei hochgradiger Stenose des RIVA.

Pädiatrische Radiologie
(M. Beer, C. Wirth)

Entwicklung wie klinischer Einsatz hochauflösender Ganzkörper-MR-Verfahren zur Beurteilung inflammatorischer und maligner Erkrankungen sowie angeborener Stoffwechselstörungen mit Beteiligung des Muskuloskelettalsystems sind Ziel zahlreicher Forschungsprojekte. In Kooperation mit dem Children´s Hospital of Philadelphia (Prof. Darge) werden Methoden zur funktionellen Nierendiagnostik mittels MRT entwickelt und konnten an ersten Patienten angewendet werden. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt stellt die Evaluierung hochauflösender Ultraschalluntersuchungen in der Neonatalperiode dar. Ein weiteres Kooperationsprojekt befasst sich mit der Entwicklung interaktiver Lernprogramme für die konventionelle Thoraxdiagnostik. Ein gefördertes Drittmittelprojekt untersucht die Zusammenhänge zwischen pulmonalen und muskuloskeletalen Veränderungen bei Mukoviszidose. Dafür steht ein MR-kompatibles, selbstentwickeltes Messsystem zur dynamischen Untersuchung des Muskelstoffwechsels zur Verfügung und erlaubt nicht invasiv Einblicke in fundamentale Stoffwechselprozesse

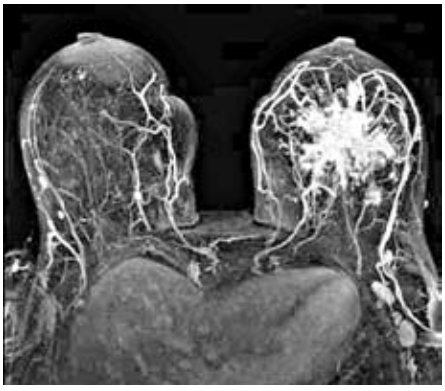


Abb. 2: MRT Darstellung eines Mamma Ca. in der linken Brust mit Lymphknotenmetastasen.

MR Mammographie
(H. Köstler, A. Roth)

Ziel ist die nicht invasive Primärdiagnostik verschiedener Brusterkrankungen mittels MR-Mammographie an modernen Hochfeld MR Tomographen (3 T). Schwerpunkte sind die Entwicklung hochauflösender MR-Sequenzen zum möglichst frühzeitigen Nachweis kleinster Karzinome und Karzinomvorstufen ohne jegliche Strahlenexposition und deren Etablierung in der klinischen Routine (Abb. 2). Einen weiteren Fokus stellt die Weiterentwicklung neuer Untersuchungssequenzen wie die diffusionsgewichtete Bildgebung in der Mammadiagnostik dar.

Neue MR- Messmethoden
(M. Beer, M. Gutberlet, H. Köstler, C. Ritter, A. Roth)

In einem von der DFG geförderten Projekt wird durch die neu entwickelte Aufnahmestrategie der dichtegewichteten Akquisition die Bildqualität von MR-Aufnahmen verbessert. Anwendungen in der MR Echtzeitbildgebung der Funktion und Perfusion des menschlichen Herzens sowie der dynamischen 3D MR-Mammographie zur Detektion von Mammakarzinomen, sowie ihrer Therapiekontrolle werden durchgeführt.

Interventionelle Radiologie
(R. Kickuth, C. Ritter, J. P. Goltz)

Die Schwerpunkte der Forschung im Bereich der Interventionellen Radiologie liegen in der Misago-II-Registry (SFA Stenting), des technischen und klinischen Outcomes von Port-a-Cath-Systemen des Unterarms, der Kausalitäten für die Explantation von Port-a-Cath-Systemen des Unterarms und einer Machbarkeitsstudie hinsichtlich der Punktion und Drainage von fokalen Läsionen und Flüssigkeitskollektionen mittels I-Kappa-Guidingsystems.

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

Beer M, Wagner D, Myers J, Sandstede J, Köstler H, Hahn D, Neubauer S, Dubach P, J. Effects of exercise training on myocardial energy metabolism and ventricular function assessed by quantitative phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and magnetic resonance imaging in dilated cardiomyopathy. Am. Coll. Cardiol. 51, 1883-1891 (2008).

Herbert Köstler. Christian Ritter, Michael Lipp, Meinrad, Beer, Dietbert Hahn, Jörn Sandste.: Comparison of different contrast agents and doses for quantitative MR myocardial perfusion imaging. J. Magn. Reson. Imaging, 28, 382 - 389 (2008).

Martin Blaimer, Marcel Gutberlet, Peter Kellman, Felix A Breuer, Herbert Köstler, Mark A Griswold. A virtual coil concept for improved parallel MRI employing conjugate symmetric signals. Magn. Reson. Med., 61, 93 - 102 (2009).

Markus Oechsner, Matti Mühlhäusler, Christian O. Ritter, Markus Weininger, Matthias Beissert, Peter M. Jakob, Meinrad Beer, Dietbert Hahn, Herbert Köstler. Quantitative Contrast-Enhanced Perfusion Measurements of the Human Lung Using the Prebolus Approach. J. Magn. Reson. Imaging, 30, 104 - 111 (2009).

Weininger M, Lauterbach B, Knop S, Pabst T, Kenn W, Hahn D, Beissert M. Whole-body MRI of multiple myeloma: comparison of different MRI sequences in assessment of different growth patterns. Eur J Radiol. 2009 Feb;69(2):339-45.

3.15.1 Abteilung für Neuroradiologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. László Solymosi (Leiter)

Josef-Schneider-Str. 11.
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-34790
Fax: 0931/201-34803
E-mail: a-neuroradiologie@neuroradiologie.uni-wuerzburg.de
www.neuroradiologie.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die selbständige, in das Kopfklinikum integrierte Abteilung für Neuroradiologie wurde 1977 gegründet. Sie praktiziert sämtliche in der neuroradiologischen Diagnostik und Therapie bekannten Methoden, technisch steht sie auf dem höchsten Stand. In PACS eingebundene Geräte: digitales Nativaufnahmegerät, digitale Multifunktionsanlage, Mehrzeilen-Computertomograf, 2-Ebenen-DSA-Anlage mit flat-panel-Technik, „large Display“ und Dyna-CT, ein eigener 3T- und 2 mit der Allgemeinradiologie gemeinsam genutzte 1,5T-Kernspintomografen stehen zur Verfügung.

Personal: 3 Oberärzte, 5,5 Assistenzärzte, 9,5 MTRA-Stellen, 3 drittmittelfinanzierte Assistenzarztstellen und 4 studentische Hilfskräfte (Teilzeit).

Wegen der bedauerlicherweise niedrigen Zahl Neuroradiologischer Abteilungen in Deutschland versorgt die Abteilung eine große Zahl von Patienten weit über die Grenzen des Einzugsbereichs des Klinikums hinaus.

Einer der wichtigsten Schwerpunkte ist die interventionelle Neuroradiologie, die Behandlung der Aneurysmen, Angiome, Tumoren sowie Gefäßverschlüsse oder Gefäßeinengungen vom Gefäßlumen aus. Die Eingriffszahlen gehören zu den höchsten in Deutschland. Durch die Stroke-Unit kommen zusätzliche Aufgaben in der Diagnostik und Therapie hinzu. Zu den diagnostischen Schwerpunkten gehört die Untersuchung der Tumoren des Nervensystems, die Neuroonkologie (Kinderklinik, Neurochirurgie, Neurologie). Durch die sehr enge Zusammenarbeit mit der Sektion für Pädiatrische Neurochirurgie und der Kinderklinik wird der zweite diagnostische Schwerpunkt, die pädiatrische Neuroradiologie definiert. Ein 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 Erfolgschancen der geplanten Eingriffe.

Forschungsschwerpunkte

Neuroimaging
(C. Várallyay, A. Biller)

Der Schwerpunkt ist durch eine mit der Neurologie gemeinsame Stiftungsprofessur gefördert und mit Dr. Várallyay 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, C. Várallyay)

In allen deutschen, multizentrischen, pädiatrisch neuroonkologischen Studien fungiert die Abteilung als neuroradiologisches Referenzzentrum. Das Stadien gerechte Stagingergebnis ist Grundlage der Therapieempfehlungen. Das Referenzstaging ist in der Mehrzahl der Studien zum Einschluss in die Studienprotokolle erforderlich. Neue Studienkonzepte werden auch im internationalen Rahmen in Absprache mit den Referenzzentren erarbeitet. Hierzu gehört auch die Festlegung einheitlicher Konzepte der Bildgebung bei Kindern mit Hirntumoren. MR-Untersuchungen zur Evaluation der Therapie bei experimentellen Gliomen sowie von neuen MR-Kontrastmitteln. Drittmittelgefördert.

Pädiatrische Neuroradiologie
(M. Warmuth-Metz)

Enge Zusammenarbeit mit der Sektion für Pädiatrische Neurochirurgie auf dem Gebiet der Tumoren, spinalen Fehlbildungen und Gefäßmissbildungen.

MR Bildgebung von neuromuskulären Erkrankungen
(C. Várallyay)

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.

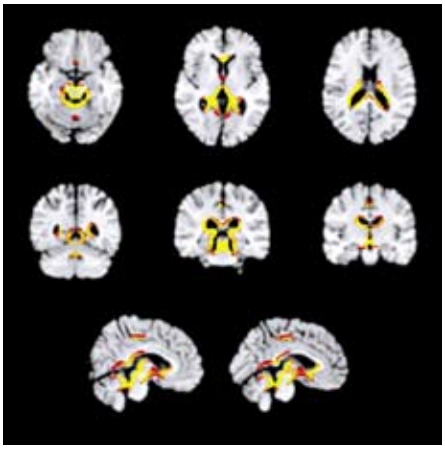


Abb. 1: Volumenzunahme des Gehirns nach Alkoholentzug.

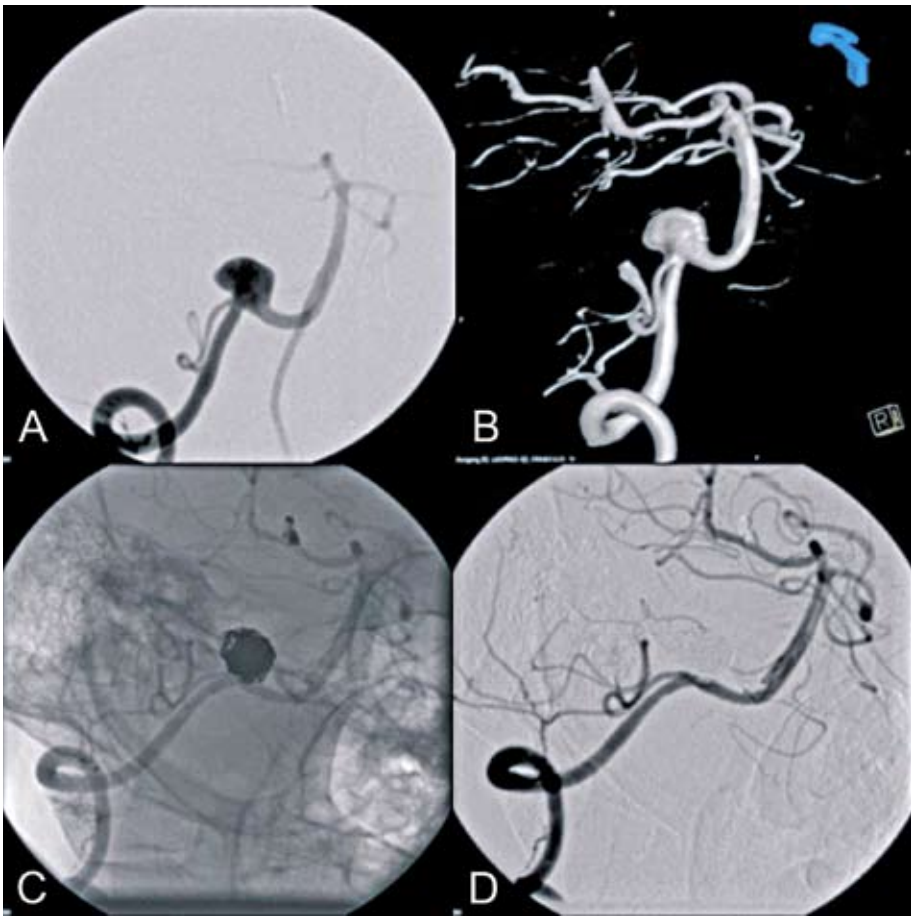


Abb. 2: Aussackung einer Hirnschlagader vor (A, B) und nach (C, D) Ausschaltung mit Platinspiralen und einem Stent.

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 Perfusionsquantifizierung 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.

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, FSL & Freesurfer Course.

Neuroradiologisches Referenzzentrum für deutsche multizentrische Therapiestudien bei allen kindlichen Hirntumoren.
Mehrere internationale Studien bei malignen Hirntumoren (Glioblastome, Ponstumoren).
Internationale (weltweite) Therapiestudien von Hirngefäßaneurysmen (ablösbare Spiralen, bioaktive Coils, Stents, „flow diverter“).
Teilnahme an Therapiestudien entzündlicher ZNS-Erkrankungen.
L. Solymosi ist Herausgeber (editor-in-chief) von Clinical Neuroradiology, des offiziellen Journals der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Neuroradiologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Bendszus M, Ladewig G, Jestaedt L, Misselwitz B, Solymosi L, Toyka K, Stoll G. Gadofluorine M enhancement allows more sensitive detection of inflammatory CNS lesions than T2-w imaging: a quantitative MRI study. Brain 2008;131:2341-52.

Biller A, Bartsch AJ, Homola G, Solymosi L, Bendszus M. The effect of ethanol on human brain metabolites longitudinally characterized by proton MR spectroscopy. J Cereb Blood Flow Metab. 2009;29:891-902.

Stingele R, Berger J, Alfke K, Eckstein HH, Fraedrich G, Allenberg J, Hartmann M, Ringleb PA, Fiehler J; SPACE investigators, Bruckmann H, Hennerici M, Jansen O, Klein G, Kunze A, Marx P, Niederkorn K, Schmiedt W, Solymosi L, Zeumer H, Hacke W. Clinical and angiographic risk factors for stroke and death within 30 days after carotid endarterectomy and stent-protected angioplasty: a subanalysis of the SPACE study. Lancet Neurol 2008;7:216-22.

Várallyay CG, Muldoon LL, Gahramanov S, Wu YJ, Goodman JA, Li X, Pike MM, Neuwelt EA. Dynamic MRI using iron oxide nanoparticles to assess early vascular effects of antiangiogenic versus corticosteroid treatment in a glioma model. J Cereb Blood Flow Metab. 2009;29:853-60.

Warmuth-Metz M, Bison B, Dannemann-Stern E, Kortmann R, Rutkowski S, Pietsch T. CT and MR imaging in atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system. Neuroradiology 2008;50:447-52.

3.16 Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Christoph Reiners (Direktor)

Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-35001
Fax: 0931/201-635000
E-mail: reiners@nuklearmedizin.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/nuklearmedizin

Prof. Dr. rer. nat. Samuel Samnick
Tel.: 0931/201-35550

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin ist für alle Anwendungen offener radioaktiver Stoffe am Menschen in Forschung, Lehre und Krankenversorgung zuständig. Der Bereich Experimentelle Nuklearmedizin mit Radiopharmazie wird von Prof. Dr. S. Samnick geleitet. Hierzu stehen ein radiochemisch/radiopharmazeutisches Labor nach GMP-Kriterien und nach der Inbetriebnahme des Zentrums für Innere Medizin ein Zyklotron zur Radionuklidproduktion zur Verfügung. Im Rahmen des Interdisziplinären PET-Zentrums sowie der vom IZKF der Universität Würzburg geförderten Projekte, des IFB und der SFBs bestehen enge Interaktionen mit tierexperimentell arbeitenden Gruppen. Für tierexperimentelle Untersuchungen wurde 2007 ein Kleintier-PET etabliert, welches im Zentrum für Molekulare Medizin (ZEMM) für interdisziplinäre Grundlagenforschung zur Verfügung steht. Kleintier-SPECT und Ultraschallgerät sind ebenfalls vorhanden.

Mit den für die Routinediagnostik zur Verfügung stehenden Geräten (4 Gammakameras, davon 1 SPECT/CT, 1 PET-Gerät, 3 Ultraschallgeräte sowie 2 Knochendichtemessgeräte, 1 Ganzkörperzähler) werden jährlich etwa 11.000 Untersuchungen durchgeführt. Hinzukommen rund 800 stationäre nuklearmedizinische Behandlungen sowie rund 150 ambulante Therapien von entzündlichen Gelenkerkrankungen und von Knochenmetastasen.

Forschungsschwerpunkte

Experimentelle Nuklearmedizin - Radiochemie/Radiopharmazie
(S. Samnick, A. Schirbel)

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit der Entwicklung innovativer Radiopharmaka für die nuklearmedizinische Diagnostik und die Radionuklidtherapie. Diese werden in-vitro (u.a. in primär humanen Zellkulturen) und in Tiermodellen mittels Kleintierbildgebung (Kleintier-PET, -SPECT) ausführlich evaluiert. Geeignete Tracer werden anschließend klinisch in Zusammenarbeit mit medizinischen Kooperationspartnern in den Bereichen Onkologie, Kardiologie und Neurologie-Psychiatrie bewertet (s. Themenbereiche). Die radiopharmazeutische Entwicklung und klinische Etablierung neuer Radiopharmaka werden aktuell von der IZKF der Universität Würzburg, der Deutschen Krebshilfe und der BMBF sowie der DFG im Rahmen des SFB688 gefördert.

Präklinische Bildgebung
(M. Kreißl, M. Laßmann, A. Schirbel, S. Samnick)

Sowohl Kleintier-PET als auch Kleintier-SPECT werden als nichtinvasive Bildgebungsmodalitäten dazu genutzt, die von der Arbeitsgruppe Radiochemie-Radiopharmazie entwickelten Radiotracer in-vivo zu evaluieren.
Im Rahmen von IZKF geförderten Projekten sowie in Kooperation im Rahmen des IFB und des SFB688 werden präklinische Studien u.a. zum Tumoransprechen auf verschiedene Chemotherapieregime, zur Regulation des kardialen Metabolismus beim Typ2-Diabetes, zum Remodelling nach Myokardinfarkt sowie zur Klärung der Bedeutung der Transmembranprotease Fibroblast-Activation-Protein α für die Wundheilung und Fibrosereaktion nach Infarkt in Tiermodellen durchgeführt. Darüber hinaus werden Kleintier-PET-Untersuchungen in Schlaganfalls- und Neurotraumamodell durchgeführt.
Des Weiteren wurde 3D-Ultraschall für den Einsatz am Kleintier adaptiert und ermöglicht nach Koregistrierung mit Kleintier-PET und –SPECT eine Korrelation von anatomischer mit funktioneller präklinischer Bildgebung.

Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen
(Chr. Reiners, J. Biko, F. Verburg, M. Kreißl, P. Schneider)

Im Vordergrund der klinischen Forschung steht der Schilddrüsenkrebs, für den u.a. ein regionales Inzidenzregister in Zusammenarbeit mit dem Tumorzentrum geführt wird. Seit Jahren besteht eine enge Zusammenarbeit bei der Diagnose, Therapie und Nachsorge strahleninduzierter kindlicher Schilddrüsenkarzinome mit Partnerinstitutionen in Minsk, Weißrussland und Nagasaki, Japan. Die Klinik nimmt regelmäßig an Zulassungsstudien neuer Medikamente für das Schilddrüsenkarzinom teil (u.a. rhTSH, ZD6474, XL184, E7080 und Sorafenib). Die Würzburger Nuklearmedizin beteiligt sich an mehreren großen nationalen epidemiologischen Studien zu iodmangelbedingten Schilddrüsenkrankheiten (z.T. federführend).
Außerdem besteht eine Kooperation mit der Su Yat-Sen Universität von Guangzhou, China, in der Durchführung von Longitudinalstudien zur Optimierung der Radioiodtherapie der Hyperthyreose.

Medizinische Physik/Strahlenschutz
(M. Laßmann, H. Hänscheid, S. Schlögl)

Der Arbeitsschwerpunkt liegt auf dem Gebiete der internen Dosimetrie für die Radionuklidtherapie. Derzeit werden neue bildgebende Verfahren wie SPECT/CT und PET für Nicht-Standard-Nuklide für die Dosimetrie evaluiert und in die klinische Praxis umgesetzt. Ein besonderer Focus liegt hierbei auf Radionukliden, die für die Dosimetrie bei Radionuklidtherapien geeignet sind (wie z.B. I-124, Y-90, Lu-177).
Ein weiterer Schwerpunkt ist die methodische Entwicklung von 3D-Ultraschall und hochauflösender Multi-Pinhole-Szintigraphie für kleine Organe (Schilddrüse) und Kleintiere. Zusätzlich betreibt die Arbeitsgruppe einen Ganzkörperzähler als offizielle Messstelle des Landes Bayern für die Inkorporationsüberwachung beruflich Strahlenexponierter.

Onkologie
(R. Lorenz, M. Kreißl, P. Schneider, A. Schirbel, S. Samnick)

Auf dem Gebiete der PET-Diagnostik wird F-18-FDG routinemäßig für die Krankenversorgung und klinische Studien eingesetzt; für die Diagnostik von Hirntumoren stehen F-18-Fluorethyltyrosin und für Prostatakarzinome F-18-Fluorethylcholin zur Verfügung. Für die nicht-invasive Diagnostik neuroendokriner Tumore ist Ga-68-DOTA-TOC als Radiotracer für die Somatostatinrezeptor-PET etabliert.
Ein besonderer Schwerpunkt auf dem Gebiet der Onkologie liegt gegenwärtig in der Entwicklung und klinischen Erprobung von Radiotracern für Nebennierenrindenkarzinome sowie in der Etablierung neuartiger molekularer Therapien (zusammen mit der Endokrinologie/Medizinische Klinik I). Hier konnten als SPECT-Tracer I-123-Metomidat sowie als PET-Tracer I-124-Metomidat im Rahmen einer von der Wilhelm-Sander-Stiftung

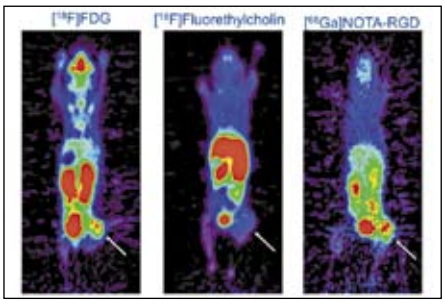


Abb. 1: Kleintier-PET bei einer Maus mit implantierten Prostatakarzinomzellen (Pfeile) – koronale Schnitte: Der Tumor zeigt einen gesteigerten Glukosestoffwechsel, erkennbar an der hohen Aufnahme von [18F]-Fluordesoxyglukose. Die Aufnahme von Cholin ist im Verhältnis nur gering gesteigert, verdeutlicht durch die geringere Speicherung von [18F]-Fluorethylcholin. Die Angioneogenese im Tumor läßt sich durch den Radiotracer [68Ga]-NOTA-RGD darstellen.

geförderten klinischen Studie erfolgreich an mehr als 100 Patienten etabliert werden. Im Rahmen von experimentellen Ansätzen werden Patienten mit metastasierten Nebennierenrindenkarzinomen mit I-131-Metomidat behandelt. Parallel wurde aktuell das Spektrum von Radiopharmaka für die Radionuklidtherapie durch neuartige Radiopeptid- und Radioimmuntherapien gefestigt und erweitert. Die rezeptorgerichtete Radionuklidtherapie mit Y-90-DOTATOC und Lu-177-DOTOTATE stellt eine effektive Behandlungsoption bei neuroendokrinen Tumoren und bei weiteren Neoplasien mit einer Überexpression von Hormonrezeptoren dar.

Kardiologie
(M. Kreißl, R. Lorenz)

An der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin wurde der Einfluss des Referenzkollektivs auf die automatisierte Auswertung der Myokardperfusionsuntersuchungen 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.

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 medikamentöse Therapie am Dopamintransporter untersucht. Für die Demenzdiagnostik wurden automatisierte parametrische Auswerteverfahren eingeführt und bei corticobasaler Degeneration evaluiert.

Neuromuskuläres-Skelettales System
(P. Schneider, H. Hänscheid)

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. Des weiteren wurden auf der Basis dieser Methoden im Feldversuch Parameter im Zusammenhang mit dem Sturzrisiko untersucht.

WHO/REMPAN-Zentrum
(Chr. Reiners, R. Schneider, M. Laßmann)

Arbeitsschwerpunkte des seit 2009 erneut akkreditierten, nationalen WHO-Kollaborationszentrums im Rahmen des Radiation Emergency Medical Preparedness Assistance Network (REMPAN) 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 11 deutschen Regionalen Strahlenschutzzentren der Berufsgenossenschaften ist die Klinik zuständig für die Versorgung von Patienten bei einem betrieblichen Strahlenunfall.

Biodosimetrie
(K. Hempel, M. Laßmann, R. Lorenz, K. Nerlich)

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 Vergleiches mit physikalischen Dosimetrie wird getestet, in welchem Ausmaß und über welche Zeitdauer H2AX-Foci ein Maß der akquirierten Strahlendosis darstellen.

Lehre

In einem von der „Virtuellen Hochschule Bayern“ geförderten Projekt optimiert die Nuklearmedizin derzeit ein gemeinsam mit dem Institut für Informatik IV entwickeltes interaktives Programm für den studentischen Unterricht.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kobe C, Dietlein M, Franklin J, Markova J, Lohri A, Amthauer H, Klutmann S, Knapp WH, Zijlstra JM, Bockisch A, Weckesser M, Lorenz R, Schreckenberger M, Bares R, Eich HT, Mueller RP, Fuchs M, Borchmann P, Schicha H, Diehl V, Engert A Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood. 2008 Nov 15;112(10):3989-94.

Elisei R, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos RT, Sherman SI, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Grasso L, Leboulleux S, Rachinsky I, Luster M, Lassmann M, Busaidy NL, Wahl RL, Pacini F, Cho SY, Magner J, Pinchera A, Ladenson PW. (2009) Follow-up of low-risk differentiated thyroid cancer patients who underwent radioiodine ablation of postsurgical thyroid remnants after either recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 94: 4171-9.

Hahner S, Stuermer A, Kreissl M, Reiners C, Fassnacht M, Haenscheid H, Beuschlein F, Zink M, Lang K, Allolio B, Schirbel A. (2008). [123 I]Iodometomidate for molecular imaging of adrenocortical cytochrome P450 family 11B enzymes. J Clin Endocrinol Metab. 93: 2358-65.

Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Kloos RT, Reiners C. (2009) Blood dosimetry from a single measurement of the whole body radioiodine retention in patients with differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer 16: 1283-9.

Samnick S, Romeike BF, Lehmann T, Israel I, Rübe C, Mautes A, Reiners C, Kirsch CM. (2009) Efficacy of systemic radionuclide therapy with p-131I-iodo-L-phenylalanine combined with external beam photon irradiation in treating malignant gliomas. J Nucl Med 50: 2025-32.

3.17 Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Michael Flentje (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-28891
Fax: 0931/201-28396
E-mail: flentje_m@klinik.uni-wuerzburg.de

Allgemeine Information

Die Klinik für Strahlentherapie (18 Ärzte, 9 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. Des Weiteren ist die Palliativstation des Klinikums an die Strahlentherapie gekoppelt. Ein eigenes Spiral-CT und Ultraschallgerät, sowie Untersuchungen am MR-Tomografen des Instituts für Röntgendiagnostik und PET Untersuchungen in der Nuklearmedizin 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 craniellle 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.

Forschungsschwerpunkte

Entwicklung von hochkonformalen 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 extrakraniellen 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), der Entwicklung von Strategien zur Optimierung und Adaption bei intensitätsmodulierter Strahlenbehandlung (IMRT) und mit der Dosimetrie ionisierender Strahlung. Schwerpunkte sind: Patientenpositionierung, Bildregistrierung, Lageverfolgung und Bewegungsausgleich von beweglichen Tumoren, Dosisberechnung in Conebeam-CT Bilddaten, Berechnung der akkumulierten Dosis bei Tumorbewegung, Entwicklung von Kompensationsstrategien zum Ausgleich der Tumorbewegung, Entwicklung von Strategien zur Optimierung und Adaption bei intensitätsmodulierter Strahlenbehandlung

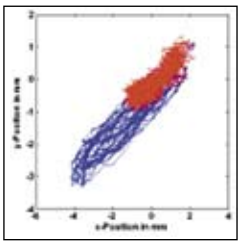


Abb. 1. Beispiel für die atembedingte Bewegung eines Lungentumors während der Bestrahlung (blaue Kurve). Durch Nachverfolgen des Tumors und eine entsprechende Gegensteuerung durch einen robotischen Bestrahlungstisch, lässt sich Bewegung deutlich reduzieren (rote Kurve).

(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.

In-Vitro Erprobung von neuen zellulären Therapiekonzepten: Radiosensibilisierung von Glioblastomzelllinien mittels Camptothecin, Hemmer der DNA Topoisomerase I

Das Glioblastom gilt als einer der aggressivsten Hirntumoren überhaupt. Als Standardtherapie werden meist eine chirurgische Resektion und eine anschließende Strahlenbehandlung durchgeführt. Trotz vielfältiger Bemühungen liegt das mittlere Überleben auch heute noch häufig bei weniger als einem Jahr. Der Einsatz verschiedener Chemotherapeutika erbrachte bisher keine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer, genauso wie der Versuch einer Erhöhung der Gesamtstrahlendosis oder der Einsatz einer Brachytherapie. Die Wirksamkeit einer Chemotherapie, zum Beispiel mit einem Inhibitor der Topoisomerase I (Topol) als Radiosensitizer, wird intensiv erforscht, allerdings liefern die unterschiedlichen Studien oft kontroverse Schlussfolgerungen.
Unser radiobiologisches Labor (2 Wissenschaftler, 2 technische Assistentinnen, # 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 u.a. verschiedene Substanzen zwecks neuer zellulärer Therapieansätze untersucht. So wurde Camptothecin (CPT) als potentieller Radiosensibilisator bei fünf Glioblastom-Zelllinien (U87-MG, U373-MG, GHE, GaMG und SNB19) untersucht. Diese Studie hat gezeigt, dass nur zwei (U87-MG und SNB-19) der fünf untersuchten Zelllini-

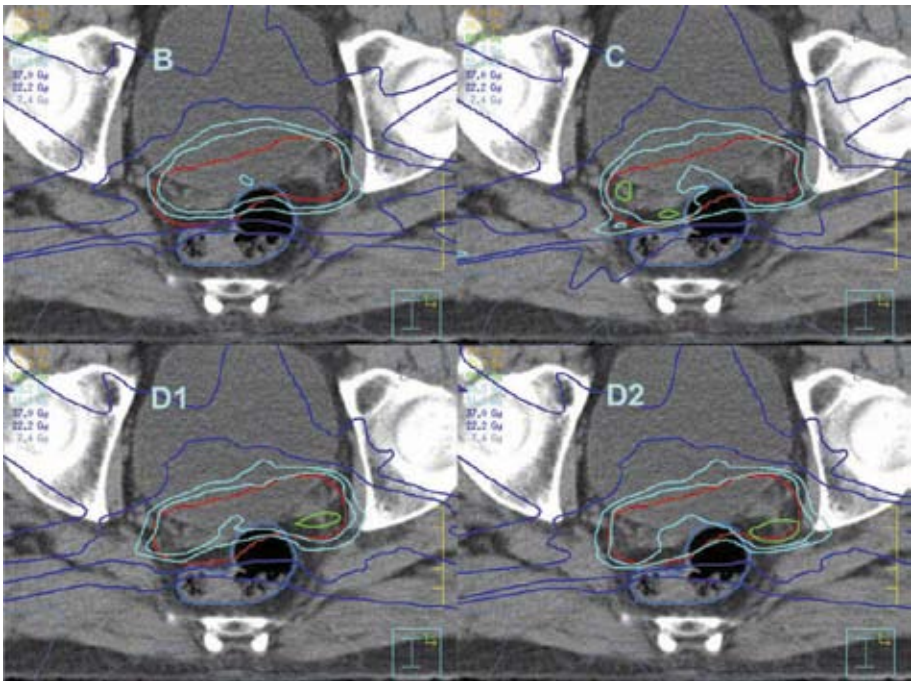


Abb. 2. Dosisverteilung bei einer simulierten Prostata-IMRT: B: Anpassung allein über translatorische Verschiebungen. C: Zeitaufwendige Neuplanung. D2: Adaptierter Plan

en im Koloniebildungstest radiosensibilisierende Wirkung von CPT (Abb. 1) zeigten. Des Weiteren konnten wir zeigen, dass in jeder Zelllinie unter Einwirkung des Chemotherapeutikums CPT mindestens zwei Subpopulationen auftraten, deren Mengen an DNA-Schäden, gemessen mittels Histon γH2AX, sich stark voneinander unterschieden. Dabei war der Grad der DNA-Schäden nach kombinierter CPT-IR-Behandlung viel höher als nach jeder einzelner Behandlungsmodalität (Abb. 2). Allerdings konnte das unterschiedliche Ansprechen der fünf Glioblastom-Zelllinien auf den Radiosensibilisator CPT weder mit der Verteilung der Zellen im Zellzyklus noch mit den verschiedenen γH2AX-Subpopulationen erklärt werden. So scheint die CPT-Resistenz eher spezifisch für die einzelnen Zelllinien als vom Zellzyklus oder DNA-Schäden abhängig zu sein. Das bessere Ansprechen zwei der fünf untersuchten Glioblastomzelllinien auf den Inhibitor scheint in einem engen Zusammenhang mit der Expression des Enzyms Topo1, dem Angriffspunkt des CPT zu sein. Bei den Zelllinien U87-MG und SNB19 lag die Expression von Topo1 signifikant höher als bei den anderen (U373-MG, GHE und GaMG) Zelllinien (Abb. 3) die keine Radiosensibilisierung nach CPT-Behandlung zeigten. Dieses Ergebnis könnte das Ansprechen von U87-MG und SNB19 auf die Kombinationsbehandlung aus CPT und Bestrahlung erklären.

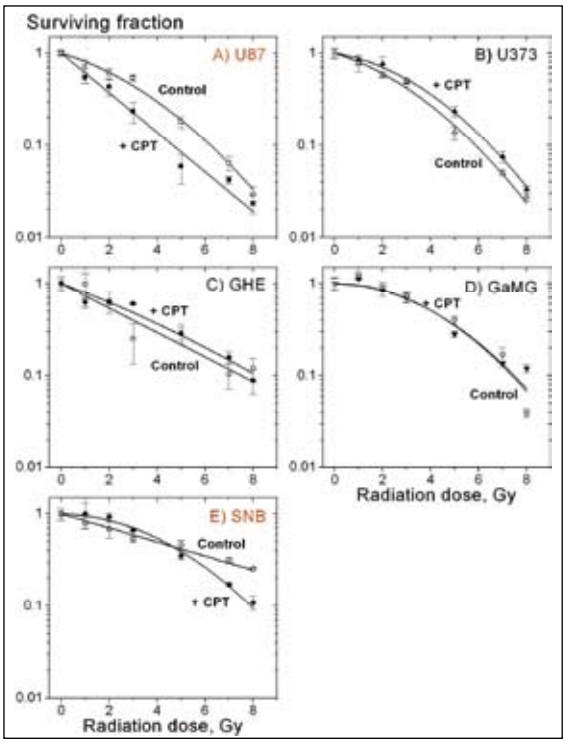


Abb. 3: Überlebenskurven der 5 Glioblastom-Zelllinien jeweils mit und ohne CPT-Behandlung im Vergleich. Die Koloniezahl wurde aus mindestens 2 Einzelversuchen errechnet, die Fehlerbalken sind die zugehörigen Standardabweichungen [Djuzenova et al., 2008]. In rot sind die Zelllinien hervorgehoben an denen eine radiosensibilisierende Wirkung des CPT gezeigt wurde.

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/Hypopharinxkrebs (Delos 2) und concurrente Radio-Chemo-Therapie beim fortgeschrittenen Lungenkarzinom (GILT-CRT). Sowohl der Qualitätszirkel für Unter/Oberfranken, als auch der bayerische Strahlenschützausschuss nach § 83 StrSCHV

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Meyer J., Wilbert J., Baier K., Guckenberger M., Richter A., Sauer O., 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.

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.

Bratengeier K, Guckenberger M, Meyer J, Mueller G, Pfreundner L, Schwab F and Flentje M. (2007) A comparison between 2-Step IMRT and conventional IMRT planning. Radiother. Oncol. 84:298-306.

Sauer, O.A. (2009) Determination of the quality index (Q) for photon beams at arbitrary field sizes. Med. Phys. 36:4168-4172.

Djuzenova, C.S, Güttler T., Berger S., Katzer A., Flentje M. (2008) Differential response of human glioblastoma cell lines to combined camptothecin and ionizing radiation treatment. Cancer Biol Ther. 7:364-373.

3.18 Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Rudolf Hagen (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-21701
Fax: 0931/201-21248
E-mail: Hagen_R@klinik.uni-wuerzburg.de
www.hno.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Norbert Kleinsasser
Tel.: 0931/201-21322

Aufgaben und Struktur

Der HNO-Klinik (28 ärztliche, 5 wissenschaftliche Mitarbeiter, aktuell 8 Drittmittelstellen für Forschung) stehen 92 Planbetten mit 6 Intensivbetten zur Verfügung. Neben der kompletten Grundversorgung im Bereich der HNO bestehen folgende klinische Schwerpunkte: Apparative und operative Versorgung von Hörstörungen aller Art mit speziellen Diagnostik-Verfahren, konventionellen Mittelohroperationen, neuartigen Mittelohrimplantaten und implantierbaren Hörhilfen, sowie Cochlea-Implantaten (internationales Referenzzentrum). Interdisziplinäre Schädelbasischirurgie (Tumoren, Traumata) in Kooperationen mit den anderen Kopffächern. Diagnostik und Therapie von Kopf-Hals-Tumoren mit Schwerpunkt funktionserhaltender mikrochirurgischer Techniken und plastisch-rekonstruktiver Verfahren (z.B.Kehlkopfersatz). Nationales Referenzzentrum für die chirurgische Therapie von kindlichen Weichteilsarkomen. 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, A. Radeloff, R. Hagen)

Untersuchungen von histologischen Veränderungen und Oberflächenmerkmalen an Mittelohrimplantaten. Immunologie und Immunhistologie von Cholesteatomen als Grundlage zur Entstehung und Unterhaltung der chronischen Otitis media. Expression von bone morphogenetic protein-2, MMP-9 und Cytokinen in Zellen von Cholesteatomen. Entwicklung beschichteter Elektrodenträger zur medikamentösen Therapie des Mittel- und Innenohres.

Biophysik des Mittelohres
(J. Müller, S. Brill, F. Kraus, R. Hagen)

Laser-vibrometrische Messungen der Mittelohrmechanik an Felsenbeinen. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit EDV-gestützter Dokumentation von Mittelohrimplantaten und Transplantaten. Intraoperatives Monitoring zur Übertragungsfunktion aktiver Mittelohrprothesen.

Innenohrbiologie
(R. Mlynski, , K. Rak, N. v. Wasielewski in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Neurobiologie, M. Sendtner)

Wirkung von neurotrophen Substanzen auf das Überleben und Wachstum von Haarzellen und Spiralganglienzellen der Säugetierkochlea 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.

Stammzellforschung des auditorischen Systems
(A. Radeloff, K. Rak, R. Mlynski)

Nachweis adulter Stammzellpopulationen im Innenohr und der zentralen Hörbahn. Tierexperimenteller Einsatz von Stammzellen zur Etablierung im geschädigten Hörsystem.

Pädaudiologische Testverfahren und universelles Neugeborenen-Hörscreening
(W. Shehata-Dieler, D. Ehrmann, R. Keim in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen, K. Wermke)

Neuentwicklung objektiver Testverfahren zur frequenzspezischen Testung Neugeborener. Untersuchung vorsprachlicher Lautentwicklung bei Säuglingen als neues objektives Verfahren in der Pädaudiologie.

Cochlear- und Hirnstammimplatate
(J. Müller, W. Shehata-Dieler, A. Radeloff, S. Brill, S. Kaulitz in Zusammenarbeit mit der Neurochir. Klinik und der Univ. Innsbruck)

Evaluation neuer Stimulationsstrategien zur Verbesserung der Sprachverständlichkeit

nach Implantation von Cochlea- und auditorischen Hirnstamm-Implantaten. Entwicklung verbesserter intraoperativer Telemetrie- und Monitoring-Systeme.

Experimentelle Audiologie
(M. Cebulla, R. Keim, W.Harnisch in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, A. Fallgatter)

Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung. Objektivierung des binauralen Hörvermögens bei Normalhörenden und Hörgeschädigten

Hörforschung
(M. Vollmer, T. Bremer in Zusammenarbeit mit der University of California San Francisco, R. Beitel, und der Ludwig-Maximilians Universität München, B. Grothe)

Elektrophysiologische Grundlagenforschung zur zentral-neuronalen Verarbeitung akustischer und elektrischer Stimulation der Hörbahn im Tiermodell.

Tumorbiologie und Rehabilitation nach Tumoroperationen
(R. Hagen, M Schmidt, M. Scheich)

Molekularbiologische Untersuchungen an Hals-Kopf-Tumoren. Induzierte Expression einer Deletionsmutante von Pseudomonas Exotoxin A in Kopf-Hals-Tumor-Zellen. Entwicklung eines neuen 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.

Ökogentoxikologie des oberen Aerodigestivtraktes
(N. Kleinsasser, C. Köhler, C. Ginzkey, S. Hackenberg, G. Friehs)

Ökogentoxikologische Untersuchungen zur Tumorinitiation 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, A. Scherzed, M. Burghartz, A. Technau in Zusammenarbeit mit der orthopädischen Klinik, König-Ludwig-Haus, U. Nöth)

Etablierung stabiler Knorpelkonstrukte mit unterschiedlichen Trägermaterialien. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Funktionalität von stammzellbasiertem Gewebeersatz.

Funktionelle Elektrostimulation des Larynx
(R. Hagen, W. Harnisch in Zusammenarbeit mit den Universitätskliniken Innsbruck und Jena und der HNO-Klinik Gera, C. Potoschnik, O. Guntinas-Lichius, A. Müller)

Neuentwicklung eines Kehlkopfschrittmachers zur Behandlung des ein- und beidseitigen Stimmlippenstillstandes.

Entwicklung chirurgischer Simulationssysteme für die Ohr-, Schädelbasis- und Nebenhöhlenchirurgie
(B. Tolsdorff, J. Müller in Zusammenarbeit mit der Fachindustrie)

Kontinuierliche Weiterentwicklung eines Computer-basierten chirurgischen Arbeitsplatzes zur Optimierung von haptischen Systemen und praxisnaher Operationssimulation

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 Nasennebenhöhlenchirugie 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, Syrien, Argentinien und Albanien). Für Fachärzte wird ein Hospitationstag in der Klinik (ganztägig) angeboten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ginzkey C, Kampfinger K, Friehs G, Köhler C, Hagen R, Richter E, Kleinsasser N (2009) Nicotine induces DNA damages in human salivary glands. Toxicol Lett 184:1-4.

Schmidt M, Polednik C, Grünsfelder P, Roller J, Hagen R (2009) The effects of PC-Spes on chemosensitive and chemoresistant head and neck cancer celles and primary keratinocytes. Oncol Rep 21:1297-1305.

Tolsdorff B, Petersik A, Pflesser B, Pommert A, Tiede U, Leuwer R, Höhne KH (2009) Individual models for virtual bone drilling in mastoid surgery. Computer Aided Surgery 14:21-27.

Radeloff A, Unkelbach MH, Mack MG, Settevendemie C, Helbig S, Mueller J, Hagen R, Mlynski R (2009) A coated electrode carrier for cochlear implantation reduces insertion forces. The Laryngoscope 119:959-963.

Brill S, Müller J, Hagen R, Möltner A, Brockmeier S, Stark T et al (2009) Site of cochlear stimulation and its effect on electrically evoked compound action potentials using the MED-EL standard electrode array.BioMedical Engineering OnLine 8:40-49.

3.19 Augenklinik und Poliklinik

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Franz Grehn (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-20601
Fax: 0931/201-20245
E-mail: k-augen@augenklinik.uni-wuerzburg.de
www.augenklinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Gerd Geerling
Tel.: 0931/201-20610

Prof. Dr. med. Heimo Steffen
Tel.: 0931/201-20487

Aufgaben und Struktur

Die Universitäts-Augenklinik betreut mit 29 Ärzten und 76 nicht-ärztlichen Mitarbeitern jährlich etwa 20.000 Patienten ambulant und etwa 5.000 Patienten im Rahmen eines stationären Aufenthaltes. Im Jahr 2008 wurden über 6.500 Operationen und etwa 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. Unter Berücksichtigung der neuesten Qualitätskriterien wird derzeit die bestehende Hornhautbank ausgebaut. 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, moderne Formen der Hornhauttransplantation, neue Operationsverfahren zur Senkung des Augeninnendruckes bei Glaukom, Methoden zur Hemmung der Narbenbildung nach Glaukomoperationen, neue Verfahren zur Behandlung der altersabhängigen Makuladegeneration und prädisponierende genetische Faktoren bei Glaukom- und Netzhauterkrankungen 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 erlauben eine selektive Funktionsprüfung der verschiedenen neuronalen Strukturen der Sehbahn. Schwerpunkte der Forschungsaktivitäten sind die Entwicklung und Validierung neuer Messmethoden und die Anwendung multifokaler Ableittechniken, 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,

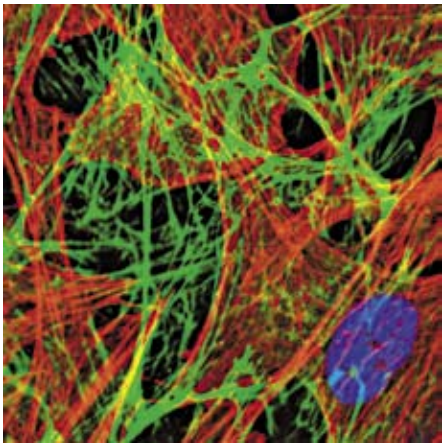


Abb. 1: Ablagerung von Fibronectin durch menschliche Trabekelmaschenwerkszellen. Einer vermehrten Ablagerung extrazellulärer Matrixproteine wird Bedeutung bei der Entstehung von Glaukomerkrankungen zugeschrieben. Zellen verarbeiten die von ihnen freigesetzten Matrixproteine zu Netzwerkstrukturen. Dargestellt sind Fibronectin (grün), das Actin-Zellskelett (rot) und der Zellkern (blau)

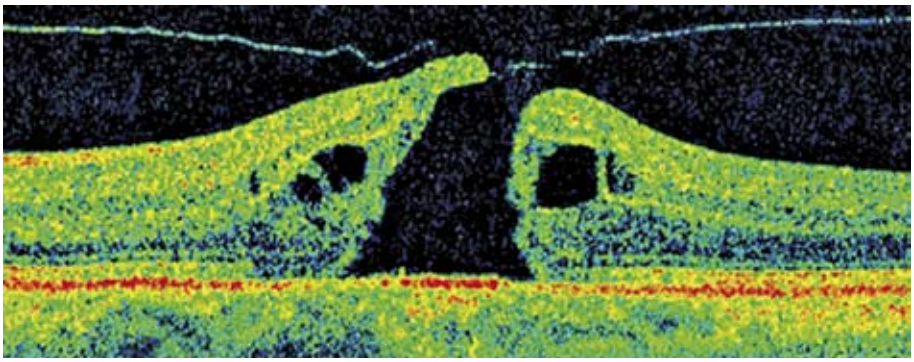


Abb. 2: Gewebslücke im Bereich der Sehgrube (Makulaforamen), die durch Zug der Glaskörpergrenzschicht an der Netzhautoberfläche entstanden ist und zu Verzerrtsehen und verminderter zentraler Sehschärfe führt. Durch eine mikrochirurgische Operation kann ein Makulaforamen im gezeigten Stadium meist wieder verschlossen werden. Im optischen Kohärenztomogramm werden einzelne Netzhautschichten und Zysten des Gewebes sichtbar.

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 vernetzten 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 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. Die Bedeutung biomechanischer Einflüsse auf die Funktion von Zellen im Gewebsverband wird hierbei zunehmend deutlich. So wird die Wirkung mechanischer Reize auf Zellen des Trabekelmaschenwerks im Ausflusstrakt des Auges untersucht, um weiteren Aufschluss über Funktionsstörungen bei Glaukomerkrankungen zu erhalten. Gemeinsam mit Wachstumsfaktoren haben mechanische Reize auch bei Wundheilungs- und Regenerationsprozessen erhebliche Bedeutung. Die Charakterisierung der hierbei eng verknüpften Signalwege kann die Entwicklung neuer therapeutischer Konzepte ermöglichen.

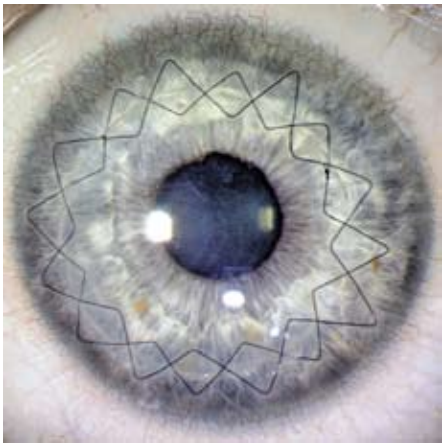


Abb. 3: Vorderer Augenabschnitt eines Patienten wenige Tage nach Hornhauttransplantation. Bei der üblichen durchgreifenden Transplantationstechnik wird das Spendergewebe durch zwei fortlaufende Mäandernähte eingefügt.

Lehre

In der studentischen Ausbildung bietet die Augenklinik neben Vorlesung, Praktika und Wahlfachveranstaltungen 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 zugedacht sind. Überregionale und internationale Tagungen runden das Angebot ab.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Fritsche LG, Loenhardt T, Janssen A, Fisher SA, Rivera A, Keilhauer CN, Weber BH: Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. Nat Genet. 40(7):892-6, 2008.

Geerling G, Garrett J, Paterson K, Sieg P, Collin J, Carpenter G, Hakim S, Lauer I, Proctor G: Innervation and secretory function of transplanted human submandibular salivary glands. Transplantation. 85:135-140, 2008.

Haigis W: IOL calculation after refractive surgery for myopia: the Haigis-L formula. J Cataract Refract Surg. 34(10): 1658-1663, 2008.

Pasutto F, Matsumoto T, Mardin CY, Sticht H, Brandstätter JH, Michels-Rautenstrauss K, Weisschuh N, Gramer E, Ramdas WD, van Koolwijk LM, Klaver CC, Vingerling JR, Weber BH, Kruse FE, Rautenstrauss B, Barde YA, Reis A: Heterozygous NTF4 mutations impairing neurotrophin-4 signaling in patients with primary open-angle glaucoma. Am J Hum Genet. 85(4):447-56, 2009.

Schlunck G, Han H, Wecker T, Kampik D, Meyer-ter-Vehn T, Grehn F: Substrate rigidity modulates cell matrix interactions and protein expression in human trabecular meshwork cells. Invest Ophthalmol Vis Sci. 49(19): 262-9, 2008.

3.20 Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Ralf-Ingo Ernestus (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-24800
Fax: 0931/201-24635
E-mail: klinik@nch.uni-wuerzburg.de
ww2.uk-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/nch/content.html

Prof. Dr. med. Klaus Roosen
(Direktor bis 31. 9. 2009)

Prof. Dr. med. Anna-Leena Sirén
Tel.: 0931/201-24579

Prof. Dr. med. Cordula Matthies
Tel.: 0931/201-24805

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie beschäftigt 22 Ärzte, 3 Wissenschaftler, 96 Pflegekräfte und 7 Technische Assistenten. Sie verfügt über 87 Betten sowie eine Intensivmedizineinheit von 17 Betten zur umfassenden Behandlung kranialer und spinaler Traumen, vaskulärer Malformationen, spontaner Blutungen, bei Hirn-, Rückenmarks- und Wirbelsäulenchirurgie sowie zur neurologischen Frührehabilitation. Im Operationstrakt (5 Operationssäle mit einem Saal für ambulante Patienten und Notfallversorgung) wurden 2008 bis 2009 jährlich 1.900 bzw. 2.000 Patienten operiert und 4.900 bzw. 5.300 Patienten in der Poliklinik behandelt (eine jährliche Leistungsausweitung von 5 bis 8%). Durch ambulante Versorgung erfolgen Beratung und Behandlung aller neurochirurgischen Erkrankungen, Spezialsprechstunden für Hirntumoren, degenerative Wirbelsäulen- und Bandscheibenerkrankungen, Schmerzsyndrome, periphere Nervenläsionen, Hypophysentumoren, neurovaskuläre Erkrankungen, Schädelbasistumoren und Bewegungsstörungen.

Kleinkinder und Kinder mit angeborenen Malformationen des Nervensystems und des Schädels oder der Wirbelsäule, Kinder mit Neoplasien oder nach Trauma werden durch die Sektion Pädiatrische Neurochirurgie behandelt.

Das gesamte Gebiet der Neurochirurgie wird vertreten mit modernster neurochirurgischer Operationstechnik und mit aktuellen technischen Einrichtungen (Neuro-navigation, Neuroendoskopie, intraoperativem Ultraschall, Mikrodopplersonographie, kontinuierlichem neuroanästhesiologischem und neurophysiologischem Monitoring). Spezielle interdisziplinäre Behandlungsprotokolle sind etabliert für Patienten mit vaskulären Malformationen (Neuroradiologie), Hirntumoren (Radiotherapie, Neuroonkologie), und Schädelbasisläsionen (Hals-Nasen-Ohrenheilkunde). Spinale Chirurgie für komplexe Neoplasien und neurovaskuläre Läsionen sowie für degenerative Erkrankungen wird in hoher Zahl durchgeführt. Regelmäßige Qualitätssicherungskonferenzen garantieren einen anhaltend hohen Standard bei Routineeingriffen ebenso wie bei schwierigsten Operationen.

Die Sektion Experimentelle Neurochirurgie führt Studien zu den Forschungsschwerpunkten der Klinik aus.

Forschungsschwerpunkte

Neurovaskuläre Neurointensivmedizin
(J-Y. Lee, E. Kunze, T. Westermaier)

Fokus liegt in der Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze und Aufklärung der Pathomechanismen des frühen Hirnschadens bei Subarachnoidalblutung sowie Monitoring und Aufrechterhaltung der zerebralen Oxygenierung und des Hirnmetabolismus bei akuter Hirnerkrankung. Neben invasivem Monitoring werden transkranielle Dopplersonographie und Perfusionsbildgebung zur Kontrolle der vaskulären Dynamik klinisch und in Tiermodellen eingesetzt. Diese Untersuchungen werden kombiniert mit elektrophysiologischen Techniken mit dem Ziel der Entwicklung neuer therapeutischer Maßnahmen.

Translationale Neurotraumaforschung
(A.-L. Sirén)

Fokus liegt in Mechanismen der Neuroprotektion und –regeneration nach Hirnverletzung und der Übertragung dieses Wissens auf neue therapeutische Ansätze für menschliche Hirnerkrankung. Unter Nutzung von Zellkulturen sowie transgenen und experimentellen Traumamodellen wird die Regeneration mittels Wachstumsfaktoren und Stammzellbasierten Therapien sowie auf Veränderungen der Plastizität von Synapsenstrukturen und deren Bedeutung für die sekundäre Verschlechterung nach Hirnverletzung untersucht.

Funktionelle Neurochirurgie und Neurostimulation
(C. Matthies)

Die funktionelle Mikrochirurgie zielt durch die verfeinerte Operationstechnik mit kontinuierlichem neurophysiologischen Monitoring auf die mikrochirurgische Behandlung von Tumorerkrankungen der Schädelbasis, des Hirnstamms, Rückenmarks und funktionell bedeutsamer Regionen zugleich mit funktioneller Integrität neuraler Strukturen.
Die Neurostimulationsbehandlung für retrocochleäre Ertaubung ist im Rahmen eines Zentrum für „Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ (NUB) für die Anwendung auditorischer Hirnstammimplantate in Kooperation mit der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde etabliert.
Für Patienten mit Bewegungsstörungen wurde die Hochfrequenzstimulationstherapie durch eine Kooperation mit Neurolo-

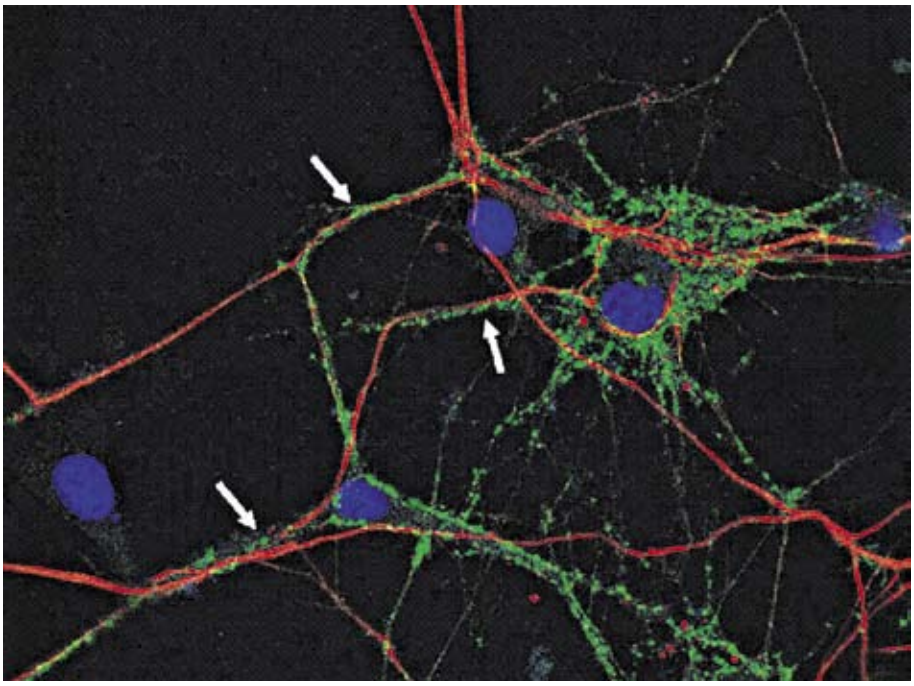


Abb. 1: Synaptische Kontakte zwischen Hippocampusneuronen (grün) und aus embryonalen Stammzellen abgeleiteten neuralen Vorläuferzellen (rot).

gie, Psychiatrie und Neuroradiologie etabliert. Stereotaktische Elektrodenimplantationen werden eingesetzt zur intraoperativen Mikroableitung im Thalamus, Pallidum oder Subthalamicus.

Neuro-Onkologie
(G. Vince, C. Matthies)

Ein großes Patientenkollektiv mit Glioblastomen und niedergradigen Astrozytomen wird neurochirurgisch und interdisziplinär mit Strahlentherapeuten und Neuroonkologen behandelt. Dieses bildet die Basis einer einmaligen Sammlung von Tumorzelllinien. Tumorzelllinien und Tiermodelle werden zur Untersuchung der Tumorbiologie durchgeführt im Hinblick auf Fragen der Tumorinvasion, -progression und Aggressivität von Hirntumoren. Tumoren verschiedener Schweregrade und der Übergang zwischen gutartigen und malignen Tumoren stellen weitere aktuelle Schwerpunkte dar.
Tumorbiologie und Mutationsanalyse gutartiger Tumoren wie Schwannome und Meningeome werden in etablierten nationalen und internationalen Kooperationen untersucht. Voraussetzung für diese Laboruntersuchungen sind neurochirurgische Sprechstunden für Schädelbasistumoren, Vestibularisschwannome und Meningeome (Neurofibromatose Typ 1 und 2).

Kraniofaziale Malformationen
(T. Schweitzer, J. Krauß)

Eine kooperative Gruppe von Neuropädiatern, Neuroradiologen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen und sieben weiteren Disziplinen führt die Behandlung von Kindern mit kraniofazialen Missbildungen durch und betreut in Langzeituntersuchungen über 800 Kinder bundesweit. Untersuchungsziele sind die zugrundeliegenden Krankheitsursachen, eine Verfeinerung der phaenotypischen Klassifikation, molekulargenetische Diagnostik, Sekundärerkrankung und die Verbesserung der chirurgischen Operationstechnik. Longitudinale Studien untersuchen Morphometrie und Entwicklungsverläufe bei Kraniosynostosen und Lagerungsdeformitäten.

Lehre

Wöchentliche Hauptvorlesung und assoziierter Bettseitiger Unterricht werden für alle klinischen Studienjahre angeboten. Studenten des dritten und vierten Studienjahres erhalten eine Einführung in Neurointensivmedizin, neurologisch-neurochirurgische Anamneseerhebung und Untersuchung in einem kooperativen Unterrichtsprogramm der Neurologie und Neurochirurgie.
Ganzjährig nehmen Studenten im Praktischen Jahr und Famulanten die Neurochirurgie als Wahlfach wahr. Diese werden komplett in den ärztlichen Aufgabenbereich integriert und von Fach- und Oberärzten weitergebildet. Seminare und Kolloquien zu Schwerpunktthemen der Klinik werden durchgeführt. Dissertations- und Diplomstudenten und Post-Doc Kollegen arbeiten in experimentellen und klinischen Projekten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Ammoun S, Ristic N, Matthies C, Hilton DA, Hanemann CO: Targeting ERK1/2 activation and proliferation in human primary schwannoma cells with MEK1/2 inhibitor AZD6244. Neurobiol of Dis 37: 141-6 2010.

Byts N, Samoylenko A, Fasshauer T, Ivanisevic M, Henninghausen L, Ehrenreich H, Sirén A-L: Essential role of Stat5 in the neurotrophic but not in the neuroprotective effect of erythropoietin. Cell Death Differ 15: 783-792, 2008.

Lee J-Y, Huang D-L, Keep R, Sagher O: Effect of electrical stimulation of the cervical cord on blood flow after subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 109: 1148-1154, 2008.

Stojic J, Hagemann C, Haas S, Herbold C, Kühnel S, Gerngras S, Roggendorf W, Roosen K, Vince GH: Expression of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-11 and MMP-19 is correlated with the WHO-grading of human malignant gliomas. Neurosci Res 60(1):40-9. 2008.

Westermaier T, Jauss A, Eriskat J, Kunze E, Roosen K: Time course of cerebral perfusion and tissue oxygenation in the first 6 h after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. J Cereb Bood Flow Metab 29: 771-779, 2009.

3.21 Neurologische Klinik und Poliklinik

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Klaus Toyka (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-23751
Fax: 0931/201-23697
E-mail: toyka_k@klinik.uni-wuerzburg.de
www.klinik.neurologie.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Karlheinz Reiners
Tel.: 0931/201-23758

Prof. Dr. rer. nat. Rudolf Martini
Tel.: 0931/201-23268

Prof. Dr. med. Guido Stoll
Tel.: 0931/201-23769

Prof. Dr. med. Heinz Wiendl
Tel.: 0931/201-23756

Aufgaben und Struktur

Die Neurologische Klinik deckt das gesamte Spektrum des Fachgebietes ab. Mit insgesamt 89 Planbetten, darunter 6 (seit 2009: 8) auf der Stroke Unit und 10 auf der eigenen Intensivstation, werden jährlich etwa 2800 stationäre und über 9000 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 (Labor der Kopfklinik bis auf Liquorlabor seit 15.9.2009 im Zentrallabor). 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 bis 16 aus Drittmitteln finanzierte wissenschaftliche Stellen, bis Mitte 2008 zwei Stiftungsprofessuren für „Neuroimaging“ ((Bayer-) Schering AG) und „Multiple Sklerose, insbesondere Blut-Hirn-Schranke“ (Teva und Sanofi-Aventis), sowie eine Stiftungsdozentur (Merck-Serono), die alle als Projektstellen bis 2010 (Lehrstuhlwechsel) verlängert wurden. Die Klinik ist an den Sonderforschungsbereichen 581 und 688, an BMBF Schwerpunkt-Projekten und am IZKF 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 (Vorstand: Prof. Dr. Michael Sendtner; siehe sep. Eintrag), ferner besteht eine enge Kooperation mit dem Institut für Physiologie (Lehrstuhl für Neurophysiologie, Vorstand: Prof. Dr. Manfred Heckmann).

Forschungsschwerpunkte

Multiple Sklerose und Neuroimmunologie (Klinische Forschungsgruppe, vormals BMFT-Forschungsgruppe, jetzt Universität Würzburg)
(H. Wiendl, G. Stoll, K.V. Toyka, A. Weishaupt, C. Sommer)

Pathogenese der Multiplen Sklerose, Polyneuritis, Myasthenie und Myositis mit Schwerpunkt Immunregulation, Effektorschädigung im Nervensystem und Immuntherapie; Analyse von endogenen Toleranzmechanismen in der Peripherie und im zentralen Nervensystem: die Rolle von regulatorischen und dendritischen Zellen; Bedeutung zytotoxischer T-Zellen und bestimmter Kaliumkanäle in der Neuroinflammation in der T-Zell-Aktivierung und bei neuronalen Reaktionen auf immunvermittelte Schädigung; experimentelle Modellen (experimentell autoimmune Enzephalomyelitis (EAE) und Neuritis (EAN) bei Mausmutanten); Untersuchungen zu pathogenen Effekten von Autoantikörpern bei Polyneuritis und Stiff-Person-Syndrom; molekulare Mechanismen der Störung der Blut-Hirn-Schranke. Internationale Therapiestudien.

Schlaganfall und Neuroimaging
(G. Stoll, M. Bendszus*, C. Kleinschnitz, W. Müllges)

Untersuchung der molekularen Mechanismen der Thrombenbildung beim experimentellen Schlaganfall (u. a. Von Willebrand-Faktor, STIM-1). Entwicklung neuer risikoärmerer Methoden der Thrombozytenhemmung und Antikoagulation. Mechanismen der Hirnödembildung und Neuroprotektion. Rolle von Immunzellen (v. a. T Zellen) in der Schlaganfallpathogenese Funktionelle Infarktbildgebung mit 17,6 T Hochfeld-MRT (Kooperation Physik V). Neue MR-Kontrastmittel zur Darstellung von Entzündungsprozessen. Kognitive Störungen und MR-Bildgebung nach Herzoperationen, bei chronischer Herzinsuffizienz und Mikroangiopathie. Internationale Schlaganfall-Therapiestudien.
*Stiftungsprofessur

Neuromorphologie und Schmerzforschung
(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. Internationale Schmerz-Therapiestudien. Standardisierung und Validierung der Nervenpathologie. (Kooperation mit K.V. Toyka)

Experimentelle Entwicklungsneurobiologie
(R. Martini)

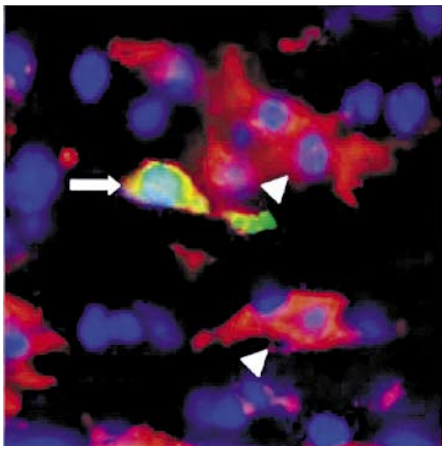


Abb. 1: Darstellung von makrophagenartigen Zellen (Immunzytochemie mit CD11b-Antikörpern; rot) im Nervus opticus einer myelinmutanten Maus des Zentralnervensystems. Die makrophagenartigen Zellen sind bei der Pathogenese des primär genetisch-bedingten Myelinschadens substanziell beteilgt. Nur wenige CD11b-positive Zellen wandern aus dem Blut in das mutante ZNS ein, wie mit Hilfe eines Knochenmarktransferexperimentes mit transgen grün gefärbten Knochenmarkszellen gezeigt werden konnte. Der Pfeil zeigt eine solche eingewanderte „grüne" Zelle mit rotem Saum, der sie als CD11b+ makrophagenartige Zelle identifiziert. Die Mehrheit der CD11b+ Zellen sind „intrinsischen" Ursprungs (nicht grün), also Abkömmlinge residenter Mikroglia und somit therapeutisch eher schwer zugänglich. Blaue Färbung: Zellkerne. (aus: Mol Cell Neurosci 38:489-494; 2008).

Erforschung der Pathomechanismen bei genetisch-bedingter Demyelinisierung im zentralen und peripheren Nervensystem unter Zuhilfenahme spontaner und teilweise selbst generierter Mausmutanten mit Schwerpunkt auf modulierenden Mechanismen, v. a. der Beteiligung des Immunsystems, sowie Behandlungsstrategien; Analyse der Schädigung der Glia, des axonalen Transportes und von Synapsen mittels konfokaler und Elektronenmikroskopie. Vergleichende Pathologie. (Kooperation mit AG H. Wiendl, K.V. Toyka, C. Sommer)

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 Zusammenarbeit mit der Neurochirurgischen Klinik (Projekte fortgeführt von Mitgliedern der AG in Kooperation mit Leipzig)
*seit 11/2009 Lehrstuhl für Neurologie, Universität Leipzig

Klinische Neurophysiologie und Neuromuskuläres Zentrum (NMZ); Motoneuronerkrankungen
(K. Reiners, M. Beck, C. Wessig)

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). Entwicklung neurophysiologischer Parameter zur Erfassung des Krankheitsverlaufs und der Therapie bei Multipler Sklerose und Amyotropher Lateralsklerose. Als Grundlage dient die seit 1996 geführte klinische Datenbank von MS- und ALS-Patienten. Grundlagenwissenschaftlich orientierte molekulargenetische Untersuchungen befassen sich mit der Aufdeckung von Erkrankungs-modulatoren bei sporadischer und familiärer ALS (Institut für Klinische Neurobiologie).
Neuroimaging von experimentellen Neuropathien. (Kooperation mit M. Sendtner; K.V. Toyka)

Autoantikörper und Krankheitsmodelle bei neuroimmunologischen Erkrankungen
(K.V. 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 Institute für Klinische Neurobiologie und Physiologie).

Spezielle Laboratoriumsmedizin
(K.V. 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; Neuropsychiatrische Demenzdiagnostik.

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, International Graduate School of Life Sciences). Seminare für Neurologische Differenzialdiagnose, neuromuskuläre Erkrankungen und zur Nerv-Muskelpathologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Berra-Erro A, Braun A, Kraft R, Kleinschnitz C, Schumann MK, Stegner D, Wultsch T, Eilers J, Meuth SG, Stoll G, Nieswandt B STIM2 regulates capacitive Ca2+ entry in neurons and plays a key role in hypoxic neuronal cell death. Science Signaling (2009) 2(93) ra67

Gentner, R., Wankerl, K., Reinsberger, C., Zeller, D. and Classen, J. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. Cerebral Cortex 2008; 18: 2046-53.

Chen Y, Geis C, Sommer C. Activation of TRPV1 Contributes to Morphine Tolerance: Involvement of the MAPK Signaling Pathway. J Neurosci 2008;28: 5836-5845.

Fischer S, Weishaupt A, Troppmair J, Martini R. Increase of MCP-1 (CCL2) in myelin mutant Schwann cells is mediated by MEK-ERK signaling pathway. Glia 2008; 56:836-843.

Huang YH, Zozulya AL, Weidenfeller C, Metz I, Buck D, Toyka KV, Brück W, Wiendl H.. Specific central nervous system recruitment of HLA-G(+) regulatory T cells in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2009; 66:171-183.

3.22 Institut für Klinische Neurobiologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Michael Sendtner (Vorstand)

Institut für Klinische Neurobiologie
Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-44000
Fax: 0931/201-44009
E-mail: Sendtner_M@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/InstitutfrKlinische Neurobiologie/content.html

Aufgaben und Struktur

Das Institut für Klinische Neurobiologie wurde im Jahr 2000 als Stiftungslehrstuhl der Hermann und Lilly Schilling Stiftung gegründet. Es ging aus einer klinischen Forschergruppe der Deutschen Forschungsgemeinschaft hervor, die von 1994 bis 2000 an der Neurologischen Universitätsklinik eingerichtet und gefördert wurde. Das Institut ist zum überwiegenden Teil grundlagenwissenschaftlich tätig, aber in die Betreuung einer Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen an der Neurologischen Universitätsklinik eingebunden, um den Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Anwendung zu ermöglichen und sicherzustellen. Das Institut ist ab 2010 in Laborräumen des ehemaligen Instituts für Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung untergebracht.

Forschungsschwerpunkte

Zentrale Themen der Forschung am Institut für Klinische Neurobiologie sind Mechanismen des neuronalen Zelltods von Motoneuronen, die Etablierung und Analyse von Tiermodellen für Motoneuronerkrankungen, sowie die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose und der spinalen Muskelatrophie, den häufigsten Motoneuronerkrankungen des Menschen im Erwachsenen- und Kindesalter.

Ein weiterer Schwerpunkt ist die Untersuchung von Signaltransduktionswegen für die Differenzierung neuraler Stammzellen. So soll geklärt werden, wie Signalmoleküle im Nervensystem, insbesondere neurotrophe Faktoren Differenzierung, Überleben sowie Neuritenwachstum beeinflussen. Durch die Generierung und Analyse von Gen-Knockoutmäusen wird untersucht, welche Signalwege an der Vermittlung der Effekte neurotropher Faktoren bei Nervenzellen involviert sind.

Ein weiterer Schwerpunkt der Forschung ist die Analyse der Pathophysiologie der spinalen Muskelatrophie, der häufigsten Motoneuronerkrankung im Kindesalter. Die Arbeitsgruppen des Instituts für Klinische Neurobiologie beschäftigen sich insbesondere mit den Mechanismen gestörten Axonwachstums sowie gestörter neuromuskulärer Übertragung. Diese Störungen sind bedingt durch eine Defekt des Transports der mRNA für β-Aktin in axonalen Fortsätzen bei Motoneuronen. Die dadurch verursachten Störungen decken sich mit den klinischen Beobachtungen an Patienten mit spinaler Muskelatrophie. Auf der Basis dieser Untersuchungen können nun neue Therapien für diese Erkrankung entwickelt werden.

Das Institut für Klinische Neurobiologie ist auch in die Betreuung von Patienten einer Spezialambulanz für Motoneuronerkrankungen (Neurologische Universitätsklinik, Leiter Prof. K. V. Toyka) eingebunden, um den Transfer von wissenschaftlichen Erkenntnissen in die klinische Anwendung zu ermöglichen.

Zentrale Technologien am Institut sind neben der Generierung von Mausmodellen moderne mikroskopische Verfahren (konfokale Mikroskopie, 2-Photonen-Mikroskopie, Life Imaging), mit denen Störungen der Struktur und Funktion von Nervenzellen in Zellkultur untersucht werden können.

Lehre

Das Institut für Klinische Neurobiologie ist an der Ausbildung von Studenten im Fach Neurologie, sowie an der Ausbildung von Biologen im Bachelor- und Masterstudium beteiligt. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Ausbildung von Studenten der Biomedizin sowie von Studenten der Klasse „Neurowissenschaften“ der Graduiertenschule für Lebenswissenschaften. Weitere Lehrveranstaltungen werden für Studenten des Studiengangs Molekulare Medizin angeboten.

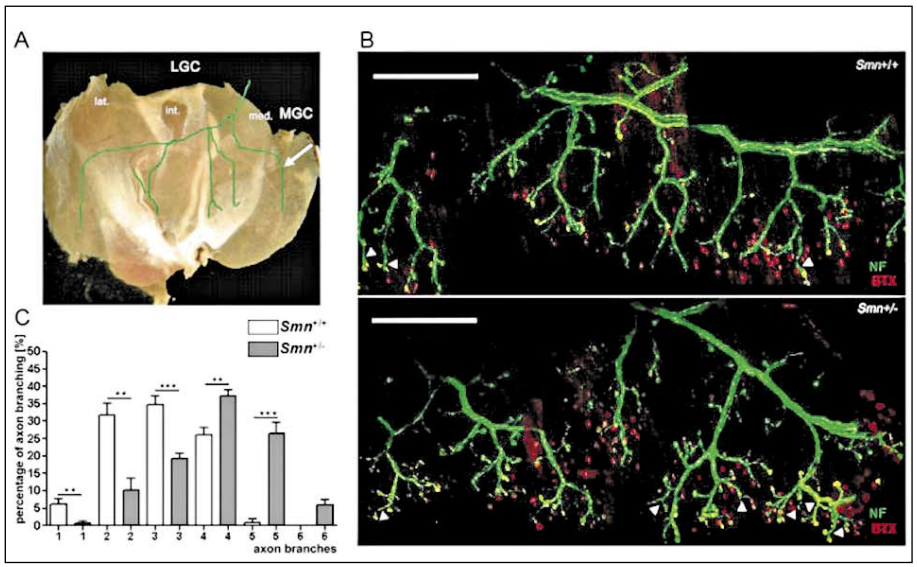


Abb. 1: Veränderungen der axonalen Verzweigungen im Gastrocnemius-Muskel aus einem Mausmodell für die Spinale Muskelatrophie. Die Zahl der terminalen Verzeigungen, ein Zeichen der Kompensation durch Sprouting, nimmt im Muskel aus dem Krankheitsmodell (Smn+/-) zu.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Poesen, K., Lambrechts, DE., Van Damme, P., Dhondt, J., Bender, F., Frank, N., Bogaert, E., Claes, B., Heylen, L., Verheyen, A., Raes, K., Tjwa, M., Eriksson, U., Shibuya, M., Nuydens, R., Van Den Bosch, L., Meert, T., D'Hooge, R., Sendtner, M., Robberecht, W. and P. Carmeliet. Novel Role for VEGF-Receptor-1 and its Ligand VEGF-B in Motor Neuron Degeneration. J. Neurosci. 28, 10451-10459, 2008.

Fischer, M., Raabe, T., Heisenberg, M. and M. Sendtner. Drosophila RSK negatively regulates Bouton Number at the Neuromuscular Junction. Dev. Neurobiol. 69, 212-220, 2009.

Fischer, M., Marques Pereira, P., Holtmann, B., Simon, C.M., Hanauer, A., Heisenberg, M. and Sendtner M. P90 Ribosomal s6 kinase 2 negatively regulates axon growth in motoneurons. Mol. Cell. Neurosci. 42, 134-41, 2009.

Trimbuch, T., Beed, P., Vogt, J., Schuchmann, S., Maier, N., Kintscher, M., Breustedt, J., Schuelke, M., Streu, N., Kieselmann, O., Brunk, I., Laube, G., Strauss, U., Battefeld, A., Wende, H., Birchmeier, C., Wiese, S., Sendtner, M., Kawabe, H., Kishimoto-Suga, M., Brose, N., Baumgart, J., Geist, B., Aoki, J., Savaskan, N.E., Bräuer. A.U., Chun, J., Ninnemann, O., Schmitz, D. and R. Nitsch. Synaptic PRG-1 modulates excitatory transmission via lipid phosphate-mediated signaling. Cell 138,1222-35, 2009.

Drepper, C., Herrmann, T., Wessig, C., Beck, M. and Sendtner M. C-terminal FUS/TLS mutations in familial and sporadic ALS in Germany. Neurobiol Aging. Dec 15, Epub ahead of print, 2009.

3. 23 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie mit Abteilung für Forensische Psychiatrie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert (Direktor)

Füchsleinstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77010
Fax: 0931/201-77020
E-mail: Beyer_V@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/nervenklinik/content.html

Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter
Tel.: 0931/201-77110

Prof. Dr. med. Helmut Heinsen
Tel.: 0931/201-76551

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
Tel.: 0931/201-77610

Prof. Dr. med. Andreas Reif
Tel.: 0931/201-77210

Prof. Dr. med. Martin Krupinski (Leiter der Abteilung für Forensische Psychiatrie)
Tel.: 0931/201-77500

Aufgaben und Struktur

Die Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (PPP) des UKWürzburg (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, Angsterkrankungen und das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) des Erwachsenenalters. Neben Spezialambulanzen im Rahmen der Poliklinik und Institutsambulanz und 36 Behandlungsplätzen der psychiatrischen und psychosomatischen Tageskliniken werden hierfür 144 Behandlungsplätze im stationären Bereich mit zwei Intensivbehandlungsstationen und Spezialstationen für affektive Erkrankungen (bipolare Störung und therapieresistente Depressionen), Suchterkrankungen und Psychotherapie vorgehalten. Spezielle Diagnose- und Therapieangebote werden durch das Labor für Therapeutisches Drug Monitoring und das Labor für Psychophysiologie ermöglicht. Angegliedert ist die Abteilung für Forensische Psychiatrie.

Forschungsschwerpunkte

Die wissenschaftliche Tätigkeit der Klinik ist gekennzeichnet durch ihre Interdisziplinarität – sie wird neben ÄrztInnen getragen von PsychologInnen, ChemikerInnen und BiologInnen – und Internationalität, die sich nicht nur in den Kooperationen, sondern auch den Mitarbeitern der Klinik widerspiegelt, an der u. a. Wissenschaftler aus China, Frankreich, Italien, Japan, Kroatien, den Niederlanden, Österreich und Spanien arbeiten. Innerhalb des UKW und der Universität bestehen enge Kooperationen im Rahmen der KFO 125, dem SFB 581, den GKs 1156 und 1253, der GSLS und dem IZSF, auf nationaler Ebene durch Kooperation mit Instituten der Max-Planck-Gesellschaft und der Helmholtz-Gesellschaft sowie Teilnahme an BMBF-Netzen für Hirnforschung, Depression, Panikstörung und ADHS, der SHIP-Studie und dem 2008 bewilligten Transregio-SFB TRR 58. Auf internationaler Ebene kooperiert die PPP eng mit den NIH und dem EMBL und nimmt teil an DAAD-Programmen, internationalen Forschungsverbünden wie IMpACT, IMAGE2, dem ADHD Molecular Genetics Network, PANIC, ANGST, ConLiGen, dem Psychiatric GWAS Consortium sowie EU-Netzen für Hirnforschung und Depression. In- und ausländische Drittmittelgeber sind u. a. die DFG, das BMBF, EU und das NIH.

Methodische Ansätze auf der Grundlage einer differenzierten klinischen und neuropsychologischen Diagnostik reichen von psychophysiologischen und modernen Bildgebungsverfahren wie Nahinfrarotspektroskopie und funktioneller Kernspintomografie (in Kooperation mit der Neuroradiologie und dem Forschungszentrum Magnet-Resonanz-Bayern e.V. und Psychologie I) über moderne Methoden der Genomik und Proteomik wie Hochdurchsatz-Genotypisierung (*Core Facility* Genetik in Kooperation mit dem Institut für Klinische Biochemie und dem IZKF, *BrainNet*-Referenzzentrum in Kooperation mit der Neuropathologie) und deren Kombination in Form des *Imaging Genomics* bis zu Zellkultur- und Tiermodellen, bei denen ein besonderer Schwerpunkt auf *knockout* und transgenen Mausmodellen liegt (in Kooperation mit dem Institut für Klinische Neurobiologie, dem ZEMM und dem Biozentrum).

Für klinische Untersuchungen entsprechend GCP-Grundsätzen wurde eine Studienambulanz mit ausgebildetem Fachpersonal (J. Deckert, A. Fallgatter) eingerichtet, die eng mit dem ZKS zusammenarbeitet, Untersuchungen zu Suizidalität (A. Schmidtke, B. Pfuhlmann) gingen in Vorschläge zur Prävention von Suiziden ein. Charakteristisch ist die enge Vernetzung der Labore für Klinische Neurochemie, Psychiatrische Neurobiologie und Psychobiologie (J. Deckert, K.-P. Lesch, A. Reif, P. Riederer, A. Schmitt), 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 klinische Fragen zur Therapie von psychischen Erkrankungen, translationale Fragen zur Ätiopathogenese psychischer Erkrankungen einschließlich der funktionellen Charakterisierung der identifizierten Pathomechanismen mittels moderner Bildgebungsverfahren und Tiermodellen bis hin zu Grundlagenfragen wie emotionalen und kognitiven Verarbeitungsprozessen, Gen-Umwelt-Interaktionen, neuronale Plastizität und adulte Neurogenese bearbeitet.

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. Pfuhlmann, C. Jacob, 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 (A. Fallgatter, M. Herrmann).
- Gen-Umwelt-Interaktionen, neuronale Plastizität und adulte Neurogenese beim Menschen und im Tiermodell (K.-P. Lesch, J. Deckert, A. Reif, A. Schmitt).

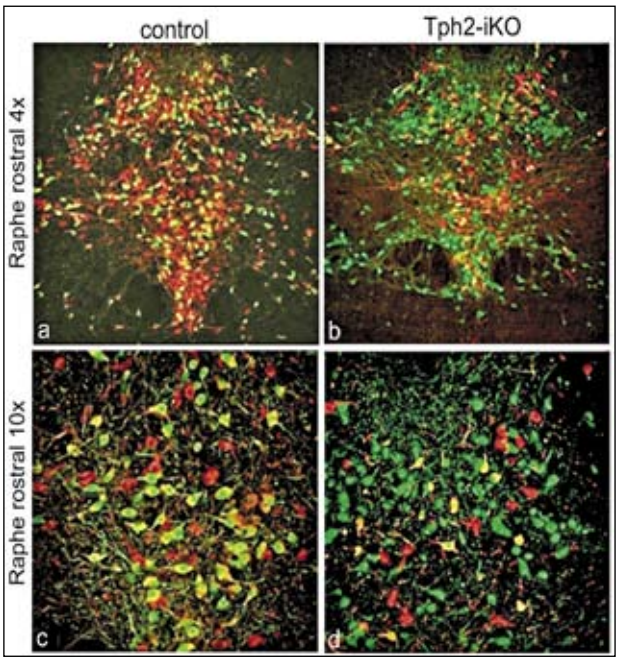


Abb. 1: ß-Galactosidase (grün) und Tph2 (rot) Doppelfärbung in der rostralen Raphe von induzierbaren Tph2 Knockout (KO) Mäusen. Tph2 Tamoxifen-induzierbare KOs (TPH2-iKO) und Pet1-creER Mäuse (Kontrolle) wurden mit dem ROSA26 Cre Reportergenstamm gekreuzt; die Detektion grüner Zellen zeigt die effektive Cre Rekombination der gefloxten Tph2 im typischen Muster serotonerger Zellen der Raphe (a, b). Doppelmarkierte Zellen zeigen eine effektive Cre Rekombination für ß-Galactosidase, aber nicht gefloxte Tph2 in Zellen, die immer noch Tph2 exprimieren an. Wenig doppelmarkierte Zellen konnten in stimulierten induzierten Tph2-KO (b, d) Mäusen gefunden werden, was die effektive Cre Rekombination in Kombination mit der Tph2 Deletion anzeigt (von C. Kriegebaum et al., unveröffentlicht).

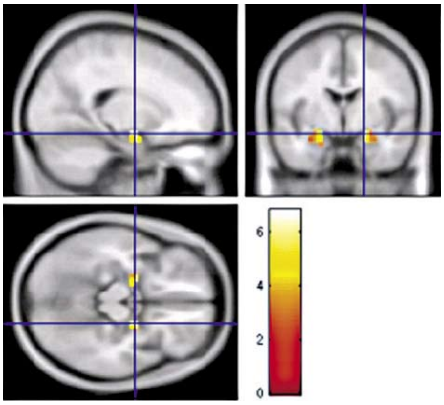


Abb. 2: Aktivierung der Amygdala durch emotionale Gesichter (von Hahn et al. unveröffentlicht).

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 Biomedizin, Psychologie und der Biologie an. Darüber hinaus gibt es extracurriculare Vorlesungs- und Kursangebote für die Doktoranden der Klinik aus der Medizin, experimentellen Medizin, Biologie und Psychologie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Baehne CG, Ehlis AC, Plichta MM, Conzelmann A, Pauli P, Jacob C, Gutknecht L, Lesch KP, Fallgatter AJ. Tph2 gene variants modulate response control processes in adult ADHD patients and healthy individuals. Mol Psychiatry. 2009 Nov;14(11):1032-9.

Childs E, Hohoff C, Deckert J, Xu K, Badner J, de Wit H. Association between ADORA2A and DRD2 polymorphisms and caffeine-induced anxiety. Neuropsychopharmacol. 2008 Nov;33(12):2791-800.

Grünblatt E, Monoranu CM, Apfelbacher M, Keller D, Michel TM, Alafuzoff I, Ferrer I, Al-Saraj S, Keyvani K, Schmitt A, Falkai P, Schittenhelm J, McLean C, Halliday GM, Harper C, Deckert J, Roggendorf W, Riederer P. Tryptophan is a marker of human postmortem brain tissue quality. J Neurochem. 2009 Sep;110(5):1400-8.

Murphy DL, Lesch KP. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neuro biology. Nat Rev Neurosci. 2008 Feb;9(2):85-96.

Reif A, Jacob CP, Rujescu D, Herterich S, Lang S, Gutknecht L, Baehne CG, Strobel A, Freitag CM, Giegling I, Romanos M, Hartmann A, Rösler M, Renner TJ, Fallgatter AJ, Retz W, Ehlis AC, Lesch KP. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. Arch Gen Psychiatry. 2009 Jan;66(1):41-50.

3.24 Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Andreas Warnke
(Direktor)

Füchsleinstr 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-78000
Fax: 0931/201-78040
E-mail: warnke@kjp.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/kjp

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 Institutsambulanz, Intensivstation (Trägerschaft Bezirk) und Tagesklinik, Schule für Kranke (Trägerschaft Diakonisches Werk), Elternpavillon (Trägerschaft Verein Menschenskinder), eine Klinische Forschergruppe der DFG und zwei nationale BMBF-Schwerpunktnetzwerke, 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), ambulant Sprach- und Lerntherapie. 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 40 Betten und 14 tagesklinischen Plätzen liegt der Nutzungsgrad bei 100%. Schwerpunkte in der Versorgung sind Essstörungen (Anorexia , Bulimia nervosa), Angst- und Zwangsstörungen, affektive Störungen (Depression), Konversionsstörungen, somatoforme Störungen, Aufmerksamkeits-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Ausscheidungsstörungen (Enuresis, Enkopresis), psychotische, hyperkinetische, autistische Störungen und Entwicklungsstörungen (Legasthenie, Dyskalkulie), psychische Störungen bei primär nichtpsychiatrischen-organischen Erkrankungen und bei geistiger Behinderung.

Forschungsschwerpunkte

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom(ADHS)

In multizentrischer Studie (DFG; siehe Klinische Forschergruppe KFO125 ADHS, (siehe Kapitel 5.4.3, Seite 191), werden mittels formal- und molekulargenetischer, neuropsychologischer, neurophysiologischer, funktionell bildgebender, sowie tierexperimenteller und genexpressionsanalytischer Verfahren Pathogenese, Endophänotypen und Komorbidität im Langzeitverlauf untersucht. Die Wirkung von Methylphenidat-Präparaten werden im Rahmen multizentrischer Studien bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS geprüft, mit dem Institut für Toxikologie (H. Stopper; IZKF) Chromosomenaberrationen unter Methylphenidat-Therapie. Mit BMBF-Schwerpunktnetzwerk ADHS (siehe Kapitel 5.5.4, Seite 200) wird die Wirksamkeit eines Elterntrainings bei Kindern mit ADHS in Abhängigkeit von der Behandlung ihrer ebenfalls betroffenen Mutter untersucht.

Biomarker

Mit Hilfe verschiedener Verfahren (Real-time PCR, Proteomics (DFG), Riechtest) werden Parameter evaluiert mit dem Ziel, Erkrankungen wie ADHS, Autismus-Spektrumstörungen und Schizophrenien frühzeitig zu erkennen. Als potenzielle Biomarker juveniler Schizophrenien ließen sich Unterschiede in der mRNA-Expression mitochondrialer Gene identifizieren. Bei Patienten mit Autismus-Spektrumstörungen zeigten sich mittels massenspektrometrischer Verfahren Unterschiede im Serum-Proteinmuster.

Entwicklungsabhängige Psychopharmakologie

Zur Verbesserung der Patientensicherheit und Schaffung eines Qualitätsstandards nimmt die Klinik am internationalen multizentrischen Kompetenznetz „Drug-Monitoring (TDM)“ in der Kinder- und Jugendpsychiatrie teil. Standardisiert über Internet-basiertes Patientenregister werden Blutspiegel Patientencharakteristika , Medikation, syndromspezifische Wirksamkeit und unerwünschte Wirkungen im Verlauf erfasst, um therapeutische Konzentrations-

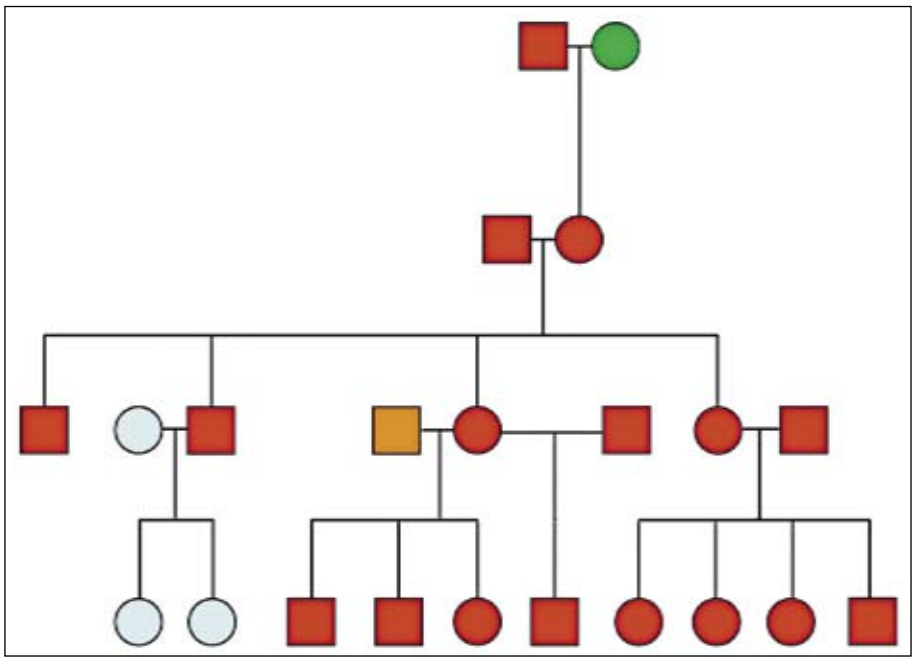


Abb. 1: Formalgenetik ADHS. Mehrgenerationenfamilie. Die roten Felder kennzeichnen Familienmitglieder mit Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätsstörung (ADHS).

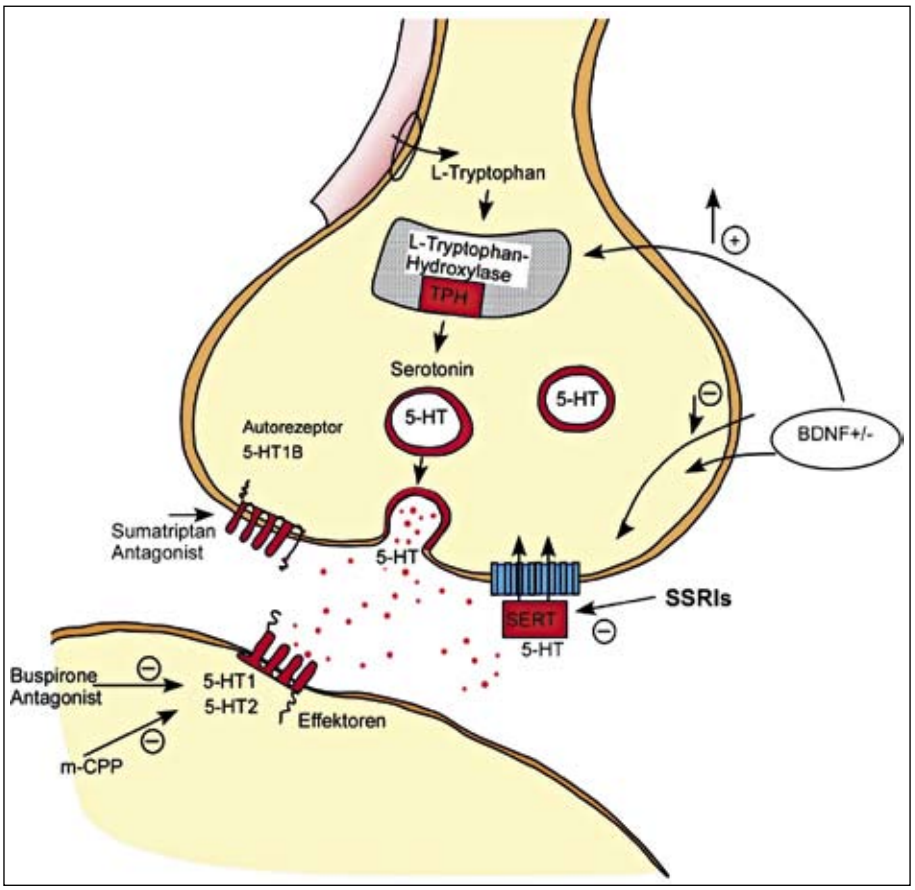


Abb. 2: Die Tryptophanhydroxylase 2 ist das Schlüsselenzym für die Serotoninsynthese im Gehirn; Varianten des Gens sind mit ADHS assoziiert.

bereiche alters- und entwicklungsbezogen neu definieren zu können.

Essstörungen

Multizentrische Therapiestudie zur juvenilen Anorexia nervosa (BMBF: ANDI-Studie): Der Vergleich stationärer mit tagesklinischer Behandlung soll klären, ob mit teilweisem Verbleib der Patienten im Alltag der Familie ein effektiver Therapiezugang von größerer Nachhaltigkeit erreicht werden kann. Die Ergebnisse der stationären Behandlung werden mit denen der tagesklinischen Behandlung verglichen. **Katamnesestudie (BMBF) zur juvenilen Anorexia nervosa:** Der Krankheitsverlauf der im Rahmen der ANDI-Studie untersuchten Patientinnen wird 1,5 Jahre nach Beendigung der Therapie erneut erhoben.

Legasthenie

Die multizentrische Studie zur Lese-Rechtschreibstörung (DFG) konzentriert sich auf Korrelate zwischen genetischer Ebene und Verhalten (Lesen, Schreiben) in Bezug zu psychologischen und neurophysiologischen Endophänotypen. Ein Gen (DCDC2) wurde identifiziert, das für die fetale Hirnentwicklung relevant ist. Nationale und internationale Forschungskonsortien erweitern die Datenanalyse.

Zwangsstörungen

Multizentrisch werden (DFG und BMBF) Familienuntersuchungen zur Zwangsstörung durchgeführt. Die Patienten und deren Eltern werden mit standardisierten diagnostischen Verfahren und molekulargenetisch untersucht. Es fanden sich Hinweise für Veränderungen in Genbereichen, die an der serotoninergen und dopaminergen Neurotransmission beteiligt sind. Mit internationalen Arbeitsgruppen werden genomweite Assoziationsstudien durchgeführt.

Lehre

Die interdisziplinäre Pflichtvorlesung für Mediziner, die den Lehrstoff „Psychosomatik" beinhaltet, wird gemeinsam von Kinder- und Jugendpsychiatrie (KJPP), Erwachsenpsychiatrie (EPP), Medizinische Psychologie, Neurologie und den Medizinischen Kliniken bestritten. Eine Vorlesung für die Studiengänge Psychologie und Sonderpädagogik wird angeboten. Staatsexamen für Medizin, Sonderpädagogik und zum Psychologiediplom werden abgenommen. Weitere Lehrangebote u.a.: Forensische Begutachtung, Diagnostik und Psychodiagnostik, neurophysiologische Untersuchungsverfahren, Doktoranden- und Forschungsseminar, „KJPP- Nachmittage" mit klinischen Themenschwerpunkten, „Neurokolloquium" gemeinsam mit Neurologie, Neurochirurgie, EPP. Über verschiedene wissenschaftliche Tagungen hinaus (z.B. 2009 der „2nd International Congress on ADHD" mit über 1800 Teilnehmern aus 70 Ländern, einer Anschlusstagung mit Patienten und Angehörigen; Biologische Arbeitskreistagung) werden „Kinder- und Jugendpsychiatrische Nachmittage", Arzt-Lehrer-Tagung" und die „Tagung Kinder-Jugendpsychiatrie und Jugendhilfe" durchgeführt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Walitza S, Kämpf K, Artamonov N, Romanos M, Gnana Oli R, Wirth S, Warnke A, Gerlach M, Stopper H (2009). No elevated genomic damage in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder after methylphenidate therapy. Toxicology Letters 184, 38-43.

Conzelmann A, Mucha RF, Jacob CP, Weyers P, Romanos J, Gerdes AB, Baehne CG, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Alpers GW, Warnke A, Fallgatter AJ, Lesch KP, Pauli P (2009). Abnormal affective responsiveness in attention-deficit/hyperactivity disorder: subtype differences. Biol Psychiatry, 65(7), 578-85.

Reif A, Jacob CP, Rujescu D, Herterich S, Lang S, Gutknecht L, Baehne CG, Strobel A, Freitag CM, Giegling I, Romanos M, Hartmann A, Rösler M, Renner TJ, Fallgatter AJ, Retz W, Ehlis AC, Lesch KP (2009). Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. Arch Gen Psychiatry, 66(1), 41-50.

Schimmelmann BG, Friedel S, Nguyen TT, Sauer S, Vogel CI, Konrad K, Wilhelm C, Sinzig J, Renner TJ, Romanos M, Palmason H, Dempfle A, Walitza S, Freitag C, Meyer J, Linder M, Schäfer H, Warnke A, Lesch KP, Herpertz-Dahlman B, Hinney A, Hebebrand J (2009). Exploring the genetic link between RLS and ADHD. J Psychiatr Res. 43(10), 941-945.

Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W (2009), Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. JAMA 301(7), 724-726.

3.25 Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin - Schwerpunkt Vaskuläre Medizin

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Nieswandt (Lehrstuhlinhaber)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-80405
Fax: 0931/201-61652
E-mail: bernhard.nieswandt@uni-wuerzburg.de
www.virchow.uni-wuerzburg.de/labpages/nieswandt/

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl für Experimentelle Biomedizin / Schwerpunkt Vaskuläre Medizin wurde im Jahr 2008 neu am Rudolf-Virchow-Zentrum (RVZ), DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin (siehe Seite 150) eingerichtet und wird gemeinschaftlich mit dem Universitätsklinikum getragen. Mit der Neugründung wurde die Verstetigung der Arbeitsgruppe Nieswandt, die zuvor im Rahmen einer W2-Forschungsprofessur dem RVZ und dem Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie (siehe Seite 86) zugeordnet war, an der Universität Würzburg ermöglicht. Der Lehrstuhl ist überwiegend grundlagenwissenschaftlich im Bereich der Herz-Kreislauf-Erkrankungen tätig und in der studentischen und Postgraduierten-Ausbildung aktiv. Die Forschungsarbeiten sind großteils in Sonderforschungsbereiche (SFB 688, Seite 140 und SFB 487, Seite 132) der Universität eingebunden.

Forschungsschwerpunkte

Die wissenschaftliche Arbeit des Lehrstuhls beschäftigt sich mit den Mechanismen der Thrombozyten- und Immunzellaktivierung in physiologischen und pathologischen Prozessen.
Eine Verletzung der Blutgefäßwand führt zur schnellen Anheftung und Aktivierung von Thrombozyten an der geschädigten Stelle, sowie zur Aktivierung der Koagulationskaskade und nachfolgend der Bildung von fibrinhaltigen Thromben, welche die Verletzung abdichten. Diese Prozesse spielen eine Schlüsselrolle für die Blutstillung (Hämostase), können aber in erkrankten Gefäßen zum kompletten Verschluss und somit zum Infarkt in lebenswichtigen Organen führen. Ein Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeit des Lehrstuhls ist die Untersuchung der Funktion von thrombozytären Oberflächenrezeptoren und deren intrazellulären Signalwegen in der Blutstillung, sowie in thrombotischen und entzündlichen Prozessen. Mit Hilfe von genetisch veränderten Mauslinien, die definierte Defekte in thrombozytären Rezeptoren oder Signalwegen aufweisen, untersuchen wir auf molekularer Ebene die Mechanismen, die Adhäsion, Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten steuern. Diese Experimente dienen als Basis für die Entwicklung neuer anti-thrombotischer Therapiestrategien, die anschließend in Infarkt- und Entzündungsmodellen *in vivo* geprüft werden. Daneben werden Signaltransduktionsprozesse in T-Zellen und Makrophagen *in vitro* und *in vivo* im Kontext autoimmun-entzündlicher Prozesse untersucht.

Mechanismen der Ca^{2+}-Signaltransduktion

Änderungen der intrazellulären Ca^{2+}-Konzentration regulieren fundamentale Prozesse in nahezu allen Zellen. In Thrombozyten sind die Mechanismen des Agonist-induzierten Ca^{2+}-Einstroms nur unzureichend

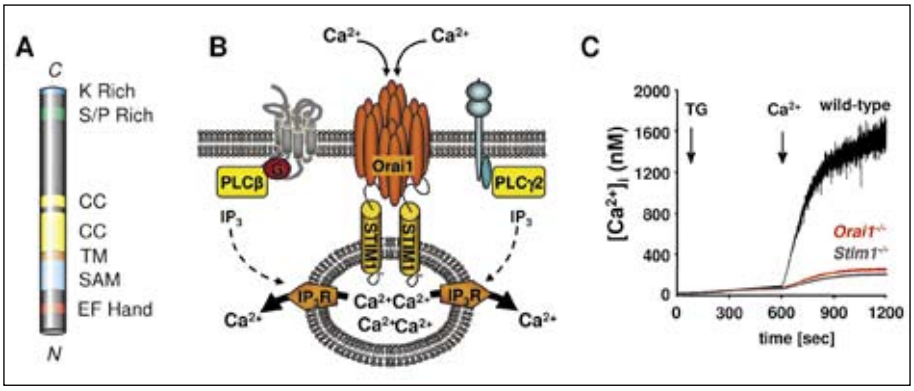


Abb. 1. STIM1 und Orai1 regulieren SOCE in Thrombozyten. A. Struktur von STIM1. SAM: sterile α-motif; TM: Transmembrandomäne; CC: Coiled-coil Domäne. B. Thrombozytäre Rezeptoren aktivieren Phospholipase (PL)Cβ und PLCγ, was zur Ca^{2+}-Freisetzung aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER) durch Inositol-1,4,5-trisphosphat-Rezeptoren (IP_3-R) führt. Der Abfall der Ca^{2+}-Konzentration im ER wird durch STIM1 detektiert, das nachfolgend zur Plasmamembran wandert und über Aktivierung des SOC Kanals den Ca^{2+}-Einstrom in die Zelle induziert. C. Messung des Ca^{2+}-Gehalts im ER und SOCE in Thrombozyten. Die Ca^{2+}-Konzentration im ER wurde durch Zugabe des SERCA Inhibitors Thapsigargin abgeschätzt und SOCE nachfolgend durch Zugabe von extrazellulärem Ca^{2+} ermittelt.

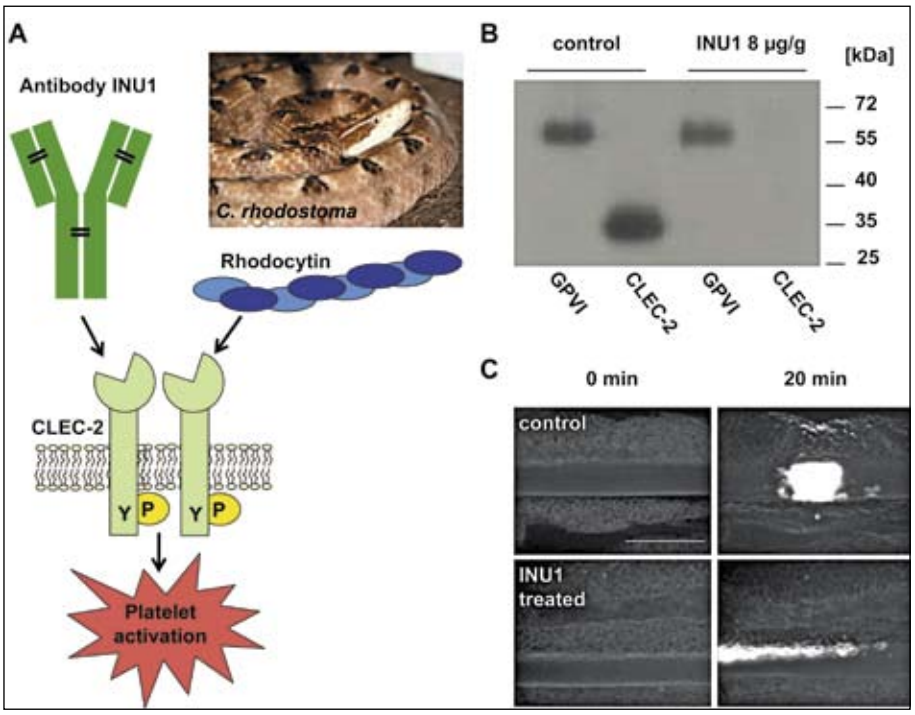


Abb. 2. CLEC-2 wirkt als Thrombozyten-aktivierender Rezeptor bei Blutstillung und Thrombose. A. Schema der CLEC-2 Aktivierung in Thrombozyten durch das Schlangengift Rhodocytin und INU1. B. Immunopräzipitation von GPVI und CLEC-2 aus oberflächenbiotinylierten Thrombozyten von Kontroll- und INU1-behandelten Mäusen. C. Repräsentative intravitalmikroskopische Bilder der Thrombusbildung in $FeCl_3$-behandelten Arteriolen von Kontroll- und CLEC-2-defizienten Mäusen. Der Stern zeigt einen Gefäßverschluss an.

verstanden. *Stromal interaction molecule 1* (STIM1) wurde kürzlich als der Ca^{2+}-Sensor im endoplasmatischen Retikulum identifiziert, der *store-operated calcium* (SOC) Kanäle (Orai1) in T-Zellen aktiviert, jedoch blieb seine generelle physiologische Relevanz unklar. Wir konnten mithilfe von in unserem Labor generierten Knock-out Mauslinien zeigen, dass STIM1 auch in Thrombozyten der Ca^{2+}-Sensor ist, welcher nachfolgend Ca^{2+}-Einstrom durch Aktivierung von Orai1 induziert (Abb. 1). Ein wichtiger Befund hierbei war, dass sowohl STIM1-, als auch Orai1-defiziente Mäuse vor arteriellem Gefäßverschluss und ischämischem Hirninfarkt geschützt waren, während die Blutstillung nur wenig beeinflusst war. Außerdem konnte gezeigt werden, dass STIM1 essentiell für Fcγ-Rezeptor Aktivierung und anschließend für Phagozytose in Makrophagen ist und STIM1-Defizienz Schutz vor IgG-vermittelten Autoimmunerkrankungen gewährt.

Unter Verwendung von kürzlich generierten STIM2-defizienten Mäusen konnten wir überdies erstmals zeigen, dass nicht STIM1, sondern STIM2 essentiell für Speicher-vermittelten Ca^{2+}-Einstrom in Neuronen ist und STIM2-Defizienz vor neurologischen Schäden unter hypoxischen Bedingungen schützte.

Thrombozytäre Membranezeptoren und die Bedeutung des Zytoskeletts für Thrombozyten-aktivierung und -bildung

Thrombozytenaktivierung, -aggregation und Thrombusbildung bilden einen komplexen Prozess, bei dem zahlreiche Membranrezeptoren aktiviert und vielfältige Signalkaskaden induziert werden. Aufgrund ihrer leichten Zugänglichkeit stellen thrombozytäre Rezeptoren attraktive Angriffspunkte zur Entwicklung neuer Therapiestrategien dar. Wir haben in unserem Labor einen Antikörper (INU1) gegen den kürzlich auf Thrombozyten identifizierten Rezeptor CLEC-2 hergestellt. Es konnte gezeigt werden, dass die Behandlung von Mäusen mit INU1 zu dem mehrtägigen Verlust von CLEC-2 auf der Thrombozytenoberfläche und damit zu einem Knockout-ähnlichen Phänotyp führt. Die Adhäsion von CLEC-2-defizienten Thrombozyten unter Fließbedingungen *in vitro* und *in vivo* erfolgte unverändert, die nachfolgende Thrombozytenaggregation war jedoch stark beeinträchtigt, was *in vivo* zu Schutz vor arteriellem Gefäßverschluss und verlangsamter Blutstillung führte. Somit konnte CLEC-2 als neuer Thrombozyten-aktivierender Rezeptor im wachsenden Thrombus nachgewiesen werden. (Abb. 2)

Umstrukturierungen des Zytoskeletts spielen nicht nur eine Schlüsselrolle bei der durch Membranrezeptoren vermittelten Thrombozytenaktivierung, sondern auch für deren Neubildung aus ihren Vorläuferzellen, den Megakaryozyten (MK). Unter Verwendung verschiedener genetisch veränderter Mauslinien, die defizient für Regulatorproteine des Aktinzytoskeletts spezifisch in MK und Thrombozyten sind, werden in unserem Labor die Bedeutung von Aktin-Umstrukturierungen für Differenzierung, Reifung und Thrombozytenbildung aus MK, sowie für Thrombozytenfunktion untersucht.

Lehre

Der Lehrstuhl ist eng in das Lehrangebot im Rahmen des Bachelor- und Masterstudiengangs Biomedizin eingebunden und führt Praktika, Seminare und Vorlesungen durch. Alle Doktoranden des Lehrstuhls gehören der Klasse „Biomedizin“ der „Graduate School of Life Sciences“ der Universität Würzburg an. Der Lehrstuhl wirkt regelmäßig an der Organisation von Symposien und Konferenzen für Mediziner und Naturwissenschaftler mit.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Berna-Erro, A., Braun, A., Kraft, R., Kleinschnitz, C., Schuhmann, M.K., Stegner, D., Wultsch, T., Eilers, J., Meuth, S.G., Stoll, G., Nieswandt, B. (2009) STIM2 regulates capacitive Ca2+ entry in neurons and plays a key role in hypoxic neuronal cell death. Science Signaling 2(93), ra67.

May, F., Hagedorn, I., Pleines, I., Bender, M., Vögtle, T., Eble, J., Elvers, M., Nieswandt B. (2009) CLEC-2 is an essential platelet-activating receptor in hemostasis and thrombosis. Blood 114(16), 3464-3472.

Braun, A., Gessner, J.E., Varga-Szabo, D., Syed, S.N., Konrad, S., Stegner, D., Vögtle, T., Schmidt, R.E., Nieswandt, B. (2009) STIM1 is essential for Fcgamma receptor activation and autoimmune inflammation. Blood 113(5), 1097-1104.

Varga-Szabo, D., Braun, A., Kleinschnitz, C., Bender, M., Pleines, I., Pham, M., Renné, T., Stoll, G., Nieswandt, B. (2008) The calcium sensor STIM1 is an essential mediator of arterial thrombosis and ischemic brain infarction. J. Exp. Med. 205(7):1583-1591.

Moser, M., Nieswandt, B., Ussar, S., Pozgajova, M., Fässler, R. (2008) Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation. Nature Medicine 2008 Mar;14(3), 325-330.

3.26 Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. biol. hum. Heike Walles
(Lehrstuhlinhaberin)

Röntgenring 11
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-88828
Fax: 0931/31-81068
E-mail: Heike.Walles@uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/lehrstuehle/Lehrstuhl_Tissue_Engineering_und_Regenerative_Medizin

Aufgaben und Struktur

Der Lehrstuhl Tissue Engineering und Regenerative Medizin wurde 2009 neu an der Universitätsklinik Würzburg eingerichtet und im August mit Frau Prof. Walles besetzt.

Durch Methoden des Tissue Engineering sollen Transplantate aus körpereigenen Zellen hergestellt werden, die die Abstoßungsreaktion des Körpers minimieren und mitwachsen. Anders als bei traditionellen Implantaten bestehen diese Transplantate aus körpereigenen Zellen, so dass die Selbstheilungskräfte des Körpers und die dabei wirkenden Mechanismen mit einbezogen werden. Der Begriff »Regenerative Medizin« bringt dies treffend zum Ausdruck.

Neue Medikamente und Substanzen sind vor der Zulassung hinsichtlich ihrer Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit zu testen. Mangels gleichwertiger Alternativmethoden sind Tierversuche ein wichtiges Standardinstrument in der Arzneimittelforschung. Aufgrund artspezifischer Unterschiede sind Tierversuche jedoch nicht in jedem Fall sinnvoll. Deshalb wurde in der Arbeitsgruppe von Frau Prof. Walles in den letzten Jahren verstärkt an der Entwicklung alternativer humaner Testsysteme (Gewebemodelle) gearbeitet, die komplexe Eigenschaften des Körpers widerspiegeln und Untersuchung nach ADMET-Kriterien (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) erlauben. Diese Testsysteme basieren auf in vitro kultivierten humanen Zellen. Zur Gewährleistung der in vitro Funktionalität müssen Kulturbedingungen geschaffen werden, die der natürlichen Mikroumgebung der Zelle im Körper entsprechen, daraus ergeben sich die technologischen Schwerpunkte des Lehrstuhl: Biomaterialen, Kokulturen primärer Zellen und Bioreaktoren. Durch Kombination dieser Technologien werden humane Gewebe- und Krankheitsmodell entwickelt und in vitro Mechanismen von Erkrankungen/Infektionen am humanen Gewebe studiert, um basierend auf den Ergebnissen regenerative Therapien zu entwickeln.

Parallel zum Aufbau des Lehrstuhls an der Universitätsklinik Würzburg wird eine Fraunhofer Projektgruppe »Regenerative Technologien für die Onkologie« am Röntgenring 11 etabliert. In Vorarbeiten konnte Frau Prof. Walles zeigen, es auf der von ihr entwickelten Trägerstruktur BioVaSc® (siehe Abbildung) nicht nur gesund humane Gewebe, sondern auch von Blutgefäßen versorgte menschliche Tumoren in vitro hergestellt werden können. Diese Tumormodelle stellen die Grundlage für zahlreiche Kooperationen mit der medizinischen Fakultät dar und sollen eingesetzt werden, um sowohl neue diagnostische Verfahren als auch individuelle Therapien für onkologische Anwendungen zu entwickeln.

Forschungsschwerpunkte

Bioreaktor Technologie
(T. Schwarz, H. Walles)

Zum Aufbau von funktionellen 3D Geweben in vitro werden zunächst Anordnungen und Wechselwirkungen in menschlichen Geweben simuliert und dann rechnergesteuerte Kulturgefäßen (Bioreaktoren) entwickelt.

Vaskularisierte humane Gewebe/Krankheitsmodelle
(A. Heymer, H. Walles)

Im Rahmen des von Frau Prof. Walles koordinierten EU Projektes VascuBone (FP7-Gesundheitsprogramm) wird eine Knochen Gewebemodell entwickelt, um in vitro Wechselwirkungen von Implantatmaterialien und humanen Zellen zu optimieren. Das Ziel ist, eine Tool-Box für die Knochenregeneration zu entwickeln, die einerseits den Basisbedarf für die Knochenregeneration beinhaltet und andererseits eine freie Kombinierbarkeit einzelner Tools erlaubt, die an die individuelle Situation des Patienten angepasst ist. Diese Tool-Box soll unterschiedlichste biokompatible Biomaterialien beinhalten, sowie unterschiedliche Zelltypen, zugelassene Wachstumsfaktoren, Technologien für die Material-Modifikation, Simulationsverfahren und analytische Verfahren, als Grundlage für translationale Ansätze regenerativer Therapie bei verschiedenen Arten von Knochendefekten (z.B. avaskuläre Hüftkopfnekrose oder große Knochendefekte im Kiefer).

Biomaterialentwicklung
(A. Appelt, H. Walles)

Im Rahmen eines IZKF geförderten Kooperationsprojekts mit der Unfallchirurgie soll durch in vitro und in vivo Untersuchungen Oberflächen- und Materialeigenschaften von Beschichtungen aus rekombinanter Spinnenseide untersucht werden, um die Biokompatibilität und Wechselwirkung mit

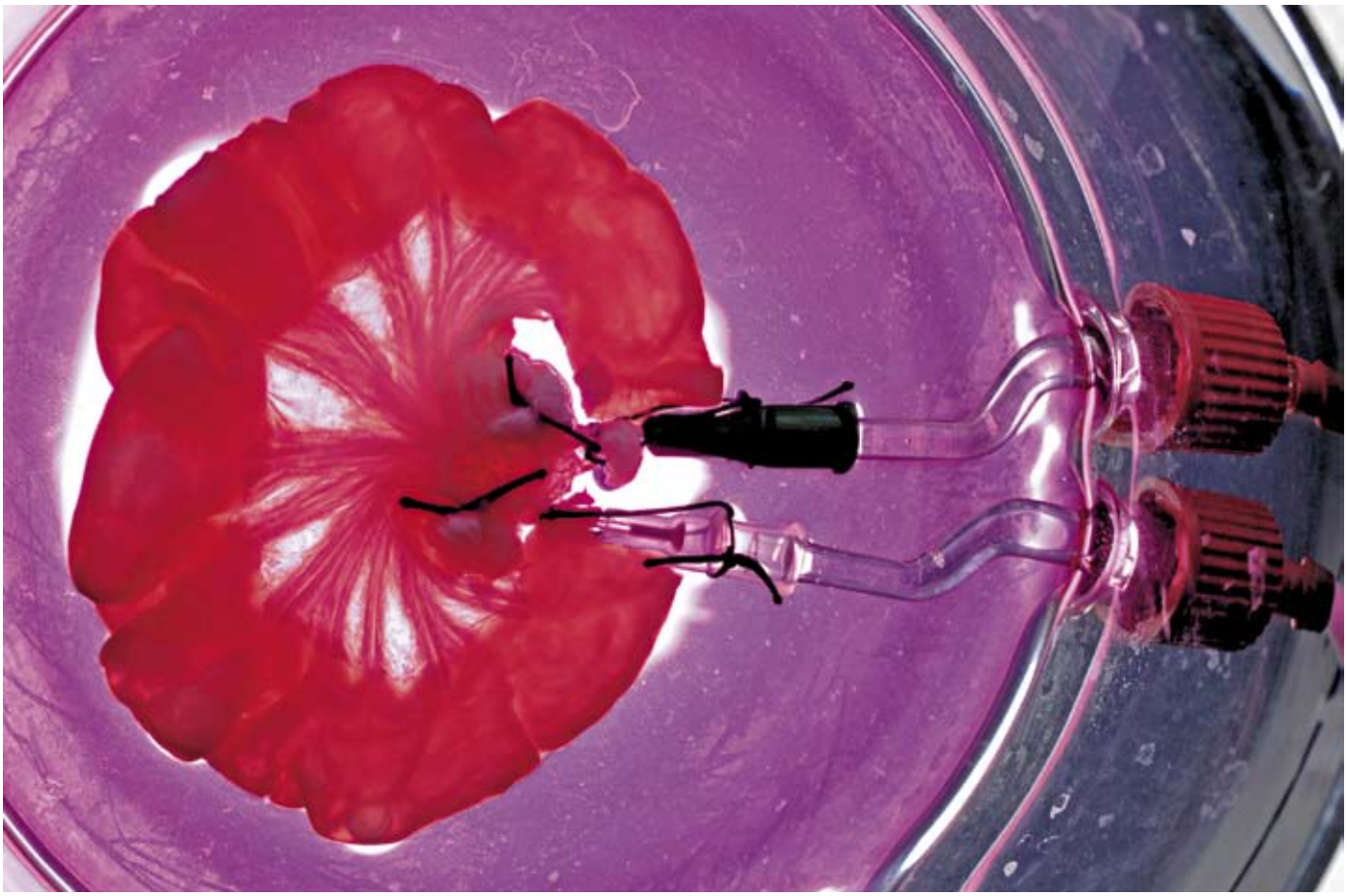


Abb. 1: Dargestellt ist die biologische vaskularisierte (von Blutgefäßen durchzogene) Trägerstruktur BioVaSc®, die als Grundlage zum Aufbau autologer Transplantate, humanere Gewebe- und Tumor- Modelle eingesetzt wird.

Zellen und Medizinprodukten zu verbessern. Hierbei liegt der Fokus insbesondere auf alloplastischen Materialen wie Silikonprothesen, -implantaten oder –kathetern, die für längere intrakorporale Anwendung vorgesehenen sind.

Transplantate
(A. Heymer, A. Appelt, H. Walles)

Meniskusrisse der avaskulären Zone heilen nicht, müssen chirurgisch entfernt werden und führen zur vorzeitigen Arthrose. Implantate, wie auch Tissue Engineering Konstrukte zum Meniskusersatz sind bisher wegen ihrer fehlenden Integrationsfähigkeit ohne Erfolg geblieben. Eine klinische Anwendung dieser setzt die Entwicklung von vaskularisiertem und damit heilungsfähigem Meniskusersatzgewebe voraus. Ziel eines durch das IZKF geförderten Kooperationsprojektes mit der Orthopädischen Klinik des König-Ludwig-Haus im Rahmen des Orthopädischen Zentrums für Muskuloskelettale Forschung (MCW) ist es, durch ein mehrstufiges Konzept Meniskusgewebe mit veritablen Gefäßneubildungen herzustellen.

Projektgruppe »Regenerative Technologien für die Onkologie«
(H. Walles)

Entwicklung humaner vaskularisierter Tumorgewebe zu Etablierung individueller Diagnostika und Therapien.

Lehre

Der Studiengang Technologie der Funktionswerkstoffe (TEC-FUN) ist ein ingenieurwissenschaftlich ausgerichteter Studiengang, der alle Bereiche moderner Funktionswerkstoffe von der chemischen Synthese der Vorstufen, über die Bestimmung der physikalischen Eigenschaften bis hin zur Anwendung auch für regenerative Therapien abdeckt. Das Studium wird gemeinsam mit der Fakultät für Physik und Astronomie, der Medizinischen Fakultät (Prof. Dr. Walles, Prof. Dr. Jakob), der Fachhochschule Würzburg-Schweinfurt, dem Fraunhofer Institut für Silicatforschung, dem Zentrum für Angewandte Energieforschung und dem süddeutschen Kunststoffzentrum ausgerichtet.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Mertsching H (seit Sept. 09 Walles), Schanz J, Steger V, Schandar M, Schenk M, Hansmann J, Dally I, Friedel G, Walles T (2009) Generation and transplantation of an autologous vascularized bioartificial human tissue. Transplantation. 27, 203-210.

Heymer A, Bradica G, Eulert J, Nöth U. (2009) Multiphasic collagen fibre-PLA composites seeded with human mesenchymal stem cells for osteochondral defect repair: an in vitro study. J. Tissue Eng. Regen. Med. 3, 389-397.

Mertsching H (seit Sept. 09 Walles), Walles T (2009) Europe's advanced therapy medicinal products: chances and challenges. Expert Rev. Med. Devices. 6, 109-110.

Mertsching H (seit Sept. 09 Walles), Hansmann J (2009) Bioreactor Technology in Cardiovascular Tissue Engineering. Adv. Biochem. Eng. Biotechnol. 112, 29-37.

Heymer A, Haddad D, Weber M, Gbureck U, Jakob PM, Eulert J, Nöth U (2008) Iron oxide labelling of human mesenchymal stem cells in collagen hydrogels for articular cartilage repair. Biomaterials. 29,1473-1483.

4 Klinik und Poliklinik für Zahn- Mund- und Kieferkrankheiten

4.1 Einführung

Als „Universitätsklinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten“ werden vier Kliniken zusammengefasst und zwar:

- die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie
  Direktor: Prof. Dr. Bernd Klaiber
  Abteilungsleiter Parodontologie: Prof. Dr. Ulrich Schlagenhauf

- die Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
  Direktor: Prof. Dr. Dr. Alexander Kübler

- die Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
  Direktor: Prof. Dr. Dipl.-Ing. Ernst-Jürgen Richter

- die Poliklinik für Kieferorthopädie
  Direktorin: Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer

- weiterhin gehört zur Zahnklinik die Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde
  kommissarischer Direktor: Prof. Dr. Bernd Klaiber

Die Leiter der Kliniken bzw. Abteilungen bilden das Direktorium der Universitätsklinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, dem ein Geschäftsführender Direktor vorsteht (z. Z. Prof. Dr. Dipl.-Ing. E.-J. Richter).

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 zu Fachärzten und Fachzahnärzten zu den Aufgaben der Klinik. Im Jahre 2008 wurden in der Zahn-, Mund- und Kieferklinik ca. 26600 Patienten ambulant versorgt und ca. 1250 im stationären Bereich behandelt.

Prof. Dr. Dipl.-Ing. E.-J. Richter
(Geschäftsführender Direktor)

4.2 Poliklinik für Kieferorthopädie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. dent. Angelika Stellzig-Eisenhauer (Direktorin)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-73320
Fax: 0931/201-73300
E-mail: Stellzig_A@klinik.uni-wuerzburg.de
www.kfo.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Kathleen Wermke
Tel.:0931/201-73310

Aufgaben und Struktur

In der Poliklinik für Kieferorthopädie sind unter der Leitung der Direktorin, Frau Prof. Dr. Stellzig-Eisenhauer, neun wissenschaftliche Mitarbeiter in der Patientenversorgung, der Forschung und der studentischen Lehre tätig.

Die Krankenversorgung an der Poliklinik für Kieferorthopädie umfasst das gesamte Spektrum der kieferorthopädischen Anomalien. Dazu zählen im Kindes- und Jugendalter (1) die Prophylaxe von Zahn- und Kieferfehlstellungen, (2) die Therapie von Kieferfehllagen durch Ausnützung und Steuerung des körpereigenen Wachstums und (3) die Korrektur von Zahnfehlstellungen. Ein besonderer Schwerpunkt der Poliklinik für Kieferorthopädie ist die Behandlung von erwachsenen Patienten unter Anwendung spezifischer festsitzender Behandlungstechniken aufgrund der besonderen parodontalen und prothetischen Situation.

Darüber hinaus ist die Krankenversorgung an der Poliklinik für Kieferorthopädie durch die interdisziplinäre Kooperation mit den zahnmedizinischen Nachbarfächern geprägt. Im Speziellen besteht eine enge klinische Zusammenarbeit mit der Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie zur Versorgung von Patienten mit komplexen kraniofazialen Fehlbildungen (Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Syndrome), ausgeprägten Kieferfehlstellungen (Dysgnathien) und Kiefergelenkfortsatzfrakturen.

In Zusammenarbeit mit der Zahnärzlichen Prothetik und der Zahnerhaltungskunde/ Parodontologie wird die Reorientierung der Zähne durchgeführt. Diese Therapiemaßnahme ist als Vorbereitung vor einer restaurativen Rehabilitationen des gesamten stomatognathen Systems indiziert.

Behandelt werden in der Poliklinik jährlich ca. 1.500 Patienten aller Altersstufen mit 3-6 wöchigen Kontrollterminen. Rund 600 Patienten suchen die Poliklinik pro Jahr zu einer kieferorthopädischen Beratung auf.

Forschungsschwerpunkte

Dreidimensionale stereophotogrammetrische Diagnostik des Schädels und Verlaufsanalyse bei Kindern mit Lagerungsplagiozephalus oder Sagittalnahtsynostose unter Berücksichtigung der psychomotorischen Entwicklung. Etablierung und 3-D-Evaluierung eines non-invasiven dynamischen Behandlungsverfahrens mittels individuell angepasster Kopforthese.
(P. Meyer-Marcotty, H. Böhm (Mund-, Kiefer- und plastische Gesichtschirurgie), T. Schweitzer (Neurochirurgie)

In Kooperation der Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und der Poliklinik für Kieferorthopädie soll im Rahmen eines klinischen Forschungsprojektes eine valide, non-invasive Methode entwickelt werden, um Form und Entwicklung von Kinderschädeln dreidimensional zu erfassen und auszuwerten. Die Resultate sollen zur Klärung offener Fragen hinsichtlich der Therapie von Kindern mit Schädelfehlbildungen (mit/ ohne Operation bzw. mit/ ohne Helmtherapie) beitragen.
Der Beitrag der Poliklinik für Kieferorthopädie ist hierbei die longitudinale 3D-Datenaquisition des Neuro- und Viszerokraniums bei gesunden Kindern sowie Kindern mit Schädeldeformitäten.
Es existieren bislang keine standardisierten longitudinal erhobenen 3D-Normwerte der Schädelform von Säuglingen. Ziel ist der Aufbau einer Datenbank mit dreidimensional morphometrischen, longitudinal erhobenen Daten von Säuglings- und Kleinkinderschädeln mit und ohne prämaturer Sagittalnahtsynostose.

Erfassen der vorsprachlichen bzw. frühen sprachlichen Entwicklung bei Kindern mit und ohne Schädeldeformationen
(K. Wermke in Kooperation mit der Kinderklinik und dem Lehrstuhl für Pädagogische Psychologie)

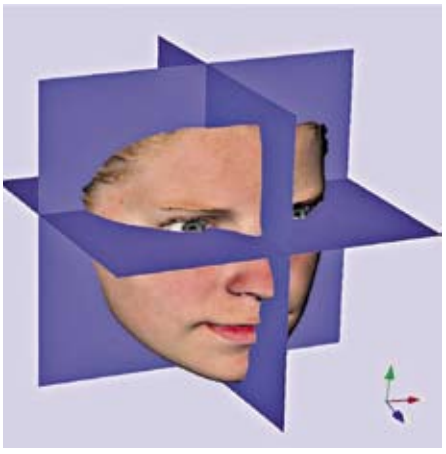


Abb. 1: Visualisierung eines dreidimensionalen Datensatzes.

Entwicklung einer 3D-Weichteilanalyse in der Kieferorthopädie
(J. Kochel, P. Meyer-Marcotty, A. Stellzig-Eisenhauer)

Im Rahmen einer Pilotstudie der Poliklinik für Kieferorthopädie in Kooperation mit dem Institut für Optik, Information und Photonik der Universität Erlangen-Nürnberg konnte die dreidimensionalen Weichteilbildgebung in die kieferorthopädische Diagnostik und Therapie erfolgreich integriert werden (siehe Forschungsbericht 2008).
Ziel weiterer Forschungsprojekte ist die Erweiterung der herkömmlichen zweidimensionalen kieferorthopädischen Befundung der Gesichtsweichteile auf eine 3D-Analyse

Abb. 2: Lingual festsitzende Appartur zur Ausformung des Oberkiefers.

Die Primäre Durchbruchsstörung (‚primary failure of eruption - PFE') – klinische und molekulargenetische Analyse
(A. Stellzig-Eisenhauer in Kooperation mit dem Institut für Humangenetik)

Die molekulare Basis einer Störung im Durchbruchsmechanismus von primär nicht ankylosierter Zähnen war bislang nicht bekannt. Im Rahmen einer interdisziplinären klinischen und molekulargenetischen Studie konnten erstmals drei heterozygote Mutationen im PTHR1-Gen bei erkrankten Patienten beschrieben werden. In einer zukünftig geplanten Studie in Zusammenarbeit mit dem Physiologischen Institut und der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie ist geplant, die zugrundeliegende Pathogenese der Störung im Zahndurchbruch zu analysieren.

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

Decker E, Stellzig-Eisenhauer A, Fiebig BS, Rau C, Kress W, Saar K, Rüschendorf F, Hubner N, Grimm T, Weber BH. PTHR1 loss-of-function mutations in familial, non-syndromic primary failure of tooth eruption. Am J Hum Genet 83:781-6,2008.

Meyer-Marcotty P, Gerdes AB, Reuther T, Stellzig-Eisenhauer A, Alpers GW. Persons with cleft lip and palate are looked at differently. J Dent Res. 89:400 – 4, 2010.

Meyer-Marcotty P, Gerdes ABM, Stellzig-Eisenhauer A, Alpers GW. Biased to asymmetry – face perception of adults with cleft lip and palate - an eye tracking study. Cleft Palate Craniofac J 2009; accepted.

Kochel J, Meyer-Marcotty P, Kochel M, Stellzig-Eisenhauer A. 3D-soft tissue analysis – Part 1: sagittal parameters. J Orofac Orthop 71:40-52,2010.

4.3 Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. dent. Bernd Klaiber (kommissarische Leitung)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72420
Fax: 0931/201-73500
E-mail: k-fmz@mail.uni-wuerzburg.de
www.fmz.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

In der Abteilung Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde arbeiten Biologen, Chemiker, Physiker und Werkstoffwissenschaftler zusammen mit klinischen Anwendern und verschiedenen universitären Kooperationspartnern an maßgeschneiderten biokompatiblen Werkstoffen für medizinische Anwendungen 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 der Deutschen Forschungsgemeinschaft nach dem Normalverfahren gefördert.

Forschungsschwerpunkte

Oberflächenmodifikation von Werkstoffen

Die Biokompatibilität eines Werkstoffs geht von der Oberfläche aus und wird durch deren Zusammensetzung, elektrische und elektronische Eigenschaften sowie Topographie beeinflusst. Aktuell beforscht wird die Modifikation metallischer Implantatoberflächen aus Refraktärmetallen mit geringkristallinen Calcium- und Magnesiumphosphat-Schichten durch elektrochemische Abscheidung. Ein Ziel dieser Arbeiten ist die Entwicklung neuartiger Mehrphasenbeschichtungen, die bakterizide und biokompatible Eigenschaften kombinieren und damit sowohl das Entzündungsrisiko nach der Operation senken als auch das Einwachsen des Implantats unterstützen können. Eine weitere Oberflächenmodifikation basiert auf der anodischen Oxidation von Metalloberflächen zur Erzeugung röhrchenartiger Strukturen, die als Reservoirs für Wirkstoffeinlagerungen genutzt werden können.

Rapid-Prototyping patientenspezifischer Implantate

Die Kombination von reaktiven Zementsystemen mit dem 3D-Pulverdruck erlaubt die Herstellung patientenspezifischer Implantate sowie porösen Trägerstrukturen für die Geweberegeneration aus bioaktiven und resorbierbaren Knochenersatzmaterialien. Zum Einsatz kommen hierbei Calcium- sowie Magnesiumphosphate. Die durch dieses Verfahren hergestellten Strukturen bestehen aus einem mikroporösen Gefüge, was zur Bioaktivität des Materials beiträgt. Die Herstellung durch das Druckverfahren bei Raumtemperatur bietet zudem die Möglichkeit zusätzlich organische Modifikationen in den Werkstoff einzubringen. So können etwa Antibiotika oder Wachstumsfaktoren direkt mit in die Struktur gedruckt werden, damit am Anwendungsort „Hartgewebe“ die kontrollierte Freisetzung pharmakologisch wirksamer Mengen ohne systemische Nebenwirkungen ermöglicht wird. Neben dem Einsatz Proteinbasierter Wachstumsfaktoren wird auch die Ausstattung der Keramiken mit bioaktiven Ionen wie beispielsweise Sr^{2+} oder Cu^{2+} erforscht. Diese bieten den Vorteil einer einfacheren Verfügbarkeit und Handhabbarkeit.

Biologische Untersuchungen von Werkstoffen

Voraussetzung für einen guten Gewebeanschluss an das Implantatmaterial ist ein optimaler Kontakt zwischen dem Biosystem und dem Material. Um diesen Kontakt zu verbessern, können metallische Oberflächen modifiziert werden, bzw. es können dem Biosystem ähnliche Werkstoffe wie Kalzium- oder Magnesiumzemente verwendet werden, die dann im Körper umgebaut und durch körpereigenes Material ersetzt werden. Die Differenzierung von Osteoklasten auf diesen Oberflächen sowie deren Resorbierbarkeit wird anhand der Zellvitalität, Proliferationsrate sowie der gewebespezifischen Proteinexpression und deren Verteilung in der Zelle analysiert. Ebenso wird die Interaktion von Zellen unterschiedlichen

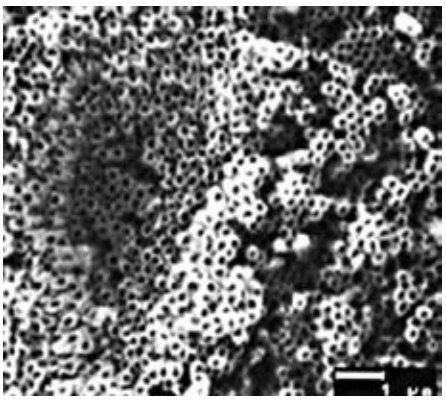


Abb. 1: Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Titanoberfläche nach Anodisierung in einem Elektrolyten auf Ethylenglykolbasis. Die Nanotubes bestehen aus Titandioxid und haben einen Durchmesser von ca. 160 nm.

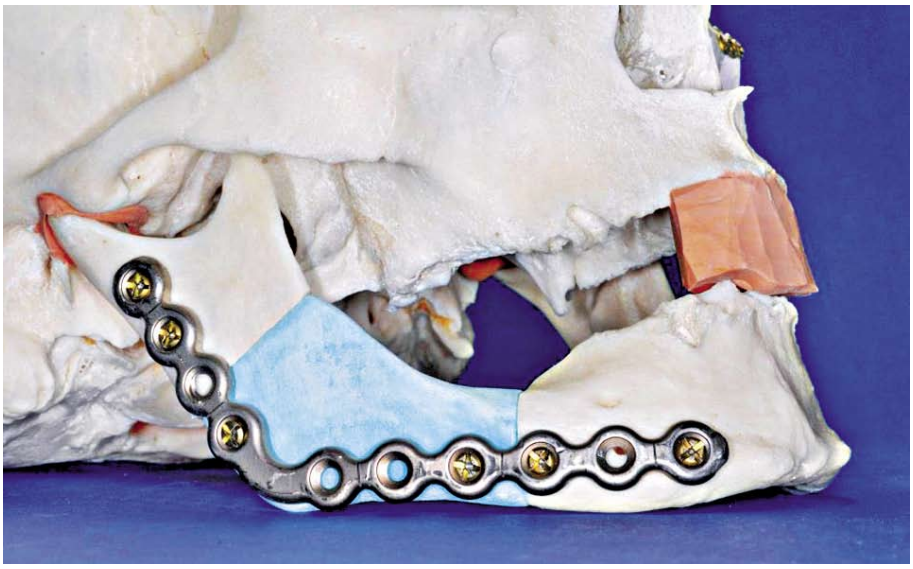


Abb. 2: Über 3D-Pulverdruck hergestelltes, mandibuläres Knochenimplantat aus Calciumphosphat (blau).

Ursprungs (Fibroblasten, Osteoblasten etc.) mit verschieden modifizierten Oberflächen und Zementen analysiert.

Um die nach wie vor problematischen Infektionen bei der Implantateinheilung in den Griff zu bekommen, werden antimikrobielle Implantatoberflächen entwickelt. Hierbei spielen vor allem bakteriostatisch wirksame Metallionen, wie Ag^+ eine Rolle, aber auch Kalziumhydroxid-Verbindungen oder in Zemente eingebrachte Antibiotika. Solche in der Abteilung entwickelte Werkstoffe 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 Qualitätsmanagment-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 und Studenten der Technologie der Funktionswerkstoffe in der Fakultät für Chemie und Pharmazie.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

C. Moseke, A. Ewald: Cell and protein adsorption studies using quartz crystal microgravimetry with dissipation monitoring. Mat.-wiss. U. Werkstofftech. 2009; 40: 36-42.

C. Moseke, W. Braun, A. Ewald: Electrochemically deposited (Ca(OH)2 coatings as a bactericidal and osteointegrative modification of Ti implants. Advanced Engineering Materials, 2009; 11:B1-B6.

U. Gbureck, E. Vorndran, J.E. Barralet: Vancomycin release kinetics from porous calcium phosphate ceramics comparing static and dynamic immersion conditions, Acta Biomaterialia 2008; 4: 1480-1486.

E. Vorndran, M. Klarner, U. Klammert, L.M. Grover, S. Patel, J.E. Barralet, U. Gbureck: 3D Powder Printing of ß-Tricalcium Phosphate Ceramics using different Strategies, Advanced Biomaterials 2008; 10: B67-B71.

J.E. Barralet, U. Gbureck, P. Habibovic, E. Vorndran, C. Gerard, C.J Doillon: Vascularization and wound healing response in bioceramic implants loaded with copper and/or VEGF, Tissue Engineering 2009; 15: 1601-1609.

4.4 Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Alexander Kübler (Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72720
Fax: 0931/201-72700
E-mail: mkg@mail.uni-wuerzburg.de
www.mkg.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinik verfügt über 20 Planstellen und eine weitere halbe 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 ambulant behandelt. Darüber hinaus wird eine umfangreiche konsiliarärztliche Betreuung, insbesondere im Rahmen der interdisziplinären Notfallversorgung, im Rahmen der intensivmedizinischen Betreuung sowie in der Kinderklinik (cranio-faciale Fehlbildungen, Spaltbildungen), sichergestellt. Mit den benachbarten Fachrichtungen, insbesondere der Kieferorthopädie, der Neurochirurgie, der Kinderheilkunde sowie der HNO-Heilkunde erfolgt die interdisziplinäre Versorgung von Patienten mit komplexen Fehlbildungen und Traumata.

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 inklusive mikrochirurgischem Gewebetransfer)
- Verletzungen im Kiefer- und Gesichtsschädelbereich
- cranio-facialen Fehlbildungen (Dysgnathien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, Craniosynostosen)
- Gesichtsdefekten zur plastisch-ästhetischen Rekonstruktionen
- Dentalimplantaten (inklusive der Verfahren zur Verbesserung des Knochenangebots)
- dentoalveolären Erkrankungen wie Zysten, Abszessen, Osteomyelitiden
- Erkrankungen der Kopfspeicheldrüsen
- Kiefergelenkserkrankungen
- Schmerzsyndromen und 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 Oropharynxtumoren
- 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
(M. Kochel, U. Müller-Richter)

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. Weiterhin befasst sich die Arbeitsgruppe mit den Möglichkeiten der Fusion der einzelnen Techniken.
Neue 3D-Verfahren sollen die Vorhersage des funktionellen und ästhetischen Operationsergebnisses ermöglichen. Hierbei kommen bildgebende Verfahren wie digitale Volumentomographie und 3D-Oberflächenscanning zum Einsatz.

Klinische Forschungsgruppe für Bisphosphonatinduzierte Kiefernekrosen (BiN)
(A. Kübler, T. Reuther, T. Bittner)

- 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. Klingelhöffer, 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 (Dermaläquivalente 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 Knochenersatz
(U. Klammert, T. Reuther, C. Jahn, A. Kübler, Fr. Kriegebaum)

In Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Funktionswerkstoffe in Medizin und Zahnmedizin werden neuartige Knochenersatzmaterialen mit Kalzium- / Magnesiumphosphat-Chemie, welche im Rapid Prototyping Verfahren des 3D-Pulverdruckes hergestellt wurden, charakterisiert. Die Materialien werden auf ihre Eignung als individuelle Schädelimplantate untersucht sowie mit verschiedenen Wirkstoffen (z.B. Wachstumsfaktoren) modifiziert. Außerdem wird in *in vivo* Modellen wird Einheilung von autologen Knochentransplantaten 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.

Dreidimensionale stereophotogrammetrische Diagnostik und Evaluierung der Therapie bei Kindern mit kraniofazialen Fehlbildungen
(H. Böhm, P. Meyer-Marcotty (Poliklinik für Kieferorthopädie), T. Schweitzer (Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie)

Im Rahmen dieser Studie sollen Kinder mit einem frühzeitigen Verschluss der Sagittalnaht und Kinder mit Lagerungsplagiozephalus untersucht werden. Ziele dieses Forschungsvorhabens sind: erstens, die Etablierung der dreidimensionalen Stereophotogrammetrie als non-invasives bildgebendes Verfahren in der Diagnostik und Verlaufskontrolle kindlicher Schädeldeformitäten – zweitens, der Vergleich der unterschiedlichen therapeutischen Konzepte (bei Kindern mit Sagittalnahtsynostose: mit und ohne chirurgische Intervention; bei Kindern mit Lagerungsplagiozephalus: mit und ohne individuell gefertigter CAD/CAM Kopforthese) hinsichtlich der morphologischen Veränderungen des Schädels und der neuropsychologischen Entwicklungsverläufe. Hierzu werden zu definierten Zeitpunkten die vorsprachliche und frühe sprachliche Entwicklung, ebenso wie entwicklungsneurologische Parameter hinsichtlich der intellektuellen Entwicklung longitudinal erfasst und analysiert. Langfristiges Ziel ist es, Vorhersageparameter zum Krankheits- und Therapieverlauf von Kindern mit Sagittalnahtsynostose bzw. Lagerungsplagiozephalus zu detektieren.

Lehre

Die Klinik ist 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 Strukturbiologie, -Physiologie und –Pathologie, Oralchirurgie und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gelehrt. Ferner beinhaltet die Lehre die zahnärztliche Radiologie und die lokalen zahnärztlichen anästhesiologischen Verfahren. Die einzelnen Bereiche werden sowohl theoretisch als auch in praktischen Kursen und Hospitationen vermittelt.

Die Klinik engagiert sich darüber hinaus in der Fort- und Weiterbildung für bereits approbierte Kollegen. Dies findet seinen Ausdruck in zertifizierten Fortbildungen und Kursen wie z.B. dem Würzburger Herbst-Symposium für Zahnmedizin.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Klammert U, Gbureck U, Vorndran E, Rödiger J, Meyer-Marcotty P, Kübler AC. 3D powder printed calcium phosphate implants for reconstruction of cranial and maxillofacial defects. J Craniomaxillofac Surg 2010 March [Epub ahead of print].

Klammert U, Reuther T, Blank M, Reske I, Barralet JE, Grover LM, Kübler AC, Gbureck U. Phase composition, mechanical performance and in vitro biocompatibility of hydraulic setting calcium magnesium phosphate cement. Acta Biomater 2010 6:1529-35.

Reuther T, Kochel M, Klammert U, Meyer-Marcotty P, Müller-Richter UDA, Kübler AC. Cryopreservation of autologous bone grafts: an experimental study on a sheep animal model. Cells Tissues Organs 2009 Dec 30. [Epub ahead of print].

Müller-Richter UDA, Dowejko A, Driemel O, Reuther T, Reichert TE, Kübler AC Impact of MAGE-A antigens on taxane response in oral squamous cell carcinoma Oncology Letters 2009 [in press].

Müller-Richter UDA, Dowejko A, Peters S, Rauthe S, Reuther T, Gattenlöhner S, Reichert TE, Driemel O, Kübler AC. MAGE-A antigens in patients with primary oral squamous cell carcinoma Clinical Oral Investigations 2009 Jun 2. [Epub ahead of print].

4.5 Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. dent. Dipl.-Ing. Ernst-Jürgen Richter (Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg,
Tel.: 0931/201-73020
Fax: 0931/201-73000
E-mail: richter_e@klinik.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/prothetik

Prof. Dr. med. dent. Thomas Holste
Tel.: 0931/201-73080

Prof. Dr. med. dent. Alfred Renk
Tel.: 0931/201-73060

Aufgaben und Struktur

Die Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik (zur Zeit 46 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter) ist eine von fünf Abteilungen der Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde. Die Hauptaufgabe der Klinik besteht in der Ausbildung der Studierenden der Zahnheilkunde zum einen in der theoretischen und praktischen vorklinisch-propädeutischen sowie materialkundlichen Zahnmedizin und zum anderen auf klinisch-praktischen zahnmedizinischen Gebieten. Das Spektrum der ambulanten Patientenbehandlung erstreckt sich über alle Teilbereiche der prothetisch-restaurativen Zahnmedizin. Hierbei spannt sich der Bogen von traditionellen prothetischen Verfahren wie Kronen-, Brücken-, Teil- und Totalprothetik über die aktuellen Techniken der metallfreien, der Adhäsiv-, der Implantat- und Perioprothetik bis hin zur Kiefer-Gesichts-Prothetik sowie der Funktionslehre und der Therapie von Patienten mit myofascialen Gesichtschmerzen und Erkrankungen des Kiefergelenks.

Forschungsschwerpunkte

Klinisch-wissenschaftliche und labortechnische Studien zur zahnärztlichen Implantologie sind herausragende Schwerpunkte der Forschungsarbeit. Untersucht wird einerseits die Bewährung temporärer Index-Implantate zur Stabilisierung der OP-Schablone, andererseits beschäftigen sich Arbeitsgruppen mit der Belastung von in Reihe stehenden, verblockten und nicht verblockten Implantaten unter biodynamischen Parametern. Seit ca. 12 Jahren werden vor allem strategische Implantate in Verbindung mit herausnehmbarem Zahnersatz sowie auch anguliert ausgerichtete Implantate klinisch näher untersucht (Projektleiter: Prof. Dr. Dipl.-Ing. E.-J. Richter).

Der in der Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik entwickelte „Würzburger Stift“, der seit 2006 kommerziell vertrieben wird, wird im Rahmen einer Langzeitstudie weiterhin untersucht. Seit Mai 2005 wurden bis Dezember 2009 fast 150 derartiger Anker bei frakturierten Zähnen eingegliedert. Die Überlebensrate betrug zu diesem Zeitpunkt über 90%. Damit zeigt sich das neue Konzept den „klassischen“ Stift-Stumpf-Aufbauten durchaus konkurrenzfähig.

Aufgrund der ermutigenden Ergebnisse mit diesem neuartigen Stift-Konzept wird bereits an einer Nachfolgerversion mit noch größerer Indikationsbreite und höherer Anwendungssicherheit gearbeitet. Durch Verwendung neuer Werkstoffe wird sowohl die Ästhetik als auch die Biomechanik der fertigen Restauration optimiert.

Eine fakultätsübergreifende (Lehrstuhl für Experimentelle Physik V) und von der Industrie geförderte (Prokuro GmbH, Degu-Dent -Dentsply) Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung der dentalen Magnetresonanztomographie (dMRT). Langfristiges Ziel dieser Untersuchungen ist der Ersatz von Röntgenstrahlung in der zahnärztlichen Diagnostik. So können zum Beispiel die Anatomie der Zähne und des Alveolarfortsatzes sowie das Knochenangebot und dessen Dichte bei chirurgischen Fragestellungen erfasst werden. Bedeutsam für konservierende Therapien ist eine präzise Erfassung von Lokalisation und Ausdehnung von Karies, die mit der neuen Methode möglich wird.

Für die Therapie von craniomandibulären Dysfunktionen wurden besondere Samplingverfahren entwickelt, mit denen erstmals dynamische Vorgänge in den Kiefer-

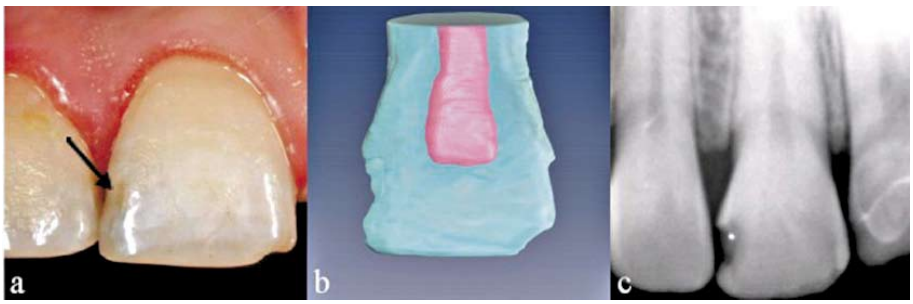


Abb. 1: a: Klinische Situation: der obere rechte Schneidezahn zeigt distal leichte Verfärbungen, die auf Karies hindeuten (Pfeil). b: dMRT-Darstellung des gleichen Zahnes. Die erhebliche Ausdehnung der Karies ist deutlich zu erkennen, eben so die Zahnpulpa (rosa dargestellt). c: Röntgenaufnahme des gleichen Zahnes. Projektionsbedingt ist die Ausdehnung der Karies hier schlechter zu beurteilen.

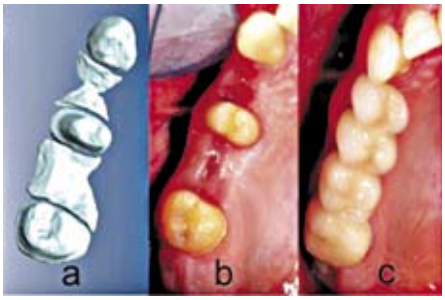


Abb. 2: a: Segmentierter dMRT-Datensatz von zwei präparierten Oberkieferzähnen (unten und Mitte) und dem an die geplante Restauration angrenzenden Eckzahn (oben). b: Intra-oral Aufnahme der gleichen Situation. c: Anhand des dMRT-Datensatzes hergestellte viergliedrige Brücke am Patienten definitv eingesetzt.

gelenken auch unter Kaubelastung in Echtzeit sichtbar gemacht werden können.

Andererseits können die (digitalen) dMRT-Daten zur Herstellung von Zahnersatz verwendet werden, wodurch die fehlerbehaftete und für den Patienten unangenehme intraorale Abformung von Zahnstümpfen vermieden werden kann. Zu diesem Zweck wurde eine proprietären intraoralen HF-Empfängerspule entwickelt, mit der die extrem hoch aufgelöste 3D-Information von präparierten Zahnstümpfen erhoben werden kann. Dass die Methode prinzipiell erfolgreich ist, ließ sich beweisen, indem erstmalig bei einem Patienten eine volldigital hergestellte Brücke (CAD-CAM-Technologie) - basierend auf dMRT-Daten - definitiv eingegliedert werden konnte.

Lehre

In der vorklinischen Ausbildung werden 2 Kurse (Zahnärztliche Propädeutik (66 Teilnehmer) sowie der Phantomkurs I (65)) jedes Semester abgehalten. Der 6-wöchige Phantomkurs II (126) findet einmal pro Jahr während des Sommersemesters in der vorlesungsfreien Zeit statt. 2009 waren in den praktischen Kursen insgesamt etwa 257 Studenten zu betreuen. Für den praktischen Unterricht stehen 8 Lehrfilme, 4 Kursanleitungen und zwei Werkstoffkunde-Skripts zur Verfügung, die sämtliche Lehrangebote unterstützen. Die Vorlesung „Zahnärztliche Werkstoffkunde“ erstreckt sich über zwei Semester.

Sämtliche schriftlichen und visuellen Lehrmaterialien stehen den Studierenden als digitale Downloads zur Verfügung. Ferner wird ab dem Sommersemester 2010 ein E-Learning-Projekt (konzipiert mit der virtuellen Hochschule Bayern) in den vorklinischen Unterricht eingeführt werden.

Im klinischen Studienabschnitt werden zwei Behandlungskursen (8. und 9. Semester) angeboten, bei denen die Studierenden eigene Patienten behandeln und dabei rund um die Uhr von erfahrenen Zahnärzten, Oberärzten und Professoren betreut werden. Pro Kurs werden 56 Studierende ausgebildet. Kursbegleitend werden in der Hauptvorlesung Zahnärztliche Prothetik (Prof. Dr. Dipl.-Ing. E.-J. Richter) alle ausbildungsrelevanten Gebiete des Fachs behandelt. Als Spezialthemen werden in der Vorlesung Spezielle Prothetik (Prof. Dr. Th. Holste) geriatrische Zahnersatzkunde und Cranio-Mandibuläre-Dysfunktionen erörtert. Beide Vorlesungen erstrecken sich über zwei Semester.
Im Schnitt werden pro Kurs und Student ca. 3 Zahnersatzkonstruktionen eingegliedert, die einzeln benotet werden müssen. 2009 waren also etwa 672 prothetische Rehabilitationen in den Kursen sowie ca. 448 in den zweimal jährlich stattfinden Staatexamina, die jeweils 10 Tage dauern, zu betreuen und zu benoten. In jedem Kurs finden bis zu 2 Klausuren statt. 2009 waren 6 Klausuren zu erstellen und ca. 300 Klausuren zu korrigieren!
Hinsichtlich der Unterrichtsmaterialen verfügt die Klinik über 8 Filme zu klinisch-praktischen Arbeitsgängen, 4 Kursanleitungen und 2 Werkstoffkundeskripten. Alle Vorlesungen stehen stehen digital als Downloads zur Verfügung.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Tymofiyeva O., Boldt J., Rottner K. et al.: High-resolution 3D magnetic resonance imaging and quantification of carious lesions and dental pulp in vivo. MAGMA 2009, 22 (6): 365-374.

Weng D., Poehling S., Pippig S. et al.: The effects of recombinant human growth/differentiation factor-5 (rhGDF-5) on bone regeneration around titanium dental implants in barrier membrane-protected defects: a pilot study in the mandible of beagle dogs. Int J Oral Maxillofac Implants 2009, 24 (1): 31-7.

Tymofiyeva O, Rottner K, Jakob PM, Richter EJ, Proff P.: Three-dimensional localization of impacted teeth using magnetic resonance imaging. Clin Oral Investig. 2009 Apr 28. [Epub ahead of print].

Boldt J., Richter E.-J., Schilling K.-U. et al.: Failure analysis of a new post-and-core restoration system using the finite element method. Biomed Tech (Berl) 2008, 53 (5): 251-4.

Proff P., Bayerlein T., Rottner K. et al.: Effect of bone conditioning on primary stability of FRIALIT-2 implants. Clin Oral Implants Res 2008, 19 (1): 42-7.

4.6 Klinik und Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. dent. Bernd Klaiber (Direktor)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72420
Fax: 0931/201-72400
E-mail: klaiber@mail.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/PoliklinikfrZahnerhaltungund-Parodontologie/content.html

Prof. Dr. med. dent. Wolfgang Wiedemann
Tel.: 0931/201-72660

Aufgaben und Struktur

Die Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie (16 Zahnärztinnen/-ärzte, davon 4 in der Abt. Parodontologie, 12,5 Zahnmedizinische Assistentinnen, davon 2,5 in der Abt. Parodontologie, 2 Zahntechniker) verfügt über 10 zahnärztliche Behandlungseinheiten (davon 3 in der Abt. Parodontologie), 2 zahntechnische Laborarbeitsplätze sowie Einrichtungen zur Anfertigung von Zahnfilmröntgenaufnahmen. Für die praktische Ausbildung der Zahnmedizinstudierenden 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 Restaurationsmaterialien 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 Zahnsubstanz und der Verzicht auf laborgefertigte Restaurationen sind in biologischer und finanzieller Hinsicht unübersehbare Vorteile.

Forschungsschwerpunkte

Forschungsschwerpunkt der Poliklinik für Zahnerhaltung sind materialkundliche Untersuchungen und klinische Studien zu Werkstoffen, Hilfsmitteln und Geräten für die zahnerhaltende Therapie.

Die im Rahmen der Werkstoffkunde bear-

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).

beiteten 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.

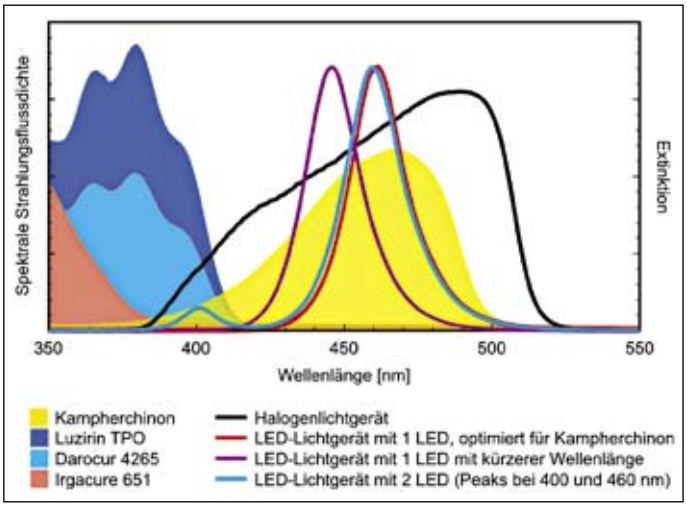


Abb. 2: Absorptionsspektren von Photoinitiatoren im Vergleich zu den Emissionsspektren unterschiedlicher Lichtpolymerisationsgeräten.

Die Randdichtheit von Restaurationen in vitro wird durch funktionelle Verfahren (Farbstoffpenetration) überprüft; die Ergebnisse werden dabei EDV-gestützt durch Bildauswerteverfahren dokumentiert. Zur morphologischen Randanalyse von Restaurationen in vitro und in vivo wird gemeinsam mit anderen Kliniken und Polikliniken der Zahnmedizin ein Rasterelektronenmikroskop eingesetzt.

In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Funktionswerkstoffe der Medizin und der Zahnheilkunde der Universität Würzburg wird ab dem Jahr 2000 ein Rasterkraftmikroskop eingesetzt. Hierbei soll insbesondere der Übergangsbereich zwischen Zahnsubstanz 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 werden Wurzelkanalfüllungen aus den studentischen Behandlungskursen klinisch und röntgenologisch nach einem Zeitraum von zehn Jahren nachuntersucht. Eine solche Untersuchung ist bisher bundesweit einzigartig.

Weiterhin wurde eine klinische Studie zur Akzeptanz des Kofferdams (Hilfsmittel zur Trockenlegung des Arbeitsfeldes) durchgeführt. Die generelle Akzeptanz durch Patienten und Behandler in der Klinik war groß. Dieses Ergebnis steht in starkem Kontrast zu den bisher publizierten Ergebnissen aus Praxen.

In einer anderen klinischen Studie wird ein weiterentwickeltes Komposit für den Frontzahnbereich vier Jahre lang anhand standardisierter klinischer Kriterien evaluiert.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kremeier K, Pontius O, Klaiber B, Hülsmann M (2007) Nonsurgical endodontic management of a double tooth: a case report. Int Endod J 40(11): 908-915.

Feierabend S, Klaiber B (2008) Atypische Odontalgie und protrahierte psychische Reaktion auf diese Erkrankung nach inkonsequenter zahnärztlicher Behandlung. Quintessenz 59(3):289-297.

Eichelsbacher F, Denner W, Klaiber B, Schlagenhauf U (2009) Periodontal status of teeth with crown-root fractures: results two years after adhesive fragment reattachement. J Clin Periodontol 36(10): 905-911.

Klaiber B (2009) Inlays und Teilkronen aus Gold – wann noch und dann Wie? Quintessenz 60(10):1163-1174.

Feierabend S, Gerhardt-Szep S (2010) Evidence based Dentistry – Tipps für die Praxis. Fall 1: Avulsion bleibender Zähne. Dtsch Zahnärztl Z 65(1): 94-98.

4.6.1 Abteilung für Parodontologie

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. dent. Ulrich Schlagenhauf (Leiter)

Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-72630
Fax: 0931/201-72680
E-mail: schlagenhauf@klinik.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/AbteilungfrParodontologie/content.html

Aufgaben und Struktur

Die Abteilung für Parodontologie ist Teil der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie. Sie verfügt neben dem Leiter Prof. Dr. U. Schlagenhauf über weitere drei wissenschaftliche Mitarbeiter sowie drei zahnärztliche Fachangestellte auf Planstellen und bildet eine zentrale Anlaufstelle für ambulante Patienten aus Unterfranken und angrenzenden Gebieten, deren komplexe parodontale Erkrankung die übliche parodontologische Kompetenz eines niedergelassenen Zahnarztes überschreitet. Insbesondere die Behandlung aggressiver Verlaufsformen der Parodontitis sowie die Therapie gingivoparodontaler Manifestationen systemischer Erkrankungen bilden einen besonderen Schwerpunkt der Fachkompetenz der Abteilung. In Kollaboration mit dem Institut für Mikrobiologie wurden antiinfektiöse Strategien zur Therapie aggressiver Parodontopathien und periimplantärer Knochenentzündungen entwickelt, sowie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Pädiatrie ein Behandlungskonzept zur Therapie oraler Manifestationen der juvenilen Hypophosphatasie erstellt. Auch parodontalchirurgische Eingriffe zur minimalinvasiven Korrektur und Regeneration parodontaler Hart- und Weichgewebsdefekte gehören zu den etablierten Optionen im Leistungsspektrum der Abteilung.

Forschungsschwerpunkte

Die Forschungsschwerpunkte der Abteilung für Parodontologie sind nachfolgend aufgelistet und werden teilweise in Kollaboration mit anderen Instituten oder Kliniken bearbeitet.

Adjuvante systemische Antibiose in der Therapie chronischer und aggressiver parodontaler Erkrankungen
(U. Schlagenhauf, Y. Jockel, S. Veihelmann, M. Bechtold)

Die adjunktive Gabe systemisch wirksamer Antibiotika im Rahmen der etablierten mechanischen Entfernung bakterieller Biofilme von exponierten Wurzeloberflächen zeigte in eigenen klinischen Untersuchungen, die in Kollaboration mit dem Institut und Hygiene der Universität Würzburg durchgeführt wurden, eine vorhersagbare Elimination manifester parodontaler Entzündungen auch in sehr weit fortgeschrittenen parodontalen Läsionen. Dies ermöglichte den langfristigen Erhalt auch parodontal sehr stark vorgeschädigter Zähne, die nach traditionellen Therapiekonzepten bislang meist im Rahmen der initialen Behandlungsphase entfernt werden mussten. Zur weiteren Absicherung der Validität dieses zahnerhaltenden Behandlungskonzeptes nimmt die Abteilung für Parodontologie momentan mit einer Kohorte von mehr als 100 parodontal erkrankten Patienten an einer prospektiven, randomisierten und placebokontrollierten klinischen Multicenter-Studie zum adju-

Abb. 1: Fortgeschrittene chronische Parodontitis in einem Patienten mit Angiomatose Rendu-Osler.

Abb. 2: Ausgeprägte plaqueinduzierte gingivale Entzündung bei insuffizient kontrolliertem, insulinpflichtigen Diabetes mellitus.

vanten Einsatz systemischer Antibiose teil, deren Realisierung von der DFG finanziell unterstützt wird.

Parodontale Erkrankungen und kardiovaskuläre Gesundheit
(Y. Jockel, J. Baulmann, U. Schlagenhauf)

In Kollaboration mit der Klinik für Innere Medizin I durchgeführte Untersuchungen zeigten, dass parodontal erkrankte Patienten im Vergleich zu alterskorrelierten parodontal gesunden Kontrollen eine signifikant erhöhte vaskuläre Augmentation aufweisen und somit nicht nur parodontale sondern häufig auch signifikante vaskuläre Gesundheitsprobleme aufweisen. Ob eine erfolgreiche parodontale Therapie aktiv Einfluss auf die Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungssymptome nehmen kann, ist Gegenstand einer aktuellen klinischen Studie, die ebenfalls in Kollaboration mit der Klinik für Innere Medizin I und mit Unterstützung der DFG durchgeführt wird.

Socket Preservation nach Zahnextraktion
(S. Fickl, U. Schlagenhauf)

Nach Extraktion eines Zahnes zeigt der umgebende alveoläre Knochen eine ausgeprägte Resorptionstendenz, die eine funktionelle und ästhetisch unauffällige Wiederherstellung der Kaufunktion durch Eingliederung einer Brücke oder Insertion eines enossalen Zahnimplantates in vielen Fällen beeinträchtigt oder ohne zusätzliche knochenaugmentative Eingriffe unmöglich macht. Erste Untersuchungen belegten, dass ein möglichst dichter Verschluss des alveolären Knochendefektes mittels eines freien Schleimhauttransplantates signifikant die beobachtete alveoläre Resorption reduziert. Die Identifizierung weiterer Kofaktoren, die zur Stabilisierung des alveolären Knochenniveaus beitragen, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Lehre

Die studentische Ausbildung im zahnärztlichen Grundstudium umfasst praxisorientiert die klinisch wesentlichsten Aspekte parodontaler Diagnostik und Therapie. Basierend auf einer intensiven Vermittlung der theoretischen Grundlagen in Vorlesungen und Seminaren werden zunächst am Phantommodell und nachfolgend unter fachlicher Aufsicht direkt am Patienten diagnostische Verfahren, nichtchirurgische minimalinvasive Behandlungstechniken sowie die Erstellung interdisziplinärer Behandlungspläne praktisch erlernt und eingeübt. Parodontalchirurgische Techniken werden ebenfalls theoretisch dargestellt und am Schweinekiefermodell praktisch geübt. Zahnärztlich approbierte wissenschaftliche Mitarbeiter der Abteilung für Parodontologie können in einer dreijährigen universitären Ausbildung nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Parodontologie (DGP) die Anerkennung als Spezialist für Parodontologie der DGP® erlangen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Eichelsbacher, F., Denner, W., Klaiber, B. & Schlagenhauf, U. (2009). Periodontal status of teeth with crown-root fractures: results two years after adhesive fragment reattachment. J Clin Periodontol, 36, 905-911.

Fickl, S. Zuhr, O. Wachtel, H. Kebschull, M. & Hürzeler, M. B. (2009). Hard tissue alterations after socket preservation with additional buccal overbuilding: a study in the beagle dog. J Clin Periodontol 36, 898-904.

Fickl, S., Schneider, D., Zuhr, O., Hinze, M., Ender, A., Jung, R.E. & Hürzeler, M. B. (2009). Dimensional changes of the ridge contour after socket preservation and buccal overbuilding: an animal study. J Clin Periodontol. 36, 442-448.

Valenza, G., Veihelmann, S., Peplies, J., Tichy, D., Roldan-Pareja Mdel, C., Schlagenhauf, U. & Vogel, U. (2009). Microbial changes in periodontitis successfully treated by mechanical plaque removal and systemic amoxicillin and metronidazole. Int J Med Microbiol, 299, 427-438.

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.

5 Sonstige wissenschaftliche Einrichtungen

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 vier Transregios über sechs 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

KONTAKTDATEN

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

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-49951
Fax: 0931/201-49243
E-mail: sfb-479@vim.uni-wuerzburg.de
www.sfb479.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Matthias Frosch
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-46160

Prof. Dr. rer. nat. Roy Gross (stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/888-4403

Aufgaben und Ziele

Mit dem Jahr 2009 vollendete der SFB 479 die letzte von vier dreijährigen Förderperioden. Während dieser 12-jährigen Unterstützung durch die DFG kam es zu einer intensiven Zusammenarbeit zwischen Mikrobiologen, Infektionsbiologen und Immunologen, die sich in einem interdisziplinären Forschungsnetzwerk und Forschungsprogramm darstellte. Der Würzburger Tradition entsprechend erfolgte die Kooperation über die Faklultätsgrenzen hinweg, und sowohl die biologische wie auch die medizinische Fakultät stärkten den Forschungsschwerpunkt der Infektionsbiologie und damit den SFB durch gezielte Berufungen. Ein wichtiges Werkzeug zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses war die Beteiligung der Nachwuchsgruppen des Zentrums für Infektionsforschung am SFB 479, und die wissenschaftliche Einbindung der Medizinischen Klinik II verknüpfte Grundlagenforschung mit klinischer Forschung.

Forschungsschwerpunkte

Während der 12-jährigen Unterstützung durch die DFG galt das Interesse der Forscher des SFB 479 der Adaptation von Pathogenen an ihre Wirte sowohl während der Evolution als auch im Zuge einer Infektion, den Wechselwirkungen zwischen Mikroorganismen und ihren Zielzellen, und der Reaktion des Immunsystems auf mikrobielle Infektionen. Diese Thematik fand sich in drei entsprechenden Projektbereichen wieder: Pathogenvariabilität (A), Pathomechanismen der Wechselwirkung zwischen Mikroorganismen und Wirtszellen (B) und Immunantwort gegen und Immunmodulation durch mikrobielle Infektionen (C).

Die spezifischen Aspekte der mikrobiellen Adaptation an den Wirt sowie die Analyse und Beeinflussung der Wirtsreaktion auf Pathogene haben sich soweit entwickelt, dass sie die Basis für neue geplante Forschungsnetzwerke bilden.

Lehre

Die Doktorandinnen und Doktoranden des SFB 479 arbeiteten als assoziierte Mitglieder in verschiedenen Ausbildungsprogrammen der Klasse „Infection and Immunity“ der Graduiertenschule für Lebenswissenschaften mit. Diese sind das Graduiertenkolleg GRK 520 „Immunmodulation“ (nach dem Auslaufen der DFG Finanzierung als Graduierten Ausbildungsprogramm Immunmodulation fortgeführt), das Graduiertenprogramm des Zentrums für Infektionsforschung und das Internationale Graduiertenkolleg IRTG 1522 „HIV and related diseases in Southern Africa“.

Symposien

Die Tradition, in zweijährigem Abstand internationale Symposien auszurichten, schloss im Juli 2009 mit einem internationalen Abschlusssymposium zum Thema „Living with Pathogens: Never Lose Control“. Diese Tagung stellte ein optimales Forum für eine Rückschau auf die im SFB erarbeiteten Forschungsergebnisse dar. Gemeinsam mit unseren internationalen Gästen wurde der Stand der modernen Infektionsforschung ebenso diskutiert wie sich neu auftuende Forschungsgebiete.

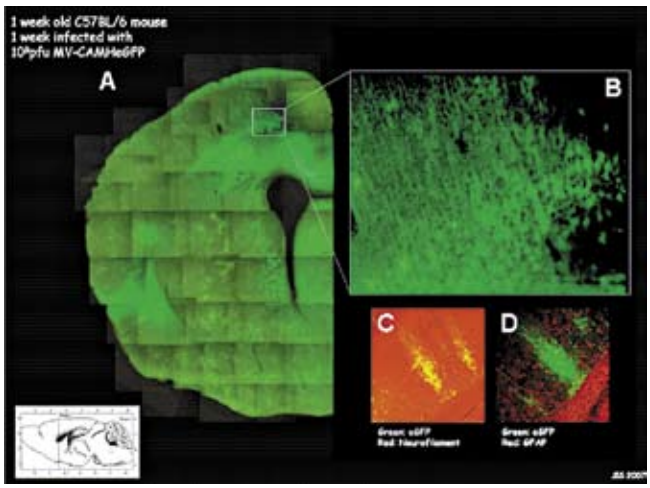


Abb. 1: GFP-Expression im Gehirn einer 2 Woche-alten Maus, die mit dem rekombinanten Masernvirus MV-eGFP-CAMH infiziert wurde. Der Überblick (coronaler Schnitt) der linken Hemisphere (A), Ausschnitt (B), und die Co-Lokalisationen von GFP und Neurofilament (rot; C), sowie Abwesenheit der Co-Lokalisation von GFP und GFAP (rot) in Astrozyten (D), zeigen, dass ausschließlich Neuronen infiziert sind (TP C11 Jürgen Schneider-Schaulies).

5.1.2 Sonderforschungsbereich 487, Regulatorische Membranproteine: Vom Erkennungsmechanismus zur pharmakologischen Zielstruktur

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Hermann Koepsell (Sprecher)

Institut für Anatomie und Zellbiologie
Koellikerstr. 6
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82700
Fax: 0931/31-82087
E-mail: sfb-487@toxi.uni-wuerzburg.de
www.sfb487.uni-wuerzburg.de/

Prof. Dr. rer. nat. Roland Benz
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-48903

Prof. Dr. rer. nat. Rainer Hedrich
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/31-86100

Prof. Dr. med. Martin J. Lohse
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-48401

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Müller
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/31-89207

Aufgaben und Struktur

Der 2000 gegründete SFB 487 "Regulatorische Membranproteine" befindet sich in seiner vierten Förderungsperiode. In ihm sind 18 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 Phopsholipiddoppelschichten 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 membranassoziierten 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/Hoffmann (Pharmakologie): Aktivierung, Desensibilisierung und Internalisierung G-Protein-gekoppelter Rezeptoren

A4 Koepsell/Gorboulev (Anatomie und Zellbiologie I): Strukturelle Grundlagen von Substraterkennung und des Transportmechanismus polyspezifischer Transporter der *SLC22*-Familie

A5 Benz (Biotechnologie): Mechanismus und Pharmakologie des Toxintransports an Modellmembranen

A9 Hedrich (Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik): Regulation und Targeting von Doppelporenkanälen in Arabidopsis

A10 Bünemann (Pharmakologie): Kinetische und strukturelle Aspekte der G-Protein vermittelten Signaltransduktion

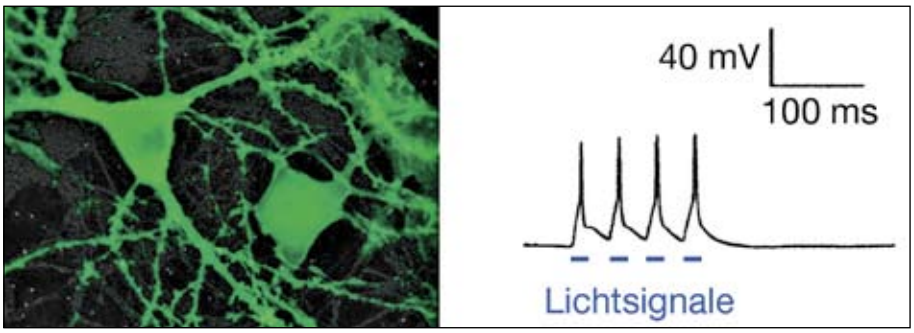


Abb. 1: Erzeugung neuronaler Aktivität durch Lichtimpulse. In Neuronen des Rattengehirns wurde ein fluoreszenzmarkiertes Kanalprotein für Kationen exprimiert (links). Ein Mitglied des SFB 487 hatte entdeckt, dass dieser Kanal (channelrhodopsin) durch Licht geöffnet wird. Kurze Lichtsignale führten zu kurzzeitigen Depolarisierungen der Nervenzellen (rechts).

A12 Nagel (Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik): Charakterisierung und Mutagenese der Channelrhodopsine

Projektbereich B: Proteine mit einer Transmembrandomäne

B2 Müller (Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik): Affinität, Spezifität und Promiskuität von Zytokin- und BMP-Rezeptoren

B3 Schartl/Meierjohann (Physiologische Chemie I): Protein-Interaktionen am membranständigen Wachstumsfaktorrezeptor Xmrk

B5 Waschke/Drenckhahn (Anatomie und Zellbiologie II): Modulation der Cadherinbindung

B7 Wajant (Molekulare Innere Medizin): Mechanismen und Prinzipien der TNF-Rezeptor-Aktivierung

B8 Kuhn (Physiologisches Institut I): Mechanismen und Bedeutung der Desensitisierung des ANP-Rezeptors, der partikulären Guanylyl Cyklase-A (GC-A), für die Herzhypertrophie

B9 Hermanns (Rudolf-Virchow-Zentrum, DFG-Forschungszentrum für Exp. Biomedizin): Strukturelle Grundlagen der Zytokinrezeptor-vermittelten Aktivierung des JAK/STAT- und MAPK-Signalwegs

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): Mechanismen der Isoformspezifischen Regulation von membran-interagierenden Proteinkinasen der RAF-Familie

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

C6 Nieswandt (Rudolf-Virchow-Zentrum, DFG-Forschungszentrum für Exp. Biomedizin): Mechanismen des Agonist-induzierten Ca^{2+}-Einstroms in Thrombozyten *in vitro* und *in vivo*

C7 Schindelin (Rudolf-Virchow-Zentrum, DFG-Forschungszentrum für Exp. Biomedizin): Strukturelle und funktionelle Grundlagen der Gephyrin-induzierten Neurotransmitterrezeptor-Clusterbildung

Zentrale Verwaltung

Z1 Serviceprojekt Koepsell/Müller (Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik): Analyse von Protein-Protein Interaktion mit Oberflächenplasmonresonanz

Z2 Verwaltung Koepsell (Anatomie und Zellbiologie I)

Symposien

Interne SFB-Symposien:
6. – 7. Oktober 2000, Bad Brückenau
28. – 29. September 2001, Pommersfelden
11. – 12. Oktober 2002, Bad Brückenau
2. – 3. Oktober 2003, Bad Brückenau
15. – 16. Oktober 2004, Bad Staffelstein
6. – 7. Oktober 2006, Bad Brückenau
5. – 6. Oktober 2007, Bad Brückenau
24. – 25. Juli 2009, Pommersfelden

Internationale Symposien:
“Molecular Physiology of the Synapse”, 14.-16. Juni 2001
“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

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Markus Riederer (Sprecher)

Julius-von-Sachs-Institut
für Biowissenschaften
Julius-von-Sachs-Platz 3
97082 Würzburg
Tel.: 0931/318-6200
Fax: 0931/318-6235
E-mail: sfb-567@botanik.uni-wuerzburg.de
www.sfb567.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Rainer Hedrich
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/318-6100

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 13 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 systematischen Spektrum von Interaktionssystemen mit folgenden Kernfragen:

- Welche Mechanismen liegen bei verschiedenen Interaktionssystemen der Erkennung von artfremden Interaktionspartnern zugrunde?
- Welche Informationsflüsse führen zur Etablierung und Aufrecherhaltung 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“.

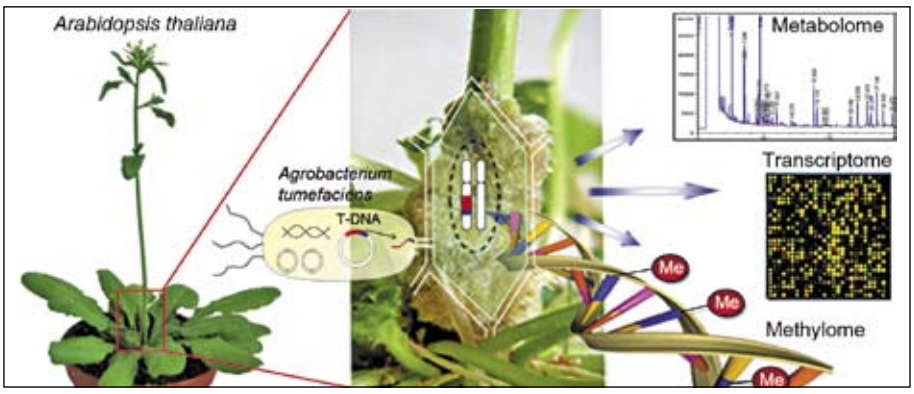


Abb. 1: Molekulare Mechanismen einer wechselseitigen Kontrolle der Arabidopsis-Agrobacterium-Interaktion (TP B5).

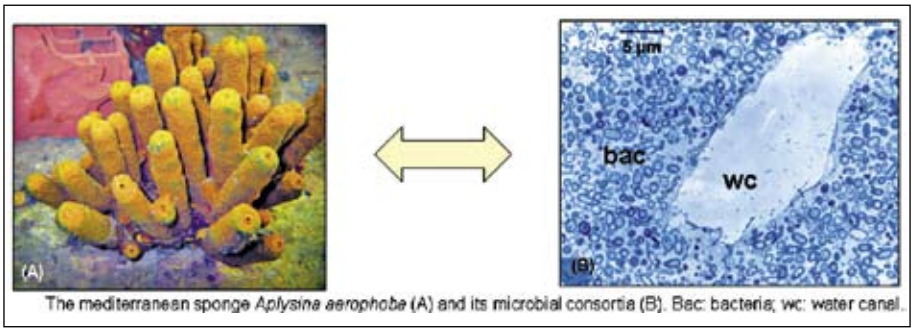


Abb. 2: Untersuchungen zur Symbiose des marinen Schwammes Aplysina aerophoba mit Mikroorganismen (TP C3).

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, Stickstoff-fixierende 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 Aufrecherhaltung 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 ein Teilprojekt, dessen Leiter Mitglied der Medizinischen Fakultät ist. Es beschäftigt sich mit der „Interspezifischen Interaktion des gynogenetischen Amazonenmollies, *Poecilia formosa*, mit seinen Wirten und Parasiten".

5.1.4 Sonderforschungsbereich 581, Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Michael Sendtner (Sprecher)

Institut für Klinische Neurobiologie
Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-44000
Fax: 0931/201-44009
E-mail: Sendtner_M@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/InstitutfrKlinischeNeurobiologie/content.html

Sprecherrat:
Prof. Dr. Esther Asan
Institut für Anatomie und Zellbiologie

Prof. Dr. Klaus.V. Toyka
Neurologische Klinik

Prof. Dr. Manfred Heckmann
Physiologisches Institut

Prof. Dr. Rudolf Martini
Neurologische Klinik

Prof. Dr. Utz Fischer
Institut für Biochemie

Prof. Dr. Klaus-Peter Lesch
Klinik für Psychiatrie

Frau Urveen Oberoi-Lehrieder (Sekretariat)
Tel.: 0931/201-49787

Aufgaben und Struktur

Der SFB 581 „Molekulare Modelle für Erkrankungen des Nervensystems“ wurde im Jahr 2000 an der Universität Würzburg eingerichtet. Er wurde im Februar 2009 begutachtet und wird in einer letzten Förderperiode bis Juni 2012 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert. Im SFB 581 arbeiten Gruppen der Medizinischen Fakultät aus dem Klinikums- und dem Institutsbereich sowie Arbeitsgruppen aus den Fakultäten für Biologie und Chemie. Gemeinsames wissenschaftliches Ziel ist es, bei Erkrankungen des Nervensystems die Wechselwirkungen zwischen genetischen Grundlagen und Krankheitsphänotypen zu erforschen und komplexe Krankheitsmechanismen, die durch den Beitrag des Immunsystems und fehlgesteuerte Regenerations- und Kompensationsmechanismen bedingt sind, aufzuklären. Dazu wurden zwei inhaltliche Schwerpunkte gesetzt: Im Projektbereich A 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.

Forschungsschwerpunkte

Wissenschaftliches Ziel des SFB 581 ist es, komplexe Abläufe von primären und sekundären pathophysiologischen Prozessen zu erforschen, die von einer ursächlichen zellulären Dysfunktion zum Krankheitsphänotyp führen. Trotz großer Fortschritte im letzten Jahrzehnt durch die Genomprojekte für Mensch, Maus, Drosophila und andere Spezies, die zur Aufklärung weiterer Gendefekte bei monogenetischen neurodegenerativen Erkrankungen führten und eine Reihe von Risikogenen für häufige Krankheiten wie M. Alzheimer und M. Parkinson definierten, ist es oft nicht möglich, die pathophysiologischen Schritte von primären Auslösern der Erkrankungen, z.B. solchen Gendefekten zum spezifischen Krankheitsphänotyp, nachzuvollziehen und daraus neue therapeutische Strategien zu entwickeln. In dieser Situation ist eine zellbiologisch orientierte Neurobiologie gefordert, die im Verbund mit der Klinik an geeigneten Krankheitsmodellen die zellbiologischen Kaskaden der Krankheitsentstehung untersucht. Im Mittelpunkt der Untersuchungen des SFB 581 stehen deshalb Maus- und Drosophilamodelle, mit denen nicht nur die direkte Wirkung von Signaltransduktionsmechanismen auf zelluläre Strukturen und Funktionen im Nervensystem, sondern auch pathophysiologische Prozesse untersucht werden können, wie verschiedener Zelltypen bei neuroimmunologischen und neurodegenerativen Erkrankungen sich wechselseitig beeinflussen.

Der SFB 581 will so Brücken schlagen von der molekularen, zellbiologisch orientierten Grundlagenforschung zum Verständnis des vielschichtigen Ablaufs von Krankheitsprozessen. Dies kann nur interdisziplinär erfolgen, und so werden Arbeitsgruppen verbunden, die mit verschiedenen Methoden an Modellsystemen für neurodegenerative und neuroimmunologische Krankheitsprozesse arbeiten.

Die Arbeit des Sonderforschungsbereichs 581 hat wesentlich von den erweiterten Möglichkeiten der Etablierung, Zucht und Haltung transgener Tiermodelle im Zentrum für Experimentelle Molekulare Medizin (ZEMM) der Medizinischen Fakultät profitiert. Neuberufungen in der Medizinischen Fakultät (Prof. Martin Eilers, Prof. Manfred Heckmann), der Biologischen Fakultät (Prof. Charlotte Förster) eröffnen die Möglichkeit, weitere Projekte in zentralen Bereichen der Thematik dieses Sonderforschungsbereichs bearbeiten zu können. Der Sonderforschungsbereich trägt wesentlich zu Ausbildungsprogrammen für Studenten im Fachbereich Medizin, Biologie, für den Studiengang Biomedizin bei. Darüber hinaus werden Ausbildungsangebote für Studenten des Begleitstudiengangs Experimentelle Medizin und die Klasse Neurowissenschaften der Graduiertenschule Lebenswissenschaften angeboten. Für strukturierte Ausbildungsprogramme 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. 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 Neurowissenschaften.

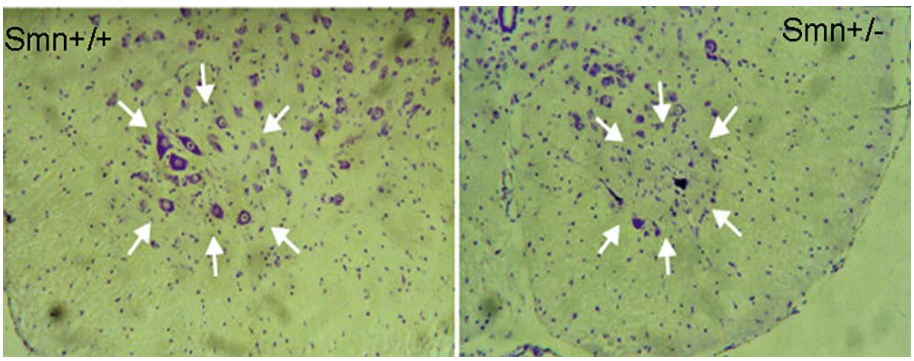


Abb. 1: Degeneration von spinalen Motoneuronen (rechts) im Rückenmark eines Mausmodells für die Spinale Muskelatrophie. Links das Rückenmark einer gesunden Kontrollmaus.

Teilprojekte des SFB 581

Teilprojekte A:

A3 Martini (Neurologie): Immunpathologische Mechanismen bei Tiermodellen für erbliche Neuropathien

A5 Hünig (Virologie und Immunbiologie): Auslösung und Therapie einer Ovalbumin-spezifischen experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis

A7 Toyka/Sommer (Neurologie): Immunpathogenese des Stiff-Person-Syndroms

A8 Wiendl (Neurologie): Pathogene Mechanismen neuroinflammatorischer Erkrankungen: Rolle koinhibitorischer Signale für die parenchymale Immunregulation

A9 Lutz (Virologie und Immunbiologie): Präsentation cerebraler Glycolipide durch dendritische Zellen an NKT-Zellen und persistierende ZNS-Virus-Infektionen bei der Auslösung der EAE

A10 Meuth (Neurologie): Pathophysiologische Relevanz von Zwei-Poren-Kaliumkanälen (K_2P) für Inflammation und Neurodegeneration in T-Zell-vermittelten Autoimmun-erkrankungen des zentralen Nervensystems

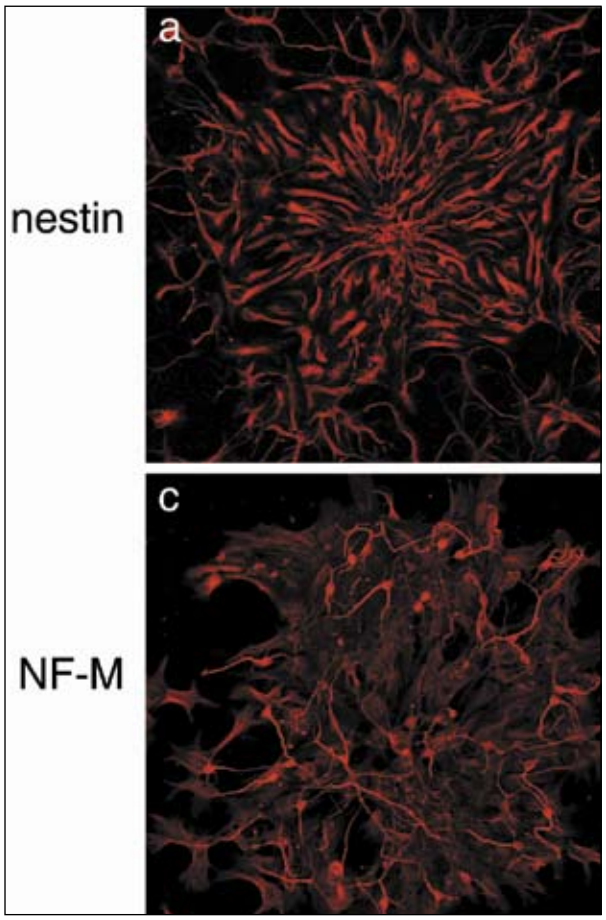


Abb. 2: Differenzierung neuraler Stammzellen in Zellkultur. Die Zellen können mit einem Marker für unreife neurale Stammzellen (Nestin, oben) gefärbt werden, nach 24 h auf Laminin differenzieren aus diesen Vorläuferzellen Neurofilament-positive Nervenzellen mit langen Fortsätzen (unten).

Projektbereich B:

B1 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Pathogenese der Spinalen Muskelatrophie (SMA): Charakterisierung von Zellkulturen und Tiermodellen zur Analyse der axonalen Pathologie bei der SMA

B4 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Die Rolle neurotropher Faktoren bei der Pathogenese von Motoneuronerkrankungen: Untersuchungen an Gen-Knockout-Mäusen

B5 Rapp (Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung): Molekulare Mechanismen des Überlebens, der Migration und der Axonregeneration von Nervenzellen bei Mausmutanten mit Fehlsteuerung der Raf-Wirkung

B9 Lesch (Psychiatrie): Multiple molekulare Defekte des zentralen Serotoninsystems und ihre Rolle in der Pathophysiologie neuropsychiatrischer Erkrankungen

B14 Raabe (Medizinische Strahlenkunde und Zellforschung): Drosophila als Modellsystem zur Untersuchung der Rolle von RhoGTPasen regulierten Kinasen aus der PAK-Familie sowie der Kinasen CK2 und RSK in neurologischen Erkrankungsprozessen

B18 Fischer (Biochemie): Defekte im RNA-Metabolismus als Ursache von neuronaler Degeneration: Molekulare Analyse der spinalen Muskelatrophie und der Retinitis Pigmentosa

B24 Jablonka (Klinische Neurobiologie): Untersuchung von Krankheitsmechanismen an Motoneuronen eines Mausmodells für spinale Muskelatrophie mit Ateminsuffizienz (SMARD)

B26 Eilers (Physiologische Chemie): Rolle von Myc und Miz1 in der Neurogenese im Zentralnervensystem

B27 Heckmann (Physiologie): Molekulare Mechanismen der Plastizität präsynaptischer aktiver Zonen

Zentralprojekte:

V1 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Sprecher, Sekretariat und Verwaltung des SFB

Z3 Asan (Anatomie und Zellbiologie): Zentrales Serviceprojekt für Morphologie, insbesondere Elektronenmikroskopie

Z4 Sendtner (Klinische Neurobiologie): Konfokale Mikroskopie

Symposien

3.-4. Juli 2009: Internationales Symposium des SFB 581 in Würzburg

1. Dezember 2009: Symposium „Latrophilin-2“ an der Klinik für Psychiatrie der Universität Würzburg

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Chari,A., Golas,M.M., Klingenhager,M., Neuenkirchen,N., Sander,B., Englbrecht,C., Sickmann,A., Stark,H., and Fischer,U. (2008). An assembly chaperone collaborates with the SMN complex to generate spliceosomal SnRNPs. Cell 135, 497-509.

Jablonka,S., Beck,M., Lechner,B.D., Mayer,C., and Sendtner,M. (2007). Defective Ca2+ channel clustering in axon terminals disturbs excitability in motoneurons in spinal muscular atrophy. J. Cell Biol. 179, 139-149.

Kroner,A., Schwab,N., Ip,C.W., Ortler,S., Gobel,K., Nave,K.A., Maurer,M., Martini,R., and Wiendl,H. (2009). Accelerated course of experimental autoimmune encephalomyelitis in PD-1-deficient central nervous system myelin mutants. Am. J. Pathol. 174, 2290-2299.

Schmid,A., Hallermann,S., Kittel,R.J., Khorramshahi,O., Frolich,A.M., Quentin,C., Rasse,T.M., Mertel,S., Heckmann,M., and Sigrist,S.J. (2008). Activity-dependent site-specific changes of glutamate receptor composition in vivo. Nat. Neurosci. 11, 659-666.

5.1.5 Sonderforschungsbereich 630, Erkennung, Gewinnung und funktionale Analyse von Wirkstoffen gegen Infektionskrankheiten

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Gerhard Bringmann (Sprecher)

Institut für Organische Chemie
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-85323
Fax: 0931/31-84762
E-mail: sfb630@chemie.uni-wuerzburg.de
www.sfb-630.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Ulrike Holzgrabe (stellv. Sprecherin)
Tel.: 0931/31-85461

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

Angela Dreher (Sekretariat)
Tel. 0931/31 85361

Aufgaben und Struktur

Wissenschaftler aus den Fakultäten Chemie und Pharmazie, Biologie, Physik und Astronomie, und Medizin sowie der Missionsärztlichen Klinik gründeten 2003 den SFB 630 mit dem Ziel, neue Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten zu identifizieren und ihre Wirkmechanismen zu analysieren. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit der derzeit 15 Teilprojekte aus den Bereichen der Organischen Chemie, Pharmazie, Mikrobiologie, der theoretischen Chemie, Bioinformatik, der Physik und der Medizin in drei verschiedenen Projektbereichen ist das entscheidende Erfolgskonzept auf dem Weg zu diesen Zielen. Im Projektbereich A werden die Wirkstoffe hergestellt, charakterisiert und optimiert. Diese Substanzen werden im Bereich B hinsichtlich ihrer Wechselwirkung mit den pathogenen Erregern bzw. mit spezifischen Pathogenitätsfaktoren auf der molekularen Ebene untersucht. Die Analyse der Wirkmechanismen der aktiven Substanzen findet im Projektbereich C statt, in dem auch Vorhersagen zur strukturellen Optimierung der Wirkstoffe getroffen werden.

Forschungsschwerpunkte

Infektionskrankheiten sind noch immer die Todesursache Nummer Eins, trotz aller Leistungen der modernen Medizin. Die rasante Entwicklung von pathogenen Keimen, die resistent gegen die herkömmlichen Wirkstoffe sind, sowie deren rapide Verbreitung durch die technischen Möglichkeiten der Mobilitätsgesellschaft erschweren die Bekämpfung der Erreger. Insbesondere für tropische Infektionskrankheiten fehlen adäquate Behandlungsmöglichkeiten, da hier zusätzlich wirtschaftliche Faktoren die Wirkstoffentwicklung behindern. Die Suche nach neuen Wirkstoffen mit neuen Wirkmechanismen im staatlich geförderten Umfeld ist daher von überragender Bedeutung. Die Forscher des SFB nutzen einerseits natürliche Quellen wie Pflanzen und marine Mikroorganismen um Wirkstoffe zu isolieren und nach deren Leitbild strukturelle Analoga zu synthetisieren und zu modifizieren. Andererseits werden auch die vielfältigen Möglichkeiten der kombinatorischen Chemie eingesetzt, um neuartige Substanzen zu generieren. Diese Substanzen werden einer Routine zur Bestimmung ihrer antimikrobiellen Aktivität gegen eine Vielzahl klinisch bedeutender pathogener Bakterien, Pilze und Parasiten unterworfen. So konnten bisher aus mehr als 1500 im SFB generierten Substanzen 109 mit einer Wirksamkeit, die denen von herkömmlichen Antiinfektiva vergleichbar oder überlegen ist, identifiziert werden. Mit einem Netzwerk moderner Methoden wie Metabolomics, Transcriptomics, Proteomics sowie spektroskopischer und bioinformatischer Analysen werden die Wirkmechanismen der Substanzen untersucht. Theoretische quantenmechanische Berechnungen auf der Grundlage der dreidimensionalen Struktur der Zielproteine der Wirkstoffe wie Proteinasen oder Enzyme der Fettsäuresynthesewege der Pathogene erlauben das Design und die Optimierung maßgeschneiderter Effektormoleküle für die nachfolgende chemische Synthese. In der nächsten Phase werden die pharmakokinetischen und toxikologischen Eigenschaften der so optimierten Leitsubstanzen in vitro sowie in Tiermodellen in vivo analysiert.

Projektbereich A: Gewinnung, Charakterisierung und Optimierung von Wirkstoffen

A1 U. Holzgrabe (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie)
Kleine Moleküle gegen Infektionskrankheiten

A2 G. Bringmann (Institut für Organische Chemie)
Eine neue Klasse von Wirkstoffen gegen Erreger von Infektionskrankheiten

A4 T. Schirmeister (Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie)
Proteasen als Targets für Arzneistoffe gegen Infektionskrankheiten

A5 U. Hentschel (Julius-von-Sachs Institut für Biowissenschaften)
Neue Wirkstoffe aus Schwamm-assoziierten mikrobiellen Konsortien

Projektbereich B: Wechselwirkung der Wirkstoffe mit zelluären oder molekularen Systemen

B1 J. Hacker (Institut für Molekulare Infektionsbiologie / Robert-Koch-Institut, Berlin)
Prolylisomerasen und Serinproteasen als Zielstrukturen für die rationale Medikamentenentwicklung

B2 J. Morschhäuser (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
Inhibierung von Virulenz- und Resistenzmechanismen von *Candida albicans*

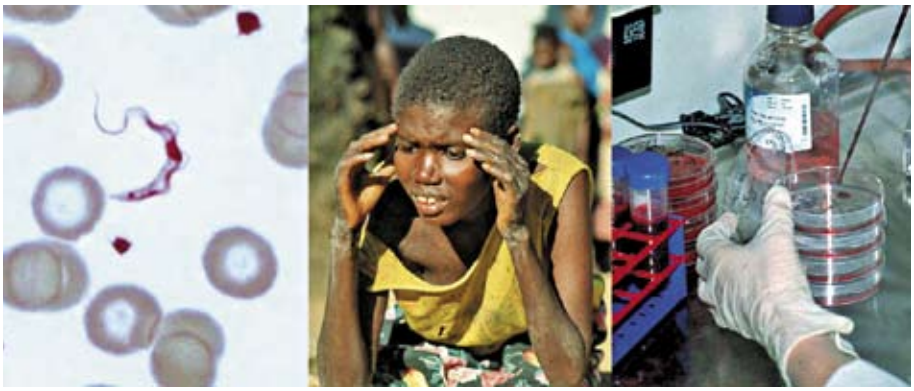


Abb. 1: Der Parasit Trypanosoma brucei vermag die Blut-Hirn-Schranke zu durchbrechen und ruft dann die typischen Symptome der Schlafkrankheit hervor, die unbehandelt zum Tode führt. Im SFB 630 werden neue Wirkstoffe gegen diesen Erreger entwickelt und an Zellkulturen getestet.

B3 H. Moll (Institut für Molekulare Infektionsbiologie)
Untersuchung der Wirksmechanismen 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 T. Hertel (Institut für Physikalische und Theoretische Chemie)
CARS_Mikroskopie, Raman- und IR-Spektroskopie zur Lokalisierung und Charakterisierung von Wirkstoffen und deren Wechselwirkungen

C2 P. Jakob (Institut für Physik)
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 bioinformatorische 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 Evaluierung von potenziellen Antiinfektiva

Qualitätsmanagement

QM H. Bruhn

Symposien seit 2008

Zweites Internationales Symposium
Novel Agents against Infectious Diseases – An Interdisciplinary Approach
7. – 10.10.2009

Gemeinsame Doktoranden-Symposia des SFB 630, SFB 544 und SFB 766 (seit 2008)

New Trends in Infectious Disease Research
10. – 12.11.2004, Würzburg
23. – 25.11.2006, Heidelberg
28. – 29.06.2007, Benediktushöhe Retzbach
20. – 22.11.2008, Kloster Bronnbach
19. – 21.11.2009, Heidelberg

5.1.6 Sonderforschungsbereich 688, Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Ulrich Walter (Sprecher)

Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-45000
Fax: 0931/201-645000
E-mail: A.Melber@medizin.uni-wuerzburg.de
www.sfb688.de

Vorstand des SFB:
Prof. Dr. med. Georg Ertl
(stellv. Sprecher)

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt
(stellv. Sprecher)

Prof. Dr. Johann Bauersachs
(Med. Klinik I)

Prof. Dr. Manfred Gessler
(Entwicklungsbiochemie)

Prof. Dr. Peter Jakob
(Physikalisches Institut V)

Prof. Dr. Michaela Kuhn
(Physiologisches Institut I)

Prof. Dr. Guido Stoll
(Neurologische Klinik)

Anita Melber (Sekretariat)
Tel.: 0931/31-83171

Aufgabe und Struktur

Kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sind weltweit für die meisten Todesfälle verantwortlich. Der 2006 begründete und für eine zweite Förderperiode bis 2013 bewilligte 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 z.B. die Thrombenbildung im Gefäßsystem und nachgeschaltete Schädigungskaskaden an Herz, Gefäßsystem und Gehirn besser zu verstehen. Neue Signalmoleküle für Zell-Zell-Interaktionen sollen identifiziert werden, um daraus innovative Behandlungs- und Präventionskonzepte bei Herz-Kreislauferkrankungen abzuleiten. Ein besonderes Gewicht liegt darüber hinaus auf der Entwicklung neuer Magnetresonanz (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, Physiologie, Zellbiologie und der 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 SFB hat auch in den vergangenen 2 Jahren einige herausragende neue Erkenntnisse gewinnen können:
Durch Generierung von transgenen Mauslinien mit definierten Gendefekten konnte die zentrale Bedeutung des Calciumssensors STIM-1 für die Plättchenfunktion und intravasale Thrombenbildung erstmalig beschrieben werden. STIM-1-defiziente Mäuse waren entsprechend vor Schlaganfällen geschützt. Auch konnte erstmalig gezeigt werden, dass aus humanen Thrombozyten freigesetzte Polyphospate eine bedeutende proinflammatorische und gerinnungsfördernde Funktion in vivo haben. Ausgehend von dem systematischen Ansatz einer funktionellen Proteom- und Phosphoproteomanalyse konnte eine neue molekulare Interaktion aktivierender (von-Willebrand-Faktor/GPIb) und hemmender (lösliche Guanylyl Cyklase (sGC)/cGM) Signalwege humaner Thrombozyten nachgewiesen werden, die möglicherweise für die Fein-Balance der Thrombose- und Blutungsneigung von großer Bedeutung ist.
Die Herzhormone ANP und BNP haben wichtige endokrine Blutdruck- und Blutvolumen-regulierende Funktionen. Ihr Guanylyl Cyklase-A Rezeptor (GC-A-R) wird im mikrovaskulären Endothel exprimiert. Beobachtungen an Mäusen mit endothelspezifischer Deletion des GC-A-R zeigten erstmals, dass die Modulation der endothelialen Permeabilität durch ANP entscheidend für die systemische Volumenhomöostase ist. Wichtige weitere Erkenntnisse sind zur Regulation der Barrierefunktion von Endothelien über cAMP-vermittelte Rac1-Aktivierung und VE-Cadherin sowie zur Rolle von Glucocortikoiden und Östrogenen an der Blut-Hirn-Schranke erzielt worden.
Das Herz ist maßgeblich von vaskulärer Dysfunktion und deren chronischen Folgen betroffen. Die Expression von miR-21 wurde als entscheidender Mechanismus für die Entwicklung einer myokardialer Fibrose, Hypertrophie und Insuffizienz identifiziert. Eine auf microRNAs gezielte therapeutische Intervention, die Antagonisierung der miR-21, konnte die strukturelle und funktionelle Verschlechterung in einem Mausmodell der Herzinsuffizienz günstig beeinflussen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die NF-κB-Aktivierung in Entzündungszellen sich nachteilig für die Herzfunktion nach Myokardinfarkt auswirkt.
Fernziel dieser Verbundforschung sind ver-

besserte Therapieoptionen für Patienten mit Arteriosklerose, Thrombose, Herzinfarkt und Schlaganfall, sowie eine effektivere und sicherere Prävention vor thrombembolischen Ereignissen.

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 erprobt. In den letzten 2 Jahren ist es gelungen, wichtige Erkenntnisse der murinen Schlaganfallentwicklung über die Perfusions- und Diffusionsbildgebung am Hochfeld-MRT zu gewinnen und neue KM-gestützte Nachweismethoden der Störung der Blut-Hirn-Schranke zu etablieren. Um Frühformen der Arteriosklerose in-vivo erkennen und verfolgen zu können, wurde die MR-Messung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit bei der Maus etabliert. Diese Technologie erlaubt den Vergleich funktioneller Parameter mit der Erfassung der Inflammation der Gefäßwand durch eisenhaltige MR-KM. Komplementär dazu wurden Modelle entwickelt, die zelluläre oder vaskuläre Strukturen über Feldinhomogenitäten bzw. deren Auswirkung auf das MR- Signal quantifizieren können.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Dittrich M, Birschmann I, Mietner S, Sickmann A, Walter U, Dandekar T (2008) Platelet protein interactions: map, signaling components, and phosphorylation groundstate. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:1326-31.

Kuhn M, Völker K, Schwarz K, Carbajo-Lozoya J, Flögel U, Jacoby C, Stypmann J, van Eickels M, Gambaryan S, Hartmann M, Werner M, Wieland T, Schrader J, Baba HA (2009) The natriuretic peptide/guanylyl cyclase - A system functions as a stress-responsive regulator of angiogenesis in mice. J Clin Invest 119:2019-30.

Pham M, Kleinschnitz C, Helluy X, Bartsch AJ, Austinat M, Behr VC, Renné T, Nieswandt B, Stoll G, Bendszus M (2010) Enhanced cortical reperfusion protects coagulation factor XII-deficient mice from ischemic stroke as revealed by high-field MRI. Neuroimage 49:2907-14.

Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Bussen M, Galuppo P, Just S, Rottbauer W, Frantz S, Castoldi M, Soutschek J, Koteliansky V, Rosenwald A, Basson MA, Licht JD, Pena JT, Rouhanifard SH, Muckenthaler MU, Tuschl T, Martin GR, Bauersachs J, Engelhardt S (2008) MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. Nature 456:980-4.

Varga-Szabo D, Braun A, Kleinschnitz C, Bender M, Pleines I, Pham M, Renné T, Stoll G, Nieswandt B (2008) The calcium sensor STIM1 is an essential mediator of arterial thrombosis and ischemic brain infarction. J Exp Med 205:1583-91.

5.1.7 Transregio-Sonderforschungsbereich 17, Ras-abhängige Signalwege beim Krebs

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Martin Eilers
(Sprecher Standort Würzburg)

Lehrstuhl für Physiologische Chemie II
Theodor-Boveri-Institut für Biowissenschaften, Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-84111
Fax: 0931/31-84113
E-mail: martin.eilers@biozentrum.uni-wuerzburg.de
www.imt.uni-marburg.de/tr17/index.php

Prof. Dr. med. Andreas Neubauer
(Sprecher Standort Marburg)

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Immunologie
Zentrum Innere Medizin
Philippsuniversität Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg

Aufgaben Angaben und Struktur

Der Transregio 17 setzt sich aus Forschern der Universitäten Würzburg und Marburg zusammen und wird von Martin Eilers und Andreas Neubauer koordiniert. Der Transregio nahm im Jahr 2004 seine Arbeit auf und ist nach dem sehr erfolgreichen Abschluss der Begutachtung im Februar 2008 in eine zweite Phase gegangen. Insgesamt arbeiten im Transregio ca. 20 Projektleiter und ihre Arbeitsgruppen. Diese sind in drei Projektgruppen zusammengefasst, die sich auf die beiden beteiligten Universitäten aufteilen. In jedem Teilprojekt arbeiten auch Diplomanden und Doktoranden, wobei zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen und -gebieten ein intensiver Austausch und Zusammenarbeit stattfindet. Alle Doktoranden sind Mitglieder eines integrierten Graduiertenkollegs, welches von den Mitgliedern des Transregio organisiert und gestaltet wird. Ein besonderer Schwerpunkt des Transregio ist die Integration der klinischen und translationalen Forschung und die Etablierung von Schlüsseltechnologien durch zentrale Einrichtungen und einzelne Teilprojekte.

Forschungsschwerpunkte

Ziel des Transregio ist es ein besseres Verständnis zu erlangen wie zelluläre 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 zu, der sich als Schlüssel-Signaltransduktionsweg herausgestellt hat, welche zur Bildung einer großen Vielfalt von humanen Tumoren beiträgt.

Eine bemerkenswerte Beobachtung, die vielen Ansätzen im Transregio zugrunde liegt, ist dass das Resultat eines deregulierten Signals über den Ras-Signalweg nicht stereotyp ist, sondern vom genetischen Status der Zelle bestimmt wird. Es bestehen offensichtlich Schutzmechanismen, die eine Tumorinduktion durch eine einzelne Mutation eines Proto-Onkogens wie Ras verhindern. Dies bezieht sich nicht nur auf zelluläre Phänotypen, sondern auch auf klinische Phänomene, wie Invasion, Metastasierung und die individuellen Reaktionen auf Therapien, die wir letztlich verstehen müssen.

Um diese Fragen zu beantworten konzentriert sich das Forschungsprogramm im Transregio auf die Aufklärung der Signaltransduktion über den Ras-Signalweg (Pro-

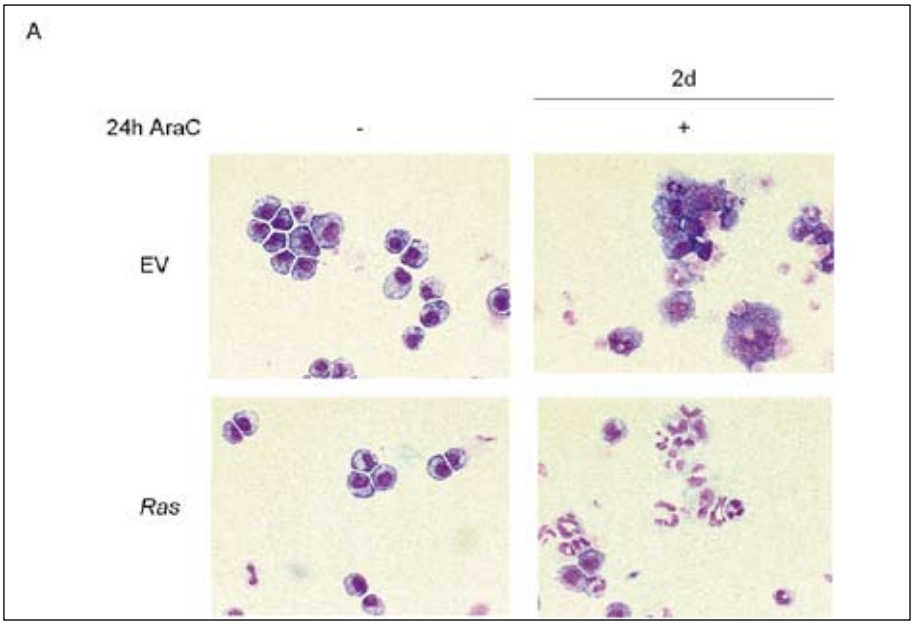


Abb. 1: Differenzierung von Ras-transformierten AML-Zellen nach Gabe von Cytarabin, einem Cytostatikum (aus Meyer et al., PLOS One 2009).

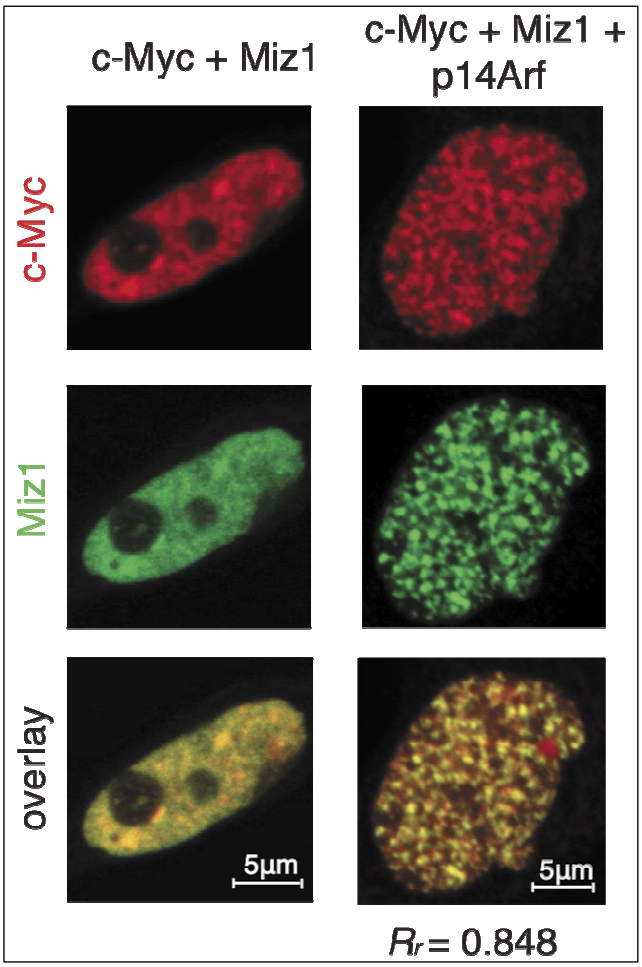


Abb. 2: Komplexe des Myc-Proteins. Die Immunfluoreszenzen zeigen die Verteilung des Myc-Onkoproteins und eines seiner Partnerproteine, Miz1, in einer wachsenden Zelle (links) und in einer Zelle, die das Arf-Protein exprimiert und unter dem Einfluss von Arf dem programmierten Zelltod (Apoptose) unterliegt (rechts). Die Veränderungen in der Lokalisation kommen durch eine Arf-induzierte Modifikation eines Partnerproteins von Miz1, zustande und zeigen den Eintritt in die Apoptose an (Herkert et al., Journal of Cell Biology 2010).

jektbereich A), die Analyse der zellulären Antworten auf den Ras-Signalweg und deren genetischer Kontrolle (Projektbereich B) und die Untersuchung der Ras-abhängigen Signalgebung in humanen Tumoren (Projektbereich C).

Die Mitglieder des Transregio stellen mehrere Schlüsseltechnologien zur Verfügung und arbeiten an der Entwicklung von Tiermodellen für die Untersuchung von Ras-abhängigen Signalwegen in menschlichen Tumoren, Erstellung von Genexpressionsprofilen, RNAi Screening mittels automatisierter Hoch-Durchsatz-Mikroskopie, gewebsbasierte Pathologie und massenspektrometrischer Proteinanalytik.

Von der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg sind folgende Institutionen beteiligt: Physiologische Chemie I (Stefan Gaubatz, Svenja Meierjohann, Manfred Schartl), Physiologische Chemie II (Martin Eilers, Peter Gallant) und Medizinische Klinik und Poliklinik II (Ralf Bargou).

Symposien

Meeting des Graduiertenkollegs
Ort: Würzburg Residenz
Datum: 06.10.2010 - 08.10.2010
Organisatoren: Studenten des Graduiertenkollegs

3rd Transregio Meeting
Ort: Schloss Hirschberg, Beilngries
Datum: 02.04.2009 - 04.04.2009
Organisatoren: Martin Eilers und Andreas Neubauer

5.1.8 Transregio-Sonderforschungsbereich 34, Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära

KONTAKTDATEN

PD Dr. rer. nat. Knut Ohlsen
(Sprecher Standort Würzburg)

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82155
Fax: 0931/31-82578
knut.ohlsen@mail.uni-wuerzburg.de
www.uni-greifswald.de/forschen/sonderforschungsbereiche/staphylokokken.html

Prof. Dr. rer. nat. 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 Mikroorgansimen (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 und damit die Grundlage geschaffen werden, um Staphylokokken-Infektionen in Zukunft erfolgreicher beherrschen und bekämpfen zu können. Dabei werden vorrangig drei Forschungsschwerpunkte verfolgt: Während der Projektteil A die allgemeine Zellphysiologie von *S. aureus* behandelt, stehen im Teil B die Virulenzfaktoren, ihre Funktion und Regulation im Mittelpunkt. Im Projektteil C werden ausgewählte Aspekte der Erreger-Wirt-Interaktion behandelt.

Teilprojektleiter Würzburg:

PD Dr. K. Ohlsen (A2)
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)
Prof. Dr. Dr. B. Sinha (C6)

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 Herzinnenhaut und der Knochen, Lungenentzündungen bei Intensivpatienten oder Toxisches Schocksyndrom. Somit gehört der Keim zu den häufigsten Erregern von Noskomialinfektionen. Die pathogene Mannigfaltigkeit des Bakteriums wird durch eine Vielzahl ganz unterschiedlicher Virulenzfaktoren bedingt, die einerseits an der Zelloberfläche gebunden vorliegen bzw. im extrazellulären Kompartiment lokalisiert sind. Besonders besorgniserregend ist die in den vergangenen Jahren zunehmende Antibiotikaresistenz, die Staphylokokken-Infektionen nicht selten an die Grenze der Therapierbarkeit bringen.
Das Anliegen des SFB/Transregio 34 ist es nun, mit Hilfe der funktionellen Genomforschung zu fundamentalen Aussagen über die Zellphysiologie und Infektionsbiologie des pathogenen Bakteriums *S. aureus* zu gelangen. Die Arbeiten sollen eine biologische Basis schaffen, um in der Zukunft neue Therapiestrategien gegen Staphylokokken-Infektionen zu entwickeln. Dabei soll durch die Nutzung der Techniken der funktionellen Genomforschung zunächst ein neues Verständnis der Zellphysiologie von *S. aureus* erreicht werden, um im Folgenden zu neuen Erkenntnissen in der Infektionsbiologie zu gelangen. Eingeschlossen sind ebenfalls Untersuchungen zum Grundverständnis des Zellstoffwechsels und der Stressantwort. Weiterhin sollen Prozesse der Regulation von Virulenzfaktoren als Komponenten eines komplexen Genexpressionsnetzwerkes analysiert werden. Es wird erwartet, dass die Nutzung gelbasierter und gelfreier Proteomicstechniken neue Erkenntnisse zur Zellphysiologie des Erregers erlauben. Die Daten werden eine wichtige Grundlage für das bessere Verständnis der Wirt-Pathogen-Interaktion bilden. Die unter definierten experimentellen Bedingungen generierten quantitativen Daten der funktionellen Genomanalyse ebnen auch den Weg für eine systembiologische Betrachtung von *S. aureus*.

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 (TPC2, C3). Mit Hilfe neuer Imaging-Technologien kann bereits das Infektionsgeschehen zeitlich und örtlich visualisiert werden. 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 (TPC3). In einem weiteren Teilprojekt wird die Funktion von Ser/Thr/(Tyr)-Kinasen von *S. aureus* studiert (TPA2). Während dieser Kinasetyp ursprünglich bei Eukaryonten gefunden wurde (eukaryotic-type serine/threonine prote-

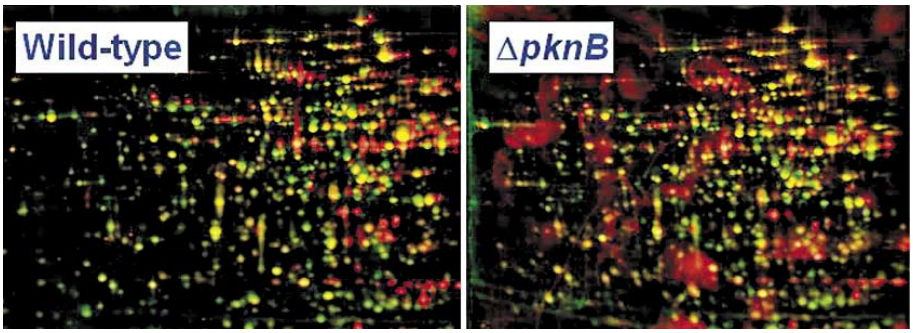


Abb. 1: Phosphoproteom-Analyse von Staphylococcus aureus Wildtyp-Stamm 8325 und einer isogenen Ser/Thr Kinase ΔpknB. Phospoproteine wurden mittels ProQ-Färbung sichtbar gemacht (rote Signale).

in kinases=ESTPKs) gibt es inzwischen eine Reihe von Untersuchungen die eine regulatorische Funktion von ESTPKs in Bakterien belegen. In *S. aureus* ist bislang das EST-PK-homologe Protein PknB nachgewiesen worden, deren Funktion unbekannt ist. Es ist geplant die Gesamtheit der Ser/Thr/Tyr phosphorylierten Proteine in einem Phosphoproteomansatz zu identifizieren und somit PknB-regulierte Signalwege zu erkennen (Abb. 1). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen dann Rückschlüsse über die Funktion von PknB in *S. aureus* zu.
Darüber hinaus wird die regulatorische Rolle kleiner RNAs in Staphylokokken studiert (TPB4). Es gibt vermehrt Hinweise, dass kleine RNA-Moleküle an der Regulation von Virulenzmechanismen in Staphylokokken beteiligt sind. Dabei wird zunächst die Funktion einer spezifischen die Biofilmbildung regulierenden RNA untersucht. Im Weiteren sollen dann bislang unbekannte regulatorische RNAs aufgespürt werden. Eine spezifische Inaktivierung regulatorischer RNA-Moleküle könnte ein neuartiger Therapieansatz werden, um multiresistente Staphylokokken zu bekämpfen.
Ein weiteres Projekt (C6) beschäftigt sich mit Post-Invasions-Vorgängen bei *S. aureus*-infizierten Wirtszellen. Das Schicksal des *S. aureus*–tragenden Phagosoms von Wirtszellen bleibt umstritten. So werden die Entwicklung des Phagosoms nach *S. aureus*-Invasion untersucht und Virulenzfaktoren identifiziert, die an Phagosomen-Modulation und den Phagosomen-Ausbruch beteiligt sind.
Begleitet werden die molekularbiologischen und infektionsbiologischen Arbeiten von bioinformatorischen Analysen und Vorhersagen. Mittels moderner Techniken des Modelierens metabolischer und zellulärer Netzwerke sollen bislang unbekannte Aspekte der Physiologie der Staphylokokken erkannt werden (TPA5). 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.

Symposien

Internationales Symposium “Pathophysiology of Staphylococci”, Kloster Banz 28. – 31. Oktober 2008

5.1.9 Transregio-Sonderforschungsbereich 52, Transkriptionelle Programmierung Individueller T-Zell-Populationen

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. sci. Dr. rer. nat. Edgar Serfling (Sprecher)

Pathologisches Institut
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-474 31
Fax: 0931/201-471 31
E-mail: serfling.e@mail.uni-wuerzburg.de
www.pathologie.uni-wuerzburg.de/forschung/transregio_52/

Prof. Dr. Edgar Schmitt
(Sprecher Standort Mainz)
Institut für Immunologie der Universität Mainz
Obere Zahlbacher Str. 67
55101 Mainz

Prof. Dr. Richard Kroczek
(Sprecher Standort Berlin)
Robert-Koch-Institut
Nordufer 20
13353 Berlin

Struktur

Projektgruppe A: Transkriptionelle Programmierung regulatorischer T-Zellen

Projektgruppe B: Transkriptionelle Programmierung von Effektor-T-Zellen durch T-Zell-Rezeptor- und Co-Rezeptor-Signale

Projektgruppe C: Tiermodelle für die Analyse defekter Transkription in T-Zellen

Z Projekte: Genetische Manipulation von Mäusen. *In vivo* Bildgebung.

Forschungsschwerpunkte

Der Transregio TR52 Würzburg/Mainz/Berlin wurde im Jahre 2008 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) etabliert und begann seine Forschungstätigkeit am 01.07. 2008.

Langfristiges Forschungsziel des Transregios (TR) TR52 ist es, durch die Intensivierung und Konzentrierung wissenschaftlicher Forschung in Deutschland auf die transkriptionelle Kontrolle der Genexpression von T-Lymphozyten zentrale Schlüsselstellen zur Funktion des Immunsystems aufzuklären. KEYPLAYER der Transkriptionskontrolle in T-Zellen sollen identifiziert, ihre Funktion in Mausmodellen *In vivo* entschlüsselt und Wege für eine gerichtete Modulation der Transkription identifiziert werden. Das soll durch die enge Zusammenarbeit profilierter Laboratorien aus Würzburg, Mainz und Berlin erreicht werden, die sich mit unterschiedlichen Expertisen immunologischen, zell- und molekularbiologischen Aspekten der T-Zell-Biologie widmen. Die dabei zu erwartenden neuen Erkenntnisse über die Regulation der Genexpression in T-Lymphozyten sollen in Zukunft zur Entwicklung kausaler Therapien für autoimmune und allergische Erkrankungen führen.

Hintergrund und Aufgabenstellung

Naive CD4+ T-Lympozyten durchlaufen eine Reihe Differenzierungsschritte, bevor sie als **Effektor-T-Zellen** ein ganzes Repertoir an Lymphokinen und Chemokinen sezernieren. Die transkriptionelle Induktion und Repression sind dabei entscheidende molekulare Vorgänge, die der Differenzierung naiver T-Zellen zugrunde liegen. Die Funktion von Foxp3, konventionelle T-Lymphozyten in regulatorische T-Zellen zu konvertieren, und die essentielle Rolle von T-bet bzw. GATA-3 bei der Differenzierung naiver T-Zellen zu Th1- bzw. Th2-Effektor-T-Zellen veranschaulichen, dass TFs entscheidende Faktoren (‚master regulators') der Differenzierung peripherer T-Zellen darstellen. Das trifft sicherlich auch auf die Bildung von **Gedächtnis-T-Zellen** zu, ohne dass die dabei beteiligten Faktoren bekannt sind. Kandidaten dafür sind die NFAT-Faktoren NFATc1 und c2, die in peripheren T-Zellen auf T-Zell-Signale hin aktiviert werden und mit Foxp3, GATA-3 und T-bet interagieren.

Die Zellen des Immunsystems initiieren durch komplexe Interaktionen eine **adaptive Immunantwort** und erhalten sie aufrecht, bis eingedrungene Pathogene vernichtet sind. Allerdings können die Effektor-Zellen des Immunsystems auch außer Kontrolle geraten und dann selbst Ursache für lebensbedrohende Krankheiten sein. Dies ist bei den Autoimmunerkrankungen und schweren Allergien der Fall. Ursächlich für beide Krankheitsformen ist der Verlust des Gleichgewichts unseres Immunsystems, einerseits abwehrbereit gegenüber Krankheitserregern und andererseits tolerant gegenüber harmlosen Unweltantigenen und Strukturen des eigenen Körpers zu sein. Die **zentrale Toleranz** wird im Fall von T-Lymphozyten vor allem durch die positive und negative Selektion der Thymozyten erreicht. Dabei werden im Thymus auf dem Stadium doppel-positiver Thymozyten Zellen mit „richtigen" T-Zell-Rezeptoren propagiert, dagegen solche mit funktionsunfähigen bzw. auto-agressiven Rezeptoren durch Apoptose deletiert. Neben der zentralen Toleranz, die u.a. durch Calcineurin/NFAT-Signale und AIRE, einem Transkriptionsfaktor (TF), geprägt wird, unterscheidet man die **periphere Toleranz**. Dazu zählt man die Anergie-Induktion peripherer T-Zellen, ihre Inaktivierung durch regulatorische T-Zellen und Deletion peripherer T-Zellen durch Apoptose. Störungen der peripheren Toleranz können gleichfalls zu Autoimmunerkrankungen führen. Mehrere TFs, wie Foxp3 als Kennzeichen natürlich vorkommender Tregs, und NFATs als Mediatoren von T-Zell-Anergie (NFATc2: Foxp3-Partner und Mediatoren des AICD) spielen eine wichtige Rolle bei der Etablierung und Erhaltung peripherer Toleranz. Bei **Autoimmunerkrankungen** attackiert das Immunsystem fälschlicherweise körpereigenes Gewebe. Verlieren wir die Fähigkeit, harmlose Antigene von gefährlichen Pathogenen zu unterscheiden, kann es zur Entstehung von **Allergien** kommen, die „überzogene" Reaktionen auf ansonsten harmlose Stoffe der

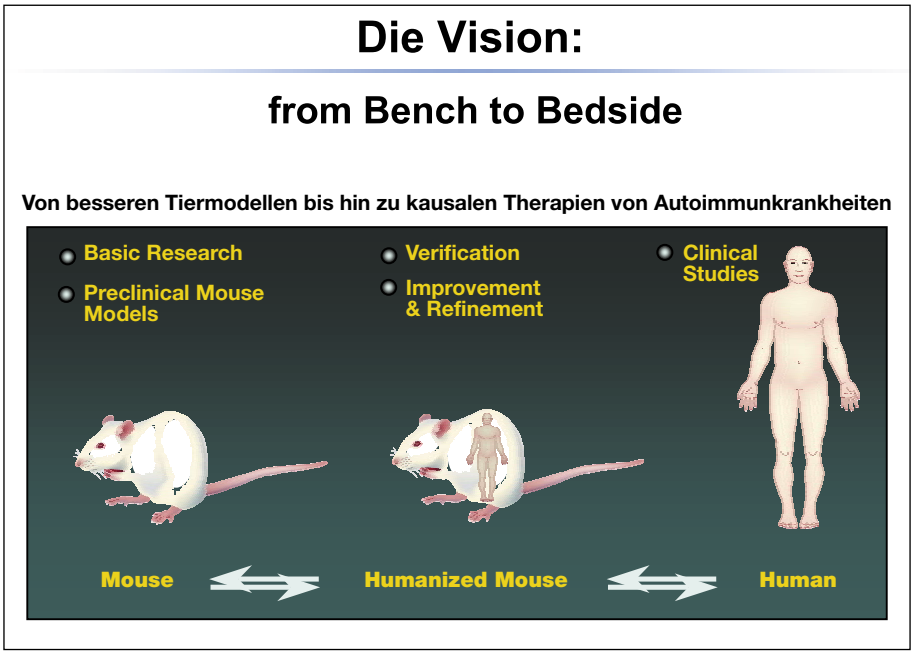


Abb. 1: Die Vision des Transregio TR52: Durch die Erarbeitung wissenschaftlicher Erkenntnisse, die vor allem durch die Etablierung und Untersuchung neuer Tiermodelle für menschliche Erkrankungen erhalten werden, sollen Grundlagen für kausale Therapien geschaffen werden. Dabei stehen Autoimmunerkankungen, wie sie z.B. entzündliche Darmerkrankungen (wie Morbus Crohn) und Asthma darstellen, im Mittelpunkt des Interesses.

Umwelt darstellen. Allergien, wie Asthma, Rhinitis und allergische Hauterkrankungen, gehören wie Autoimmunkrankheiten zu den gegenwärtig häufigsten Krankheiten in den westlichen Industrieländern. Verglichen mit der steten Abnahme von Infektionskrankheiten fällt auf, dass die Zahl dieser Erkrankungen und damit ihre Bedeutung ständig zunimmt. Die Entschlüsselung der molekularen Grundlagen dieser Erkrankungen des Immunsystems ist eine der zentralen Aufgaben des TR52. Fernziel dieser Arbeiten ist die Schaffung von Grundlagen für die Etablierung kausaler Therapien solcher Erkrankungen des Menschen.

Forschungsaktivitäten in Würzburg

Die Gründung des TR52 gründete sich auf längerfristigen Kooperationen, die vor ca. 10 Jahren zwischen Arbeitsgruppen in Würzburg (Molekulare Pathologie) und Mainz (Institut für Immunologie) begannen. Bisheriges Resultat dieser Kooperationen sind mehr als 10 gemeinsame Publikationen bzw. Manuskripte, die in sehr guten bis exzellenten Fachzeitschriften erschienen sind bzw. eingereicht wurden.

Die Abteilung Molekulare Pathologie (Leiter: E. Serfling) am **Pathologischen Institut der Universität Würzburg** beschäftigt sich seit mehr als 10 Jahren mit der transkriptionellen Kontrolle von Lymphokin-Genen. Daraus folgte die Hinwendung zu den NFAT-Transkriptionsfaktoren, die – was ihre Ca++- und Calcineurin-abhängige Aktivierung durch TCR-Signale betrifft – unikal und essentiell für die Lymphozyten-Aktivierung sind. Aus dieser Abteilung sind drei TR-Teilprojekte etabliert worden. In TP3, das von Frau Dr. F. Berberich-Siebelt geleitet wird, werden Multiprotein-Komplexe isoliert, die ausgewählte Transkriptionsfaktoren (wie Foxp3 u.a.) mit anderen Kernproteine eingehen und dadurch die Genexpression in regulatorischen und anderen T-Zellen supprimieren. Die Teilprojekte B2 und C5 werden gemeinsam von Dr. A. Avots und Prof. E. Serfling geleitet und haben die Rolle von NFATc1 bei der Lymphopoiese sowie die transkriptionelle Regulation des murinen Nfatc1-Gens zum Inhalt. Dabei wurden u.a. Nfatc1-EGFP-Reportermäuse kreiert, die unter der Kontrolle des Nfatc1-Locus ein GFP-Protein exprimieren und somit die Expression des Gens nachvollziehbar gestalten. Endziel der Arbeiten ist die weitgehende Charakterisierung des induzierbaren NFATc1-Transkriptionsfaktors, dessen Aktivität offenbar wesentlich zur Immunität oder Toleranz von Lymphozyten beiträgt.

Prof. S. Gattenlöhner, dessen AG ebenfalls am Pathologischen Institut angesiedelt ist, leitet zusammen mit Prof. E. Schmitt das TPA8, im Rahmen dessen die funktionelle Relevanz neu beschriebener Isoformen des Transkriptionsfaktors RUNX1 untersucht wird.

Zwei Teilprojekte des TR52 werden durch Kollegen des **Instituts für Virologie und Immunbiologie** geleitet. In TPA5 untersuchen Prof. T. Hünig und Mitarbeiter die Rolle CD28-vermittelter Signale bei der Generation und Funktion regulatorischer T-Zellen, deren Zahl nach CD28 Antikörper-Applikation deutlich zunimmt. Prof. M. Lutz, der Leiter des TPB7, und Mitarbeiter analysieren die Rolle dendritischer Zellen, deren Aktivität ganz wesentlich zur Differenzierung von T-Zellen beiträgt.

Die AG um Dr. A. Beilhack **(Medizinische Klinik und Poliklinik II)**, der das Z-Projekt Z2, In vivo Bildgebung, leitet, hat sich durch experimentelle Arbeiten zum T-Zell-Trafficking auf das `in vivo-imaging` von Lymphozyten fokussiert. Ziel der Einrichtung dieses Z-Projektes ist die Etablierung von Kooperationen mit einer ganzen Reihe von AGs des TR, für die die Mobilität und Migration von Lymphozyten in vivo, z.B. in den lymhoiden Organen der lebenden Maus, von großem wissenschaftlichen Interesse ist.

5.1.10 Transregio-Sonderforschungsbereich 58, Furcht, Angst, Angsterkrankungen

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Jürgen Deckert
(Sprecher Standort Würzburg)

Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Füchsleinstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/20177010
Fax: 0931/20177020
E-mail: deckert_j@klinik.uni-wuerzburg.de
http://sfbtrr58.uni-muenster.de/

Prof. Dr. Hans-Christian Pape
(verantwortlicher Sprecher)
Institut für Physiologie I
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Robert-Koch-Str. 27a
48149 Münster

Prof. Dr. Christian Büchel
(Sprecher Standort Hamburg)

Aufgaben und Struktur

Der Transregio-SFB 58 wurde 2008 initiiert und besteht aus Arbeitsgruppen der Universitäten Hamburg, Münster, und Würzburg. Sprecher sind C. Büchel (stellv. Sprecher Hamburg), H.-C. Pape (Sprecher Münster) und J. Deckert (stellv. Sprecher Würzburg). Insgesamt arbeiten am TRR-SFB 58 über 40 Wissenschaftler in 13 Teilprojekten interdisziplinär zusammen und zahlreiche Diplomanden und Doktoranden werden in einem strukturierten Doktorandenprogramm ausgebildet, in Würzburg im Rahmen der GSLS und des GK1156.

Furcht und Angst, die beiden stammesgeschichtlich ältesten Emotionen stehen im Mittelpunkt der Forschung. Diese Emotionen können beim Menschen in Form von krankhaften Angstzuständen auftreten und können als solche den Depressionserkrankungen vorangehen, wobei beide Erkrankungsgruppen die häufigsten psychischen Erkrankungen überhaupt darstellen. Gemeinsam mit den Kollegen an den anderen Standorten wollen die Würzburger Forscher die Entstehung von Angst und ihrer krankhaften Entgleisungen auf einer breiten und übergreifenden Basis vom Gen über die einzelne Zelle und komplexe Zellnetze bis hin zum Verhalten beim Menschen untersuchen. Auf der Grundlage eines besseren Verständnisses der zugrunde liegenden komplexen molekularen und psychologischen Mechanismen sollen langfristig innovative und individuell zugeschnittene Therapieformen entwickelt werden.

Forschungsschwerpunkte

Ziel des Transregio-SFB ist es, in einem translationalen Ansatz die Pathogenese normaler und pathologischer Angst vom Gen bis zum an Panikströrung erkrankten Menschen zu erforschen. Um dies zu erreichen, arbeiten Molekularbiologen und Neurophysiologen, Physiker und Psychologen, Neurologen und Psychiater eng vernetzt und interdisziplinär zusammen (Abbildung 1). Befunde aus Modellorganismen wie zum Beispiel Knockout-Mäusen bzw. Drosophila werden in innovativen experimentellen Ansätzen (*Imaging Genomics, Pharmacogenomics*) am Menschen validiert. Genetische Befunde im Menschen werden wiederum experimentell im Tiermodell überprüft (*Reverse Genetics*). Um diese Zeile zu erreichen, besteht der TRR-SFB 58 aus drei eng verzahnten Forschungsbereichen:

Forschungsbereich A – **Grundlagenforschung** - molekularen Mechanismen der Angstentstehung in Tiermodellen. Untersuchungen in Serotonin-Transporter-Knockout-Mäusen als bestetabliertem Tiermodell für Furcht zu den Auswirkungen von prä- und postnatalem Stress auf späteres Verhalten und epigenetischer Programmierung (Lesch, Schmitt, Seidenbecher, Sachser) werden ergänzt durch Studien zur neuronalen Plastizität amygdalärer Netzwerke und der Rolle synchronisierter neuronaler Aktivität unter besonderer Berücksichtigung des GABA-A und des Endocannabinoidsystems (Pape, Lutz). Mechanismen des Sicherheits-Lernen als einem für die Therapie hochrelevanten Prozess wird in Drosophila-Mutanten untersucht (Gerber).

Im Forschungsbereich B – **Verhaltensforschung** - werden gesunde Probanden mit experimentellen psychophysiologischen Paradigmen, die für Furcht und Angst relevant sind, auf mehreren Ebenen untersucht. Dabei wird berücksichtigt, ob funktionelle Kandidatengenpolymorphismen z. B. im NPS Rezeptorgen oder im Endocannabinoidsystem die Verhaltensantwort modulieren. Zum Einsatz kommen Startle-Untersuchungen bei Furchtkonditionierung durch Cues oder Kontext in einer virtuellen Realität (Pauli, Mühlberger) und funktionellen Kernspinuntersuchungen zur Darstellung der neuronalen Korrelate von furcht-relevanten Vorhersagefehlern (Büchel). Einen alternativen Ansatz verfolgt das letzte Projekt dieses Bereiches (Engel, Büchel), das mittels Magnetencephalographie die Bedeutung der zerebralen Kohärenz für die emotionale und kognitive Modulation der Salienz eines Reizes untersucht.

Forschungsbereich C – **Translationelle Forschung** - widmet sich der Untersuchung von Pathomechanismen, die für Angsterkrankungen relevant sind. Mittels Magnetencephalographie werden schnelle neuronalen Prozesse während Furchkonditionierung und –extinktion und ihre Modulation durch transkranielle Magnetstimulation untersucht (Junghöfer, Pantev und Zwanzger). Im zweiten Projekt wird die emotionale Wahrnehmung angst-relevanter Stimuli und deren Modulation durch Dopamin oder Koffein untersucht (Domschke, Deckert). Die Funktion des präfrontalen Kortex und ihre mögliche Beeinflussung durch transkranielle Magnetstimulation als möglicher innovativer Therapieansatz bei Patienten mit einer Panikerkrankung wird mittels fMRI und fNIRS im dritten Projekt (Fallgatter, Ehlis) unter-

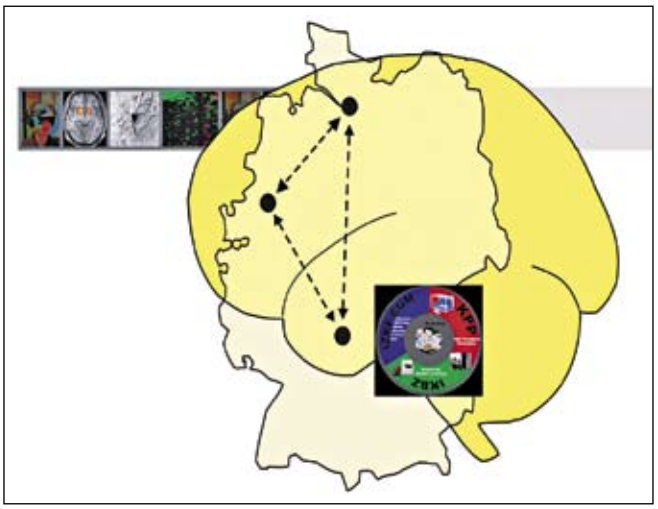


Abb. 1: Von der Maus zum Menschen und zurück: Die Verknüpfung von Grundlagen-, Verhaltens- und translationeller Forschung an drei Universitätsstandorten (Hamburg, Münster und Würzburg) wird am Zentralprojekt Z2 deutlich (Deckert, Reif and Pauli).

sucht. In allen drei Projekten wird ebenfalls die Rolle von genetischen Varianten berücksichtigt (Abbildung 2).

Die Bereitstellung einer großen (n=1500) Kohorte phänotypisch gut charakterisierter und vorab genotypisierter Kontrollprobanden für die Studien der Bereiche B und C übernimmt das **Zentralprojekt Z2** (Deckert, Reif, Pauli), das sich darüber hinaus mit der komplexen Genetik von furcht- und angst-relevanten Verhaltensweisen auseinandersetzt und so neue Kandidatenmoleküle für den Projektbereich A liefert.

Von der Universität Würzburg sind folgende Institutionen beteiligt:
Medizinische Fakultät, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie (Projektleiter: J. Deckert, A.-C. Ehlis, A.J. Fallgatter, A. Reif, A. Schmitt);

Philosophische Fakultät, Institut für Psychologie I (Projektleiter: A. Mühlberger, P. Pauli); Biologische Fakultät, Lehrstuhl für Genetik und Neurobiologie (Projektleiter: B. Gerber).

Symposia:

International Symposium on Fear, Anxiety, Anxiety Disorders; Münster, 10. – 12.12.2009

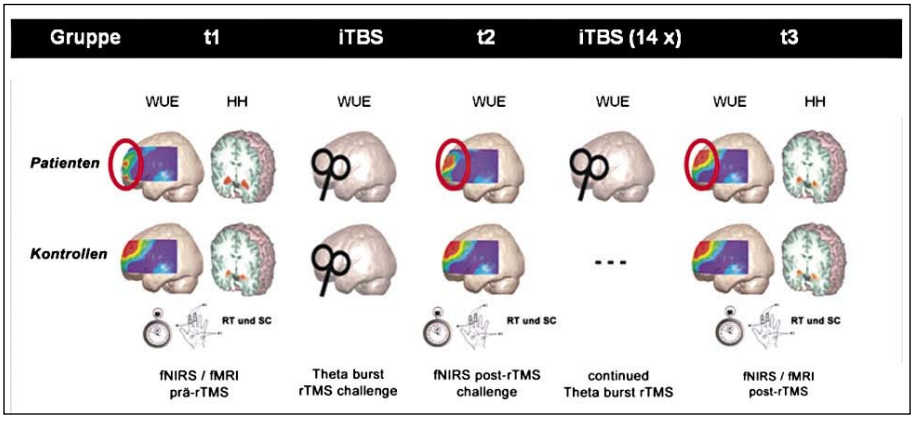


Abb. 2: Effekte der NIRS-gesteuerten fazilitierenden rTMS Behandlung bei Patienten mit Panikstörung: Protokoll des Projektes C2 (Fallgatter and Ehlis).

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.: 0931/201-48400
Fax: 0931/201-48702
E-mail: rvz@virchow.uni-wuerzburg.de
www.virchow-zentrum.uni-wuerzburg.de/index/

Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt (bis 2008)
(Kardiale Schlüsselproteine)

Prof. Dr. Antje Gohla (ab 2009)
(Biologie des Zytoskletts)
Tel.: 0931/201-48977

Prof. Dr. Gregory Harms
(Molekulare Mikroskopie)
Tel.: 0931/31-80357

Prof. Dr. Manfred Heckmann (ab 2008)
(Architektur von Synapsen)
Tel.: 0931/31-82730

Dr. Heike Hermanns
(Signalprozesse entzündungsfördernder Zytokine)
Tel.: 0931/31-80362

Dr. Asparouh Iliev
(Membran/Zytoskelett Interaktionen)
Tel.: 0931/201-48997

Prof. Dr. Caroline Kisker
(DNA Reparatur und Drug Design)
Tel.: 0931/31-80381

Dr. Stephan Kissler
(Signalprozesse von Immunzellen)
Tel.: 0931/31-80367

Prof. Dr. Bernhard Nieswandt
(Vaskuläre Biologie)
Tel.: 0931/31-80406

Prof. Dr. Hermann Schindelin
(Proteinstruktur und Funktion)
Tel.: 0931/31-80382

Prof. Dr. Michael Schön (bis 2008)
(Entzündungs- und Tumorbiologie)

Prof. Dr. Albert Sickmann (bis 2008)
(Funktionelle Proteomics-Analyse)

Prof. Dr. Stephan Sigrist (bis 2008)
(Architektur von Synapsen)

Dr. Alma Zernecke (seit 2009)
(Immunpathogenese der Arteriosklerose)
Tel.: 0931/31-80373

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. Im Juli 2009 zogen Wissenschaftler des Rudolf-Virchow-Zentrums sowie des Zentrums für Infektionsforschung gemeinsam in ein neues Gebäude, die frühere Chirurgische Klinik. Fast 10.000 Quadratmeter Fläche mit hervorragender Ausstattung stehen nun für Forschung, Lehre und Ausbildung sowie öffentliche Veranstaltungen zur Verfügung. Die Gesamtkosten für das Gebäude betrugen 78 Millionen Euro, finanziert durch die Bundes- sowie die Bayerische Staatsregierung.

Das Zentrum ist als Zentrale Einrichtung der Universität fakultätsübergreifend und untersteht der Hochschulleitung. Seine Arbeitsgruppenleiter sind, soweit Professoren, Mitglieder der Medizinischen Fakultät und ggf. in einer Doppelmitgliedschaft in weiteren Fakultäten. Das Rudolf-Virchow-Zentrum umfasst verschiedene Forschungs- und Lehrbereiche. Im Fokus der interdisziplinären Forschung stehen so genannte Schlüsselproteine – „target proteins“, die auf verschiedenen Ebenen vom Molekül bis hin zur Krankheit untersucht werden.

Das Rudolf-Virchow-Zentrum hat sich die Aufgabe gestellt, neue Strukturen an der Universität zu erproben. Hierzu gehört ein Nachwuchsgruppeninstitut, in dem junge Wissenschaftler unabhängig an Projekten arbeiten können, exzellente Gruppenleiter können mittels temporärer Forschungsprofessuren gehalten werden (tenure track). Eine Nachwuchsgruppe wird von der Wirtschaft und dem Bayerischen Wirtschaftsministerium gefördert, denn das Zentrum will für den Transfer seiner Ergebnisse offen 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 drei und soll letztlich fünf Arbeitsgruppen umfassen, die Land und Universität als Grundausstattung in das Rudolf-Virchow-Zentrum einbringen. Zur Förderung von Kooperations-Projekten 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.

Forschungsschwerpunkte

Zum Zeitpunkt der Berichterstattung umfasst das Zentrum elf Arbeitsgruppen sowie fünf Projekte im Rahmen des Rudolf-Virchow-Netzwerks. Alle Arbeitsgruppen forschen auf dem Gebiet der „target proteins“. Dabei lässt sich die Grundlagenforschung am Zentrum in vier Forschungsbereiche aufteilen: (1) Proteinstruktur und deren Funktion, (2) die Einbindung in zelluläre Signalwege, (3) Nukleinsäure-Proteine, (4) Proteine in Membranen.

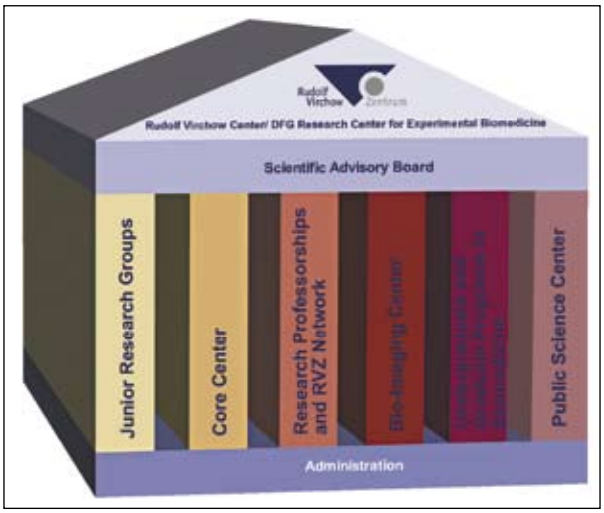


Abb. 1: Die Struktur des Rudolf-Virchow-Zentrums

säurebindungsproteine, und (4) Zell-Zell-Interaktionen und Fortbewegung. Der Schwerpunkt der meisten Projekte auf liegt dabei auf Oberflächenrezeptoren, Signalproteinen und Nukleinsäure-Bindeproteine.

Biologie des Zytoskletts
(A. Gohla)

Fehlgesteuerte Adhäsion/Migration von Zellen ist ursächlich an vaskulären und entzündlichen Erkrankungen sowie an der Entstehung und Metastasierung von Tumoren beteiligt. Geregelte Zelladhäsion und Migration beruhen auf einer präzisen Vernetzung räumlich und zeitlich begrenzter Signalereignisse in der Zelle, die in gerichtete Veränderungen des Zytoskeletts und in Interaktionen mit anderen Zellen und mit der extrazellulären Matrix übersetzt werden. Ziel ist es, die physiologischen und pathologischen Funktionen der erst am Zentrum entdeckten Phosphatasen Chronophin und AUM zu verstehen, da sich diese Proteine als wichtige Regulatoren der Rho-GTPase-vermittelten Zytoskelett-Dynamik herausgestellt haben.

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.

Architektur von Synapsen
(M. Heckmann)

Die Entstehung von synaptischen Verbindungen zwischen Nervenzellen ist ein faszinierender Entwicklungsprozess, der den Weg ebnet für komplexe Funktionen des Nervensystems. Ist das komplexe System zwischen Neuronen während der Embryogenese mangelhaft ausgeprägt oder wird nachträglich verletzt, führt das Versagen des Netztwerks zu schweren Behinderungen. Wie Synapsen während der Embryogenese entstehen und durch welches Molekular ihre hoch spezialisierten Eigenschaften

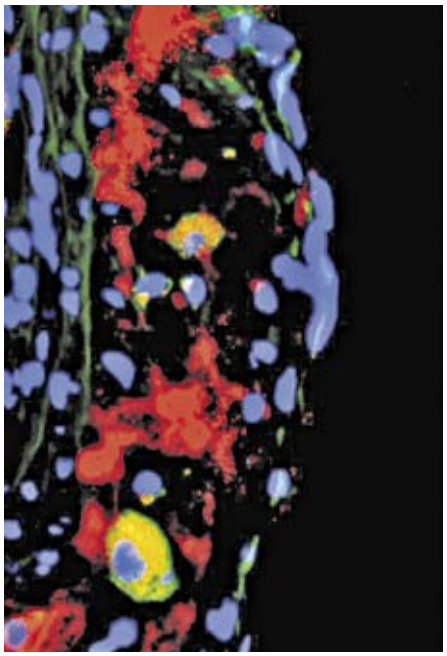


Abb. 2: Molekulare Mechanismen stehen in Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen: In apolipoprotein E-defizienten Mäusen mit cx3cr1+/GFP Knochenmark transplantiert und einer fettreichen Diät gefüttert, können cx3cr1- exprimierende gfp+ Zellen (grün) in Kolokalisation mit dem Monozyten / Makrophagen-Marker MOMA-2 (rot) nachgewiesen werden; die Zellkerne sind mit DAPI (blau) angefärbt.

ihr Leben lang erhalten bleiben wird in der Gruppe untersucht (siehe auch Seite 24).

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.

Membran/Zytoskelett Interaktionen
(A. Iliev)

Das Bakterium Streptococcus pneumoniae ist ein weit verbreitetes Pathogen, verantwortlich für die häufigste Form der bakteriellen Meningitis. Der Hauptvirulenzfaktor von S. pneumoniae ist das porenbildende Toxin Pneumolysin. Pneumolysin induziert konzentrationsabhängig eine rasche Zelllyse oder Apoptose. Trotz der ernsten Folgen und Prognosen einer Pneumokokken-Meningitis finden dabei aber relativ wenige Zelltod-Ereignisse statt. Ziel ist es, die molekularen Schritte aufzuklären, mit denen Pneumolysin die kleinen GTPasen aktiviert, die Umordnung des Cytoskeletts bewirkt und zu einer veränderten Signalgebung in den neuronalen Zielzellen führt.

Strukturbiologie: DNA-Reparatur und strukturbasiertes Drug-Design
(C. Kisker)

Der Großteil der menschlichen Krebsarten (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 Medikamente gegen Infektionskrankheiten identifizieren.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

A. Gohla
Kurig, B., Shymanets, A., Bohnacker, T., Prajwal, Brock, C., Ahmadian, M.R., Schäfer, M., Gohla, A., Wymann, M.P., Jeanclos, E., Nürnberg, B. (2009) Ras is an indispensable coregulator of the class IB phosphoinositide 3-kinase p87/p110. Proc Natl Acad Sci USA, 106(48):20312-7.

G. Harms
Gromova, K., Friedrich, M., Noskov, A., Harms, G.S. (2007) Visualizing SMAD1/4 signaling response to Bone Morphogenetic Protein-4 activation by FRET biosensors. BBA Mol. Cell Res, 1773, 1759-1773.

M. Heckmann
Meuth, S.G., Herrmann, A.M., Simon, O.J., Siffrin, V., Melzer, N., Bittner, S., Meuth, P., Langer, H.F., Hallermann, S., Boldakowa, N., Herz, J., Munsch, T., Landgraf, P, Aktas, O., Heckmann, M., Lessmann, V., Budde, T., Kieseier, B.C., Zipp, F., Wiendl, H. (2009) Cytotoxic CD8+ T cell-neuron interactions: perforin-dependent electrical silencing precedes but is not causally linked to neuronal cell death. J Neurosci, 29(49):15397-409.

H. Hermanns
Radtke, S., Wüller, S., Yang, X.P., Lippok, B.E., Mütze, B., Mais, C., Schmitz-Van de Leur, H., Bode, J.G., Gaestel, M., Heinrich, P.C., Behrmann, I., Schaper, F. and Hermanns, H.M. (2010) Cross-regulation of cytokine signalling: proinflammatory cytokines restrict IL-6 signalling through receptor internalisation and degradation. J. Cell. Sci. in press.

A. Iliev
Iliev, A.I., Djannatian, J.R., Opazo, F., Gerber, J., Nau, R., Mitchell, T.J., Wouters, F.S. (2009) Rapid microtubule bundling and stabilization by the Streptococcus pneumoniae neurotoxin pneumolysin in a cholesterol-dependent, non-lytic and Src-kinase dependent manner inhibits intracellular trafficking. Mol Microbiol, 71(2):461-77.

C. Kisker
Wolski, S.C., Kuper, J., Hänzelmann, P., Truglio, J.J., Croteau, D.L., Van Houten, B., Kisker, C. (2008) Crystal structure of the FeS cluster-containing nucleotide excision repair helicase XPD. PLoS Biol. 6(6):e149. PMID: 18578568.

S. Kissler
Thum, T., Gross, C., Fiedler, J., Fischer, T., Kissler, S., Bussen, M., Galuppo, P., Just, S., Rottbauer, W., Frantz, S., Castoldi, M., Soutscheck, J., Koteliansky, V., Rosenwald, A., Basson, M.A., Licht, J.D., Pena, J.T.R., Rouhanifard, S.H., Muckenthaler, M.U., Tuschl, T., Martin, G.R., Bauersachs, J., and Engelhardt, S.(2008) MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. Nature, 456, 980-984.

M. Lohse
Lorenz, K., Schmitt, J.P, Schmitteckert, E.M., Lohse, M.J. (2009) A new type of ERK1/2-autophosphorylation causes cardiac hypertrophy. Nature Medicine. 15, 75-83.

B. Nieswandt
Berna-Erro, A., Braun, A., Kraft, R., Kleinschnitz, C., Schuhmann, M.K., Stegner, D., Wultsch, T., Eilers, J., Meuth, S.G., Stoll, G., Nieswandt, B. (2009) STIM2 regulates capacitive Ca2+ entry in neurons and plays a key role in hypoxic neuronal cell death. Sci Signal, 2(93):ra67.

H. Schindelin
Lee, I., Schindelin, H. (2008) Structural insights into E1-catalyzed ubiquitin activation and transfer to conjugating enzymes. Cell. 134, 268-78.

A. Zernecke
Zernecke, A., Bidzhekov, K., Noels, H., Shagdarsuren, E., Gan, L., Denecke, B., Hristov, M., Köppel, T., Jahantigh, M.N., Lutgens, E., Wang, S., Olson, E.N., Schober, A., Weber, C. (2009) Delivery of microRNA-126 by apoptotic bodies induces CXCL12-dependent vascular protection.Sci Signal, 2(100):ra81.

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.

Signalprozesse von Rezeptoren
(M. Lohse)

Die zyklischen Nukleotide zyklisches AMP (cAMP) und zyklisches GMP (cGMP) gehören zu den meist verbreiteten intrazellulären Botenstoffen. Beide werden auf multiple Stimuli hin produziert, wirken auf mehrere Zielstrukturen in den Zellen und regulieren eine große Zahl biologischer Funktionen. Trotz ihrer enormen Bedeutung ist nur wenig über die zeitlichen und räumlichen Muster ihrer Bildung und Wirkweise bekannt. Um dies zu verstehen, entwickelt die Gruppe Methoden, um sekundäre Botenstoffe in intakten Zellen bildlich darstellen und die intrazellulären Signale räumlich wie zeitlich auflösen zu können (siehe auch Seite 46).

Vaskuläre Biologie
(B. Nieswandt)

Im Falle einer Gefäßschädigung kommen Blutplättchen mit der subendothelialen extrazellulären Matrix in Kontakt, die deren Aktivierung steuert und die Ausbildung eines hämostatischen Verschlusses auslöst. Dieser Prozess ist lebenswichtig, um posttraumatischen Blutverlust zu verhindern, kann aber auch zur pathologischen Thrombusbildung führen, der Ursache von Erkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Die Gruppe nutzt verschiedene genetisch modifizierte Mauslinien in Kombination mit Krankheitsmodellen, um neue Strategien zu entwickeln, welche die thrombotische und entzündungsfördernde Aktivität der Zellen hemmen, aber ihre hämostatische Funktion erhalten (siehe auch Seite 112).

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.

Immunpathogenese der Arteriosklerose
(A. Zernecke)

Arteriosklerose droht weltweit zur Haupttodesursache zu werden. Es ist bekannt, dass Antworten des Immunsystems in allen Phasen der Arteriosklerose eine wichtige Rolle spielen. Dennoch ist nicht klar, wie Immunzellen die Entwicklung der Arteriosklerose steuern. Die Gruppe befasst sich mit der Rolle der verschiedenen Immunzell-Subpopulationen bei der Erkrankung, indem sie spezifische Chemokine / Zytokine und deren Rezeptoren untersuchen. Der Fokus liegt dabei darauf, die zellulären Bestandteile zu untersuchen und so das komplexe Gleichgewicht und Wechselspiel zwischen verschiedenen Immunzell-Populationen zu verstehen.

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)

KONTAKTDATEN

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

Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-47776
Fax: 0931/201-47505
E-mail: izkf@uni-wuerzburg.de
www.izkf-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Eva Bettina Bröcker
(stellv. Sprecherin)
Tel.: 0931/201-26350

Dr. Andrea Thelen-Frölich (Geschäftsführerin)
Tel.: 0931/201-47794

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 direkter Fördermittel betrug 2009 knapp 4,6 Millionen Euro, die Gesamtausgaben einschließlich der eingebrachten Grundausstattung lagen bei rund 6,6 Millionen Euro.

Drei Säulen charakterisieren die Arbeit des Zentrums:

- die Unterstützung interdisziplinär orientierter Forschungsvorhaben im Rahmen der wissenschaftlichen Schwerpunkte (Projektförderung);
- der Ausbau der systematischen Nachwuchsförderung in der Medizin (Nachwuchsförderung);
- die Einrichtung von Core facilities und die Etablierung flexibler Förderinstrumente zur Verbesserung der strukturellen Voraussetzungen vor Ort (Strukturförderung).

Peer review Verfahren und transparente Mittelverwaltung bilden die Voraussetzungen für das interne Forschungsmanagement des Zentrums. Die Organe des Zentrums bestehen aus

- der Zentrumskonferenz (Mitgliederversammlung),
- dem Vorstand, dem die 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 im Rahmen des BMBF-Programms „Gesundheitsförderung 2000“ eingerichtet und ist 2004 vollständig in die Finanzierung des Freistaates Bayern übergegangen.

Forschungsschwerpunkte

Projektförderung und Nachwuchsgruppen

Die Forschungsschwerpunkte spiegeln sich in der IZKF-Projektförderung und den IZKF-Nachwuchsgruppen. Ziel dieser themenfokussierten Förderung ist es, die vorhandenen wissenschaftlichen Schwerpunkte der Fakultät stärker sachbezogen aufeinander auszurichten sowie neue Themenfelder aufzugreifen und weiterzuentwickeln. Die Kooperation von klinischen Forschern und Forscherinnen mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlerin aus der biomedizinischen Grundlagenforschung ist Voraussetzung für eine Projektförderung im IZKF. Alle Projekte und Nachwuchsgruppen werden auf der Basis einer internen und externen Begutachtung ausgewählt. Die Laufzeit der IZKF-Projekte beträgt bis zu drei Jahren, die der Nachwuchsgruppen bis zu fünf Jahren. 2009 hat das Zentrum 36 Projekte und 2 Nachwuchsgruppen unterstützt. Eine weitere Nachwuchsgruppe erhielt eine Auslauffinanzierung.

Projektbereich A: Pathophysiologie pathologischer Entzündungsreaktionen

Die hier geförderten 9 Projekte befassten sich neben regulatorischen T-Zellen und Wundheilungsprozessen vor allem mit zellbiologischen Fragen bei der Pathogenese von Autoimmunkrankheiten wie der multiplen Sklerose, der Rasmussen-Enzephalitis oder des Pemphigus sowie chronisch-entzündlichen Erkankungen. 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 stand das verbesserte Verständnis der molekularen Mechanismen maligner Erkrankungen mit dem Ziel der Entwicklung neuer und wirksamer Therapiestrategien. Die Nachwuchsgruppe von PD Dr. Wischhusen, die in der Frauenklinik etabliert ist, erforscht Mechanismen der Immuntoleranz bei invasiv wachsenden Tumoren. In der 2008/2009 ausgelaufenen Nachwuchsgruppe von Prof. Dr. Rosenwald wurden auf der Basis 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. Herr Professor Rosenwald erhielt 2009 den Ruf auf den Lehrstuhl des Pathologischen Instituts der Universität Würzburg.

Projektbereich D: Transplantation und Tissue Engineering

An neuen Methoden für genetisches Engineering immunologischer Fragestellung nach allogener Stammzelltransplantation arbeiteten ein Team der Orthopädie und der Virologie sowie eine Arbeitsgruppe der Medizinischen Klinik II.

Projektbereich E: Vaskulopathien und Myokarderkrankungen

Arbeitsgruppen der Medizinischen Klinik I, der Physiologie, Klinischen Biochemie, Pharmakologie sowie der Neurologie und Frauenklinik untersuchten in insgesamt 10 interdisziplinären Projekten und einer Nachwuchsgruppe molekulargenetische, pathobiochemisch/pathophysiologische und therapeutische Aspekte von Gefäßerkrankungen. Die Nachwuchsgruppe Dr. Thum zielte auf ein verbessertes Verständnis und mögliche Therapie kardialer Wundheilungsprozesse auf der Basis unterschiedlicher Forschungsansätze. Dr. Thum nahm 2009 einen Ruf auf die Professur „Molekulare und Translationale Therapiestrategien“ an der Medizinischen Hochschule Hannover an.

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 und Physik arbeiteten vor allem mit MR- und PET-Bildgebungsverfahren zur Klärung und zum Verständnis pathophysiologischer 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 2007 mit insgesamt 3 Projekten auf sinnesphysiologische Themen 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, thematisierte ein Projekt aus der HNO-Klinik die dort etablierte angewandte Cochlear Implant Technologie und die Entwicklung neuer Konzepte.

Mit dem Jahr 2010 läuft die Förderung von 35 IZKF-Projekten aus. 34 neue Projekte nehmen am 1. Januar 2010 ihre Arbeit in den genannten Forschungsschwerpunkten auf. Ab 2012 wird der dreijährige Begutachtungszyklus übergehen in eine jährliche Begutachtung, um unter den gleichen kompetitiven Voraussetzungen in kürzeren Abständen einen Einstieg in das Zentrum zu ermöglichen. Es ist vorgesehen, dann jährlich rund 10 Projekte in die Förderung aufzunehmen.

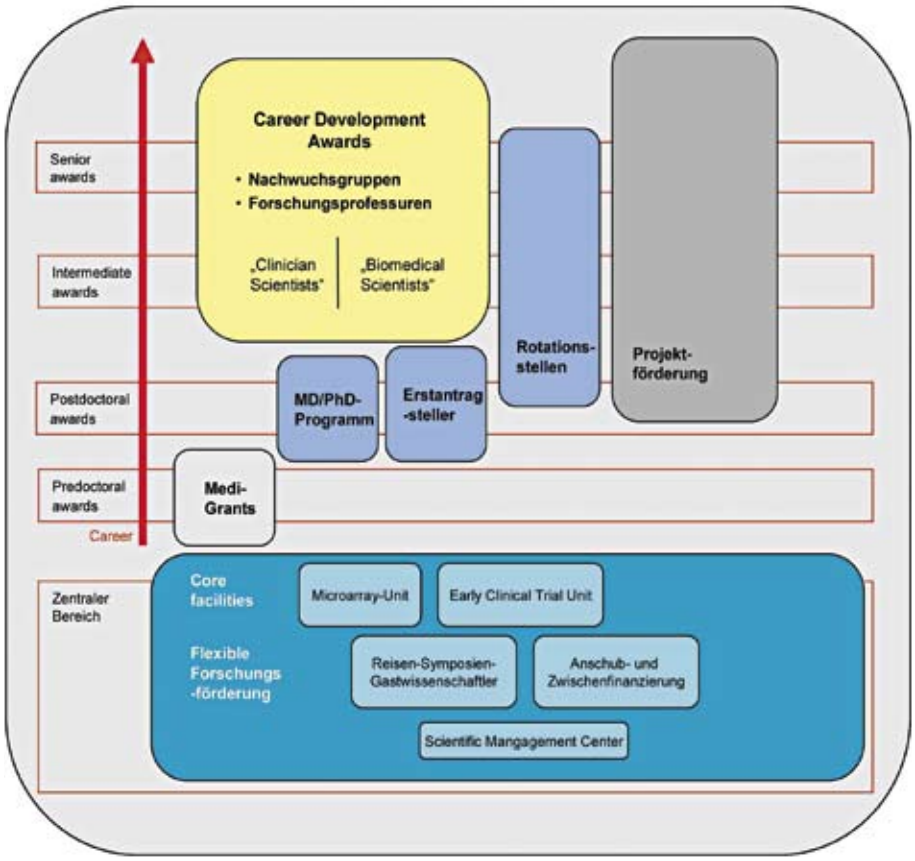


Abb.1: Schaubild IZKF Forschungsförderung 2010.

Lehre - Nachwuchsförderung

Das IZKF sieht eine zentrale 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. Ende 2009 waren 11 Medizinerinnen und Mediziner in diesem Programm aktiv.

- Erstantragsteller-Programm

Das 2007 erstmals ausgeschriebene Programm schafft jungen Medizinern unmittelbar nach der Promotion die Möglichkeit, eigene Forschungsansätze auszubauen und diese mit Unterstützung eines Mentors einer externen Drittmittelförderung zuzuführen. Sieben junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler werden in diesem Programm gefördert.

- Rotationsstellen

Junge Medizinassistenten, die in der Klinik arbeiten, werden für einen begrenzten Zeitraum von den Aufgaben der Krankenversorgung befreit, um in der Forschung zu arbeiten. 2007 und 2008 förderte das Zentrum elf Rotationsstellen.

- IZKF-Forschungsgruppen (Career Developement Award-Programm)

Ab 2010 wird das erfolgreiche IZKF-Nachwuchsgruppen-Programm überführt in das IZKF-Forschungsgruppen Programm. Neben den Junior-Gruppen können nun auch Senior-Gruppen (Forschungsprofessuren) mit Unterstützung des IZKF eine Arbeitsgruppe aufbauen. Das Programm schließt die Option des tenure track ein. Ziel dieses Programms ist es, mit diesen Gruppen nachhaltig die Forschung in den Kliniken zu stärken. Die

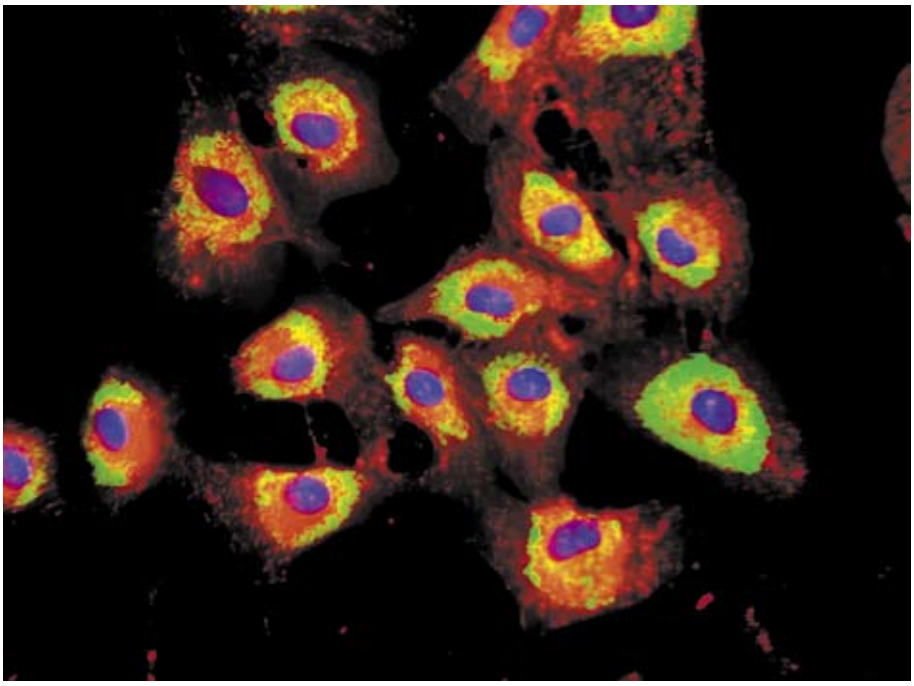


Abb. 2: Internalisierte Antagomirs (microRNA-Antagonisten; rot) in kardialen Fibroblasten (grün gefärbt; Zellkerne blau) (aus: T. Thum, Nature. 2008).

Auswahl erfolgt in einem zweistufigen Verfahren: Zunächst wird intern die Einrichtung der „Awards" ausgeschrieben. Antragsberechtigt sind Kliniken und Forschergruppen in den Kliniken Anschließend werden diese Positionen international ausgeschrieben, um die besten Bewerber zu rekrutieren. Die Auswahl erfolgt unter Einbeziehung des externen wissenschaftlichen Beirats bzw. unter Berücksichtigung der Formalien für Berufungen an der Medizinischen Fakultät.

- Medi-Grants

Das neue Stipendienprogramm für Medizinstudenten und -studentinnen wurde 2010 zunächst zurückgestellt. Die Fakultät bietet ein Programm an, das auf die Unterstützung einer experimentellen medizinischen Doktorarbeit durch ein Stipendium hinzielt.

Sonstige Aktivitäten – Strukturförderung

Zur Verbesserung der Infrastruktur vor Ort unterstützte das IZKF 2009 zwei Core facilities:

- Microarray-Unit
- Early Clinical Trial Unit

Die vom IZKF aufgebaute „Zentrale für Klinische Studien (ZKS)" wurde 2009 von der Medizinischen Fakultät verstetigt.

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, Kongressteilnahmen 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

Ab 2010 wird das Zentrum außerdem eine Beratungs- und Betreuungsstruktur aufbauen, um die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Medizinischen Fakultät bei der Beantragung externer Drittmittelprojekte zu unterstützen.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Siehe auch: Jahresberichte des IZKF (zu beziehen bei der IZKF-Geschäftsstelle)

Thum T, Gross C, Fiedler J, Fischer T, Kissler S, Just S, Rottbauer W, Bussen M, Galuppo P, Frantz S, Castoldi M, Muckenthaler M, Soutschek J, Koteliansky, Rosenwald A, Pena JT, Tuschl T, Martin GR, Bauersachs J, Engelhardt S. (2008) MiR-21 derepresses fibroblast MAPkinase signalling and contributes to myocardial disease. Nature. 2008;456:980-4.

Leich, E., Salaverria, I., Bea, S., Zettl, A., Wright, G., Moreno, V., Gascoyne, R.D., Chan, W.C., Braziel, R.M., Rosenwald, A., et al. (2009). Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations. Blood, 114, 826-834

Austinat, M., Braeuninger, S., Pesquero, J. .B., Bader, M., Stoll, G., Renné, T. and Kleinschnitz, C. (2009) Blockade of Bradykinin Receptor B1 but not Bradykinin Receptor B2 Provides Protection from Brain Edema and Cerebral Infarction. Stroke, 40, 285-293

Schön, M., Wienrich, B.G., Kneitz, S., Schlickum, S., Sennefelder, H., Vöhringer, V., Hüttinger-Kirchhof, N., Stiewe, T., Ziegelbauer, K., and Schön, M.P. (2008). KINK-1, a novel small-molecule inhibitor of IKKβ, and the susceptibility of melanoma cells to antitumoral treatment. J. Natl. Cancer Inst, 2008, 862-75

Wiktorowicz K, Peters K, Armbruster N, Steinert AF, Rethwilm A. (2009) Generation of an improved foamy virus vector by dissection of cis-acting sequences. J Gen Virol 90: 481-487.

Guckenberger M, Sweeney RA, Wilbert J, Krieger T, Richter A, Baier K, Mueller G, Sauer O, Flentje M. (2008). Image-guided radiotherapy for liver cancer using respiratory-correlated computed tomography and cone-beam computed tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 71(1):297-304

Galimberti, D., Scarpini, E., Venturelli, E., Strobel, A., Herterich, S., Fenoglio, C., Guidi, I., Scalabrini, D., Cortini, F., Bresolin, N., Lesch, K.-P., Reif, A. (2008). Association of a NOS1 promoter repeat with Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 29, 1359-1365.

5.2.3 Zentrum für Infektionsforschung (ZINF)

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Matthias Frosch (Sprecher)

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-46160
Fax: 0931/31-82578
E-mail: monika.meece@uni-wuerzburg.de
www.uni-wuerzburg.de/infektionsbiologie

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 die Medizinische Fakultät mit Klinikum, die Fakultät für Biologie und die Fakultät für Chemie und Pharmazie 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 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 wurde 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. Sie sind organisatorisch mit dem Institut für Molekulare Infektionsbiologie assoziiert.

Forschungsschwerpunkte

Marine Symbiosen - Neue Antiinfektiva
(U. Hentschel, 2004 bis 2009)

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 nichtribosomale 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 zugängig zu machen.

Molekulare Grundlagen zur Übertragung der Malaria
(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 es, tief greifende Einsichten in die molekularen Mechanismen der Befruchtungsvorgänge des Parasiten zu gewinnen, die nach der Blutmahlzeit im Darm der Mücke stattfinden und eine wichtige Rolle für die Übertragung der Krankheit spielen. Sexualstadienproteine 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, 2007-2008)

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 Ver-

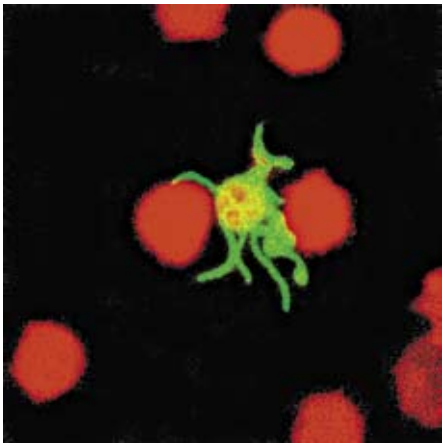


Abb. 1: Exflagellierender männlicher Plasmodium-Mikrogametozyt mit sich bildenden Mikrogameten, dargestellt über eine Fluoreszenzmarkierung des Proteins alpha-Tubulin II (in grün dargestellt). Während der Exflagellation heften sich die motilen Mikrogameten an humane Erythrozyten (in rot dargestellt).

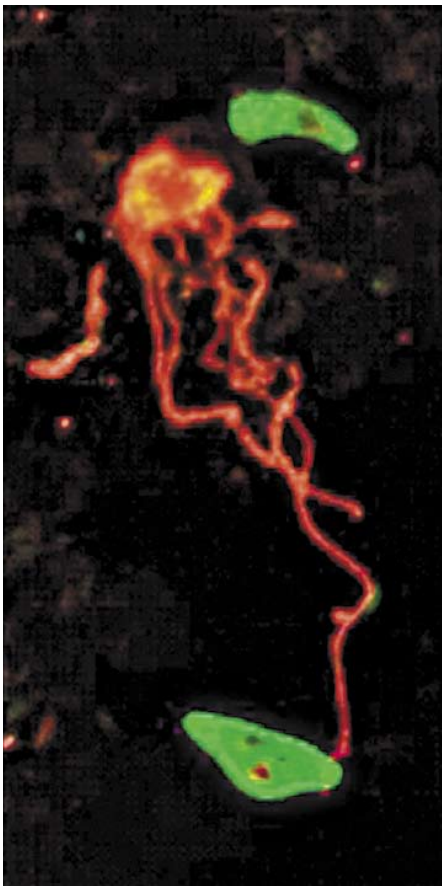


Abb. 2: Filamentöse Oberflächenausstülpungen eines Plasmodium Makrogameten (in rot dargestellt über Fluoreszenzmarkierung des Proteins Pfs25), die in Kontakt mit Gametozyten treten (dargestellt in grün über eine Fluoreszenzmarkierung des Proteins Pfs230).

ständnis der Malaria-Leberstadien wird angestrebt, weil sie die einzigen Stadien des Malaria-Parasiten sind, die durch sterilisierende Immunantworten vollständig ausgeschaltet werden können.

Virulenzdeterminanten des humanpathogenen Schimmelpilzes Aspergillus fumigatus
(S. Krappmann, seit 2007)

Ziel der Forschungsarbeiten ist die Identifizierung neuartiger Faktoren, die zum Pathogenitätspotenzial von Aspergillus beitragen. Vor allem für immunsupprimierte Patienten stellt die Infektion mit diesem Saprophyten eine oftmals lebensbedrohliche Komplikation dar, und bislang ist nur wenig über die Umstände bekannt, die das Wachstum des Pilzes im Wirt ermöglichen. Im Vordergrund der Forschungsaktivitäten stehen hierbei ausgewählte Aspekte des Stickstoffmetabolismus', wie die Regulation des extrazellulären Proteaseaktivität oder der Transport von Abbauprodukten der umgebenden Proteinmatrix. Ein weiterer Forschungsansatz beleuchtet die hämatogene Dissemination des Pilzes sowie dessen Einfluss auf die Hämostase. Die sexuelle Fruchtkörperbildung ist ebenso Forschungsgegenstand und wird durch die Weiterentwicklung molekularbiologischer Methoden zur gezielten genetischen Manipulation von *A. fumigatus* unterstützt.

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.

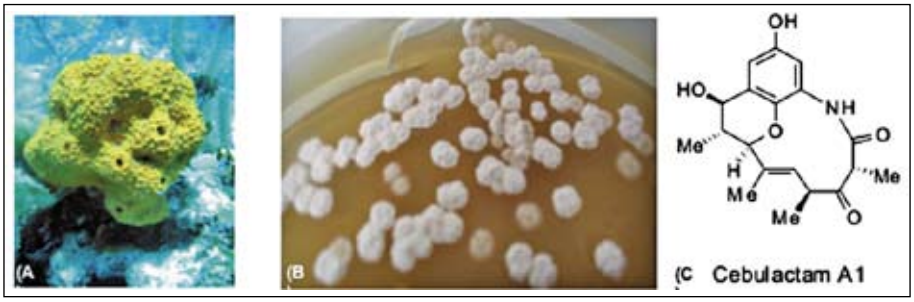


Abb. 3. Marine Schwämme (A) und assoziierte Mikroorganismen (B) sind reichhaltige Quellen an Sekundärmetaboliten, wie beispielsweise das neue Macrolactam, Cebulactam A1 (C).

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Siegl, A., Hentschel, U. 2009. PKS and NRPS gene clusters from microbial symbiont cells of marine sponges by whole genome amplification. Environ Microbiol Reports: in press

Simon, N., Scholz, S.M., Moreira, C.K., Templeton, T.J., Kuehn, A., Dude, M.A., Pradel, G. 2009. Sexual stage adhesion proteins form multi-protein complexes in the malaria parasite Plasmodium falciparum. J. Biol. Chem. 284:14537-14546.

Bergmann, A., Hartmann, T., Cairns, T., Bignell, E.M., Krappmann, S. 2009. A regulator of Aspergillus fumigatus extracellular proteolytic activity is dispensable for virulence. Infect. Immun. 77:4041-4050.

Taylor MW, Thacker RW, Hentschel U. 2007. Genetics. Evolutionary insights from sponges. Science. 316:1854-5.

Bayram O, Krappmann S, Ni M, Bok JW, Helmstaedt K, Valerius O, Braus-Stromeyer S, Kwon NJ, Keller NP, Yu JH, Braus GH. 2008. VelB/VeA/LaeA complex coordinates light signal with fungal development and secondary metabolism. Science. 320:1504-6.

5.2.4 Zentrum für Experimentelle und Molekulare Medizin (ZEMM)

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller
(akademische Leitung)

Zinklesweg 10
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-45848

Dr. med. vet. Heike Wagner
(Leitung Tierhaltung)
Tel.: 0931/201-44077

Dr. med. vet. Bettina Holtmann
(Leitung Transgene Technologie)
Tel.: 0931/201-44078

Aufgaben und Struktur

Das ZEMM ist eine Einrichtung der Medizinischen Fakultät, es dient der experimentellen Forschung auf dem Gebiet der Molekularen Medizin. Das ZEMM ist in zwei organisatorische Bereiche gegliedert: den Tierhaltungsbereich und den Laborbereich. Die Laboratorien und Tierhaltungseinrichtungen stehen Forschergruppen für zeitlich und thematisch fest umrissene Forschungsvorhaben zur Verfügung.

Im Bereich der Tierhaltung stehen etwa 1000 qm Tierhaltungsräume zur Verfügung, die in drei etwa gleich große Bereiche gegliedert sind: offene Tierhaltung, Zuchtbereich und sogenannter 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.

Die Tierhaltungseinrichtungen dienen der zentralen Zucht, Haltung und Bevorratung von nichtinfektiösen Versuchstieren der Hochschuleinrichtungen aus dem Bereich der Medizin und der Biomedizin. In den Tierhaltungsbereich des ZEMM werden dezentrale Tierhaltungen mit nichtinfektiösen Tieren übernommen, sofern besondere Fragestellungen des jeweiligen Tierversuchs nicht die dezentrale Haltung notwendig machen. Weiterhin stehen den Wissenschaftlern mehrere Kleintier- und ein Großtieroperationssaal zur Verfügung.

Das ZEMM beherbergt zudem rund 900 m^2 Büro- und Laborflächen, die antragsbasiert für Drittmittelprojekte vergeben werden. Momentan sind Arbeitsgruppen aus der Medizinischen Klinik I und II sowie die Arbeitsgruppe Stammzellbiologie (Prof. Dr. Albrecht Müller) im ZEMM angesiedelt.

Forschungsschwerpunkte

Mit dem Bereich „Transgene Technologie“ des ZEMM wird allen Wissenschaftlern der Universität Würzburg eine hochmoderne Einrichtung zur Verfügung gestellt, in der aktuelle Methoden zur Generierung genetisch modifizierter Mäuse, der Kryokonservierung von Embryonen und der Hygienesanierung

Abb. 1: DNA-Vorkerninjektion.

von Mauslinien durch Embryotransfer angeboten werden. Die Generierung genetisch modifizierter Mäuse erfolgt über DNA-Vorkerninjektion sowie mit Hilfe ES Zell-basierter Technologie (Blastozysteninjektion von genetisch modifizierten ES Zellen).
Die DNA Mikroinjektion wird zur Zeit in der Tierhaltungseinrichtung des Instituts für Pharmakologie und Toxikologie durchgeführt. Im Jahr 2009 wurden insgesamt 15 Projekte bearbeitet, für die insgesamt 30 Foundertiere generiert werden konnten.
Die ES Zell-Injektion zur Generierung klassischer und konditionaler knock-in und knock-out Mäuse (gene targeting) ist in der Tierhaltungseinrichtung des ZEMM im Aufbau und erfolgt in einem der dafür umgebauten Kleintier-OP.
Die Kryokonservierung von Embryonen dient nicht nur der Kostensenkung, sondern stellt auch eine sichere Methode für den Erhalt wertvoller transgener Linien bzw. eines genetischen Status Quo dar. In der Tierhaltungseinrichtung des ZEMM soll deshalb eine zentrale Embryonenbank aufgebaut und verwaltet werden, auf die Nutzer im Bedarfsfall zurückgreifen können. Die Kryokonservierung von Spermien und in vitro Fertilisation soll ergänzend zur Kryokonservierung von Eizellen im Jahr 2010 etabliert und den Nutzern angeboten werden.
Mit der Sanierung von kontaminierten Mauslinien aus dezentralen Tierhaltungsbereichen wurde im letzten Jahr begonnen. Zwei dem SPF Bereich angeschlossene, mit Sicherheitswerkbänken und Tierschleusen ausgerüstete Labors wurden dafür eingerichtet und in Betrieb genommen. Diese Labors werden ausschließlich für die unter sterilen Bedingungen erfolgenden Embryotransfers genutzt. Die Präparation von Embryonen potentiell oder definitiv infizierter Mauslinien erfolgt in einem ausschließlich hierfür genutzten, separaten Kleintier-OP der Tierhaltung des ZEMM. Durch die Ausführung dieser beiden Arbeitsprozesse in zwei hygienisch streng voneinander getrennten Einheiten kann das Kontaminationsrisiko für den SPF-Bereich minimiert werden.

Abb. 2: Mäuse im Offenen Bereich der Versuchstieranlage.

Für die Hygienesanierung gab es im Jahr 2009 Aufträge für insgesamt 166 Mauslinien von Arbeitsgruppen des Klinikums (90.2%) sowie Instituten der Vorklinik (9.2%). Bislang konnten 113 Linien (68%) erfolgreich in den SPF Bereich des ZEMM transferiert sowie eine Erhaltungs- und Produktionszucht unter „spezifiziert pathogenfreien (SPF)"- Bedingungen in der Tierhaltungseinrichtung des ZEMM aufgebaut werden.
Durch die angebotenen Technologien steht der Fakultät eine hochwertige Plattform für die erfolgreiche Durchführung biomedizinischer Forschungsvorhaben zur Verfügung.

Abb. 3: Blastozysteninjektion im Kleintier-OP.

5.2.5 Interdisziplinäres Zentrum für Suchtforschung (IZSW)

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Andreas Fallgatter (Vorsitzender)

Füchsleinstrasse 15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-77100
Fax: 0931/201-77120
E-mail: Fallgatter_A@klinik.uni-wuerzburg.de

PD Dr. Christian Jacob (2. Vorsitzender)
Tel.: 0931/201-77100

Aufgaben und Struktur

Das IZSW entwickelte sich 2000 aus dem an der Psychiatrischen Klinik etablierten „Interdisziplinären Würzburger BMBF-Suchtforschungsverbund“ zu neurobiologischen und verhaltensbiologischen Grundlagen der Alkoholabhängigkeit (1996-2001) und trägt zur dauerhaften Entwicklung und Förderung einer 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. Zu diesem Zweck wurde in Verbindung mit der Wiederbesetzung einer Professur mit Schwerpunkt Suchtmedizin (Prof. Fallgatter) an der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie eine Suchtambulanz und ein psychiatrischer Liaisondienst für die Behandlung von Alkohol- und Nikotinabhängigkeit aufgebaut. Zusätzlich wurde am Institut für Psychologie I in Würzburg eine Professur für Interventionelle Psychologie mit einem Schwerpunkt in der Suchtforschung besetzt (Frau Prof. Kübler).

Forschungsschwerpunkte

Neurophysiologische Erfassung der cue-reactivity bei Suchterkrankungen
(A. J. Fallgatter, M. M. Schecklmann, L. Ernst, A. Dieler, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)

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 Alkohol- und Nikotinabhängigkeit wird ebenso untersucht wie der Einsatz der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) oder der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS).

Biopsychologische Mechanismen des Rauchverlangens
(P. Pauli, R. Mucha, M. Winkler, Psychologisches Institut)

Im Rahmen des DFG Graduierten Kollegs „Verarbeitung emotional relevanter Reize von den molekularen Grundlagen zur Empfindung“ wird die suchtspezifische Frage untersucht, wie die kognitiv-emotionalen Lernprozesse zur Wirkung von Umweltreize auf das individuelle Verlangen zu Rauchen und als Prädiktoren eines Rückfalls in Zusammenhang stehen. Manche Umweltreize fördern das Rauchverlangen (insbesondere Verbotshinweise), andere hingegen werden gehemmt. Offenbar aktivieren rauchassoziierte bei Abhängigen aufgrund des vorausgegangenen regelmäßigen Nikotinkonsums 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)

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, Stimmungslabilität sowie Stressintoleranz sind direkt oder indirekt am Erkrankungsrisiko beteiligt. Untersuchungen zur genetisch der genetisch bedingten

Variabilität der Funktion des Serotonin-Transportes zeigen, dass die Bedeutung der molekular-funktionellen Bildgebung in der Beschreibung neurobiologisch fundierter Endopänotypen 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.

AADHS als Risikofaktor für Suchtentwicklung
(J. Böning, C. Jacob, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)

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 von kindlichem wie adultem ADHS mit Stimulantien nachweislich suchtprotektiv. Obwohl die klinische „Störungsentität“ des adulten ADHS maßgeblich neurobiologisch/genetisch determiniert zu sein scheint, steht die Zuordnung der auf verschiedenen Ebenen zugrundeliegenden Pathomechnismen 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.

Abhängigkeit und psychische Erkrankungen
(J.Deckert, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie)

Die Bedeutung von Substanzmissbrauch und -abhängigkeit jenseits des Alkohols (Koffein, Nikotin, Amphetamin und Cannabis) und ihrer neurobiologischen Grundlagen für die Pathogenese und Therapie psychischer Erkrankungen wurde als ein zusätzlicher Forschungsschwerpunkt aufgebaut und teilweise in den Rahmen des SFB-TRR58 zu “Furcht, Angst und Angsterkrankungen” integriert. Mit Plasmaspiegel-Bestimmungen von Psychopharmaka und mit genetischen sowie bildgebenden Methoden wird hier die Modulation psychischer Erkrankungen durch genetische Faktoren und die Folgen von Substanzmissbrauch für die Therapie psychischer Erkrankungen untersucht.

Stoffliche Süchte und Verhaltenssüchte: exekutive Funktionen und Lernen
(A. Kübler, A. Meule, Y. Paelecke-Habermann, Dept. of Psychology I)

a) Sucht als automatisches Verhalten und Verlust exekutiver Kontrolle
Auch wenn das Konzept des automatischen Verhaltens nicht ausreicht, um die Enstehung und Aufrechterhaltung von Sucht vollständig zu erklären, so hat süchtiges Verhalten doch eindeutig Komponenten von Automatisierung. Sucht könnte also als Versagen exekutiver Kontrolle interpretiert werden, wenn es notwendig wird, durch Hinweisreize ausgelöstes, automatisches Verhalten zu unterbrechen. Um diese Hypothese zu untersuchen, haben wir eine visuelle Suchaufgabe entwickelt, mit der wir Automatisierung, automtisches Verhalten und Wiedererlangung exekutiver Kontrolle über automatisiertes Verhalten innerhalb weniger Trainingssitzungen messen können. Bei Kokainabhängigen konnten wir mit dieser Aufgabe zeigen, dass es, wenn Wiedererlanung exekutiver Kontrolle notwendig ist, ihnen nicht gelingt, den dorsolateralen präfrontalen Kortex zu reaktivieren, wie es bei gesunden Probanden der Fall ist. Zur Zeit passen wir diese visuelle Suchaufgabe an verschiedene Süchte und Essstörungen an. (DFG Graduiertenkolleg)

b) Defizite im Belohnungslernen als Komponente süchtigen Verhaltens
Bei süchtigen Menschen verlieren natürliche Verstärker wie Essen, Sex und andere angenehme Aktivitäten ihren Belohnungswert; die Belohnungszentren des Gehirns wie der Nucleus accumbens bleiben stumm, wenn sie mit diesen Stimuli konfrontiert werden. Man kann daher hypothetisieren, dass Defizite im Belohnungslernen eine Komponente von Sucht darstellen könnten. In einer Gruppe von Rauchern konnten tatsächlich solche Defizite im impliziten und expliziten Belohnungslernen festgestellt werden. Wir untersuchen zur Zeit, ob diese Defizite auch schon bei nicht-abhängigen sozialen Trinkern, bei Frauen mit gezügeltem Essverhalten, bei abhängigen und entzügigen Rauchern und bei Nicht-Rauchern (Kontrollgruppe) festzustellen sind.

Lehre

Das Seminar „Neurobiologie der Sucht“ bietet spezielle Weiterbildungsmöglichkeiten für Nachwuchswissenschaftler und Studierende aus Medizin, Psychologie und Biologie. Hinzukommen eine jährliche Suchtmedizinische Fort- und Weiterbildungstagung. Außerdem präsentiert sich das IZSW jährlich mit aktuellen wissenschaftlichen Forschungsprojekten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

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.

Domschke K, Dannlowski U, Ohrmann P, Lawford B, Bauer J, Kugel H, Heindel W, Young R, Morris P, Arolt V, Deckert J, Suslow T, Baune BT (2008). Cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene: impact on antidepressant treatment response and emotion processing in major depression. Eur Neuropsychopharmacol. 18: 751-759.

Kübler A, Dixon V, Garavan H (2006). Automaticity and re-establishment of executive control – an fMRI study. Journal of Cognitive Neuroscience 18: 1331-1342.

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

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Tiemo Grimm (Sprecher)

Abteilung für Medizinische Genetik
Verfügungsgebäude am Theodor-Boveri-Weg
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-84076
Fax: 0931/31-84434
E-mail: tgrimm@biozentrum.uni-wuerzburg-de
www.humgen.biozentrum.uni-wuerzburg.de/krebszentrum/
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.: 0931/201-25251
Fax: 0931/201-25406
E-mail: frauenklinik@mail.uni-wuerzburg.de
www.frauenklinik.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Zwölf interdisziplinäre Zentren für „Familiären Brust- und Eierstockkrebs“ (Deutsche Krebshilfe) bieten Frauen mit Brust- und/oder Eierstockkrebs 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; Frauenklinik; Institut für Röntgendiagnostik; Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie).

Seit einigen Jahren ist das Gesamtpaket der Diagnostik und Betreuung in die Regelversorgung übernommen worden. 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 intensivierte Früherkennung für Frauen mit einem hohen Erkrankungsrisiko.

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 (ca. 50%) der Frauen findet sich die Ursache in den Hochrisikogenen BRCA1 und BRCA2. In Würzburg sind bisher über 800 Familien mit Brust- und/oder Eierstockkrebs betreut worden. In vielen Familien konnte eine Mutation im BRCA1- bzw. BRCA2-Gen nachgewiesen werden. Den betroffenen Frauen wurde eine umfassende Betreuung angeboten. In der Regel treten BRCA1- und BRCA2-bedingte Brustkrebserkrankungen 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 intensivierte 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 intensivierten Früherkennung mit Mammographie und ergänzender Magnetresonanztomographie (MRT) liegen zwar keine Nutzenbelege 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-penetran-

ter Suszeptibiliätsgene bedingt ist. Die genauen Zusammenhänge sind Gegenstand weiterer Forschungsvorhaben. Ferner sollen den Krankheitsverlauf modifizierende Faktoren untersucht werden. Denn inter- und intrafamiliäre Unterschiede bezüglich des Erkrankungsalters sowie das Auftreten von unterschiedlichen Tumorentitäten in Familien mit einer BRAC1- oder BRAC2-Mutation werden neben Umweltfaktoren auch auf sog. „Modifier-Gene“ zurückgeführt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, Froster UG, Schlehe B, Bechtold A, Arnold N, Preisler-Adams S, Nestle-Kraemling C, Zaino M, Loeffler M, Kiechle M, Meindl A, Varga D, Schmutzler RK (2009) Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. J Clin Oncol. 27:5887-5892.

Antoniou AC, Sinilnikova OM, McGuffog L, Healey S, Nevanlinna H, Heikkinen T, Simard J, Spurdle AB, Beesley J, Chen X; Kathleen Cuningham Foundation Consortium for Research into Familial Breast Cancer, Neuhausen SL, Ding YC, Couch FJ, Wang X, Fredericksen Z, Peterlongo P, Peissel B, Bonanni B, Viel A, Bernard L, Radice P, Szabo CI, Foretova L, Zikan M, Claes K, Greene MH, Mai PL, Rennert G, Lejbkowicz F, Andrulis IL, Ozcelik H, Glendon G; OCGN, Gerdes AM, Thomassen M, Sunde L, Caligo MA, Laitman Y, Kontorovich T, Cohen S, Kaufman B, Dagan E, Baruch RG, Friedman E, Harbst K, Barbany-Bustinza G, Rantala J, Ehrencrona H, Karlsson P, Domchek SM, Nathanson KL, Osorio A, Blanco I, Lasa A, Benítez J, Hamann U, Hogervorst FB, Rookus MA, Collee JM, Devilee P, Ligtenberg MJ, van der Luijt RB, Aalfs CM, Waisfisz Q, Wijnen J, van Roozendaal CE; HEBON, Peock S, Cook M, Frost D, Oliver C, Platte R, Evans DG, Lalloo F, Eeles R, Izatt L, Davidson R, Chu C, Eccles D, Cole T, Hodgson S; EMBRACE, Godwin AK, Stoppa-Lyonnet D, Buecher B, Léoné M, Bressac-de Paillerets B, Remenieras A, Caron O, Lenoir GM, Sevenet N, Longy M, Ferrer SF, Prieur F; GEMO, Goldgar D, Miron A, John EM, Buys SS, Daly MB, Hopper JL, Terry MB, Yassin Y; Breast Cancer Family Registry, Singer C, Gschwantler-Kaulich D, Staudigl C, Hansen TO, Barkardottir RB, Kirchhoff T, Pal P, Kosarin K, Offit K, Piedmonte M, Rodriguez GC, Wakeley K, Boggess JF, Basil J, Schwartz PE, Blank SV, Toland AE, Montagna M, Casella C, Imyanitov EN, Allavena A, Schmutzler RK, Versmold B, Engel C, Meindl A, Ditsch N, Arnold N, Niederacher D, Deissler H, Fiebig B, Suttner C, Schönbuchner I, Gadzicki D, Caldes T, de la Hoya M, Pooley KA, Easton DF, Chenevix-Trench G; CIMBA (2009) Common variants in LSP1, 2q35 and 8q24 and breast cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Hum Mol Genet. 18:4442-4456.

Reim F, Dombrowski Y, Ritter C, Buttmann M, Häusler S, Ossadnik M, Krockenberger M, Beier D, Beier CP, Dietl J, Becker JC, Hönig A, Wischhusen J (2009) Immunoselection of breast and ovarian cancer cells with trastuzumab and natural killer cells: selective escape of CD44high/CD24low/HER2low breast cancer stem cells. Cancer Res. 69:8058-8066.

Krockenberger M, Engel JB, Häusler S, Dietl J, Honig A (2009) Prolonged clinical benefit from platinum-based chemotherapy in a patient with metastatic triple negative breast cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 30:449-451.

5.2.7 Transplantationszentrum (TPZ)

KONTAKTDATEN

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

Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie
Zentrum Operative Medizin
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-33001
E-mail: leyh_r@klinik.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-40000

Klinische Transplantationen

Das Transplantationszentrum Würzburg zählt zu den mittelgroßen der deutschen transplantierenden Zentren. Im Nierentransplantationsprogramm konnte seit Umsetzung des Transplantationsgesetzes und der damit verbundenen Neuregelung der Organallokation eine stabile Transplantationsfrequenz mit ca. 35-45 Nierentransplantationen im Jahr erreicht werden. Die Anzahl der jährlich durchgeführten postmortalen Transplantationen ist dabei insbesondere abhängig von der Größe der Warteliste. Der Diskrepanz zwischen steigendem Organbedarf und konstantem bzw. sinkendem Organangebot wird zum einen durch die Steigerung der Lebendspende begegnet, zum anderen durch die Akzeptanz von Organen mit ausgeweiteten Spenderkriterien. Größere Schwankungen der Anzahl jährlicher Transplantationen sind entsprechend vor allem auf die Menge realisierter Lebendnierenspenden zurückzuführen. Bis Ende 2009 wurden in Würzburg insgesamt 68 Nieren von verwandten und nicht-verwandten Lebendspendern transplantiert. Insgesamt wurden seit Beginn der klinischen Nierentransplantation in Würzburg im Jahre 1984 bis heute 817 Nierentransplantationen von der Klinik für Urologie und Kinderurologie in Zusammenarbeit mit der Abteilung Nephrologie der Medizinischen Klinik I, dazu 13 kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantationen und eine kombinierte Leber-Nieren-Transplantation durch die Chirurgische Klinik I in Kooperation mit der Urologischen Klinik sowie der Abteilung Nephrologie durchgeführt. Zum 31.12.2009 befanden sich 213 Patienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation.

Seit 1989 wurden insgesamt 30 Herztransplantationen durch die Klinik für Herz-, Thorax- und thorakale Gefäßchirurgie in Zusammenarbeit mit der kardiologischen Abteilung der Medizinischen Klinik I durchgeführt, davon 2 im vergangenen Jahr. Aktuell befinden sich 7 Patienten auf der Herzwarteliste.

Vom 1992 bis 2007 wurden insgesamt 71 Lebertransplantationen durch die durch die Chirurgische Klinik I zusammen mit den Abteilungen für Hepatologie / Infektiologie sowie Gastroenterologie der Medizinischen Klinik II durchgeführt. Das klinische Lebertransplantations-programm soll 2010 wieder reaktiviert werden.

Die Nachbetreuung der transplantierten Patienten erfolgt in enger Kooperation der beteiligten Kliniken sowie mit den meist niedergelassenen Zuweisern. Daneben beteiligt sich auch die Universitäts- Hautklinik mit einer Hautsprechstunde für transplantierte Patienten.

Die Deutsche Stiftung Organtransplantation betreibt aktiv und effizient die Aufklärungsarbeit zu den Themenkreisen Hirntod und Organentnahme bei Ärzten, Pflegepersonal und der Bevölkerung. Mit der Unterstützung der wichtigsten Spenderkrankenhäuser Aschaffenburg, Schweinfurt und Coburg sowie weiterer umliegender Krankenhäuser ist es gelungen, die Meldung potentieller Organspender zu optimieren und die Organspendebereitschaft im Raum Unterfranken insgesamt auf einem überdurchschnittlichen Niveau zu halten.

Klinische und experimentelle Transplantationsforschung

Alle vorgenannten Abteilungen nahmen im Berichtszeitraum an diversen multizentrischen Studien (Untersucher- sowie Industrie-initiiert) teil. Zahlreiche Dissertationen und Publikationen sind aus den klinischen und experimentellen Arbeitsgruppen erschienen.
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. 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, Australien.

Sonstige Aktivitäten

Das TPZ organisiert im zweijährigen Turnus den Fränkischen Transplantations-Workshop mit Schwerpunkt auf den operativen und konservativen Aspekten der Nierentransplantation, dieses wird 2010 zum elften Mal im Festsaal des Knauf-Museums in Iphofen durchgeführt werden. In jährlichen Intervallen richtet das Nierentransplantationsprogramm Arzt-Patienten-Seminare unter dem Titel „Fit für danach“ aus, dieses fand 2009 mit über 250 Teilnehmern zum zehnten Mal statt.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Frei U, Noeldeke J, Macold-Fabrizii V, Arbogast H, Margreiter R, Fricke L, Voiculescu A, Kliem V, Ebel H, Albert U, Lopau K, Schnuelle P, Nonnast-Daniel B, Pietruck F, Offermann R, Persijn G, Bernasconi C: Prospective age-matching in elderly kidney transplant recipients – a 5-year analysis of the Eurotransplant Senior Program. Am J Transplant 8, 50-57, 2008.

Matuschek A, Ulbrich M, Timm S, Schneider M, Germer C, Ulrichs K, Otto C: Analysis of parathyroid graft rejection suggests alloantigen-specific production of nitric oxide by iNOS-positive intragraft macrophages. Transpl Immunol 21(4), 2009: 183-191.

Schnuelle P, Gottmann U, Hoeger S, Boesebeck D, Lauchart W, Weiss C, Fischereder M, Jauch KW, Heemann U, Zeier M, Hugo C, Pisarski P, Kraemer B, Lopau K, Rahmel A, Benck U, Birck R, Yard BA. Effects of Donor Pretreatment With Dopamine on Graft Function After Kidney Transplantation: A Randomized Controlled Trial. JAMA 302, 2009: 1067-1075.

Steger U, Denecke C, Sawitzki B, Karim M, Jones ND, Wood KJ: Exhaustive differentiation of alloreactive CD8+ T cells: critical for determination of graft acceptance or rejection. Transplantation 85 (9), 2008:1339-1347.

Steger U, Ensminger S, Bushell A, Wood KJ: Investigation into the onset and progression of transplant arteriosclerosis in a mice aortic retransplantation model. Microsurgery 28(3), 2008:182-186.

5.2.8 Comprehensive Cancer Center Mainfranken

KONTAKTDATEN

Comprehensive Cancer Center Mainfranken

Prof. emerit. Dr. med. Klaus Wilms (Direktor)

Josef-Schneider-Straße 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-35150
Fax: 0931/201-35952
E-mail: tumorzentrum@klinik.uni-wuerzburg.de
www.ccc.medizin.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Michael Flentje
(stellv. Direktor - Klinische Aktivitäten)
Tel.: 0931/201-28890

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h. c. Manfred Schartl
(stellv. Direktor - Onkologische Forschung)
Tel.: 0931/888-4148

Prof. Dr. med. Dr. phil. Hermann Faller
(stellv. Direktor - Einbindung in die Region)
Tel.: 0931/31-82713

PD Dr. rer. biol. hum. Jutta Riese
(Geschäftsführung)
Tel.: 0931/201-35151

Aufgaben und Struktur

Das CCC Mainfranken ist aus dem 1983 gegründeten „Interdisziplinären Tumorzentrum an der Universität Würzburg“ hervorgegangen. Als integratives Krebsbehandlungs– und Krebsforschungs-Zentrum verfolgt es das Ziel, Patienten mit Tumor-Erkrankungen optimal nach dem aktuellen Stand des Wissens zu behandeln. Hierzu kooperieren alle Fachdisziplinen eng miteinander, die an der Prävention, Diagnostik und Therapie onkologischer Erkrankungen beteiligt sind. Diese Experten arbeiten auch zusammen mit Biologen und anderen Naturwissenschaftlern, um die Krebsforschung auf internationalem Niveau weiter voranzutreiben.

In das CCC Mainfranken sind das Klinikum der Julius Maximilians-Universität, sowie die klinisch-theoretischen und die theoretischen Institute der Medizinischen Fakultät fest eingebunden. Darüber hinaus bestehen Forschungsverbünde mit anderen Fakultäten der Universität.

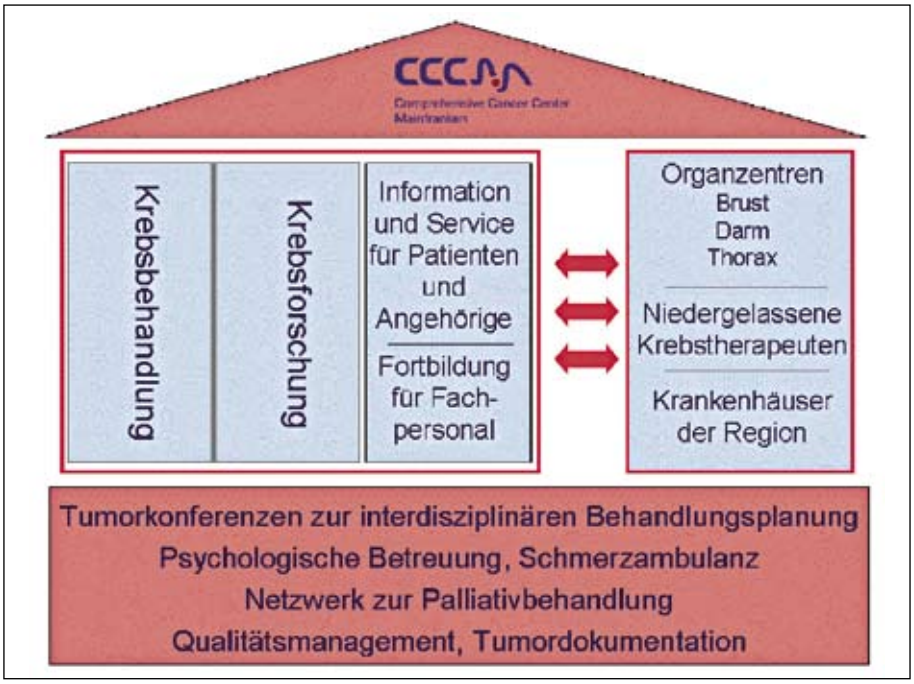
Mitglieder des CCC Mainfranken sind ebenfalls die Akademischen Lehrkrankenhäuser (Julius-Spital und Missionsärztliche Klinik in Würzburg sowie die Kliniken in Aschaffenburg und Schweinfurt), weitere Krankenhäuser und die niedergelassenen Hämatologen/Onkologen der Region Mainfranken.

Die medizinische Betreuung und Beratung von Tumorpatienten erfolgt an der Universitätsklinik Würzburg und den weiteren Einrichtungen des CCC Mainfranken gemeinsam und interdisziplinär. Das CCC Mainfranken bietet für diese Zusammenarbeit den strukturellen Rahmen. So finden wöchentlich interdisziplinäre Tumorkonferenzen mit Experten aus allen an der Behandlung beteiligten Fachdisziplinen statt. Hier werden gemeinsam Therapiekonzepte beschlossen, basierend auf Leitlinien, die den aktuellen Wissensstand für eine erfolgreiche Behandlung widerspiegeln.

Weitere Angebote für Betroffene und Interessierte:

- Psychologische Unterstützung in allen Phasen der Erkrankung durch qualifizierte Psychoonkologen
- Beratung bei sozialrechtlichen Fragen durch Mitarbeiter des Sozialdienstes
- Informationen zum Angebot von Selbsthilfegruppen
- Netzwerk zur Palliativversorgung
- Informationsveranstaltungen zu verschiedenen Tumorerkrankungen

Im klinischen Tumorregister werden die Krankheitsverläufe von Tumorpatienten dokumentiert. Damit steht den behandelnden Ärzten ein wichtiges Instrument zur Kontrolle der Behandlungsqualität zur Verfügung. Das Würzburger Tumorregister ist außerdem eingebunden in das bevölkerungsbezogene Krebsregister Bayern (www.krebsregister-bayern.de). Dieses Register verfolgt das Ziel, regionale und zeitliche Unterschiede von Neuerkrankungsraten aufzudecken und ist damit ein wichtiges Instrument zur Ursachenforschung



Forschungsschwerpunkte und Infrastruktur

Die onkologische Forschung wird in Würzburg auf den Ebenen der Grundlagenforschung, der „translationalen“ Forschung und der klinischen Forschung intensiv betrieben, um den Patienten neue Erkenntnisse und Fortschritte möglichst rasch zugänglich zu machen. Forschungsschwerpunkte sind die Therapie maligner Erkrankungen mit Hilfe von Abwehrmechanismen des Immunsystems, z.B. durch Antikörper, die Beschreibung neuer Zielstrukturen zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen und die Aufklärung molekularer Mechanismen bei der Entstehung und Verbreitung von Metastasen. Zur Beantwortung dieser Fragestellungen werden neueste Technik und besondere Tiermodelle eingesetzt.
Eine besondere Einrichtung des CCC Mainfranken ist die Early Clinical Trial Unit. Auf dieser Station werden klinische Studien der Phasen I und IIa/b mit neuesten Substanzen für Patienten mit zumeist fortgeschrittener Tumorerkrankung angeboten und durchgeführt. Seit Beginn der Etablierung dieser Einrichtung im Jahr 2007 konnten 15 Phase-I/II Studien initiiert werden. Der inhaltliche Schwerpunkt liegt in der Entwicklung zielgerichteter molekularer und immunologischer Therapieansätze.

Die Forschungsaktivitäten der unter dem Dach des CCC Mainfranken zusammengefassten Kliniken und Institute wurden und werden sehr umfangreich durch Drittmittel gefördert. Mehrere Europäische Projekte der Medizinischen Klinik II haben die Entwicklung von vor allem immuntherapeutischen Konzepten in der Tumortherapie und Infektionsbekämpfung bei Tumorpatienten zum Ziel (Euro Net Leukämie, MANASP. AlloStem, NANO II). Weitere Projekte aus dieser Klinik, die von der DFG, der Krebshilfe, der Mildred Scheel-Stiftung, der Carreras-Stiftung, der International Myeloma Foundation und der Sanderstiftung gefördert werden, beschäftigen sich mit der Induktion von Tumor-spezifischen Immunantworten, der optimierten Behandlung von Myelom-Patienten, neuen Konzepten der verbesserten GvH-Prophylaxe und der B-Zell-Rekonstitution nach allogener Stammzelltransplantation, sowie mit verbesserter Diagnostik und Therapie von Pilzinfektionen bei immunsupprimierten Patienten. Im Rahmen eines großen Carreras-Projektes werden Aspekte der Nabelschnurbluttransplantation untersucht.
Zu den von der DFG geförderten klinischen Forschergruppen, die sich onkologischen Themen widmen gehört die KFO 216 (Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze) unter der wissenschaftlichen Leitung von Prof. Dr. med. R. Bargou. An diesem Forschungskonsortium sind 20 Wissenschaftler aus 6 verschiedenen Instituten der Universität Würzburg beteiligt. Neben der Medizinischen Klinik II sind das Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, das Institut für Organische Chemie, das Institut für Virologie und Immunbiologie, das Institut für Pathologie und der Lehrstuhl für Physiologische Chemie II am Biozentrum beteiligt. Zudem besteht eine enge Kooperation mit Wissenschaftlern und Ärzten der Klinik für Innere Medizin II der Universität Ulm.
Sechs interdisziplinär arbeitende Arbeitsgruppen der klinische Forschergruppe KFO 124 (Das Tumormikromilieu – Zielstruktur und Modulator von Immunantworten, wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. J. Becker, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie) widmen sich der Analyse der in situ ablaufenden antitumoralen Immunreaktionen sowie deren Interaktionen und Modulationen durch das Tumormikromilieu. Die Ergebnisse können auf die klinischen Aspekte übertragen werden, um die Wirksamkeit von Immuntherapien bei malignen Erkrankungen zu verbessern und neue Impfstoffe, die gegen das Tumormikromilieu gerichtet sind, zu etablieren.

5.2.9 Comprehensive Hearing Center Würzburg

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Rudolf Hagen (Direktor)

Josef-Schneider-Str. 11
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-21701
Fax: 0931/201-21248
E-mail: Hagen_R@klinik.uni-wuerzburg.de
www.hno.uni-wuerzburg.de

Dr. Heike Kühn (Geschäftsführerin)
Tel.: 0931/201-21777

Aufgaben und Struktur

Das Comprehensive Hearing Center Wuerzburg (CHC) ist ein interdisziplinäres, integratives Diagnostik-, Beratungs- und Forschungszentrum rund um das Thema Hören. Räumlich ist das CHC der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen am Universitätsklinikum zugeordnet. Personen mit Hörstörungen und ihren Angehörigen bietet das CHC eine umfassende Beratung zu allen aktuellen Diagnostik-Methoden und Therapiemöglichkeiten.
Die Vereinigung von diagnostischen und therapeutischen Einrichtungen unter Einbeziehung moderner Hörforschung, versorgungsaktiver Firmen und außerklinischen Rehabilitationsinstituten gewährleistet die umfassende Kompetenz des CHC zu allen Aspekten des Hörens.
Die Versorgung Betroffener erfolgt interdisziplinär, nach dem neuesten Stand der Wissenschaft und aktueller Technik. Die nachklinische Betreuung wird individuell mit kooperierenden Reha-Einrichtungen und Therapeuten auf die Bedürfnisse des Patienten abgestimmt.

Hörforschung

Grundlagenforschung und klinische Hörforschung liefern dem CHC aktuellste Ergebnisse. Diese nehmen bei der Versorgung von Hörstörungen direkten Einfluss auf die Behandlungsstrategien. Die Vernetzung mit lokalen aber auch internationalen Forschungspartnern gewährleistet den neuesten Wissensstand, der unmittelbaren Eingang in die Beratung Betroffener findet. Zur Stärkung dieses Forschungskonzeptes wird für das CHC eine eigene Stiftungsprofessur „Experimentelle Hörforschung“ eingerichtet. Das Würzburger CHC-Konzept hat zu einem weltweiten Verbund von Cochlea-Implantat-Zentren geführt, die unter dem internationalen Dach des „HEARRING“ (www.hearring.com) kooperieren.

Innovative Geräteentwicklung

Gemeinsam mit Partnern der Fachindustrie entwickelt das CHC patientenorientierte und praxisnahe Geräte. Das Spektrum reicht von neuen Diagnostikinstrumenten bis hin zu hochtechnischen Implantatsystemen. Die Möglichkeiten innovative Verfahren und Geräte gezielt im klinischen Einsatz zu untersuchen macht das CHC attraktiv für neue Kooperationspartner.

Interdisziplinäre Behandlung

Funktionsstörungen des Hörorganes sind häufig nicht isoliert zu betrachten, sondern machen ein fachübergreifendes Diagnose- und Behandlungskonzept notwendig. Dies beginnt mit dem allerersten Hörtest bei Neugeborenen, schließt entwicklungsspezifische Aspekte ein und macht in manchen Fällen auch „fachfremde“ Unterstützung nötig. Ebenso ist das direkte Einbinden spezialisierter Versorgungsfirmen Teil des Behandlungskonzeptes.

Nachsorge und Rehabilitation

Oft genügt nicht nur der operative Eingriff, sondern es muss eine hoch spezialisierte Weiterbetreuung erfolgen, insbesondere bei Hörimplantaten. Das erste Anpassen der eingesetzten Geräte erfolgt üblicherweise in der implantierenden Klinik, für die weitere Nachsorge und intensive Rehabilitationsprogramme hat das CHC sehr enge Verbindungen zu den wichtigsten Einrichtungen bundesweit. Eine individuell ausgerichtete optimale therapeutische Betreuung mit regelmäßigem Feedback zum Hörzentrum ist somit gewährleistet.

Forschungsschwerpunkte

Mittelohrbiologie

(R. Mlynski, M. Schmidt, A. Radeloff, R. Hagen)

Untersuchungen von histologischen Veränderungen und Oberflächenmerkmalen an Mittelohrimplantaten. Immunologie und Immunhistologie von Cholesteatomen als Grundlage zur Entstehung und Unterhaltung der chronischen Otitis media. Expression von bone morphogenetic protein-2, MMP-9 und Cytokinen in Zellen von Cholesteatomen. Entwicklung beschichteter Elektrodenträger zur medikamentösen Therapie des Mittel- und Innenohres.

Biophysik des Mittelohres

(J. Müller, S. Brill, F. Kraus, R. Hagen)

Laser-vibrometrische Messungen der Mittelohrmechanik an Felsenbeinen. Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit EDV-gestützter Dokumentation von Mittelohrimplantaten und Transplantaten. Intraoperatives Monitoring zur Übertragungsfunktion aktiver Mittelohrprothesen.

Innenohrbiologie

(R. Mlynski, , K. Rak, N. v. Wasielewski in Zusammenarbeit mit dem Institut für klinische Neurobiologie, M. Sendtner)

Wirkung von neurotrophen Substanzen auf das Überleben und Wachstum von Haarzellen und Spiralganglienzellen der Säugetierkochlea 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-Knock-

Abb. 1: Neuronale Ausdifferenzierung adulter Stammzellen für den Einsatz im Innenohr (Meerschweinchen).

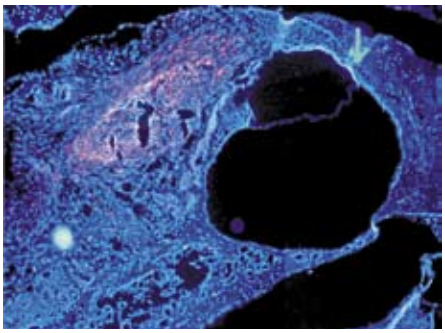


Abb. 2: Auswandern markierter Stammzellen (rosa) aus der basalen Cochleawindung (Meerschweinchen).

out-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. Bedeutung von Neurotrophinen für die Differenzierung und Erhaltung des sensorischen Epithels der Cochlea und für dessen Interaktion mit den neuronalen Zellen der peripheren Hörbahn

Stammzellforschung des auditorischen Systems
(A. Radeloff, K. Rak, R. Mlynski)

Nachweis adulter Stammzellpopulationen im Innenohr und der zentralen Hörbahn. Tierexperimenteller Einsatz von Stammzellen zur Etablierung im geschädigten Hörsystem.

Pädaudiologische Testverfahren und universelles Neugeborenen-Hörscreening
(W. Shehata-Dieler, D. Ehrmann, R. Keim in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen, K. Wermke)

Neuentwicklung objektiver Testverfahren zur frequenzspezischen Testung Neugeborener. Untersuchung vorsprachlicher Lautentwicklung bei Säuglingen als neues objektives Verfahren in der Pädaudiologie.

Cochlear- und Hirnstammimplatate
(J. Müller, W. Shehata-Dieler, A. Radeloff, S. Brill, S. Kaulitz in Zusammenarbeit mit der Neurochir. Klinik und der Univ. Innsbruck)

Evaluation neuer Stimulationsstrategien zur Verbesserung der Sprachverständlichkeit nach Implantation von Cochlea- und auditorischen Hirnstamm-Implantaten. Entwicklung verbesserter intraoperativer Telemetrie- und Monitoring-Systeme.

Experimentelle Audiologie
(M. Cebulla, R. Keim, W. Harnisch in Zusammenarbeit mit der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, A. Fallgatter)

Weiterentwicklung diagnostischer Methoden zur objektiven frequenzspezifischen Hörschwellenbestimmung. Objektivierung des binauralen Hörvermögens bei Normalhörenden und Hörgeschädigten

Hörforschung
(M. Vollmer, T. Bremer in Zusammenarbeit mit der University of California San Francisco, R. Beitel, der Ludwig-Maximilians Universität München, B. Grothe, dem Physiologischen Institut, M. Heckmann, dem Rudolf Virchow Zentrum, G.Harms und dem Institut für Anatomie, E.Asan)

Elektrophysiologische Grundlagenforschung zur zentral-neuronalen Verarbeitung akustischer und elektrischer Stimulation der Hörbahn im Tiermodell. Einfluß von Ertaubung und elektrischer Stimulation auf die neuronale Verarbeitung interauraler Zeitdifferenzen.

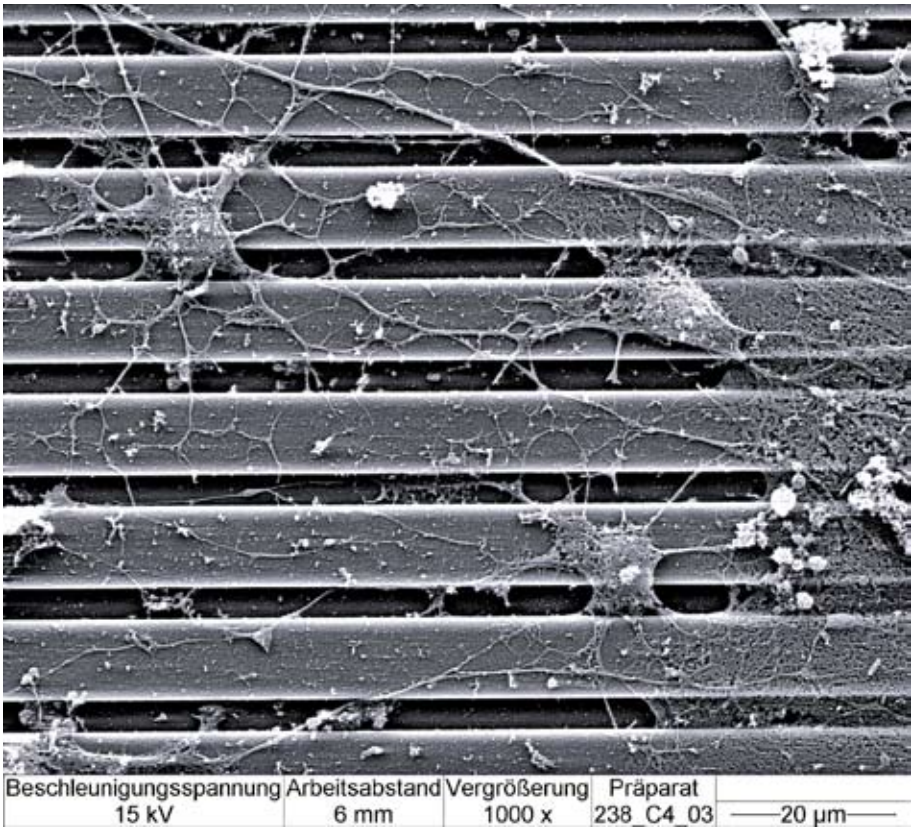


Abb. 3: Aussprossen von neuronalen Zellen auf Halbleiter-Materialien.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Radeloff A, Unkelbach MH, Mack MG, Settevendemie C, Helbig S, Mueller J, Hagen R, Mlynski R (2009) A coated electrode carrier for cochlear implantation reduces insertion forces. The Laryngoscope 119:959-963.

Brill S, Müller J, Hagen R, Möltner A, Brockmeier S, Stark T et al (2009) Site of cochlear stimulation and its effect on electrically evoked compound action potentials using the MED-EL standard electrode array.BioMedical Engineering OnLine 8:40-49.

Tolsdorff B, Petersik A, Pflesser B, Pommert A, Tiede U, Leuwer R, Höhne KH(2009) Individual models for virtual bone drilling in mastoid surgery. Computer Aided Surgery 14:21-27.

Mlynski R, Volkenstein S, Hansen S, Broros D, Ebmeyer J, Dazert S: (2007) Interaction of cochlear nucleus explants. Laryngoscope 117:1216-1622.

Vollmer M, Hartmann M, Tillein J (2010) Neuronal responses in cat inferior colliculus to combined acoustic and electric stimulation. Adv.Otorhinolaryngol 67:61-69.

5.2.10 Darmzentrum

KONTAKTDATEN

PD Dr. med. Jörg Pelz (Koordinator)

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

Klinik und Poliklinik für Allgemein,- Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie
Zentrum Operative Medizin (ZOM)
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel: 0931/201-31170
www.darmzentrum-wuerzburg.de

Das Darmzentrum der Universität Würzburg ist von der deutschen Krebsgesellschaft e. V. und vom TÜV Süd im September 2008 erstmals zertifiziert worden.

Seit Bestehen des Darmzentrums wurden 40% mehr Patienten behandelt Das Ziel des Darmzentrums ist es, eine möglichst optimale Behandlungsqualität für jeden einzelnen Patienten zu erreichen. Dabei werden die Patienten fachübergreifend in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit nach gleichen modernsten Therapiekonzepten behandelt. Neben den medizinischen Inhalten sind uns unterstützende Therapien wie Ernährungs-, psychologische und Sozialberatung sowie Vorsorge durch die niedergelassenen Kooperationspartner wichtig. In der wöchentlich stattfindenden Fallbesprechung am Universitätsklinikum (Tumorboard) wird für jeden Patienten individuell die optimale Therapie festgelegt. Eine Sonderstellung des Darmzentrums der Universität Würzburg ist die Organisationsstruktur, dass sich alle wichtigen Hauptbehandlungspartner innerhalb des Klinikums befinden. Somit sind die Wege zur optimalen Therapieplanung kürzer und die Qualität wird dadurch nochmals gesteigert.

In Verbindung mit den Kooperationspartnern und Hausärzten der Region werden sämtliche Untersuchungen nach Möglichkeit ambulant durchgeführt, bei Bedarf erfolgt die Einweisung in das Darmzentrum. Für die Patienten bedeutet das konkret, dass sie am Darmzentrum der Universität Würzburg alle Leistungen erhalten, für die man sonst einzelne Anlaufstellen konsultieren muss. Hierzu zählen die verschiedenen Formen der Krebstherapie sowie zahlreiche weitere Angebote von der Früherkennung bis zur Nachsorge. Eine wirksame Schmerzbehandlung sowie Beratungs- und Hilfsangebote für Menschen, die einen künstlichen Darmausgang erhalten, zählen selbstverständlich auch zu dem Angebot

Aufgrund der Zertifizierungsvoraussetzung zur Teilnahme an klinischen Studien, wurde durch die Etablierung des Darmzentrums der Anteil an Studienpatienten erhöht.

Die Zertifizierung des Zentrums wurde im August 2009 nach den Richtlinien der Deutschen Krebsgesellschaft bestätigt. Mit dem Gütesiegel haben die Prüfer erneut die klare Strukturierung aller medizinischen Maßnahmen entsprechend eines strengen Richtlinienkatalogs beurkundet. Das Zentrum hat die Rezertifizierung mit Bravour bestanden. In Ihrem Abschlussbericht bescheinigten die zwei Gutachter dem Darmzentrum eine sehr hohe Versorgungsqualität von Patienten mit Darmkrebs.

Beteiligte Fachabteilungen:

- Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (Chirurgische Klinik I)
- Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
- Institut für Röntgendiagnostik
- Medizinische Klinik und Poliklinik II (Hämatologie/Onkologie)
- Pathologisches Institut
- Psychologisches Institut

Organisation und Terminvergabe zur Vorsorge und Behandlung des Darmkrebses erfolgt über das Zentrale Patientenmanagement (ZPM) der Chirurgischen Klinik I, Tel.: 0931/20 – 39999.

5.2.11 Rheumazentrum

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Hans-Peter Tony (Sprecher)

Medizinischen Klinik und Poliklinik II
Rheumatologie/klinische Immunologie
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel: 0931/201-40 100
Fax: 0931/201-640 100
E-mail: Tony_h@medizin.uni-wuerzburg.de

Dr. med. Stefan Kleinert (stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201 40 100

Frau Vera Castro (Sekretariat)
Tel.: 0931/ 20140105

Aufgaben und Struktur

Die Diagnose und Behandlung immunologisch bedingter Erkrankungen ist ein Schwerpunkt an der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg. Das Rheumazentrum Würzburg stellt einen Interessenverbund verschiedener Kliniken und Disziplinen, die sich mit der Behandlung rheumatischer Erkrankungen beschäftigen, dar. Neben klinischen und wissenschaftlichen Einrichtungen des Universitätsklinikums sind im Rheumazentrum auch Versorgungsträger im ambulanten und stationären Bereich außeruniversitärer Einrichtungen eingeschlossen. Ziel des Rheumazentrums ist die Verbesserung der Versorgung Rheumakranker im Großraum Würzburg und dessen überregionalem Einzugsgebiet durch Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit in Lehre, Forschung und Betreuung von Rheumakranken.

Das Rheumazentrum Würzburg wurde im Jahre 2003 gegründet und ist national Teil der Arbeitsgemeinschaft der Rheumazentren der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie.

Forschungsschwerpunkte

Das Rheumazentrum fördert den wissenschaftlichen Austausch und die Kooperation im Rheumazentrum organisierter Einrichtungen zur Verfolgung spezifischer Forschungsprojekte. Diese werden federführend von den einzelnen Kliniken und Abteilungen durchgeführt. In diesem Zusammenhang führt das Rheumazentrum gemeinsame interdisziplinäre Tagungen durch und fördert im Rahmen eines rheumatologisch / immunologischen Arbeitskreises die gegenseitige Kommunikation. Auf nationaler Ebene ist das Rheumazentrum fester Bestandteil der nationalen epidemiologischen Forschung und trägt wesentlich zum deutschen Register rheumatischer Erkrankungen bei.

Lehre

Das Rheumazentrum ist in besonderer Weise in der Lehre engagiert. Es ist eine wesentliche Stütze der studentischen Ausbildung im Rahmen des Querschnittbereiches Immunologie. Darüber hinaus werden regelmäßig Qualität sichernde Fortbildungsmodule für die Facharztweiterbildung sowie auch für die Spezialistenweiterbildung durchgeführt.

5.2.12 Zentrum für Stammzell-Therapie

KONTAKTDATEN

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

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Straße 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-27830

Prof. Dr. med. Hermann Einsele (Sprecher)

Medizinische Klinik und Poliklinik II
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-40001

Dr. med. Matthias Wölfl (Kinderklinik)
Tel.: 0931/201-27640

Prof. Dr. med. Matthias Eyrich (Kinderklinik)
Tel.: 0931/201-27640

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

PD Dr. med. Stephan Mielke (Medizin II)
Tel.: 0931/201-44945

Dr. med. Götz-Ulrich Grigoleit (Medizin II)
Tel.: 0931/201-40042

PD Dr. med. Gernot Stuhler (Medizin II)
Tel.: 0931/201-40052

Aktivitäten des Stammzell-Therapie Zentrums

Im Stammzelltransplantionsprogramm des Universitätsklinikums Würzburg wurden im Jahr 2009 insgesamt 239 Patienten, davon 85 allogen und 154 autolog, transplantiert. Grundlegend für die Infrastruktur des Programms ist das „Gemeinsame Stammzell-Labor der Mediz. Klinik II und der Universitätskinderklinik“, in dem neueste Techniken zur Separation, Prozessierung und Kryokonservierung unter Reinraumbedingungen (GMP) zum Einsatz kommen. Der Fokus des Transplantationsprogramms liegt in der modularen zellulären Therapie sowohl für die klinische Anwendung als auch für begleitende translationale Forschung.

Rekonstitution des Immunsystems nach Stammzelltherapie

Nach Eröffnung des Stammzelltransplantationszentrums im Jahre 2005 wird in diesem Forschungsprojekt die Neuformung des Immunsystems nach Transplantation hochaufgereinigter Stammzellen über HLA-Barrieren hinweg untersucht. Ziel des Projektes ist es, bereits etablierte immuntherapeutische Verfahren wie die Gabe von Spenderlymphozyten zu optimieren und damit den antileukämischen Effekt einer Stammzelltransplantation zu erhöhen. Ein weiterer Aspekt des Forschungsschwerpunktes Immunrekonstitution sind Untersuchungen zur Interaktion humaner peripherer Blutstammzellen mit Notch-Liganden und die daraus resultierenden lymphoiden Differenzierungswege.

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 Tumorvakzine mit patienteneigenem Tumor beladen) und Tumor-spezifischen, zytotoxischen T-Zellen vor. Zur Vorbereitung klinischer Studien werden derzeit umfangreiche Validierungsmaßnahmen zur Herstellung von Dendritischen Zellen bzw. Tumor-spezifischen T-Zellen in klinischem Maßstab unter arzneimittelrechtlichen Vorgaben in unserer eigenen GMP-Facility durchgeführt. Diese neuen Verfahren verstärken den immuntherapeutischen Schwerpunkt des Stammzelltransplantationsprogramms.

Spezifische Immunisierungstherapie der chronischen CMV-Infektion

Die Vakzinierung mit Peptid beladenen dendritischen Zellen (DC) ist in der Lage, eine

Abb. 1: Das Gebäude D30 beherbergt das Stammzellzentrum.

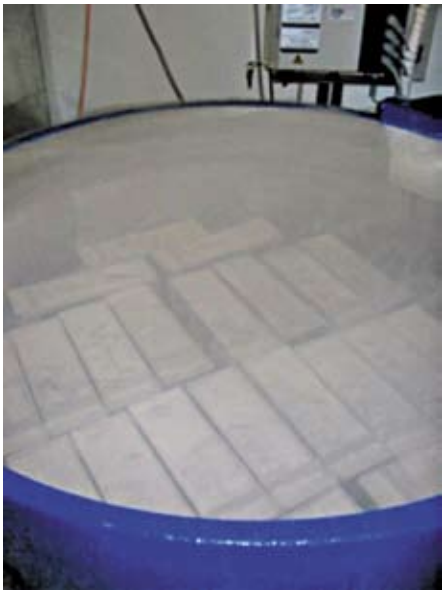


Abb. 2: Die Stammzellen werden in flüssigem Stickstoff bei minus 196 °C gelagert.

Antigen-spezifische T-Zellantwort in vivo zu induzieren oder zu expandieren. Nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) treten häufig Infektionen durch das humane Cytomeglievirus (CMV) auf. Durch die verzögerte Immunrekonstitution nach SZT ist das Immunsystem nicht in der Lage die CMV Infektion zu kontrollieren. In einer Phase I/II Studie wurden erstmals 24 Patienten nach allogener SZT mit einer DC Vakzine gegen CMV behandelt. Im Rahmen der Studie traten keine relevanten Nebenwirkungen auf. Im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe konnte ein signifikanter Vorteil durch die Vakzinierung gezeigt werden.

Adoptiver Immuntransfer Streptamer-selektionierter T-Zellen

Im Rahmen einer multizentrischen Phase I/II Studie werden Toxizität und Effektivität einer adoptiven Immuntherapie mit Streptamer-selektionierten, CMV- spezifischen CD8+ T-Zellen evaluiert. Die Streptamer-Technologie ermöglicht erstmals die Isolierung von T-Zellen mit reversiblen Reagenzien. Dieses Verfahren liefert von der Aufreinigung unbeeinflusste, voll funktionsfähige Zellen, die keine Reagenzien auf der Zelloberfläche tragen und auf diesem Wege keine unerwünschten Nebenwirkungen im Patienten hervorrufen können. Patienten nach allogener Knochenmark- oder peripherer Blutstammzelltransplantation, die nach CMV-Antigen Nachweis auf eine 14-tägige antivirale Therapie mit Ganciclovir nicht ansprechen und einen CMV- positiven Spender haben, sollen mit CMV-CD8+ T-Zellen behandelt werden. Die Gewinnung der CMV-spezifischen CD8+ T-Zellen wird bei erstem Auftreten einer CMV-DNAämie bzw. Antigenämie eingeleitet. Nach dem Immuntransfer sollen die Studienteilnehmer im Rahmen der KMT-Nachsorge auf ihre CMV- spezifische Immunrekonstitution hin untersucht werden, um Risikofaktoren für die späte CMV-Erkrankung und das Ansprechen auf die Immuntherapie zu dokumentieren.

Nabelschnurblut-Transplantation

Zunehmend werden Nabelschnurblut- Transplantationen für erwachsene Patienten mit aggressiven hämatologischen Erkrankungen eingesetzt. Hierbei wird der Umstand ausgenutzt, dass T Lymphozyten aus Nabelschnurblut Leukämie- und andere Tumorzellen immunologisch angreifen können, ohne großes Risiko für eine Abstoßungsreaktion. Die hierfür grundlegenden Mechanismen sind nur sehr unzureichend definiert.
In einem durch die Deutsche Jose Carreras Stiftung geförderten Projekt wird für daher untersucht, wie sich das Hämatopoetische und das immunologische System nach Nabelschnurblut Transplantation entwickelt. Hierzu wurde eine Phase I/II Studie initiiert und wissenschaftliche Fragestellungen in Zusammenarbeit mit dem DKFZ in Heidelberg und der Jose Carreras Nabelschnurbank in Düsseldorf bearbeitet.

Haploidentische Transplantation mit Depletion alloreaktiver T Zellen

Das haploidente Transplantionsprogramm des Stammzelltransplantationszentrums basiert auf einer aus Würzburg initiierten, internationalen Multicenterstudie (Studienleitung Würzburg S. Mielke; Sponsor Kiadis Pharma, The Netherlands), bei die hohe Rate an transplantationsassoziierten Mortalität (50% nach einem Jahr) durch den adoptiven Transfer von selektiv allodepletierten Donorlymphozyten überkommen werden soll. Hier werden Spenderlymphozyten mit Patientenzellen ex vivo kokultieviert und gegen den Patienten gerichtete Lymphozyten mittels der Photodepletion entfernt. Die Studie wird von einem umfassenden translationalen Forschungsprogramm zur Immunrekonstitution begleitet.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Straathof KC, Rao K, Eyrich M, Hale G, Bird P, Berrie E, Brown L, Schlegel PG, Goulden N, Gaspar HB, Gennery AR, Landais P, Davies EG, Brenner MK, Veys P, and Amrolia P. Haematopoietic stem cell transplantation with antibody-based minimal intensity conditioning: a phase 1/2 study. Lancet, 374:912-920, 2009.

Eyrich M, Wiegering V, Lim A, Schrauder A, Winkler B, and Schlegel PG. Immune function in children under chemotherapy for standard risk acute lymphoblastic leukemia- a prospective study of 20 paediatric patients. Br J Haematol, 147:360-370, 2009.

Kuball J, Hauptrock B, Makina V, Antunes E, Voss RH, Wölfl M, Strong R, Theobald M, Greenberg PD. Increasing functional avidity of T-cell receptor (TCR)-redirected T-cells by removing defined N-glycosylation sites in the constant domain. Journal of Experimental Medicine, 206:463-475, 2009.

von Hoff K, Hinkes B, Gerber NU, Deinlein F, Mittler U, Urban C, Benesch M, Warmuth-Metz M, Soerensen N, Zwiener I, Goette H, Schlegel PG, Pietsch T, Kortmann RD, Kuehl J, Rutkowski S. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT91. Eur J Cancer 45:1209-1217, 2009.

Mielke S, Nunes R, Rezvani K, Fellowes VS, Venne A, Solomon SR, Fan Y, Gostick E, Price DA, Scotto C, Read EJ, Barrett AJ. A clinical-scale selective allodepletion approach for the treatment of HLA-mismatched and matched donor-recipient pairs using expanded T lymphocytes as antigen-presenting cells and a TH9402-based photodepletion technique. Blood 111:4392-402, 2008.

5.2.13 Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. dent. Angelika Stellzig-Eisenhauer (Sprecherin)

Poliklinik für Kieferorthopädie
Pleicherwall 2
97070 Würzburg
Tel.: 0931/201-73330

Aufgaben und Struktur

In dem Zentrum für Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten der Universität Würzburg werden Patienten mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten umfassend interdisziplinär betreut und behandelt. Damit dies gewährleistet ist, existiert eine enge Zusammenarbeit der Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie, der Poliklinik für Kieferorthopädie, der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Kinderklinik, der Frauenklinik und dem Institut für Humangenetik. Behandelt werden die Patienten von Geburt bis ins Erwachsenenalter. Dem Zentrum gehört zudem ein bundesweit einzigartiges Zentrum für vorsprachliche Entwicklung und Entwicklungsstörungen bei Kindern mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten an (Leitung: Frau Prof. Dr. Wermke). Jährlich werden ca. 40 Neugeborene mit einer oralen Spaltbildung in dem Zentrum neu aufgenommen.

Forschungsschwerpunkte

Dreidimensionale stereophotogrammetrische Diagnostik des Gesichtes von Säuglingen mit einer kongenitalen Lippen-Kiefer-Gaumensegel-Spalte. Etablierung und dreidimensionale Evaluierung eines non-invasiven dynamischen Behandlungsverfahrens zur präoperativen orthopädischen Ausformung des nasoalveolären Spaltkomplexes
(P. Meyer-Marcotty, U. Bareis, A. Stellzig-Eisenhauer)

Im Rahmen dieses Forschungsprojektes werden dreidimensionale Daten der Gesichtsweichteile von Säuglingen und Kleinkindern mit einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelsplate (LKG) generiert. Ziel ist, die präoperative Formung der äußeren Nase mittels kieferorthopädischer Pelotten dreidimensional zu analysieren und im longitudinalen Verlauf zu beurteilen.

Entwicklung und Testung non-invasiver kieferorthopädischer Plattenapparaturen zur Therapie der obstruktiven Apnoe bei Neugeborenen mit Pierre Robin Sequenz
(U. Bareis, A. Stellzig-Eisenhauer in Kooperation mit der Kinderklinik)

Identifizierung von Frühindikatoren späterer Sprech- und Sprachstörungen bei Säuglingen mit LKG-Spalten
(K. Wermke)

Die Forschungen am Zentrum für vorsprachliche Entwicklung & Entwicklungsstörungen (ZVES) der Poliklinik für Kieferorthopädie der Universität Würzburg sind darauf gerichtet, Frühindikatoren zur Erkennung von bestimmten Risiken für eine Sprachentwicklungsstörung aus frühen Babylauten zu identifizieren. Ausgehend von den Ergebnissen eines interdisziplinären Längsschnittprojektes, der Deutschen Sprachentwicklungsstudie, das durch die DFG und das Max-Planck-Institut für Kognitions- und Neurowissenschaften Leipzig gefördert wurde, haben wir geeignete Risikomarker im 2.

Abb. 1: Präoperative kieferorthopädische Ausformung der gespaltenen Kiefersegmente und Aufrichtung des seitlichen Nasenflügels eines Patienten mit einseitiger LKG-Spalte.

Abb. 2: Gaumenplatte mit nasalem Stent.

und 4. Lebensmonat identifizieren können (u.a. Wermke et al., 2007; Denner, 2008; Wermke et al., submitted). Gegenwärtig sind wir dabei, diese Risikomarker bei Säuglingen mit oro-fazialen Spalten auf ihre Eignung in der klinischen Praxis zu testen.

Sprachentwicklungsstörungen bei Kindern mit angeborenen LKG-Spalten
(Längsschnittuntersuchung in Kooperation D. M. Hansen und A. Jurkutat, Lehrstuhl für Sonderpädagogik III, Sprachheilpädagogik sowie der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen- und Ohrenkrankheiten, plastische und ästhetische Operationen)

Kinder mit angeborenen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten weisen aufgrund ihrer komplexen Schädigung im oronasopharyngealen Bereich physiologische Funktionsbeeinträchtungen auf, die sekundäre Entwicklungsbehinderungen zur Folge haben. Zu diesen zählen unter anderem artikulatorische, phonatorische und respiratorische Beeinträchtigungen der betroffenen Kinder. Der Kausalzusammenhang zwischen organischem Defekt und den daraus resultierenden Sprechauffälligkeiten ist offensichtlich. Ob jedoch darüber hinaus bei Kindern mit Spaltfehlbildungen auch sprachsystematische Entwicklungsabweichungen vorliegen, konnte bislang nicht hinreichend geklärt werden. Angesichts der Heterogenität der Forschungsergebnisse zur Sprachentwicklung bei Kindern mit LKG-Spalten werden beginnend mit einem Promotionsprojekt anhand ausgewählter Modelle zum Spracherwerb Hypothesen zur Ätiologie von Sprachentwicklungsstörungen postuliert und empirisch untersucht. Aus den Ergebnissen werden geeignete Testverfahren zur Evaluierung der Sprachkompetenz von LKG-Kindern im Alter von 4–5 Jahren abgeleitet und in nachfolgenden Längsschnittuntersuchungen angewandt.

Interdisziplinäre Spezialsprechstunde Lippen-Kiefer-Gaumen-Segelspalten:
Dienstags, 14:00 bis 16:00 Uhr Terminvereinbarung: 0931/201-73330 oder –73320 Poliklinik für Kieferorthopädie
Prof. Dr. Angelika Stellzig-Eisenhauer
Pleicherwall 2, 97070 Würzburg

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kochel J, Meyer-Marcotty P, Wirbelauer J, Böhm H, Kochel M, Bareis U, Thomas W, Hebestreit H, Speer C, Stellzig-Eisenhauer A. Treatment modalities of infants with upper airway obstruction – review of the literature and presentation of novel orthopedic appliances. Cleft Palate Craniofac J 2009; accepted.

Meyer-Marcotty P, Stellzig-Eisenhauer A. Dentofacial self-perception and social perception of adults with unilateral cleft lip and palate. J Orofac Orthop. 2009;70:224-36.

Mampe B, Friederici AD, Christophe A, Wermke K. Newborns' cry melody is shaped by their native language. Curr Biol 15;19:1994-7,2009.

Wermke, K., Robb, M. Fundamental Frequency of Neonatal Crying: Does Body Size Matter? J Voice. 2009 Aug 5.[Epub ahead of print]

5.2.14 Perinatalzentrum

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Johannes Dietl

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

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

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

Allgemeine Angaben und Struktur

Das Perinatalzentrum (Level 1) der Universitäts-Frauenklinik und -Kinderklinik Würzburg umfasst die Schwangerenberatung und -nachbetreuung, die pränatale (vorgeburtliche) Diagnostik, zwei geburtshilfliche Stationen, einen Kreißsaal mit 5 Entbindungszimmern und einen Sectio-OP. Darüber hinaus stehen ein Kinderzimmer für gesunde Neugeborene, eine Neugeborenenstation sowie eine Intensivstation für Früh- und Neugeborene zur Verfügung. Auf der Neugeborenen-Intensivstation stehen sämtliche modernen technischen Verfahren zur Verfügung, um extrem unreife Frühgeborene sowie Neugeborene mit schweren angeborenen Erkrankungen oder Fehlbildungen zu versorgen (12 Planbetten mit 6 Beatmungsplätzen). Dies geschieht in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Kollegen der Abteilungen für pädiatrischen Neurochirurgie, Kinderchirurgie, Kinderurologie, Kinderorthopädie, der Augen-, der Hals-Nasen-Ohren-Klinik und der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie. Im Jahr 2009 wurden bei insgesamt 1482 Geburten 51 Extrem-Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm versorgt.

Forschungsschwerpunkte

Den Forschungsschwerpunkt seitens der Kinderklinik stellt die Bronchopulmonale Dysplasie (BPD) Frühgeborener dar. Das ist eine chronische Lungenerkrankung, die vor allem frühgeborene Kinder betrifft und durch eine gestörte Reifung des Organs Lunge gekennzeichnet ist. Insbesondere ist die BPD durch eine Störung der normalen Lungenalveolisation und -vaskulation charakterisiert. In verschiedenen von der DFG und dem IZKF geförderten Forschungsprojekten wird anhand klinischer Proben und tierexperimenteller Ansätze überprüft, inwieweit eine vorgeburtliche Infektion/Entzündungsreaktion von Plazenta, Eihäuten und Nabelschnur (Chorioamnionitis und Funiculitis) als häufige Ursache für extreme Frühgeburtlichkeit, durch Einfluss auf wichtige Wachstumsfaktoren und Botenstoffe in Lunge und Atemwegen zu dieser gestörten Lungenentwicklung prädisponiert. Zur Arbeitsgruppe in der Kinderklinik gehören PD Dr. S. Kunzmann, Dr. W. Thomas, Dr. J. Wirbelbauer, Prof. Dr. H. Hebestreit und Prof. Dr. C.P. Speer.
Seitens der Frauenklinik wird die fetomaternale Grenzzone als wichtige Schnittstelle für die Interaktion von Feten und Mutter untersucht. Trotz eines engen Kontakts fetaler invasiver Plazentazellen zu Immunzellen des Uterus kommt es nicht zur Abstoßung des semiallogenen Feten. Ein diffiziles Gleichgewicht verschiedenster löslicher Faktoren und Zellinteraktionen trägt wesentlich zum Erfolg einer Schwangerschaft bei. Welche Schlüsselfaktoren und Mechanismen dieses schwangerschaftsprotektive fetomaternalen Mikromilieu bilden, ist Schwerpunkt der Untersuchungen. Zur Arbeitsgruppe in der Frauenklinik gehören Frau PD Dr. U. Kämmerer, PD Dr. L. Rieger, Dr. T. Frambach, Dr. S. Segerer und Prof. Dr. J. Dietl.

Dysbalance von Angiopoietin-1 und Endostatin in der Pathogenese der BPD

In dieser klinischen Studie wurde im Trachealsekret von beatmeten Frühgeborenen die Konzentration des proangiogenen Botenstoffes Angiopoitin-1 und des angiostatischen Mediators Endostatin bestimmt. Es fand sich bei Frühgeborenen, die eine BPD entwickelten eine Imbalance in Richtung von Endostatin, was die Rolle einer gestörten Vaskulogenese in der Pathogenese der BPD unterstreicht.

Langzeitwirkung der BPD auf die Leistungsfähigkeit von Kindern im Schulalter

In einem weiteren Ansatz werden die langfristigen Auswirkungen der BPD untersucht. Hierzu werden Lungenfunktion, Aktivität und Leistungsfähigkeit von ehemaligen Frühgeborenen mit BPD im Schulalter überprüft und mit Daten von ehemaligen Reifgeborenen und Frühgeborenen ohne BPD verglichen.

Einfluss von Chorioamnionitis auf die pulmonale Expression von SGK1 (*serum und glucocorticoid-inducible kinase*)

In diesem Projekt wurde die pulmonale Expression von SGK1 in Lungengeweben verstorbener Frühgeborener mit und ohne Exposition gegenüber einer Chorioamnionitis untersucht. Von SGK1 ist bekannt, dass sie den epithelialen Na-Kanal ENaC stimuliert und die Na+/K+-ATPase aktiviert. Dies führt physiologischerweise zu einer erhöhten Flüssigkeitsresorption in der Lunge nach der Geburt. In der Chorioamnionitis Gruppe konnte eine verminderte pulmonale Expression von SGK1 nachgewiesen werden. Möglicherweise ist eine verzögerte Flüssigkeitsresorption exponierter Frühgeborener an der vergleichsweise schlechteren pulmonalen Funktion beteiligt.

Inverse Genregulation von TGF-β und CTGF in einem Tiermodell für BPD

TGF-β und CTGF spielen sowohl eine Rolle in der normalen Lungenentwicklung, als auch bei pulmonalen airway- and vascular-*remodelling* Prozessen. In einem Schafs-Tiermodel für Chorioamnionitis wurde die Regulation von TGF-β und CTGF in der Lunge untersucht. Dabei zeigte sich eine Hochregulation von TGF-β und eine Herunterregulation von CTGF. Die gefundene Dysregulation von TGF-β und CTGF kann einerseits zu der Gefäßdysfunktion bei der BPD beitragen, als auch die normalen TGF-β vermittelten *remodelling* Prozesse in der Lunge beeinflussen.

Einfluss pränataler Inflammation auf die Entwicklung regulatorischer T-Lymphozyten (T_{reg}) im fetalen Thymus

T_{reg} spielen eine tragende Rolle in der Regulation von vielen Immunreaktionen. Die Entwicklung dieser im Thymus gebildeter Zellen steht u.a. unter der Kontrolle des Transkriptionsfaktor FoxP3. An einem Tiermodell

Abb. 1: Erstversorgung eines Extrem-Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht von 450 g.

wurde der Einfluss einer intraamniotischer Inflammation auf die Entwicklung von T_{reg} im Thymus untersucht. Es fand sich eine Abnahme von T_{reg} in der Chorioamnionitis-Gruppe. Dies könnte Einfluss auf spätere Immunfunktionen von Früh- und Neugeborenen nehmen, insbesondere auf die Entstehung von allergischen Erkrankungen, wie dem Asthma bronchiale oder Autoimmunerkrankungen.

Fetomaternale Grenzzone

Hier werden 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 wird ferner die Plazentation als Modellsystem für Tumoren untersucht, insbesondere die Interaktion der invasiven fetalen Trophoblasten mit mütterlichen Immunzellen des Uterus. Hierzu werden einerseits die Immunzellen in ihrer Funktion (vor allem unter den Einfluss schwangerschaftsspezifischer Mediatoren) charakterisiert, andererseits die Trophoblasten hinsichtlich ihrer tumorähnlichen Attribute (mit derzeitigem Fokus auf Metalloproteinasen). Ferner wird die Rolle von Thrombopoietins in der Frühschwangerschaft untersucht. Schließlich soll die Aufklärung der Interaktion fetaler und maternaler Zellen im Plazentabett Hinweise auf die physiologische Kontrolle des invasiven Wachstums der Plazenta durch das mütterliche Immunsystem ergeben.

Therapeutische Strategien zur Behandlung von vorzeitigen Wehen

Vorzeitige Wehen sind ein entscheidender Risikofaktor für Frühgeburtlichkeit. Eine effektive Wehenhemmung kann eine drohende Frühgeburt verzögern und damit dem Feten noch wichtige notwendigen Wachstumszeit im Uterus verschaffen. 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 von Dr. T. Frambach aus der Frauenklinik mit dem Institut für Pharmakologie (gefördert durch das IZKF-Projekt E-38) 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.

Lehre

Es werden regelmäßig Studentenkurse auf den Stationen im Perinatalzentrum angeboten. Um die praktischen Aspekte des fächerübergreifenden Gebietes der Perinatologie besser zu vermitteln, können Studenten und Assistenten in einem „Skills Labor“ an Modellen und Videodemonstrationen geburtshilfliche Techniken, sowie die Versorgung von Neu- und Frühgeborenen erlernen. Wöchentlich findet eine interdisziplinäre Konferenz mit Kollegen der Geburtshilfe der Frauenklinik und Neonatologen der Kinderklinik statt. Jedes dritte Jahr findet daneben unter der Leitung von Prof. Dr. C. P. Speer der internationale Kongress „Recent Advances in Neonatal Medicine“ in Würzburg statt. Dieses Symposium stellt außerhalb der USA das weltweit größte wissenschaftliche Forum für Neonatologie dar.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Thomas W, Seidenspinner S, Kramer BW, Kawczynska-Leda N, Chmielnicka-Kopaczyk M, Marx A, Wirbelauer J, Szymankiewicz M, and Speer CP. Airway concentrations of angiopoietin-1 and endostatin in ventilated extremely premature infants are decreased after funisitis and unbalanced with bronchopulmonary dysplasia/death. Pediatr Res 65: 468-473, 2009.

Wirbelauer J, Schmidt B, Klingel K, Cao L, Lang F, and Speer CP. Serum and glucocorticoid-inducible kinase in pulmonary tissue of preterm fetuses exposed to chorioamnionitis. Neonatology 93: 257-262, 2008.

Kunzmann S, Speer CP, Jobe AH, and Kramer BW. Antenatal inflammation induced TGF-beta1 but suppressed CTGF in preterm lungs. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292: L223-231, 2007.

Rieger L, Segerer S, Bernar T, Kapp M, Majic M, Morr AK, Dietl J, and Kammerer U. Specific subsets of immune cells in human decidua differ between normal pregnancy and preeclampsia--a prospective observational study. Reprod Biol Endocrinol 7: 132, 2009.

Segerer SE, Muller N, van den Brandt J, Kapp M, Dietl J, Reichardt HM, Rieger L, and Kammerer U. Impact of female sex hormones on the maturation and function of human dendritic cells. Am J Reprod Immunol 62: 165-173, 2009.

5.2.15 Herz-Kreislaufzentrum

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Georg Ertl (Sprecher)

Herz-Kreislaufzentrum
Oberdürrbacher Strasse 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-39001

Prof. Dr. med. Rainer Leyh (stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-3301

Prof. Dr. med. Martin Lohse (stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-48401

PD Dr. med. Stefan Frantz (Sekretariat)
Tel. 0931/201-43542

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-/Kreislauferkrankungen, 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 neue etabliert. Aufgrund der multifaktoriellen Genese und der systemischen Manifestation der Herz-/Kreislauferkrankungen sind wissenschaftliche Konzepte hierzu zwingend interdisziplinär. Auch die Patientenversorgung profitiert von den interdisziplinären Konzepten *(comprehensive medical management)* des Herz-Kreislaufzentrums. 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. 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, Nephrologie, 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. Letzteres hat das Ziel, ein „Comprehensive Heart Failure Center“ (CHFC) zu etablieren und ist in mittlerweile 3 Antragsrunden positiv begutachtet. Der Schwerpunkt im CHFC besteht in der umfassenden Erforschung der Prävention der Herzinsuffizienz und ihrer Komplikationen. Präventive Strategien werden dabei auf allen Ebenen der Krankheitsentstehung verfolgt – ausgehend von spezifischen Ursachen bis hin zur terminalen Phase der Herzinsuffizienz. Das Forschungsspektrum wird diagnostische, therapeutische und Versorgungsmanagement-Strategien umfassen. Forschungs- und Versorgungsschwerpunkte im CHFC werden sein: 1. Verbesserung von Diagnostik und Management; 2. Heilung, Remodeling, Protektion; 3. Seltene Herzerkrankungen und genetische Grundlagen; 4. Endokrinium und Metabolismus; 5. „Crosstalk“ zwischen Herz und Niere; 6. Herzinsuffizienz: Emotion, Kognition und zerebrale Dysfunktion; 7. Fortgeschrittene/Terminale Herzinsuffizienz, Tissue Engineering und Regenerative Medizin.

Interdisziplinäre Lehre, Weiter- und Fortbildung werden im Herzkreislaufzentrum organisiert, z.B. im Rahmen des Begleitstudiengangs Experimentelle Medizin, des kardiologisch-kardiochirurgischen Seminars, der Vorlesungsreihe Kardiovaskuläre Bildgebung , der kardiologisch-kinderkardiologischen Sprechstunde und der Medizinisch-pathologischen Konferenz. Zahlreiche 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: *SP6a* „Neue diagnostische Strategien – Cardiac Imaging und Serum- und Plasmamarker, C. Angermann/G. Ertl, *SP6b* Genese und prognostische Relevanz von Beta1-Rezeptor Autoantikörpern bei humanen Myokard-Erkrankungen, R. Jahns/C. Angermann,

SP15 Krankheitsmanifestation und Krankheitsmanagement bei chronischer Herzinsuffizienz (Randomisierte INH-Studie), C. Angermann/G. Ertl. Über 3.000 Patienten wurden in Register und Studien eingeschlossen und die Effektivität und Effizienz eines umfassenden Krankheitsmanagements, bestehend aus internistisch-kardiologischer Betreuung sowie psychoedukaktiver Intervention (Patientenschulung) zur Förderung von Selbstmanagement und Empowerment nachgewiesen. Die Translation 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. Ein weiteres großes Projekt lief im März 2010 an: in der ETiCS Study (R. Jahns/G.Ertl) wird in einer Serie von Quer- und Längsschnittstudien an >1.300 Patienten und gesunden Normalpersonen die Rolle von aktivierenden Autoantikörper untersucht, die gegen den kardialen beta-adrenergen Rezeptor gerichtet sind. ETiCS ist eine gemeinsame Initiative des Kompetenznetzes und bezieht mehrere große europäische universitäre Standorte mit ein.

Infarktnetz Mainfranken

Herzinfarktnetz Mainfranken

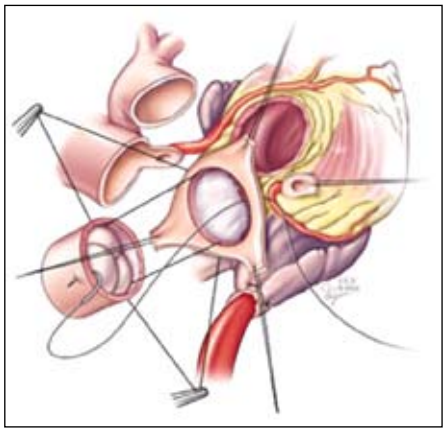
Das „Herzinfarktnetzwerk Mainfranken“ wurde 2007 gegründet, um Notärzte mit der Kardiologie in der Medizinischen Klinik I und der Herzchirurgie so zu verzahnen, dass die interventionelle Therapie zur Wiedereröffnung von Kranzgefäßen mit Herzkatheter ohne Zeitverlust durchgeführt werden kann. Sollte eine Katheterintervention nicht möglich oder erfolgversprechend sein, steht die Klinik für Thorax-, Herz- und thorakale Gefäßchirurgie in ständiger Rufbereitschaft für eine operative Notfallversorgung bereit. Die Gründung des *Herzinfarknet*zes 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 / IZKF

Im SFB 688 „Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System“ findet die Integration von kardiovaskulären Basiswissenschaftlern und Klinikern statt (für genauere Informationen siehe eigenes Kapitel S. 140). Daneben existieren zahlreiche interdisziplinäre Kooperationen, wie eine große Anzahl an Publikationen zeigen, die insbesondere im IZKF (siehe Darstellung S. 153) 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 operatives Spektrum deutlich erweitert. Neben einer Zunahme total arterieller Revaskularisationen bei koronarer Herzkrankheit ist die komplexe Aortenchirurgie 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. Ausgewählten Patienten im Endstadium der Herzinsuffizienz können die Implantation von ventrikulären mechanischen Unterstützungssystemen oder komplexe kardiochirurgische Eingriffe angeboten werden wie z. B. die Ventrikelrekonstruktion. 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.

5.3 Graduiertenkollegs
5.3.1 Graduiertenkolleg 520, Immunmodulation

KONTAKTDATEN

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

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-49951
Fax: 0931/201-49243
E-mail: huenig@vim.uni-wuerzburg.de
www.gk-520.uni-wuerzburg.de/

Allgemeine Informationen

Das DFG geförderte Graduiertenkolleg 520 "Immunmodulation" erreichte 2008 das Ende der regulären Förderungszeit von drei mal drei Jahren und wurde 2009 noch mit einer begrenzten Zahl von Stipendien unterstützt. Die Beliebtheit des Graduiertenkollegs bei den Doktorandinnen und Doktoranden führte während der Laufzeit zu einer ständig ansteigenden Zahl assoziierter Mitglieder, so dass jetzt eine Fortführung als Graduierten Ausbildungsprogramm innerhalb der Klasse "Infection and Immunity" der Graduiertenschule für Lebenswissenschaften mit mehr als 30 Mitgliedern auf den Weg gebracht wurde.

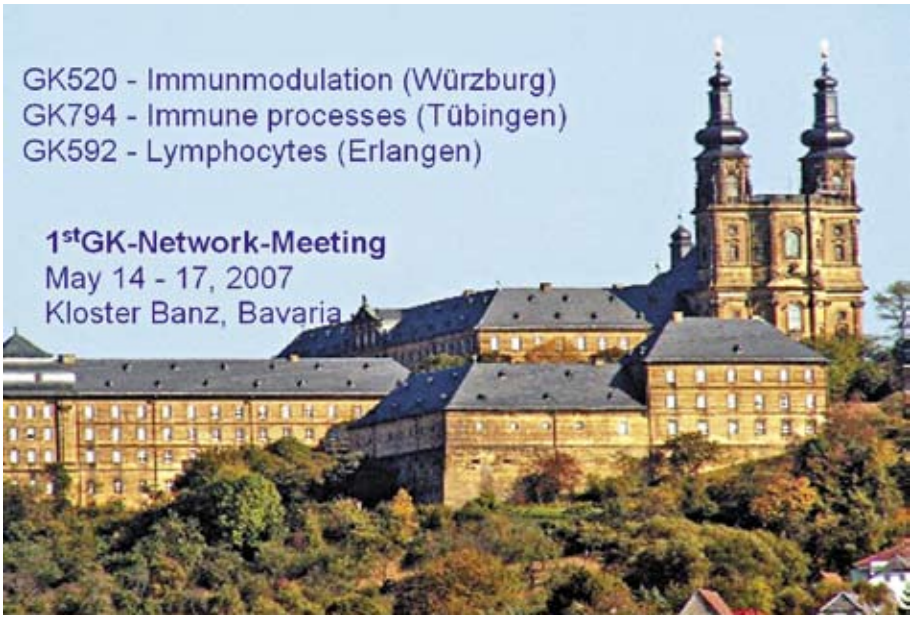
Forschungsschwerpunkte

Graduierte aus allen Arbeitsgruppen der Universität Würzburg, die immunologische Themen bearbeiten, können sich dem Ausbildungsprogramm anschließen. Das Spektrum reicht von immunologischer Grundlagenforschung in Nagermodellen bis hin zu Infektionsbiologie, Tumorimmunologie und klinischer Immunologie.

Lehre

Das breite Forschungsspektrum der im Ausbildungsprogramm vertretenen Arbeitsgruppen bringt die Mitarbeit von Spezialisten aus allen Teilgebieten der Immunologie mit sich, so dass eine umfassende Ausbildung gewährleistet wird. Während der Förderung durch die DFG im Format eines Graduiertenkollegs wurde ein Ausbildungsprogramm mit Modulen entwickelt, die jedes Semester wechseln und an den Ausbildungsstand der jeweiligen Kohorte von Graduierten angepasst sind. Dazu gehören u.a. der Durchgang durch ein modernes Immunologie Lehrbuch, Miniprojekte, in denen neue Techniken erlernt werden, Literaturseminare und Arbeitsberichte.

Im Jahr 2009 fand die 4. gemeinsame Klausurtagung mit zwei anderen Graduiertenkollegs, dem GRK 592 "Lymphocyte Activation" (Erlangen) und dem GRK 794 "Cell Biology of immune-associated processes" (Tübingen) statt, und eine Fortsetzung dieser fruchtbaren Tradition ist fest eingeplant. Nach dem Auslauf der DFG Förderung des GRK 520 wird diese Klausurtagung nun durch die GSLS finanziell unterstützt. Dadurch wird auch die Teilnahme einer begrenzten Zahl von GSLS Graduierten aus anderen Disziplinen, die sich ein Bild von der Immunologie machen wollen, ermöglicht.



5.3.2 Graduiertenkolleg 1048, Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Manfred Schartl (Sprecher)

Biozentrum, Lehrstuhl für Physiologische Chemie I
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-84148
Fax: 0931/31-84150
E-mail: gk-1048@uni-wuerzburg.de
www.gk-1048.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Manfred Gessler (stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/31-84159

Aufgaben und Struktur

Das Ziel des Graduiertenkollegs 1048 ist es ein strukturiertes Forschungs- und Ausbildungsprogramm für Doktoranden im Bereich der Entwicklungsbiologie zur Verfügung zu stellen. Das wissenschaftliche Ziel besteht darin einen Beitrag zum besseren Verständnis der molekularen Mechanismen zu leisten, die die Morphogenese, Musterbildung, Zellspezifikation und Zelldifferenzierung im Embryo steuern, als Basis für die Ausbildung eines vollständigen, gesunden Organismus. Unter dem Paradigma, dass normale und pathologische Entwicklungsprozesse sich oft derselben Moleküle und Signalwege bedienen, ist das Thema des GRKs somit von unmittelbarer Relevanz für die Medizin. Darüber hinaus beschäftigen sich auch mehrere Teilprojekte direkt mit Krankheitsprozessen, welche die Entwicklung von Stammzellen, die in der regenerativen Medizin Einsatz finden sollen, betreffen. Nach einer sehr erfolgreichen ersten Bewilligungsphase (4/04-9/08) befindet sich das Graduiertenkolleg 1048 nun in der 2. Förderperiode der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG).

Forschungs-schwerpunkte

Das Forschungsprogramm fokussiert sich auf Fragen aus dem Bereich der Entwicklungsbiologie unter besonderer Berücksichtigung des Prozesses der Organentwicklung. Das GRK bietet den Doktoranden eine breite interdisziplinäre und forschungsorientierte Ausbildung mit direktem Bezug zu dem jeweiligen Dissertationsthemen. Dabei ist der Themenbereich auf die Organentwicklung von Wirbeltieren fokussiert. Diese Begrenzung fördert den Austausch von Ideen, Reagenzien und technischen Protokollen in den thematisch eng verwandten Forschungsprojekten. Durch neue transgene Technologien bei der Maus haben sich die analytischen Möglichkeiten enorm erweitert. In gleicher Weise bieten Zebrafisch und Medaka einzigartige Modelle für die Entwicklungsbiologie und Biomedizin. Das Forschungsprogramm konzentriert sich auf wichtige Moleküle oder molekulare Komplexe (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 vier Modellorganismen durchgeführt (Maus, Frosch, Zebrafisch, Medaka) 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.

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 gemeinsame Ausbildungsprogramm. Das Graduiertenkolleg ist ein integraler Bestandteil der „Graduate School for Life Science (GSLS)“. Moderne Betreuungsstrukturen, wie z.B. ein Promotionskomitee, das die Studenten während der gesamten Promotion begleitet und berät, wurden von Beginn an etabliert. Die Forschungsprojekte der Studenten werden auf jährlicher Basis evaluiert und gegebenenfalls restrukturiert, um einen erfolgreichen Abschluss im Graduiertenprogramm zu garantieren. Die Ausbildung im Graduiertenkolleg 1048 beinhaltet ein breit gefächertes interdisziplinäres Programm mit modernsten Methoden und aktuellen Konzepten der aktuellen biomedizinischen Forschung in der Entwicklungsbiologie. Im Hinblick auf die optimale Vorbereitung der Studenten auf eine wissenschaftliche Karriere kombiniert das Qualifikationskonzept Seminare, Vorlesungen und einen jährlichen Retreat mit Workshops, „soft skill“ Training und praktischen Ausbildungseinheiten. 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.

Abb. 1: Doppel-Färbung des Synaptenomalkomplexes (SC) von Spermatozyten von Wildtyp und lamin C2 (ΔC2) - definzienten Mäusen. Das Axialelement-Protein SYCP3 ist grün und das Lateralelement-Protein SYCP1 rot markiert. Die Spermatozyten der ΔC2 Mäuse zeigen univalente Geschlechtschromosomen und haben ungepaarte Axen (Pfeilspitzen).

5.3.3 Internationales Graduiertenkolleg 1141, Signal Transduktion: Gemeinsamkeiten von Signalwegen bei Krebs und Infektionen

KONTAKTDATEN

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

Prof. Dr. rer. nat. Thomas Rudel (Sprecher)

Lehrstuhl für Mikrobiologie
Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/31-88056
Fax: 0931/31-84402
E-mail: rappur@mail.uni-wuerzburg.de
www.gcwn.de

Prof. Dr. Emmanuel Lemichez
(Sprecher Standort Nizza)
Tel.: (+33) 4 93 37 77 09

Allgemeine Informationen und Struktur

Das Deutsch-Französische Graduiertenkolleg GCWN (GK 1141) stellt ein gemeinsames Programm zwischen den Universitäten in Würzburg und Nizza dar. Es wird von der Deutschen Forschungsgesellschaft (DFG) von Februar 2005 bis Januar 2010 gefördert. Aktuell nehmen ungefähr ein Dutzend Doktoranden an dem Ausbildungsprogramm des Kollegs teil. Neun Doktoranden haben ihre Promotion bereits im GK 1141 abgeschlossen.

In Würzburg wurde das GK 1141 seit 2006 in die Klasse „Infection and Immunity“ der Graduate School of Life Sciences (GSLS) eingegliedert. Zusätzliche Mittel erhält das GK 1141 von der Deutsch-Französischen Hochschule (http://www.dfh-ufa.org), die für Austauschprogramme und Ausbildung genutzt werden. In dieser Ausbildung wird der Schwerpunkt auf eine hohe Interdisziplinarität gelegt, indem breites Wissen aus vielen Forschungsgebieten vermittelt wird.

Forschungsschwerpunkte

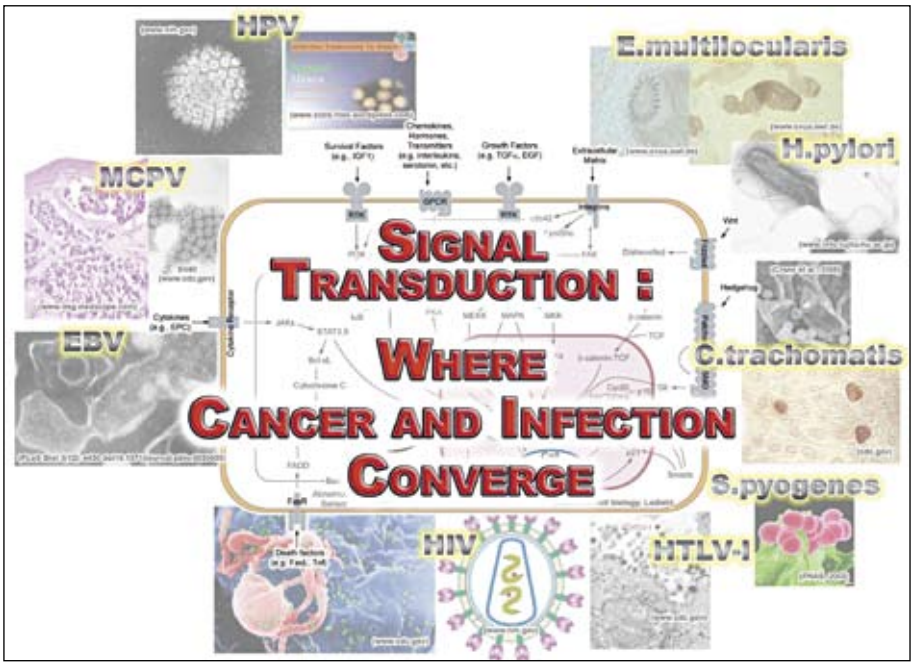
Eine der entscheidenden Gemeinsamkeiten zwischen der Pathogenese von einigen Infektionserregern und der Zelltransformation zu entarteten Krebszellen ist die krankhafte Veränderung von zellulären Signaltransduktionsprozessen. In diesem Graduiertenkolleg stellen insbesondere die Gemeinsamkeiten von Infektionen und Krebs einen zentralen Punkt in dieser Ausbildung dar. Die Projekte können dabei einem der folgenden Themengebiete zugeordnet werden:

1) Regulation des MAP-Kinase-Signalwegesunter physiologischen Bedingungen und bei Krankheit
2) Manipulation von zellulären Signaltransduktionsmechanismen während der Infektion durch Pathogene
3) Verwendung von Bakterien als Trojanische Pferde, um in Tumorzellen die Signaltransduktion zu manipulieren bzw. eine Anti-Tumor-Immunantwort auszulösen

Das Graduiertenkolleg verbindet Wissenschaftler aus der Immunologie, Mikrobiologie und Krebsforschung und soll Synergien in der Erforschung neuartiger therapeutischer Ansätze gegen Infektionen und Krebs schaffen.

Lehre

Die Ausbildung der Doktoranden ist besteht aus Projekt-spezifischen und allgemeinen Inhalten. Wöchentlich werden von den Mitgliedern des Kollegs ihre Forschungsprojekte, aktuelle wissenschaftliche Publikationen, Lehrbuchkapitel oder aktuelle wissenschaftliche Themengebiete vorgestellt. Zu diesen Terminen werden von den Teilnehmern ebenfalls externe Sprecher eingeladen und betreut. Jährlich findet ein mehrtägiger Retreat statt, in dem einzelne Inhalte vertieft werden. Zusätzlich werden Kurse zu komplexen Labormethoden durchgeführt, die Informationen bei praktischen Fragestellungen vermitteln. Durch die Einbindung in die GSLS können die Mitglieder des GK 1141 bei Bedarf zusätzlich an den Kursen und Veranstaltungen der International Graduate School Würzburg teilnehmen. Die Studenten werden während der Promotion von ihrem individuellen Promotionskomitee betreut. Das Komitee muss aus Mitgliedern der französischen Partneruniversität Nizza und der Universität Würzburg bestehen. Mindestens einmal jährlich findet eine Zusammenkunft der Graduierten mit allen Beteuern statt, in der der aktuelle Stand der Promotion und die weitere Fokussierung diskutiert wird.



5.3.4 Graduiertenkolleg 1156, Von der synaptischen Plastizität zur Verhaltensmodulation in genetischen Modellorganismen

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Michael Sendtner (Sprecher)

Institut für Klinische Neurobiologie
Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-44000
Fax: 0931/201-44009
E-mail: Sendtner_M@klinik.uni-wuerzburg.de
www.gk-1156.uni-wuerzburg.de/main/

Aufgaben und Struktur

Das Graduiertenkolleg 1156 wurde 2005 als gemeinsames interdisziplinäres Ausbildungsprogramm der Universität Würzburg, des Instituts für Neurowissenschaften, Shanghai, und des Instituts 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. Die Studenten dieses Internationalen Graduiertenkollegs sind auch in die Klasse „Neurowissenschaften“ der Internationalen Graduiertenschule der Universität Würzburg integriert.

Forschungsschwerpunkte

Zentrales wissenschaftliches Thema des GK 1156 ist die Beziehung zwischen Gehirn und Verhalten. 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“ 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

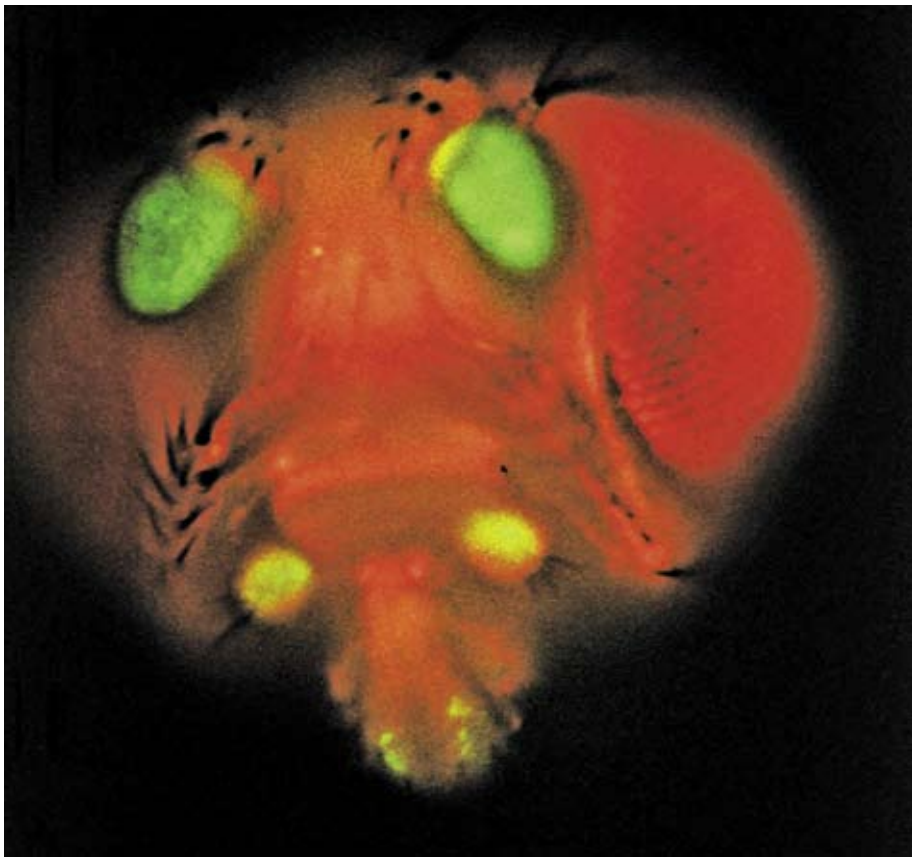


Abb. 1: Gehirn der adulte Fliege (rot; in grün die Pilzkörper, das Assoziationszentrum für das Geruchslernen.

struktureller Veränderungen zu Verhaltensänderungen ist eine der größten Herausforderungen im Bereich der aktuellen Neurowissenschaften, die nur in einem breiten interdisziplinären Ansatz, 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.

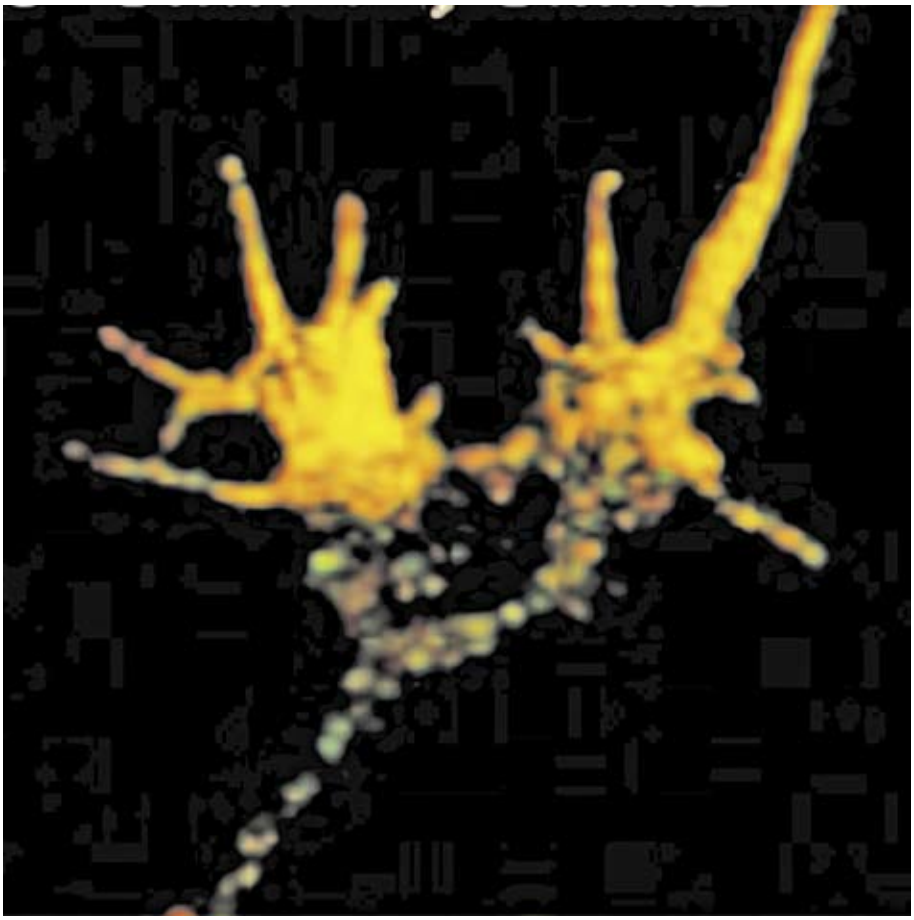


Abb. 2: Präsynaptischen Clustering von N-Typ Ca-Kanälen (grün) in Wachstumskegeln von isolierten Mausmotoneuronen. Ca-Kanäle bilden Cluster mit anderen Komponenten der aktiven Zone (piccolo, rot gefärbt). Dieser Prozess ist bei Motoneuronerkrankungen wie der spinalen Muskelatrophie gestört.

5.3.5 Graduiertenkolleg 1253, Emotions

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. soc. Paul Pauli (Sprecher)

Lehrstuhl für Psychologie I
Marcusstr. 9-11
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82843
Fax: 0931/31-82733
E-mail: gk-emotions@uni-wuerzburg.de
www.gk-emotions.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
(stellv. Sprecher)
Tel.: 0931/201-77600

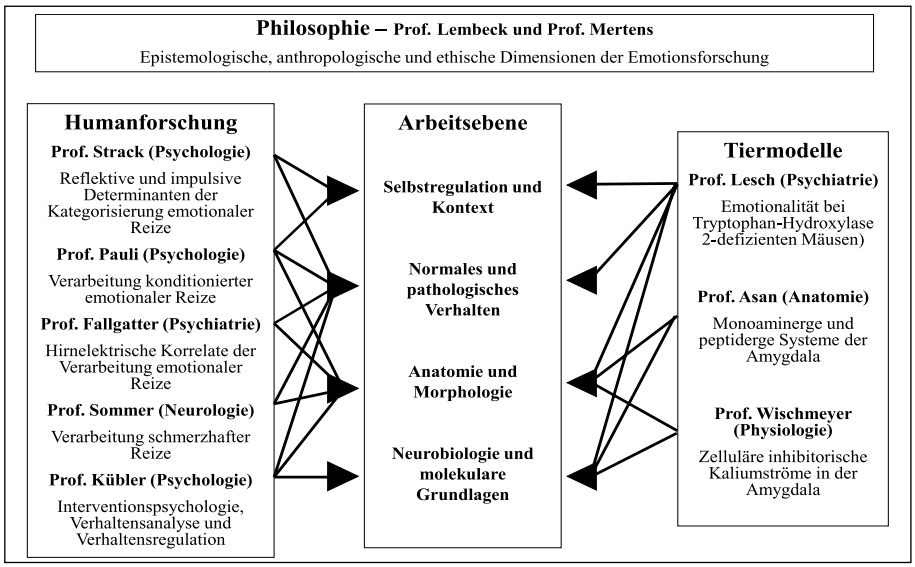


Abb. 1: Principal Investigators und Struktur des Graduiertenkollegs.

Aufgaben und Struktur

Das Betreuungskonzept der Doktoranden entspricht den Richtlinien der Graduate School of Life Science (GSLS) der Universität Würzburg, in die das GK integriert ist. Die intensive und interdisziplinäre Betreuung der Doktoranden wird durch individuelle Promotionskomitees gewährleistet, die durch Mitglieder verschiedener Arbeitsgruppen besetzt sind. Die Ausbildung besteht aus einem 3-jährigen Curriculum, das die Vermittlung von theoretischem und methodischem Wissen, überprüft durch regelmäßige Erfolgskontrollen, sowie praktische Forschungstätigkeit in verschiedenen Labors beinhaltet. Die Selbstständigkeit der Doktoranden und die akademische Professionalisierung wird durch spezielle Workshops gefördert, die Einbindung in internationale Netzwerke durch regelmäßige Gastwissenschaftler, Summer-Schools mit internationalen Dozenten sowie durch die verpflichtende Teilnahme an internationalen Kongressen.

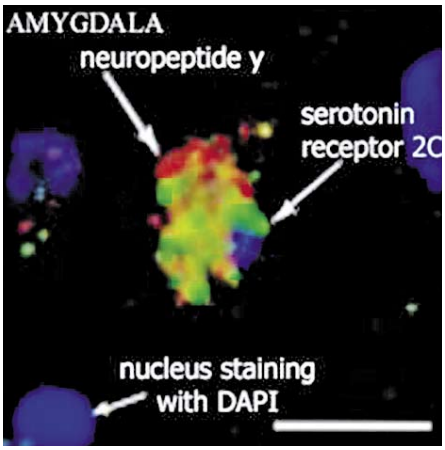


Abb. 2: Laterale Amygdala (LA). Doppelte Fluoreszenz in situ Hybridisierung in dem lateralen Nukleus der Amygdala der Ratte. Magnification: 20x; Skala: 20µm.

Forschungsschwerpunkte

Ziel des Graduiertenkollegs (GK) ist die Identifikation entscheidender Mediator- und Moderatorvariablen, die die Verarbeitung emotional relevanter Reize beeinflussen. Zur Erreichung dieses Zieles haben sich neun Würzburger Arbeitgruppen aus der Philosophie, Psychologie, Psychiatrie, Neurologie, Anatomie und Physiologie zusammengeschlossen, 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: neurobiologische und molekulare Grundlagen der Verarbeitung emotional relevanter Reize, Morphologie der beteiligen Systeme, emotionsrelevantes normales und pathologisches Verhalten (kognitiv, physiologisch und behavioral) und schließlich modulierende Selbstregulationsprozesse und Kontextvariablen (Abb. 1). 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.

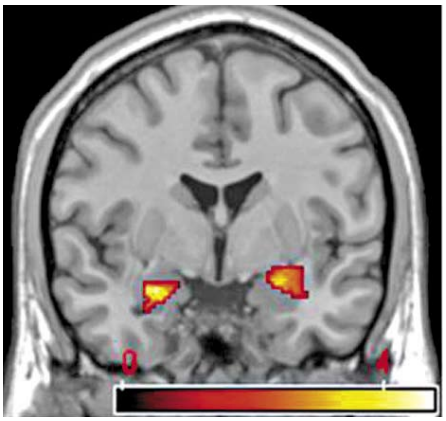


Abb. 3: Sagittale Sicht eines Menschengehirns aktiviert aufgrund von Bedrohung.

Lehre

Im wöchentlichen Jour Fixe (Journal Club) am Freitag werden die neuesten Forschungsergebnisse und der Verlauf der Forschungsarbeit der Doktoranden diskutiert. Zu den Seminaren werden internationale Gastreferenten eingeladen sowie zu den beiden Tagungen, die jährlich vom GK außerhalb Würzburgs veranstaltet werden. Die Doktoranden durchlaufen eine Lab Rotation und werden jährlich von den drei Principal Investigators ihres Promotionskomitees evaluiert. Soft Skill-Kurse werden sowohl vom GK als auch von der GSLS kostenfrei angeboten. Den Studierenden stehen auch externe Veranstaltungen offen.
Internet: http://www.gk-emotions.uni-wuerzburg.de/teaching/

5.3.6 Internationales Graduiertenkolleg 1522: HIV/AIDS und damit assoziierte Infektionskrankheiten im südlichen Afrika

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Axel Rethwilm
(Sprecher Standort Würzburg)

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-49554
Fax: 0931/201-47505
E-mail: irtg1522@uni-wuerzburg.de
www.gk-1522.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Wolfgang Preiser
(Sprecher Standorte Kapstadt und Stellenbosch)
Tel: +27-21-938-9353

Allgemeines

Das Ziel dieses Internationalen Graduiertenkollegs ist dreifach: Einerseits soll klinisches Patientenmaterial, das in dieser Form in Deutschland nicht zur Verfügung steht, für grundlagenorientierte Forschung verfügbar gemacht werden, andererseits sollen PhD- und Medizinstudenten in Würzburg mit Infektionserkrankungen vertraut gemacht werden, die es hierzulande nicht oder kaum gibt und schließlich soll das Spektrum der grundlagen-orientierten Infektionsforschung an der Würzburger Universität um einen wichtigen internationalen Aspekt erweitert werden. Hintergrund des IGK 1522 ist die Tatsache, daß Afrika von allen Kontinenten die höchste Zahl an Infektionserkrankungen aufzuweisen hat. Die Republik Südafrika als das am meisten entwickelte Land auf dem afrikanischen Kontinent mit exzellenten Forschungsbedingungen und -einrichtungen gestattet es, hochkarätige biomedizinische Forschung durchzuführen, die sich auf Augenhöhe mit Forschung in Deutschland befindet, so daß beträchtliche Synergien freigesetzt werden können. Der wissenschaftliche Mehrwert, der durch ein Internationales Graduiertenkolleg mit zwischen Würzburg und Kapstadt geschaffen wird, äußert sich vor allem in folgenden Aspekten: Das Programm erlaubt a) die Analyse klinischer Proben mit Methoden, die derzeit in Südafrika nicht zur Verfügung stehen, es erweitert b) laufende infektiologische Forschungen in Würzburg um wichtige wisenschaftliche Gesichtspunkte, es avisiert c) Forschungsfelder, die von herausragender biomedizinischer Bedeutung sind, für die Experten in der Westkap-Region allerdings fehlen und schließlich werden d) junge Wissenschaftler durch ein strukturiertes Ausbildungskonzept für Postgraduierte sowohl in der Grudlagenforschung als auch in der medizinisch-klinischen Forschung an wichtigen Infektionskrankheiten ausgebildet. Ein wesentlicher Bestandteil der Ausbildung ist ein Austauschprogramm, das Studenten in Würzburg den Aufenthalt in Kapstadt und *vice versa* erlaubt. Die Forschungsfelder teilen sich in drei Bereiche auf: Im Bereich I wird klinische und grundlagenorientierte Forschung zu HIV/AIDS und zur virusinduzierten Immunsuppression betrieben. Der Bereich II deckt verschiedene mit AIDS assoziierte opportunistische Infektionserkrankungen ab, während im Bereich III immunologische Fragestellungen zu Infektionerregern angegangen werden. Zwischen diesen Teilbereichen gibt es zahlreiche inhaltliche Verbindungen, die ein die Bereiche überlappendes kohärentes Forschungsprogramm deutlich werden lassen Der Sprecher dieses Graduiertenkollegs auf südafrikanischer Seite ist Prof. Dr. Wolfgang Preiser (Virologie) von der Universität Stellenbosch.

Forschungsprojekte

Bereich I:
Projekt 1: The impact of therapeutic drug monitoring on antiretroviral therapy
Betreuer: Prof. Dr. Hartwig Klinker
Projekt 2: Study of drug-resistant HIV
Betreuer: Dr. Jochen Bodem
Projekt 3: Molecular Epidemiology of HIV
Betreuer: Prof. Dr. Axel Rethwilm
Projekt 4: Influence of different HIV subtypes on HIV dementia
Betreuer: Prof. Dr. Eleni Koutsilieri und PD Dr. Carsten Scheller
Projekt 5: Targets, mechanisms and consequences of regulated T cell pre-mRNA splicing and their relevance as genetic markers of virally induced or general T cell suppression.
Betreuer: Prof. Dr. Sibylle Schneider-Schaulies

Bereich II:
Projekt 6: Epidemiology, diagnosis, and molecular mechanisms of multidrug resistance in *Candida albicans* and its impact on host-fungus interactions
Betreuer: Prof. Dr. Joachim Morschhäuser
Projekt 7: Characterization of the influence of excretory/secretory products from *Echinococcus multilocularis* larvae on dendritic cell maturation and the interaction of *Echinococcus* E/S products with TLR and CTL surface receptors
Betreuer: Prof. Dr. Klaus Brehm
Projekt 8: *Staphylococcus aureus* population structure and host cell interaction in chronic infections
Betreuer: Prof. Dr. Dr. Bhanu Sinha
Projekt 9: Generation and characterization of candidates for malaria/HIV combination therapy
Betreuer: Dr. Gabriele Pradel

Bereich III:
Projekt 10: Characterization of the role of C-type lectins in dendritic cell interactions with *Leishmania* parasites
Betreuer: Prof. Dr. Heidrun Moll
Projekt 11: Protective and productive inflammatory responses induced by microbial products studied at the level of dendritic cells
Betreuer: Prof. Dr. Manfred Lutz
Projekt 12: The role of CD28 mediated costimulation in the control of secondary immune responses to infectious agents
Betreuer: Prof. Dr. Thomas Hünig

5.4 Forschergruppen

5.4.1 Klinische Forschergruppe 103, Osteogene Stammzelldifferenzierung und Therapie von Knochenverlust und Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Franz Jakob
Prof. Dr. med. Maximilian Rudert

Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
Lehrstuhl Orthopädie und Orthopädische Klinik im König-Ludwig-Haus
Brettreichstr. 11
97074 Würzburg
Tel.: 0931/803-1580
Fax: 0931/803-1599
E-mail: f-jakob.klh@uni-wuerzburg.de
E-mail: office.klh@mail.uni-wuerzburg.de
www.orthopaedie.uni-wuerzburg.de
www.mcw.medizin.uni-wuerzburg.de

Aufgaben und Struktur

Die Klinische Forschergruppe „Osteogene Stammzelldifferenzierung und Therapie von Knochenverlust“ (KFG 103) wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft von 2001 bis 2009 gefördert, um Forschung am Lehrstuhl Orthopädie zu stärken. Es wurde eine Wissenschaftsprofessur eingerichtet, die in 2001 von Prof. Dr. Franz Jakob übernommen wurde. Während der beiden Förderungsperioden bildete die KFG den Kristallisationskeim für die Entwicklung des Orthopädischen Zentrums für Muskuloskelettale Forschung. Das Zentrum besteht aus 4 Sektionen, die aus den ursprünglichen Teilprojekten der KFG entwickelt wurden und die von unabhängigen Wissenschaftlern geleitet werden. Die Sektionen beschäftigen sich mit Stammzellbiologie, Molekularer Orthopädie und Zellbiologie, Tissue Engineering und Regenerativer Medizin und Gentherapie. Der Freistaat Bayern, vertreten durch den Bezirk Unterfranken, sieht großzügig die Infrastruktur und die Overheadkosten für den Betrieb des Zentrums vor. Die Einrichtung arbeitet auf einer Forschungsfläche von 600 qm, die auf zwei Standorte verteilt ist und für S1, S2 und für radioaktives Arbeiten ausgerüstet ist.

Die Medizinische Fakultät hat beschlossen, die Forschung über Muskuloskelettale Erkrankungen und Verletzungen als ein „Emerging Field“ am Forschungs-Campus Würzburg zu fördern, mit der Perspektive, daraus eine neue Schwerpunktsforschung an der Universität Würzburg zu entwickeln. Im Jahr 2007 wurde daher ein Muskuloskelettales Centrum Würzburg MCW gegründet, das alle Kliniken und Institute zusammenfasst, die sich mit Muskuloskelettalen Erkrankungen und Verletzungen in Forschung und Krankenversorgung befassen. Die fünf Schlüssel-Institutionen, die das Centrum tragen, sind die Lehrstühle für Orthopädie, Unfallchirurgie, Zahn- Mund- und Kieferchirurgie, Regenerative Medizin und Funktionswerkstoffe in der Medizin.

Forschungsschwerpunkte

Das Orthopädische Zentrum für Muskuloskelettale Forschung (KFG103) ist eine interaktive Plattform, die Grundlagenwissenschaft, translationale Forschung und klinische Implementierung innovativer therapeutischer Strategien verbindet. Forschungsschwerpunkte sind die Biologie und die Differenzierungswege Mesenchymaler Stammzellen. Wir fokussieren auf die Morphogenese und die zelluläre Alterung, um die Prinzipien der gesteuerten Induktion von Zelldifferenzierung und die dabei notwendige Qualitätskontrolle in zellbasierte regenerative Therapiestrategien umzusetzen. Wichtige Themen sind die Signalwege für FGFs, für Vitamin D3, für den wnt/frz pathway, für die TGFβ Rezeptorfamilie und deren Liganden die GDFs und BMPs, sowie die Signalwege für die Mitglieder der matrizellulären Signalproteine der CCN-Familie. Wir charakterisieren Subpopulationen Mesenchymaler Stammzellen mittels genomweiter Array-Analysen, um unser Wissen über die Grundlagen regenerativer Strategien zu erweitern und um dieses Wissen in Standard Prozeduren und robuste Qualitätskontrolle bei zellbasierten Therapien zu überfüh-

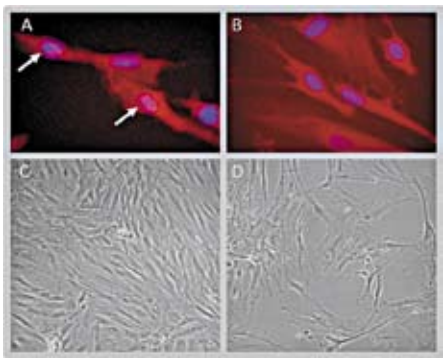


Abb. 1: Mesenchymale Stammzellen in Kultur. Fluoreszenzfärbung nukleärer Oct4 Expression (A = spezifischer Antikörper, B = Kontrolle mit Sekundärantikörper) (B. Klotz). Morphologie junger im Vergleich mit präseneszenten Mesenchymalen Stammzellen (C and D) (P. Benisch, R. Ebert).

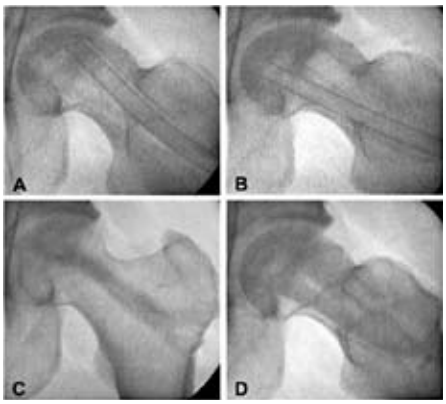


Abb. 3: Applikation von mesenchymalen Stammzellen für die Therapie der Hüftkopfnekrose. Über zwei retrograde Bohrkanäle werden mit einem speziellen Plastiktrichter die Zellen in das nekrotische Areal des Hüftkopfes eingebracht (A und B). Der restliche Bohrkanal wird mit Knochenersatzmaterial aufgefüllt (C und D). (Bild U. Nöth).

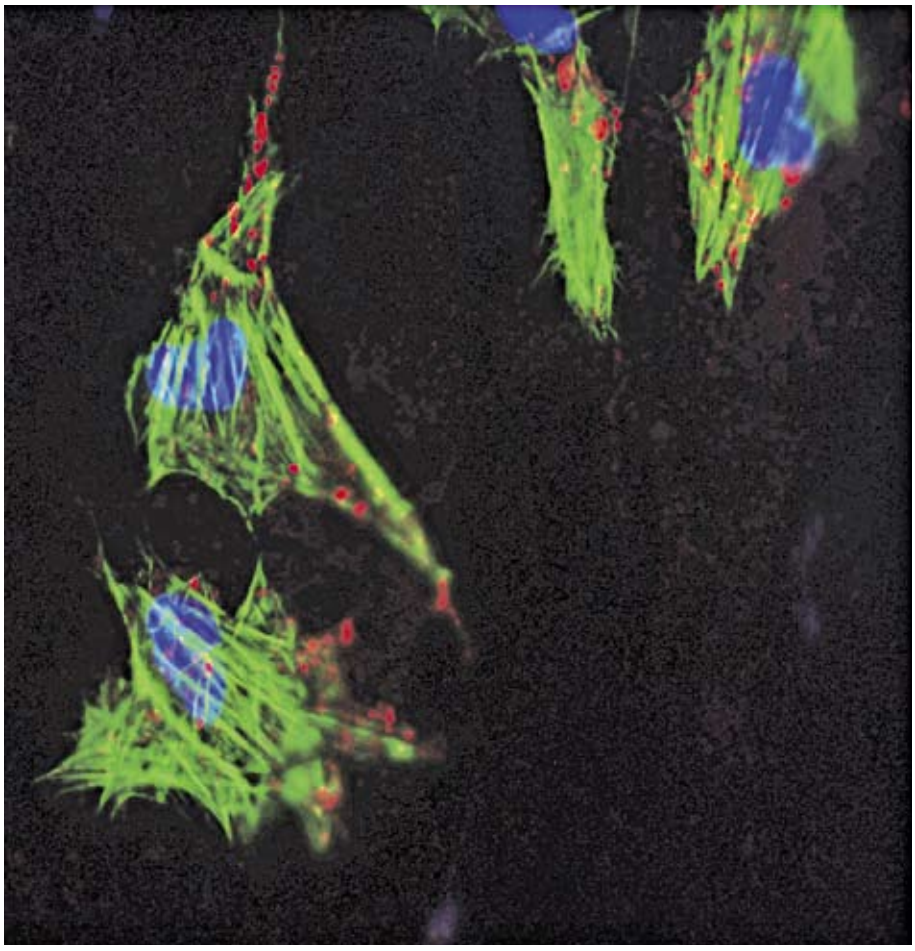


Abb. 2: Immunfluoreszenz-Färbung des Zytoskeletts und der Kerne von Mesenchymalen Stammzellen auf einem Kollagen Typ II Nanofiber Scaffold 24 h nach der Aussaat (grün = Aktin, rot = Tubulin, blau = Zellkerne) (R. Hallinger, L. Rackwitz).

ren. Wissenschaftler des Zentrums sind beteiligt an Forschungs-Netzwerken, die von der DFG gefördert werden (FOR793 Osteoporotische Frakturheilung), vom BMBF (Netzwerke Osteopath und Präeklampsie), vom Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie (EXIST Phase I), von der Bayerischen Forschungsstiftung (Forschungsverbund für zellbasierte Therapie im Alter FORZEBRA) und der EU (Netzwerke ADIPOA und VASCUBONE für zellbasierte Strategien bei Knochen- und Knorpelersatz) sowie vom IZKF der Medizinischen Fakultät.

Schwerpunkte der Wissenschaftlichen Arbeit

- Biologie Mesenchymaler Stammzellen, Signalwege für FGFs, TGFβ/BMP, Vitamin D und zelluläre Alterung, Frakturheilung nach Trauma und bei Osteoporose (F. Jakob, R. Ebert, B Mentrup, P. Benisch, B. Klotz, N. Raaijmakers, S. Müller-Deubert, L. Seefried)
- Mechanobiologie und Biomechanik (F. Jakob, L. Seefried, M. Hoberg, R. Ebert, S. Müller-Deubert, A. Steinert)
- Molekulare Orthopädie und Zellbiologie, die matrizellulären Signalmoleküle der CCN-Familie in der Morphogenese und bei zellbasierten Therapiestrategien (N. Schütze, T. Schilling, K. Schlegelmilch, R. Laug, A. Noll, S. Hilpert)
- Regenerative Medizin/Tissue Engineering/Translationale Zelltherapie (U. Nöth, L. Rackwitz, R. Hallinger, M. Haddad-Weber, M. Hoberg, M. Rudert)
- Gentherapie in der Muskuloskelettalen Forschung und Therapie (A. Steinert, M. Kunz, P. Prager, N. Armbruster, C. Weber)
- Spezielle Osteologie-Sprechstunde mit einem Fokus auf Osteoporose und seltene Knochenerkrankungen (F. Jakob, L. Seefried, K. Osterhage, G. Baron)
- Rachitis, spezielles Projekt über Kalzium-Mangel-Rachitis in Nigeria (F. Jakob, P. Raab, R. Ebert, C. Kitz (Kinderklinik), B. Sponholz (Geographie))
- Genetik und Molekularbiologie der Hypophosphatasie (F. Jakob, C. Beck (Kinderklinik), B. Mentrup, C. Marschall)
- Molekulare Mechanismen der Knochenmetastasierung (F. Jakob, R. Ebert, N. Schütze)

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
- TecFun, Technologie der Funktionswerkstoffe

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Reichert JC, Heymer A, Berner A, Eulert J, Nöth U. Fabrication of polycaprolactone collagen hydrogel constructs seeded with mesenchymal stem cells for bone regeneration. Biomed Mater. 2009 16;4:65001.

Ebert R, Zeck S, Krug R, Meissner-Weigl J, Schneider D, Seefried L, Eulert J, Jakob F. Pulse treatment with zoledronic acid causes sustained commitment of bone marrow derived mesenchymal stem cells for osteogenic differentiation. Bone. 2009 May;44(5):858-64.

Goebel S, Lienau J, Rammoser U, Seefried L, Wintgens KF, Seufert J, Duda G, Jakob F, Ebert R (2009) FGF23 is a putative marker for bone healing and regeneration. J Orthop Res. 2009 Sep;27(9):1141-6.

Steinert AF, Palmer GD, Pilapil C, Nöth U, Evans CH, Ghivizzani SC. Enhanced in vitro chondrogenesis of primary mesenchymal stem cells by combined gene transfer. Tissue Eng Part A. 2009 May;15(5):1127-39.

Kunzmann S, Seher A, Kramer BW, Schenk R, Schütze N, Jakob F, Sebald W, Speer CP. Connective tissue growth factor (CTGF) does not affect TGF-β1 induced Smad3 phosphorylation and T lymphocytes proliferation inhibition. Int Arch Allergy Imm 2008; 147(2):152-160.

5.4.2 Klinische Forschergruppe 124, Das Tumormikromilieu: Zielstruktur und Modulator von Immunantworten

KONTAKTDATEN

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

Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-26351
Fax: 0931/201-26462
E-mail: Broecker_E@klinik.uni-wuerzburg.de
www.tumor-microenvironment.de

Prof. Dr. med. Ph.D. Jürgen C. Becker (Leiter)
Tel.: 0931/201-26396

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. Die Forschungsergebnisse sollten 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.

Forschungsschwerpunkte

Ein maligner Tumor ist ein komplexes Gewebe, dessen zelluläre und strukturelle Komponenten miteinander in Kommunikation stehen und sich gegenseitig beeinflussen. Die für Tumorwachstum, Invasion und Metastasierung entscheidenden Vorgänge wie Stromareaktion, Angiogenese und Ab- und Umbau der extrazellulärer 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 während der Plazentation helfen, Immunreaktionen in Krebspatienten besser zu verstehen und umgekehrt.

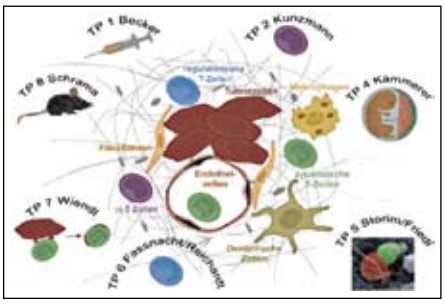


Abb. 1: Zelluläre Bestandteile des Tumorstromas und Bearbeitung verschiedener Aspekte durch die Teilprojekte der KFO124.

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 Zielmoleküle 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, indem durch Vakzinierung eine Immunantwort ausgelöst wird, die durch die Zerstörung des Tumorstromas die Tumorprogression inhibiert. So konnten bisher nicht nur für die Tumorstroma assoziierten Antigene Survivin, CD105, und S100A4 immunogene Peptide identifiziert werden, sondern auch bereits die ersten klinischen Studien mit diesen Peptiden durchgeführt werden.

TP Fassnacht/Reichardt

In diesem Projekt wird das Wechselspiel von Glukokortikoiden mit dem Immunsystem beim Nebennierenkarzinom untersucht. Die Arbeitsgruppe verfügt über ein großes Patientenkollektiv mit dieser Tumorentität. Ein besonderes Augenmerk liegt in diesem Projekt auf der tumorinduzierten Immunsuppression bei den Glukokortikoid-sezernierenden Tumoren. Zusätzlich wird die Wirkung von exogenen Glukokor-

tikoiden 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 Tumoren angesehen werden. Im TP4 der KFO124 wird die Interaktion der invasiven fetalen Trophoblasten mit mütterlichen Immunzellen des Uterus untersucht. Hierzu werden einerseits die Immunzellen in ihrer Funktion (vor allem unter den Einfluss schwangerschaftsspezifischer Mediatoren) charakterisiert, andererseits die Trophoblasten hinsichtlich ihrer tumorähnlichen Attribute (mit derzeitigem Fokus auf Metalloproteinasen). Schließlich soll die Aufklärung der Interaktion fetaler und maternaler Zellen im Plazentabett Hinweise auf die physiologische Kontrolle des invasiven Wachstums der Plazenta durch das mütterliche Immunsystem ergeben.

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 untersucht inwiefern die Natur von Antigenen die Entwicklung von Immunantworten beeinflussen. Aktuell wird dabei die Rolle von natürlichen regulatorischen T-Zellen auf unterschiedlche Antigen-spezifische Immunantworten erforscht. Die Antigene, gegen die sich die Immunantworten richten, werden a) ubiquitär, b) lokalisiert oder c) nach Induktion vorwiegend in stromaassoziierten Fibroblasten exprimiert.

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

Friedl P, Weigelin B: Interstitial leucocyte migration and immune function. Nat.Immunol.2008, Sept 9: 960-969.

Hofmeister-Müller V, Vetter-Kauczok CS, Ullrich R, Meder K, Lukanidin E, Brö-cker EB, Straten P, Andersen MH, Schrama D, Becker JC. Immunogenicity of HLA-A1 restricted peptides derived from S100A4 (metastasin 1) in melanoma patients. Cancer Immunol Immunother. 2009;58:1265-1273.

Rieger L, Segerer S, Bernar T, Kapp M, Majic M, Morr AK, Dietl J, Kämmerer U. Specific subsets of immune cells in human decidua differ between normal pregnancy and preeclampsia--a prospective observational study. Reprod Biol Endocrinol. 2009 23:132.

Waschbisch A.,,Meuth SG,Herrmann AM, Wrobel B, Schwab N, Lochmüller H, Wiendl H. Intercellular exchanges of membrane fragments (trogocytosis) between human muscle cells: a potential mechanism fort he modulation of muscular immune responses. J Neuroimmunol 2009, 209: 131-138 .

Weismann D, Briese J, Niemann J, Grüneberger M, Adam P, Hahner S, Johanssen S, Liu W, Ezzat S, Saeger W, Bamberger AM, Fassnacht M, Schulte HM, Asa SL, Allolio B, Bamberger CM. Osteopontin stimulates invasion of NCI-h295 cells but is not associated with survival in adrenocortical carcinoma. J Pathol. 2009;218:232-40.

5.4.3 Klinische Forschergruppe 125: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS): Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Klaus-Peter Lesch
(Sprecher und Koordinator)

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Füchsleinstrasse15
97080 Würzburg
www.psychobiologie.uni-wuerzburg.de/
Tel.: 0931/201-77600
Fax: 0931/201-77620
E-mail: kplesch@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Andreas Warnke (Koordinator)
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und -Psychotherapie
Tel.: 0931/201-78000

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 Erkrankung 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.

Forschungsschwerpunkt

ADHS (MIM 143465) ist die häufigste Verhaltensstörung des Kindesalters mit einer Prävalenz von 4-8% und einer substanziellen Heritabilität. Die hohe Erblichkeit ist wahrscheinlich durch multiple Gene mit jeweils 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 angenähert 50%. Affektive Erkrankungen und Alkohol-/Drogenabhängigkeit zeigen ebenfalls eine bemerkenswerte Häufigkeit. Ein erhöhte Komorbidität für antisoziale Persönlichkeitsstörung wurde in mehreren klinischen Kohorten berichtet. Die Erkrankungslast kann nicht überschätzt werden hinsichtlich der Bedeutung von sozialen und ökonomischen Problemen für die Betroffenen, wie auch der Eingeschränkung 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 nichtmenschliche 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 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 Teil-

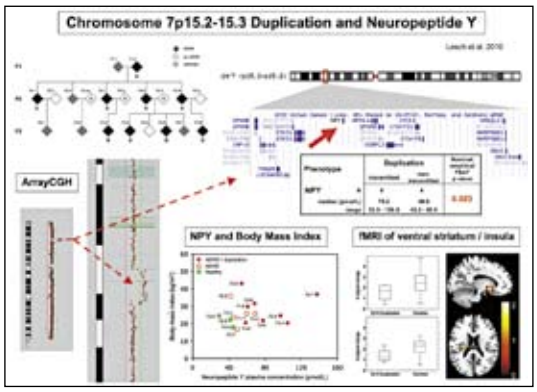


Abb. 1: Chromosom 7p15.2-15.3 Duplikation und Neuropeptid Y. Dargestellt ist die Segregation der Chromosom 7p15.2-15.3 Duplikation (D) in einer Mehrgenerationenfamilie mit ADHS. Betroffene Familienmitglieder mit Duplikation sind durch schwarze Rauten gekennzeichnet. Betroffene Familienmitglieder, die keine Duplikation aufweisen, und gesunde Mitglieder sind durch graue bzw. offene Symbole gekennzeichnet. Weiterhin zeigt die Abbildung eine Korrelation zwischen Neuropeptid Y- (NPY-) Plasmakonzentrationen and Body Mass-Index (BMI) in 7p15.2-15.3 Duplikationträgern mit ADHS, Nichträgern mit ADHS und gesunden Familienmitgliedern. Die F-Nummern erlauben die Zuordnung innerhalb des Stammbaums. Die neurale Aktivierung im ventralen Striatum während der Erwartung grösserer Belohnungen (oben) und in der hinteren Inselregion während der Erwartung grösserer Verluste (unten) bei Trägern der Duplikation mit ADHS (n = 4) und gesunden Kontrollen (n = 21) ist ebenfalls zu sehen (Lesch et al. 2010).

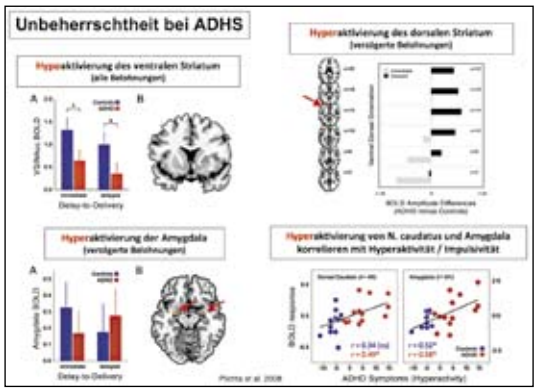


Abb. 2: Unbeherrschtheit bei ADHS. Dysfunktionales Belohnungsverhalten, charakterisiert durch eine begrenzte Fähigkeit Belohnungsverzögerungen zu tolerieren, ist typisch für ADHS. Die Aktivierung des Gehirns wurde während einer Serie von Entscheidungen zwischen zwei monetären Belohnungsoptionen mit unterschiedlichem Verzögerungsinterwall der Belohnung bei Erwachsenen mit ADHS und Kontrollen mit fMRT gemessen. Verglichen mit Kontrollen zeigten ADHS-Patienten eine Hyporesponsivität des ventro-striatalen Systems für sofortige und verrzögerte Belohnung. Im Gegensatz dazu riefen verzögerte Belohnungen eine Hyperaktivierung des dorsalen N. caudatus und der Amygdala bei Patienten mit ADHS hervor. In beiden Strukturen war die neurale Aktivität in Richtung verzögerter Belohnungen mit der selbstbeurteilten Schwere der ADHS-Symptomatik korreliert. Die Befunde untermauern das Konzept beeinträchtigter Verarbeitung von Belohnungsreizen bei ADHS und damit die Hypothese der Verzögerungsaversion (Plichta et al. 2009).

projekte unterteilt: 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 (Jacob et al. 2007). 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 werden in ausgedehnten Stammbäumen von Familien mit hoher Dichte von ADHS und einer Stichprobe von betroffenen Geschwisterpaaren durchgeführt (Romanos et al. 2008). Zusätzlich legt die Identifizierung von SNP-Varianten und Copy Number Variation (CNVs) in genomweiten Assoziationsstudien (GWA) eine Basis für Nachfolgeuntersuchungen in genetisch modifizierten Mausmodellen des ADHS (Abb. 1) (Lesch et al. 2008, 2010). Weiterhin streben drei Teilprojekte (TP 6-8) eine Definition von Endophänotypen des ADHS durch neuropsychologische und elektrophysiologische Paradigmen, wie auch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) an (Abb. 2) (Plichta et al. 2009, Conzelmann et al. 2009). 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 genetischen 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, SFB TRR 58, GRK 1156, GRK 1263, GSLS, IZKF) sowie in ein breites Spektrum von nationalen (z.B. BMBF Multizentrische Studie, Nationales Schwerpunktnetzwerk ADHS, MPI für Molekulare Genetik) und internationalen Kooperationen (z.B. IMpACT, IMAGE2, EU Newmood, 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, SFB TRR 58 und den Graduiertenprogrammen innerhalb der International Graduate School of Life Sciences (GSLS) repräsentiert eine exzellente Plattform für kompetente Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern einschliesslich Bachelor- und Master-Studenten, M.D.- and Ph.D.-Studenten und Postdocs der Fakultäten für Medizin, Biologie, Physik, und Kulturwissenschaften. Die Verstärkung der Interdisziplinarität der Lehre in den psychiatrischen Neurowissenschaften ist daher ein zentrales Ziel der KFO 125. Komplexe Ansätze für neurobiologische Fragestellungen und die gemeinsame Nutzung von Techniken und Methoden der Genetik, Zellbiologie und Bildgebung sind dabei hervorragende Instrumente der Molekularen Psychiatrie, die Interdisziplinarität garantieren.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

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.

Romanos M, Freitag C, Jacob C, 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. Mol Psychiatry 13:522–530.

Lesch KP, Selch S, Renner TJ, Jacob C, Nguyen TT, Hahn T, Romanos M, Shoichet S, Dempfle A, Heine M, Boreatti-Hümmer A, Walitza S, Romanos J, Gross-Lesch S, Zerlaut H, Allolio B, Heinzel S, Fassnacht M, Fallgatter A, Wultsch T, Schäfer H, Warnke A, Reif A, Ropers HH, Ullmann R (2010) Genome-wide copy number variation analysis in ADHD: association with neuropeptide Y gene dosage in an extended pedigree. Mol Psychiatry, Jan 25 [Epub ahead of print]

Conzelmann A, Mucha RF, Jacob CP, Weyers P, Romanos J, Gerdes AB, Baehne CG, Boreatti-Hümmer A, Heine M, Alpers GW, Warnke A, Fallgatter AJ, Lesch KP, Pauli P (2009) Abnormal affective responsiveness in attention-deficit/hyperactivity disorder: subtype differences. Biol Psychiatry 65:578-585.

Plichta MM, Vasic N, Wolf C, Lesch KP, Brummer D, Jacob C, Fallgatter AJ, Grön G (2009) Neural hypo- and hyper-responsiveness on immediate and delayed reward processing in adult ADHD. Biol Psychiatry 65:7-14.

5.4.4 Klinische Forschergruppe 216: Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Hermann Einsele (Sprecher)

Klinische Forschergruppe 216
Versbacher Str. 5
97078 Würzburg
Tel: 0931/201-45141
Fax: 0931/201-70090
E-mail: eiselein_h@klinik.uni-wuerzburg.de
www.uk-wuerzburg.de/forschung-lehre/forschung/forschergruppen/klinische-forschergruppe-216.html

Prof. Dr. med. Ralf Bargou (Leiter)
Tel.: 0931/201-40014

Frau Eiselein (Sekretariat)
Tel: 0931/201-45141

Aufgaben und Struktur

Die Klinische Forschergruppe 216 wird seit 2009 durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft und die Medizinische Fakultät der Universität Würzburg gefördert. Die federführende Einrichtung ist die Medizinische Klinik II. Der Sprecher der Forschergruppe ist Prof. Dr. med. Hermann Einsele, der wissenschaftliche Leiter ist Prof. Dr. med. Ralf Bargou. Die KFO 216 bearbeitet zentrale Aspekte der molekularen Pathogenese des Multiplen Myeloms. Diese Arbeiten sollen zur Identifizierung therapeutisch nutzbarer Zielstrukturen führen. Durch die enge Anbindung der KFO 216 an die Early Clinical Trial Unit des Comprehensive Cancer Centers Mainfranken sind die Voraussetzungen geschaffen, die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung im Rahmen klinischer Studien rasch in die klinische Praxis umzusetzen. Das im Rahmen der Forschergruppe verfolgte Ziel erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachrichtungen. So sind an diesem Forschungskonsortium 20 Wissenschaftler aus 6 verschiedenen Instituten der Universität Würzburg beteiligt. Neben der Medizinischen Klinik II sind das Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, das Institut für Organische Chemie, das Institut für Virologie und Immunbiologie, das Institut für Pathologie und der Lehrstuhl für Physiologische Chemie II am Biozentrum beteiligt. Des Weiteren besteht eine enge Kooperation mit Wissenschaftlern und Ärzten der Klinik für Innere Medizin II der Universität Ulm. Ein wesentliches strategisches Ziel der Klinischen Forschergruppe ist es neue Strukturen für die klinische Forschung zu entwickeln und zu implementieren und die translationale Medizin im Bereich Onkologie am Standort Würzburg nachhaltig zu stärken.

Forschungsschwerpunkt

Die der Klinischen Forschergruppe zugrundeliegende Hypothese ist, dass maligne Tumoren komplexe genetische Erkrankungen sind, die zur Aktivierung nicht nur eines sondern verschiedener Signalwege führen. Diese bilden ein sogenanntes onkogenes Signaling-Netzwerk, das schrittweise entsteht und schließlich zur Ausprägung des malignen Phänotyps führt. Modellerkrankung für diese Hypothese ist das Multiple Myelom, einer nach wie vor unheilbaren Tumorerkrankung des blutbildenden Systems, die am Universitätsklinikum Würzburg bereits seit Jahren einen besonderen klinischen Forschungsschwerpunkt darstellt.

Ziel der Klinischen Forschergruppe ist es daher, das onkogene Signaling-Netzwerk in Myelomzellen funktionell zu charakterisieren. Es soll hierbei untersucht werden, welche genetischen Veränderungen der Aktivierung dieses Netwerkes zu Grunde liegen und welche Folgen dies für die Tumorentstehung und den malignen Phänotyp hat. Wichtige Bestandteile des Signaling-Netzwerkes konnten bereits in Vorarbeiten identifiziert werden. So zeigt sich durch Vorarbeiten der Forschergruppe, dass in Myelomzellen regelmäßig Ras-abhängige Signalwege, der NF-kB-Signalweg und vor allen auch Stress-Response Signalwege wie beispielsweise der Heat-Shock-Protein Pathway dereguliert sind. Ein weiteres Ziel ist es daher zu untersuchen, wie diese Signalwege wechselwirken und welche Bedeutung das für den malignen Phänotyp hat. Schließlich soll untersucht werden, ob noch weitere Signalwege aktiviert sind. Das onkogene Signalnetzwerk wird zunächst *in vitro* an Zellkulturmodellen analysiert, im nächsten Schritt wird die Bedeutung des Netzwerkes *in vivo* an Hand transgener Tiermodelle untersucht. Zur möglichst umfassenden genetischen Analyse der Tumorzellen kommen molekularbiologische Screening Verfahren wie beispielsweise das High-Throughput Sequencing zur Anwendung. Die Fragestellungen der KFO 216 werden im Rahmen von sechs Teilprojekten und drei Core Facilities (Z-Projekte) bearbeitet.

TP Chatterjee/Bargou
Schwerpunkt dieses Teilprojektes ist die Analyse Raf-abhängiger Signalwege sowie die Analyse der Wechselwirkung dieser Signalwege mit anderen Signalwegen des Signaling-Netzwerkes in Myelomzellen. Die-

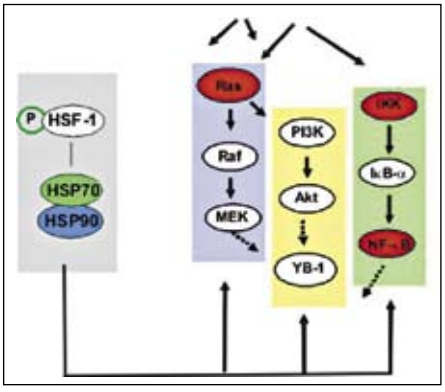


Abb. 1: Bislang identifizierte Pathways des Onkogenen Signaling-Netwerkes beim Multiplen Myelom.

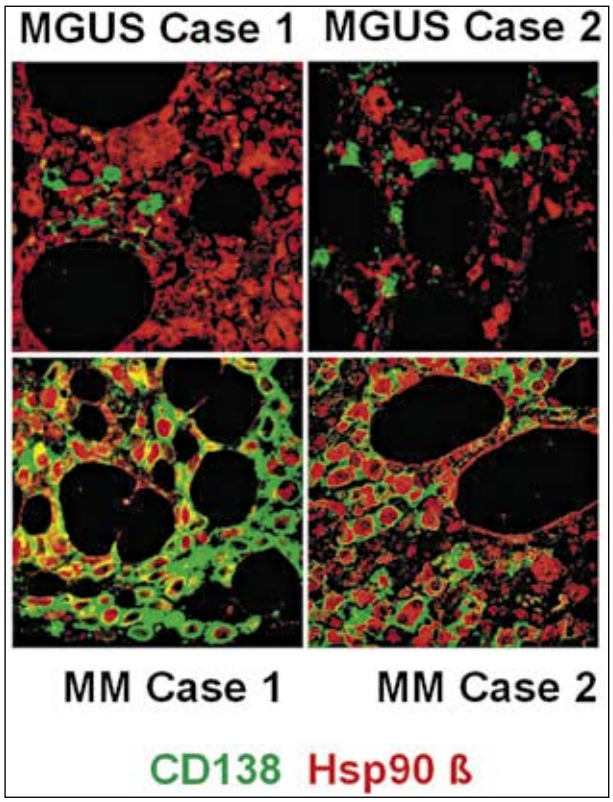


Abb. 2: Immunhistochemische Darstellung der HSP90ß Expression in primären Myelomzellen im Vergleich zu benignen MGUS Vorstufen (Knochenmarkbiopsie).

se Arbeiten sollen u.a. die Frage klären, ob Raf-abhängige Signalwege geeignete therapeutische Zielstrukturen darstellen.

TP Berberich/Hünig
CD28 ist ein zentrales ko-stimulatorisches Molekül der T-Zell-Aktvierung. Die Expression von CD28 ist in Myelomzellen mit Krankheitsprogression und einer schlechten Prognose assoziiert. Ziel dieses Teilprojektes ist es, die Rolle von CD28 und CD28-abhängigen Signalwegen beim Multiplen Myelom *in vitro* als auch *in vivo* in transgenen Mausmodellen zu untersuchen.

TP Bommert/Beilhack/Bargou
In vitro-Vorarbeiten zu diesem Teilprojekt zeigen, dass das Cold-Shock-Domain Protein YB-1 eine zentrale Rolle bei der Entstehung von Apoptose- und Chemotherapie-Resistenz in Myelomzellen spielen könnte. Ziel dieses Projektes ist es im nächsten Schritt die Rolle von YB-1 *in vivo* an Hand unterschiedlicher transgener Tiermodelle zu analysieren.

TP Topp/Einsele
In diesem Teilprojekt soll die Rolle onkogener Signalwege bei der T-Zell-vermittelten Graft-versus-Host-Reaktion im Setting der allogenen Stammzelltransplantation untersucht werden. Grundlage dieses Projektes sind erste Ergebnisse, die darauf hinweisen, dass in alloreaktiven T-Zellen zum Teil die gleichen Signaltransduktionswege wie in Myelomzellen aktiviert sind.

TP Holzgrabe/Sotriffer/Bringmann
Vorarbeiten zu diesem Projekt deuten auf eine wichtige Rolle des Heat-Shock-Protein Pathways für das maligne Wachstum von Myelomzellen hin. Die Rolle dieses Signalweges soll daher näher untersucht werden. Im Rahmen dieses Teilprojektes sollen außerdem neue pharmakologische Inhibitoren dieses Stress Response Pathways entwickelt werden. Der Schwerpunkt der Arbeiten liegt hierbei auf den Heat Shock Proteinen HSP90 und HSP70 sowie auf dem Transkriptionsfaktor HSF-1 (Heat Shock Stimulating Factor 1).

TP Stühmer/Wajant/Siegmund
Dieses Teilprojekt befasst sich mit der Rolle des NF-kB Systems, das wahrscheinlich eine zentrale Schaltstelle des onkogenen Signaling-Netzwerkes in Myelomzellen darstellt. Schwerpunkt ist daher die Analyse der Wechselwirkung von NF-kB mit Ras-abhängigen Signalwegen und Stress Response Pathways.

Z Haralambieva/Einsele
Aufgabe dieser Core Facility ist die zentrale Gewinnung, Isolierung und Organisation der Analyse primärer Tumorproben, die im Rahmen diagnostischer Knochenmarkpunktionen gewonnen werden. Weitere Aufgabe dieses Z-Projektes ist die immunhistochemische Analyse der Tumorproben.

Z Langer/Döhner
Aufgabe dieses Z-Projektes ist die genetische Analyse primärer Tumorproben mittels FISH und SNP Chip Arrays.

Z Eilers/Rosenwald
Aufgabe dieses Z-Projektes ist die Implementierung neuer genetischer und funktioneller Screening Technologien zur Identifizierung neuer wachstumsrelevanter Pathways. Hierzu gehören ShRNA-basierte Screening Techniken sowie das High-Throughput Sequencing.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Chatterjee, M., Rancso, C., Stühmer, T., Eckstein, N., Andrulis, M., Gerecke, G., Lorentz, H. Royer, H.D., Bargou, R.C. The Y-box binding protein YB-1 is associated with progressive disease and mediates survival and drug resistance in multiple myeloma. Blood, 111: 3714-3722, 2008.

Stühmer, T., Zöllinger, A., Siegmund, D., Chatterjee, M., Grella, E., Knop, S., Kortüm, M., Unzicker, C., Jensen, M.R., Quadt, C., Chène, P., Schoepfer, J., Carcia-Echeverria, C., Einsele, H., Wajant, H., and Bargou, R.C.: Signaling profile and anti-tumor avtivity of the novel HSP90 inhibitor NVP-AUY922 in multiple myeloma. Leukemia, 22(8): 1604-12, 2008.

Zöllinger, A., Stühmer, T., Chatterjee, M., Gattenlöhner, S., Haralambieva, E., Müller-Hermelink, H-K., Andrulis, M., Greiner, A., Wesemeier, C., Rath, J., Einsele, H., and Bargou, R.C. Combined functional and molecular analysis of tumor cell signaling defines two distinct myeloma subgroups: Akt-dependent and Akt-independent multiple myeloma. Blood, 112(8): 3403-11, 2008.

Knop, S; Gerecke, C; Liebisch, P; Topp, MS; Platzbecker, U; Sezer, O; Vollmuth, C; Falk, K; Glasmacher, A; Maeder, U; Einsele, H; and Bargou. RC. Lenalidomide (Revlimid®), adriamycin and dexamethasone (RAD) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma: A report from the German Myeloma Study Group DSMM (Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom). Blood, 113:1160-71, 2009.

Stühler, C, Mielke, S, Chatterjee, M, Duell, J, Lurati, S, Rückert, F, Einsele, H, Bargou, RC, and Topp, M. Selective depletion of alloreacting T cells by targeted therapy of heat shock protein 90: A novel strategy for control of graft versus host disease. Blood, 114: 2829-36, 2009.

5.5 Forschungsverbünde
5.5.1 Rehabilitationswissenschaftlicher Forschungsverbund Bayern

KONTAKTDATEN

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

Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie
Marcusstr. 9-11
97070 Würzburg
Tel.: 0931/31-82713
Fax: 0931/31-2078
E-mail: rfb@uni-wuerzburg.de
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 zunehmenden medizinischen und ökonomischen Bedeutung chronischer Erkrankungen sollte die wissenschaftliche Basis für Rehabilitationsmaßnahmen gestärkt werden. Der RFB hatte die Aufgaben, gut koordinierte und qualitativ hochwertige Rehabilitationsforschung zu leisten, zum Praxistransfer der Ergebnisse beizutragen sowie die regionale Forschungsinfrastruktur nachhaltig zu verbessern. Die Voraussetzungen zur Wahrnehmung dieser Aufgaben wurden durch die inzwischen in den Regelhaushalt übernommene Stiftungsprofessur für Rehabilitationswissenschaften an der Universität Würzburg, der der Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften zugeordnet ist, und das Netzwerk Rehabilitationsforschung in Bayern (NRFB), in welchem Reha-Forscher, Reha-Kliniken und Reha-Träger zusammenarbeiten, verstetigt.

Förderschwerpunkt Rehabilitationswissenschaften

Das Verbundthema des RFB lautete „Patienten in der Rehabilitation: Störungsspezifische und -übergreifende Ansätze zu Fragen der Motivation, Krankheitsbewältigung, Intervention und Evaluation". In zwei Förderphasen wurden insgesamt 25 Projekte durch das BMBF und die Deutsche Rentenversicherung gefördert (22 Forschungs-, 3 Querschnittprojekte). Die wissenschaftliche Koordination einschließlich der forschungsmethodischen Beratung erfolgte durch den Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften am Institut für Psychotherapie und Medizinische Psychologie der Universität Würzburg. Beispiele für am genannten Institut bzw. unter seiner Mitwirkung durchgeführte Forschungsprojekte: Änderungssensitivität generischer Patientenfragebögen zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität; Validierung der deutschen Version des Short Musculoskeletal Function Assessment Questionnaire (SMFA) zur Messung des Funktionszustands bei orthopädischen Patienten; Evaluation eines generischen Gesundheitsförderungsprogramms für die medizinische Rehabilitation; verbundübergreifende Analyse von Prädiktoren des Erfolgs von Patientenschulungen auf der Basis gepoolter Daten; sozialmedizinische Begutachtung in der Steuerung des Reha-Zugangs.

Umsetzungsphase

Um die im Förderschwerpunkt gewonnenen Erkenntnisse für die Reha-Praxis nutzbar zu machen, wurden mehrere Umsetzungsprojekte gefördert. Ziele des bis heute weitergeführten Projekts „Zentrum Patientenschulung" sind die Optimierung von Patientenschulungen und die Dissemination von Forschungsergebnissen in die Rehabilitationspraxis (s. Abb. 1). Indikationsübergreifende Beschreibungs- und Bewertungskriterien für Patientenschulungen wurden entworfen und konsentiert, die Praxis der Schulung bundesweit erfasst und die gewonnene Information systematisch aufbereitet und in einer Datenbank im Internet zur Verfügung gestellt. Kriterien für Qualitätssicherung und Qualifizierung des Schulungspersonals wurden entwickelt.

Berufliche Orientierung in der medizinischen Rehabilitation war der zweite Umsetzungsschwerpunkt. Hier wurde ein generisches Screening-Instrument zur Identifikation beruflicher Problemlagen und zur Ermittlung des Bedarfs an berufsorientierten Rehabilitationsleistungen entwickelt. Eine Bestandsaufnahme und Bewertung berufsbezogener Interventionen in Rehabilitationskliniken sowie die Förderung des Einsatzes geeigneter Interventionsbausteine in der Rehabilitation waren Ziele eines zweiten Projektes in diesem Bereich. Ein aktuelles Folgeprojekt am Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften dient der Dissemination beruflich orientierter Maßnahmen in der medizinischen Rehabilitation in die Praxis.

Förderschwerpunkt Chronische Krankheiten und Patientenorientierung

In diesem aktuellen Förderschwerpunkt zur versorgungsnahen Forschung (BMBF, Rentenversicherung, Krankenversicherung) führt der Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften fünf rehabilitationswissenschaftliche Projekte in Kooperation mit Reha-Kliniken der Region durch. Ihre Themen umfassen die Evaluation innovativer Nachsorgekonzepte bei Patienten mit Adipositas (Telefon-Nachsorge) und chronischen Schmerzen (Live-Online-Nachsorge per Internet), die Entwicklung und Evaluation eines integierten Patientenschulungskonzepts bei chronischen Rückenschmerzen (in Kooperation mit der Universität Erlangen-Nürnberg), partizipative Entscheidungsfindung in

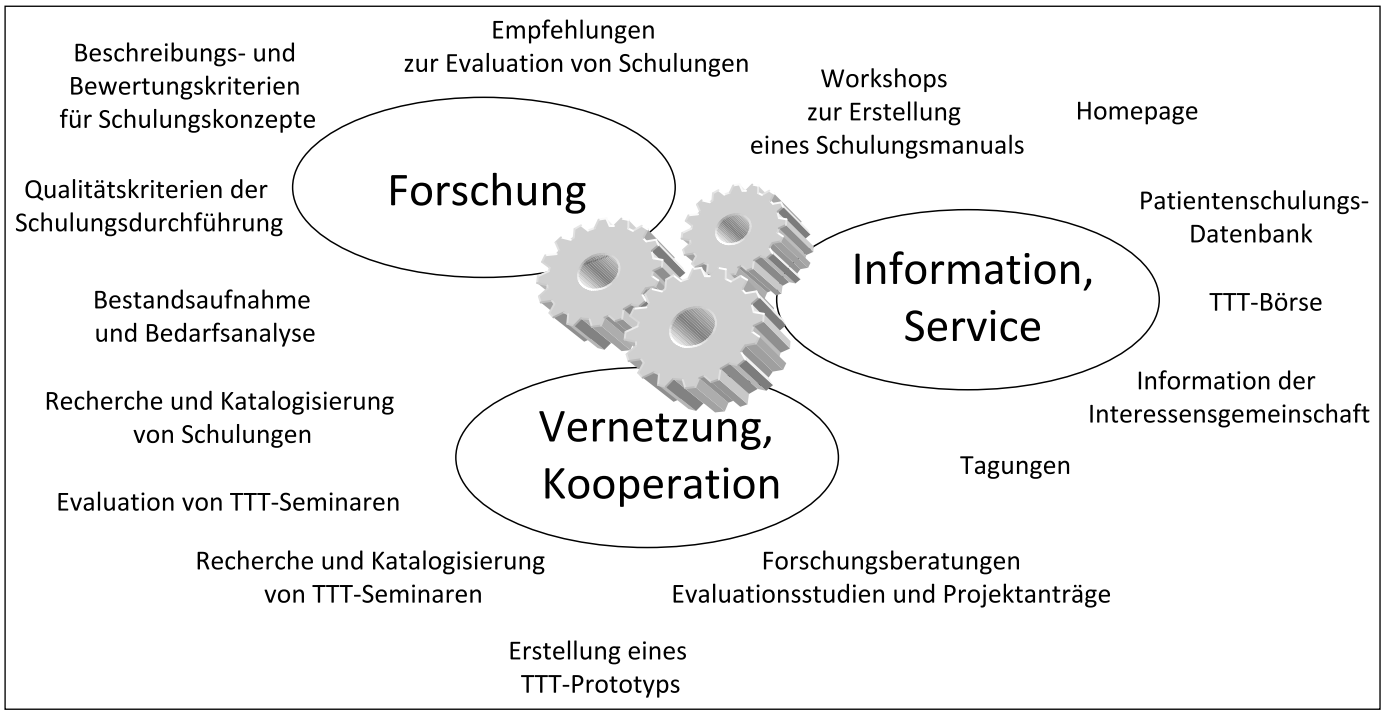


Abb. 1: Ziele und Aufgaben des Zentrums Patientenschulung.

der medizinischen Rehabilitation sowie die Validierung eines generischen Assessmentinstruments zur Messung der proximalen Effekte von Schulungen auf Selbstmanagement und Empowerment (Health Education Impact Questionnaire, heiQ) (in Kooperation mit der Medizinischen Hochschule Hannover und der Deakin University, Melbourne, Australien).

Vernetzung

In der anwendungsorientierten Rehabilitationsforschung besteht das Desiderat einer Vernetzung der beteiligten Akteure in Forschung und Praxis. Das Zentrum Patientenschulung am Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften stellt hier einen überregionalen Netzwerkknotenpunkt dar. Auf regionaler Ebene werden u. a. durch enge Kooperation des Arbeitsbereichs Rehabilitationswissenschaften mit dem Netzwerk Rehabilitationsforschung in Bayern (NRFB) Forschungsprojekte ermöglicht sowie die interdisziplinäre Kommunikation und Kooperation gefördert (z.B. gemeinsame Tagung „Patientenorientierung in der Rehabilitation“ 2008 in Würzburg zu 10 Jahren vernetzter Rehabilitationsforschung in Bayern seit RFB-Gründung). Derzeit startet die Initiative „Bayerns Reha-Praxis forscht“, eine Kooperation zwischen dem NRFB und dem Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften der Universität Würzburg, in der Forschungsprojekte aus der Reha-Praxis entwickelt und bis zur Förderung begleitet werden sollen. Ein von einem industriellen Großunternehmen durchgeführtes Modellprojekt zur Optimierung des Rehabilitationsprozesses durch Vernetzung von Betrieb, Reha-Klinik und Reha-Träger wurde vom Arbeitsbereich Rehabilitationswissenschaften wissenschaftlich begleitet und evaluiert.

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, Ströbl V, Vogel H (2008) Patientenorientierung und Patientenschulung. Rehabilitation 47:77-83.

Faller H, Koch GF, Reusch A, Pauli P, Allgayer H (2009) Effectiveness of education for gastric cancer patients: a controlled prospective trial comparing interactive vs. lecture-based programs. Patient Education and Counseling 76:91-98.

Krannich J-H, Weyers P, Lueger S, Schimmer C, Faller H, Elert O (2008) The effectiveness of a motivation program for lifestyle change in the course of aortocoronary bypass graft surgery. Clinical Rehabilitation 22:3-13.

Meng K, Seekatz B, Roßband H, Worringen U, Faller H, Vogel H (2009) Entwicklung eines standardisierten Rückenschulungsprogramms für die orthopädische Rehabilitation. Rehabilitation 48:335-344.

Ströbl V, Küffner R, Müller J, Reusch A, Vogel H, Faller H (2009) Patientenschulung: Qualitätskriterien der Schulungsumsetzung. Rehabilitation 48:166-173.

5.5.2 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.: 0931/201-46160
Fax: 0931/201-46445
E-mail :mforsch@hygiene.uni-wuerzburg.de
www.genomik.uni-wuerzburg.de/pathogenomik-plus_2006_-_2009/

Dr. rer. nat. Gabriele Gerlach
(Geschäftsführung)
Tel.: 0931/201-46901

Allgemeine Angaben 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 Mitglieder dieses Netzwerkes.

Forschungsschwerpunkte

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 (bis 2008 Leiter des Instituts für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg, seit 2008 Präsident des Robert-Koch-Instituts, Berlin) 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.

Die Forschungsarbeiten der anderen beiden Verbünde konzentrieren sich auf den Erreger der Tuberkulose *Mycobacterium tuberculosis* sowie auf polymikrobielle Erkrankungen am Beispiel der Parodontitis.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Hennig S, Ziebuhr W. (2008). A transposase-independent mechanism gives rise to precise excision of IS256 from insertion sites in Staphylococcus epidermidis. Journal of Bacteriology 190:1488-1490.

Schoen, C., Blom, B., Claus, H., Schramm-Glück, 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.

Schoen C, Tettelin H, Parkhill J, Frosch M. 2009 Genome flexibility in Neisseria meningitidis. Vaccine 27: B103-111.

5.5.3 Network of Excellence EuroPathoGenomics

KONTAKTDATEN

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

Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina - Nationale Akademie der Wissenschaften
Emil-Abderhalden-Str. 37
06108 Halle/Saale
Tel.: 0345/47239-0
Fax: 0345/47239-19
E-mail: joerg.hacker@leopoldina-halle.de

Dr. rer. nat. Andreas Demuth (Geschäftsführer)
Tel.: 0931/31-82126

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 Strukturbiologie 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. 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 im Netzwerk durchgeführt. So wurde in einem EPG-Teilprojekt eine vergleichende Genomanalyse von uropathogenen *E.coli* (UPEC) Isolaten durchgeführt. Hierbei wurden symptomatische, asymptomatische und zu chronischen Harnwegsinfektionen führende Stämme (UTI) miteinander verglichen. Der Vergleich von *E. coli* Isolaten akuter Harnwegsinfektionen und asymptomatischer Bakteriruie (ABU) zeigte, dass ABU-Stämme von UPEC symptomatischer Harnwegsinfektionen häufig durch Genomumstrukturierungen und Deletionen charakterisiert sind. Weiterhin wurden Genome von Re-isolaten aus Probanden sequenziert, die bewusst mit einem Stamm infiziert wurden, der zu einer asymptomatischen Bakteriurie führt. Die Genome dieser Re-isolate wurden mit dem Genom des entsprechenden Vorgängerstamms verglichen und genomische Veränderungen beschrieben, die im Rahmen der Anpassung an das Wachstum in der Blase entstanden sind. Auf diese Weise entwickeln sich unter Umständen uropathogene *E.coli*-Bakterien in harmlose Varianten.

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 An-

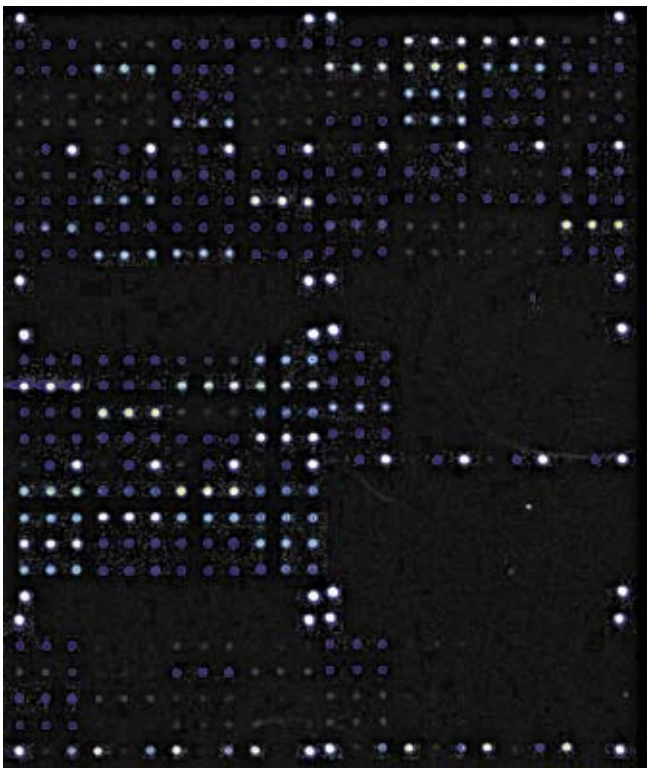


Abb.1: Bestimmung des Genotyps mit Hilfe eines DNA Chips bei extraintestinalen pathogenen E. coli. Quelle: T. Barl and T.T. Bachmann.

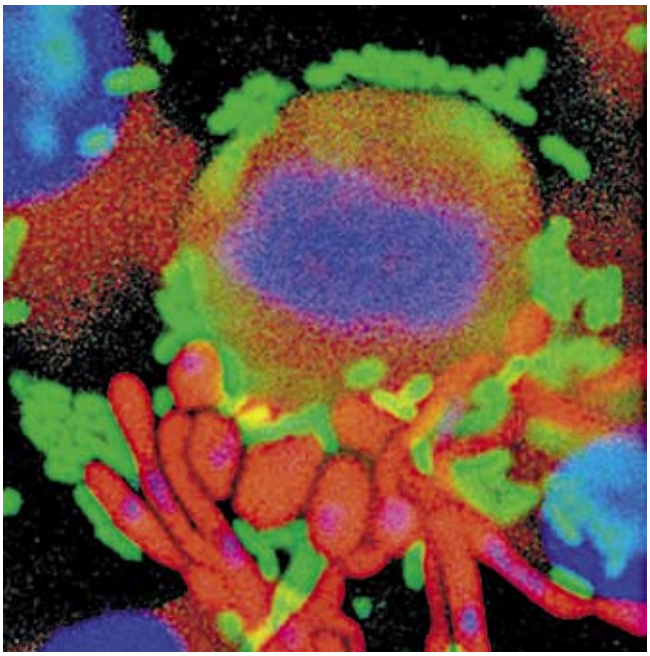


Abb. 2: FISH (fluorescence in situ hybridization) Nachweis von humanen Blasen-Epithelzellen (T24), Citrobacter freundii und Candida albicans. Quelle: H. Merkert.

tibiotikaresistenzen werden unter Verwendung von Gram-negativen und Gram-positiven Modellsystemen durch vergleichende Genomanalysen und funktionelle Studien 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 Agentien und deren Zielstrukturen sowie einem besseren Verständnis der molekularen Mechanismen führen, die an der Entstehung 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 zu identifizieren, um neue Strategien für die Diagnose, Prävention und Therapie dieser mikrobiellen Infektionen entwickeln zu können.

Es konnte z.B. gezeigt werden, dass Lipopolysaccharide (LPS) von *Pseudomonas aeruginosa* bei der Bildung von Biofilmen strukturellen Modifikationen unterliegen, die zu einer verstärkten inflammatorischen Zytokinantwort in humanen Monozyten führen.

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 umfassende Prüfung von Wirtszell-Funktionen, die am intrazellulären Überleben und der Replikation von *Chlamydia trachomatis* beteiligt sind, mit Hilfe von RNA Interferenz (RNAi) in humanen Zellen durchgeführt. Durch diese Analyse konnten 59 Wirtszell-Gene identifiziert werden, welche Einfluss auf die Infektiosität von *C. trachomatis* haben.

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 mulitidisziplinäre 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

Putze J, Hennequin C, Nougayrède JP, Zhang W, Homburg S, Karch H, Bringer MA, Fayolle C, Carniel E, Rabsch W, Oelschlaeger TA, Oswald E, Forestier C, Hacker J, Dobrindt U. (2009) Genetic structure and distribution of the colibactin genomic island among members of the family Enterobacteriaceae. Infect Immun. 77(11):4696-703.

Sjöström AE, Balsalobre C, Emödy L, Westerlund-Wikström B, Hacker J, Uhlin BE. (2009) The SfaXII protein from newborn meningitis E. coli is involved in regulation of motility and type 1 fimbriae expression. Microb Pathog. 46(5):243-52.

Klasson L, Westberg J, Sapountzis P, Näslund K, Lutnaes Y, Darby AC, Veneti Z, Chen L, Braig HR, Garrett R, Bourtzis K, Andersson SG. (2009) The mosaic genome structure of the Wolbachia wRi strain infecting Drosophila simulans. Proc Natl Acad Sci U S A. 7;106(14):5725-30.

Sahr T, Brüggemann H, Jules M, Lomma M, Albert-Weissenberger C, Cazalet C, Buchrieser C. (2009) Two small ncRNAs jointly govern virulence and transmission in Legionella pneumophila. Mol Microbiol. 72(3):741-762.

5.5.4 Netzwerkschwerpungprogramm BMBF: Psychotherapie der Aufmerksamkeitsdefizit- /Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Erwachsenenalter

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Andreas Warnke (Koordinator)

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie
Füchsleinstr.15
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-78000
Fax: 0931/201-78040
E-mail: warnke@kjp.uni-wuerzburg.de
www.klinik.uni-wuerzburg.de/kjp
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/kliniken/kjp/forschung/ADHD/ForschungsverbundPsychotherapieADHS/content.html

Aufgaben und Struktur

Die nationale Netzwerkstudie ist Teil eines erstmalig in der Bundesrepublik ausgeschriebenen Netzwerkschwerpunktprogramms zur Psychotherapie psychischer Erkrankungen. Es ist Resultat einer Initiative des „Beirats Psychotherapie der Bundesärztekammer“. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Erwachsenen wurde bis vor wenigen Jahren klinisch und wissenschaftlich unzulänglich oder gar nicht wahrgenommen. Studien mit randomisiertem blindem multizentrischen Design mit Kontrolle von zerebralen morphologischen und genetischen Variablen fehlen bislang weltweit.

Hauptziele des multizentrischen Schwerpunktprogramms sind:

- Die Evaluation der Wirksamkeit eines für ADHS störungsspezifischen strukturierten Psychotherapieverfahrens (Gruppensetting) für Erwachsene mit ADHS über den Vergleich mit psychopharmakologischer Therapie (Stimulanzienmedikation) und Kombinationsbehandlung (randomisierte placebokontrollierte Studie).
- Die Überprüfung der Frage, ob sich das psychotherapeutische Manual und die Stimulantientherapie, angewendet bei Müttern mit ADHS, bestärkend auf die Effekte eines Eltern(Mütter-)trainings zur Behandlung ihres Kindes mit ADHS auswirken.
- Die Ermittlung spezifischer neurobiologischer Marker (striatale Morphologie, neurochemische Parameter und genetische Varianten), die eine differenzielle prognostische Bedeutung für die Wirksamkeit von Psychotherapie, Psychopharmakotherapie und ihrer Kombination haben.

Die Struktur ist interdisziplinär multizentrisch national vernetzt. Vier Unterprojekte werden von 13 Zentren koordiniert getragen: die Rekrutierung und manualisierte Therapie finden in den erwachsenenpsychiatrischen (EPP) bzw. kinder- und jugendpsychiatrischen (KJPP) Kliniken in Würzburg (EPP, KJPP), in Freiburg (EPP, KJPP), Mannheim Zentralinstitut (EPP, KJPP), Homburg (Forensische Psychiatrie und KJPP), Berlin (EPP, KJPP), Essen (EPP), Mainz (EPP) und Rostock (EPP) 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 und LabConsult in Freiburg übernommen. Ein Advisory Board überwacht durch externes Mentoring die Manualtreue der Therapien in der Durchführung u.a mittels randomisierter Videoaufzeichnungen und ein Data Monitoring Commitee 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.

Forschungsschwerpunkte

Der Schwerpunkt der spezifisch kinder- und jugendpsychiatrischen Arbeitsgruppen (Leiter: A. 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. Insgesamt sind 144 Kinder mit ADHS im Alter zwischen 6-12 Jahren und deren Mütter zu rekrutieren. Hypothesengenerierende Zusatzfragen des Projekts richten sich auf die Generalisierung, Stabilität und Prognose des Therapieerfolges.

Das Teilprojekt **„Evaluation der Wirksamkeit einer strukturierten störungsspezifischen Psychotherapie der ADHS bei Erwachsenen“** (Leiter: A. Philipsen, EPP Freiburg) beinhaltet einen Kontrollgruppenvergleich „Psychotherapie + Placebo“ mit „Psychotherapie + Medikation (Methylphenidat)“ und „Medikation + Beratung“ sowie „Placebo + Beratung“.

Beide Therapieprojekte sind verknüpft mit den anderen Teilprojekten. **Die Teilstudie „Molekulare cerebrale Bildgebung könnte die Therapieresponse bei erwachsenen Patienten mit ADHS prognostizieren. Eine multizentrische Pilotstudie cerebraler Bildgebung.“** (Leiter: L. Tebarzt van Elst, EPP Freiburg) zielt mittels MRT auf morphologische Korrelate, die für Therapieprognosen relevant sein könnten.

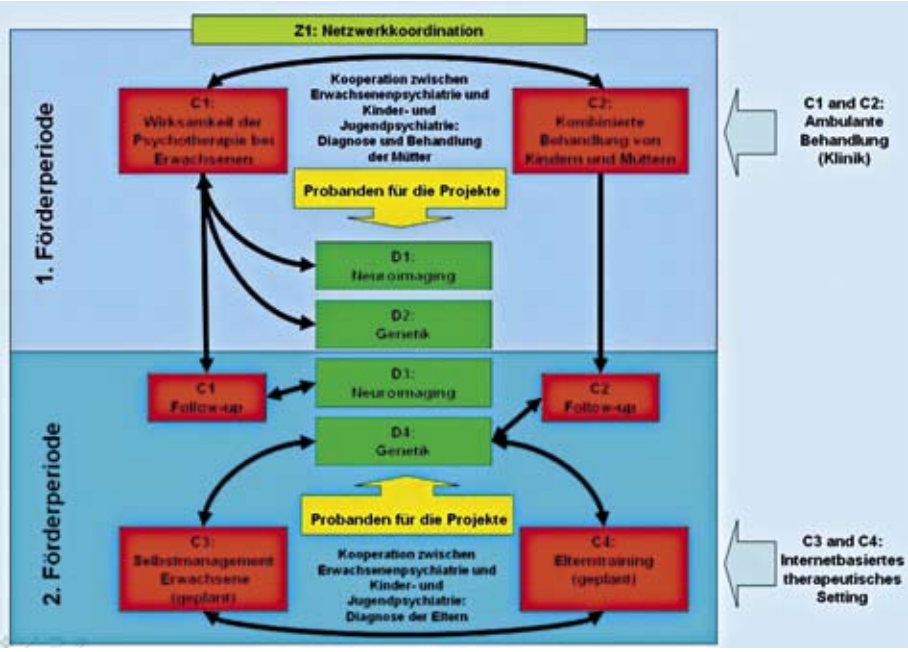


Abb. 1: Übersicht über die Struktur des Forschungsverbundes

Das Projekt ist verbunden mit der genetischen Teilstudie **„Der Zusammenhang genetischer Varianten mit Ergebnissen molekularer Bildgebung und der Wirksamkeit von Verhaltenstherapie bei Erwachsenen mit ADHS“** (Leiter: K.-P. Lesch, EPP Würzburg). Im Vordergrund stehen Fragestellungen zur Vorhersage von Therapieeffekten und zu Zusammenhängen zwischen morphologischen oder neurochemischen Besonderheiten und spezifischen genetischen Varianten. Genotypisierung und statistische Analysen werden in nationaler (Institut für Humangenetik Würzburg, Institut für Epidemiologie und Biometrie Marburg) und internationaler Kooperation (u.a. National Human Genome Research Institute, NIH, Bethesda) ausgeführt.

Die zweite Förderperode des Verbundes wird es ermöglichen, die klinischen Studien um Follow-up Untersuchungen und eine gesundheitsökonomische Analyse zu ergänzen sowie die Fragestellungen der beiden grundlagenwissenschaftlichen Studien zur Bildgebung und Genetik auszuweiten.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Jans Th, Philipsen A, Graf E, Ihorst G, Gerlach M, Warnke A (2009). Does the treatment of maternal attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) enhance the efficacy of a behavioural parent training for the treatment of their children's ADHD? - study protocol of a randomized controlled multicenter trail. ADHD Attent Def Hyperacti Dis, 1, 33–45.

Konrad K, Dempfle A, Friedel S, Heiser P, Holtkamp K, Walitza S, Sauer S, Warnke A, Remschmidt H, Gilsbach S, Schäfer H, Hinney A, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B. (2010). Familiality and molecular genetics of attention networks in ADHD. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 5, 148-158.

Philipsen A, Richter H, Peters J, Alm B, Sobanski E, Colla M, Münzebrock M, Scheel C, Jacob C, Perlov E, Tebartz van Elst L, Hesslinger B (2007). Structured group psychotherapy in adults with attention deficit hyperactivity disorder: results of an open multicentre study. J Nerv Ment Dis, 195, 1013-1019.

Philipsen A, van Elst LT, Lesch KP, Jans T, Warnke A (2009). Effects and mechanisms of psychotherapy in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adults. Psychother Psychosom Med Psychol, 59,132-140.

Perlov E, Philipsen A, Matthies S, Drieling T, Maier S, Bubl E, Hesslinger B, Buechert M, Henning J, Ebert D, Tebartz Van Elst L (2009). Spectroscopic findings in attention-deficit/hyperactivity disorder: review and meta-analysis. World J Biol Psychiatr 10, 355-365.

5.5.5 Bayerisches Immuntherapie Netzwerks (BayImmuNet): Generierung antigen-spezifischer T-Zellen mit geringer Ausdifferenzierung für den adoptiven T-Zell-Transfer als Immuntherapie im klinischen Maßstab

KONTAKTDATEN

Dr. med. Matthias Wölfl (Projektleiter)

Kinderklinik und Poliklinik
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-27753
Fax: 0931/201-27887
E-mail: Woelfl_M@klinik.uni-wuerzburg.de
www-i.klinik.uni-wuerzburg.de/deutsch/einrichtungen/KinderklinikundPoliklinik/content.html

Prof. Dr. med. Paul-Gerhardt Schlegel (stellv. Projektleiter)
Tel.: 0931/201-27999

Allgemeines

Das Glioblastom ist ein bösartiger Hirntumor, der sowohl im Erwachsenen-, wie auch im Kindesalter vorkommt. Trotz einer Kombinationstherapie aus Operation, Bestrahlung und Chemotherapie haben diese Patienten leider immer noch eine sehr schlechte Prognose. Deshalb werden dringend neue Therapieansätze gesucht.

Die Immuntherapie unter Verwendung körpereigener tumor-spezifischer T-Zellen stellt eine zusätzliche Therapieoption für diese Patienten dar. Ziel dieses Projektes ist, die wenigen im Blut der Patienten vorhandenen tumor-spezifischen T-Zellen so in vitro zu expandieren, daß sie mit guter Funktion und in großer Zahl zur T-Zell-Therapie zur Verfügung stehen. Das Ziel des aktuellen Projektes ist die translationelle Umsetzung der präklinischen Methoden in Vorbereitung auf eine klinische Studie.

Forschungsschwerpunkte

- Validierung eines präklinisch bereits etablierten Protokolls für die klinische Anwendung kurzzeit-kultivierter T-Zellen nach GMP-Richtlinien und ein Arzneimittelgesetz. Dabei wird die Übertragung des Protokols auf Reinraumbedingungen im klinikseigenen GMP-Labor angestrebt.
- „Up-scaling“ des Kulturansatzes zur Verarbeitung von für den therapeutischen Ansatz relevanten T-Zell-Zahlen.
- Identifizierung geeigneter Antigene, die als Zielstrukturen für T-Zellen beim Glioblastom dienen können.
- Evaluierung der Kulturbedingungen hinsichtlich Qualität und Quantität der resultierenden T-Zell-Antwort.

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Kuball J, Hauptrock B, Makina V, Antunes E, Voss RH, Wölfl M, Strong R, Theobald M, Greenberg PD. Increasing functional avidity of T-cell receptor (TCR)-redirected T-cells by removing defined N-glycosylation sites in the constant domain. Journal of Experimental Medicine, 2009, Feb 16; 206(2): 463-475.

Wölfl M, Rutebemberwa A, Mosbruger T, Mao Q, Li H, Netski D, Ray SC, Pardoll D, Sidney J, Sette A, Allen T, Kuntzen T, Kavanagh DG, Kuball J, Greenberg PD, Cox AL. Hepatitis C virus Immune escape via Exploitation of a Hole in the T cell Repertoire. Journal of Immunology, 2008, Nov 1; 181(9): 6435-46.

Wölfl M, Kuball J, Ho WY, Nguyen HN, Manley T, Bleakley M, Greenberg PD. Activation-induced expression of CD137 permits detection, isolation and expansion of the full repertoire of CD8+ T-cells responding to antigen without requiring knowledge of epitope-specificities, Blood, 2007 Jul 1;110(1):201-10.

Kuball J, Dossett M, Wölfl M, Ho WY, Fowler C, Greenberg PD. Facilitating matched pairing and expression of TCR chains introduced into human T cells. Blood, 2007, Mar 15;109(6):2331-8.

Ho WY, Nguyen HN, Wölfl M, Kuball J, Greenberg PD. In vitro methods for generating CD8+ T-cell clones for immunotherapy from the naive repertoire. J Immunol Methods. 2006 Mar 20;310(1-2):40.

5.5.6 DFG-Schwerpunktprogramm 1356, Pluripotenz und zelluläre Reprogrammierung

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller
(Koordinator)

Zinklesweg 10
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-45848
Fax: 0931/201-45148
E-mail: albrecht.mueller@uni-wuerzburg.de
www.spp1356.de

Allgemeine Angaben und Struktur

Die Erforschung der zellulären Pluripotenz ist eines der anspruchsvollsten und zugleich viel versprechensten Forschungsgebiete in der Biomedizin.

Die Möglichkeit, adulte Zellen zu pluripotenten Zellen zu Reprogrammieren, verspricht enorme therapeutische Anwendungen und vermag die ethisch umstrittene Gewinnung von humanen embryonalen Stammzellen für die Forschung und klinische Anwendung zu umgehen. Das Verständnis der molekularen Regulatoren von Pluripotenz und der Reprogrammierung steht allerdings erst am Anfang. Ein grundlegendes Verständnis dieser Regulatoren ist jedoch essentiell für die Entwicklung effektiver Ansätzen zur Induktion von Pluripotenz und gezielter Differenzierung. Daher werden sich die Mitglieder des Schwerpunktprogrammes 1356 auf Schlüsselbereiche konzentrieren, die entscheidend sind für das Verständnis von Pluripotenz und Reprogrammierung.

Übergeordnete Ziele sind:

a) Die Identifikation und Charakterisierung von genetischen und epigenetischen Netzwerken, die Pluripotenz kontrollieren.
b) Analyse molekularer Mechanismen, die eine Wiederherstellung von Pluripotenz in differenzierten Zellen regulieren.

Forschungs-schwerpunkte

Das Arbeitsprogramm des interdisziplinären Schwerpunktprogramms beinhaltet: (1) die Identifikation und Charakterisierung neuer Gene und Faktoren der Pluripotenz-regulation; (2) die Analysen von Wechselwirkungen zwischen genetischen und epigenetischen Signalwegen; (3) die Aufklärung von Zusammenhängen zwischen globalen und lokalen Chromatinstrukturen; (4) die Identifikation von praktikablen und effektiven Strategien zur Induktion und Regulation von Pluripotenz durch Kern-Reprogrammierung, Zellfusion und externe Faktoren.

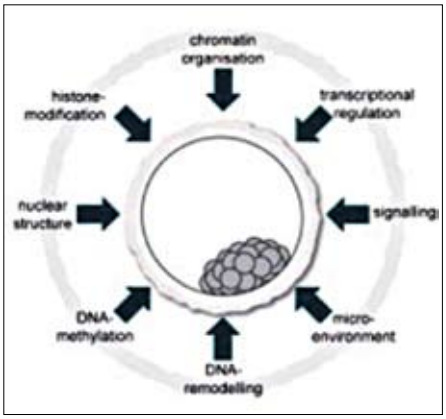


Abb. 1: Mechanismen, die die Pluripotenz und die Reprogrammierung von Zellen beeinflussen.

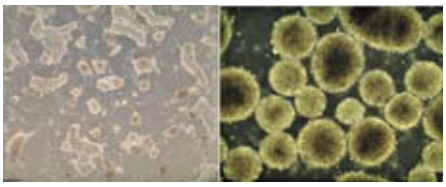


Abb. 2: Pluripotente Embryonale Stammzellen.

Arbeitspaket 1:
Genetische und epigenetische Netzwerke zur Kontrolle von pluripotenten Zellen

- Genetische und epigenetische Signaturen von pluripotenten Zellen
- Identifikation und Funktionalität von Pluripotenz-Faktoren
- Chromatin Umstrukturierung und seine nukleare Struktur

Arbeitspaket 2:
Induktion von Pluripotenz durch nukleare Reprogrammierung

- Analyse von natürlichen Reprogrammierungsmechanismen
- Reprogrammierung durch SCNT und Zellfusion
- Mathematische Modellierung der Pluripotenz

Das SPP 1356 umfasst deutschlandweit 24 Gruppen, die sich auf die molekulare Analyse von Pluripotenz, Chromatin und zelluläre Reprogrammierung spezialisiert haben.

Schwerpunktprogramme sind themenorientierte Förderprogramme der DFG. Sie haben eine maximale Laufzeit von 6 Jahren und sollen neue und aktuelle Forschungsentwicklungen interdisziplinär und überregional vernetzen.

5.5.7 BMBF Projekt, SARA: System Biologie der PGI2 und ADP P2Y12 Rezeptor Signalwege

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Ulrich Walter (Sprecher Standort Würzburg)

Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie
Oberdürrbacher Str. 6
97080 Würzburg
Tel.: 0931/201-4500
Fax: 0931/201-64500
E-mail:institut@klin-biochem.uni-wuerzburg.de
http://sara.informatik.uni-tuebingen.de/

Prof. Dr. rer. nat. Albert Sickmann (Sprecher)

ISAS - Institute for Analytical Sciences
Bunsen-Kirchhoff-Str. 11
44139 Dortmund

Mitglieder

Sickmann A., Institute for Analytical Science, Dortmund
Geiger J./Walter U., Institute of Clinical Biochemistry and Pathobiochemistry with Division of Laboratory Medicine
Dandekar T., Institute of Bioinformatics, Wuerzburg
Nollau P., Department of Clinical Chemistry/ Central Laboratories, Hamburg
Timmer J., Freiburg Center for Data Analysis and Modeling, Freiburg
Kohlbacher O., Center for Bioinformatics, Tuebingen
Blankenberg S., Center for cardiovascular prevention, Mainz
Schinzel R., vasopharm GmbH, Wuerzburg

Allgemeine Angaben und Struktur

Das SARA Vorhaben wird von der Förderungsinitiative „Medizinischen Systembiologie - MedSys“ im BMBF Rahmenprogramm „Biotechnologie - Chancen nutzen und gestalten“ gefördert.

Thrombozyten nehmen eine Schlüsselrolle in der Regulation der Hämostase sowie bei der Entstehung von Thrombosen ein. Sie sind in der Lage sehr schnell an verletztem Endothel, der subendothelialen Matrix sowie anderen, aktivierten Thrombozyten zu adhärieren und spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Progression kardiovaskulärer Erkrankungen. Aufgrund ihrer Bedeutung, sowohl physiologisch als auch pathologisch, werden Thrombozyten in einem engen Bereich durch eine Vielzahl von Faktoren reguliert, welche entweder stimulatorische oder inhibitorische und in einigen Fällen auch beide Wirkungen hervorrufen können. Die meisten dieser Faktoren binden an spezifische Rezeptoren und steuern so bestimmte intrazelluläre Signalwege. Ein strikt reguliertes Gleichgewicht zwischen aktivierenden und inhibierenden Signalen scheint für die physiologische thrombozytäre sowie vaskuläre Funktion essentiell zu sein. Zwei endogene Faktoren, Adenosindiphosphat (ADP) und Prostacyclin (PGI_2), die auch physiologisch und pathophysiologisch eine besondere Rolle in der Regulation des Gleichgewichts von Thrombozytenaktivierung und -hemmung spielen, stehen im Mittelpunkt des Vorhabens. Obwohl ADP eher als schwacher Thrombozytenaktivator angesehen wird hat sich in den letzten Jahren gezeigt, dass erst durch die Aktivierung von ADP stimulierten Signalwegen eine vollständige Thrombozytenaggregation eintritt. Alleine die Hemmung eines – der drei bekannten – ADP Rezeptoren auf Thrombozyten genügt um eine Thrombusbildung zu verhindern. Das PGI_2 stellt den wichtigsten und potentesten physiologischen Hemmstoff der Thrombozytenaggregation dar. Das kurzlebige Prostaglandin wird vom Gefäßen-

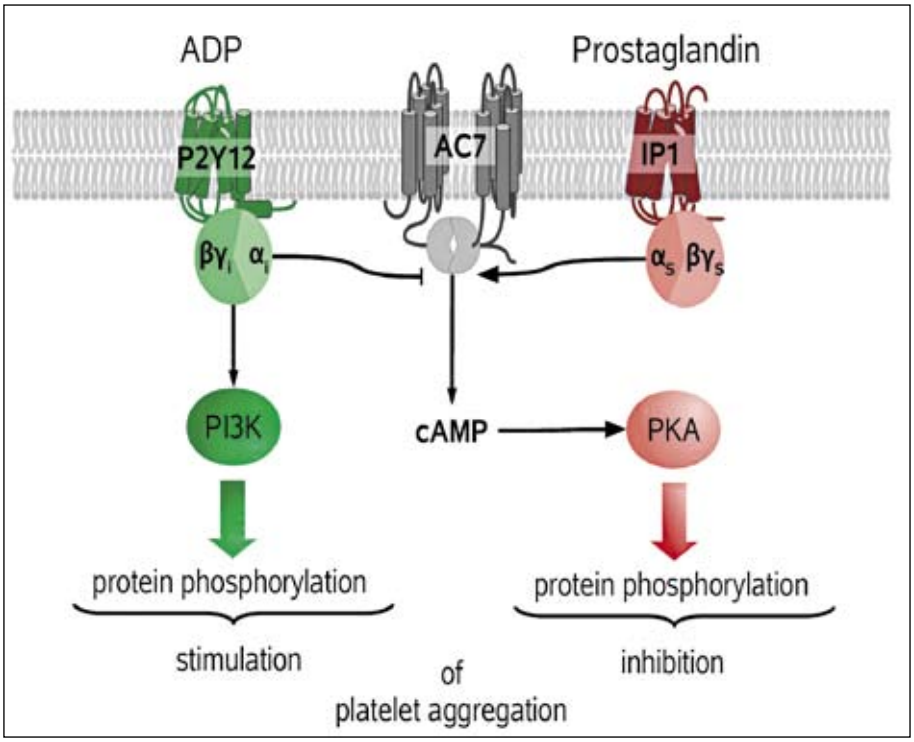


Abb. 1: Wechselwirkung von ADP und PGI2 Signalwegen.

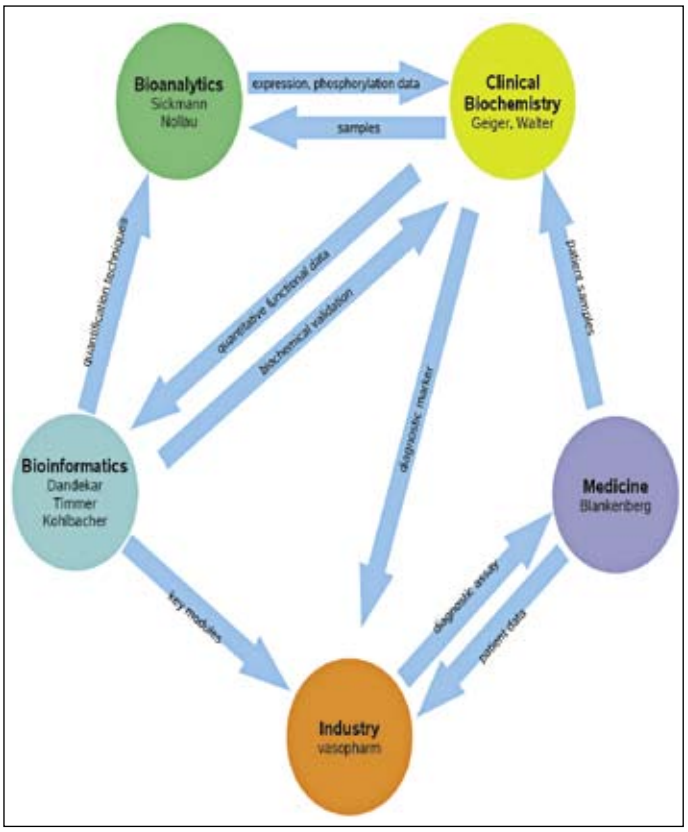


Abb. 2: Struktur des Forschungsverbundes.

dothel gebildet und wirkt so direkt auf die vorbei strömenden Thrombozyten. Es hat sich gezeigt, dass das PGI_2 und das ADP tatsächlich unmittelbare Gegenspieler in der physiologischen Regulation der Thrombozytenfunktion sind.

Das Ziel des SARA Forschungsverbundes ist die Beschreibung der von ADP und PGI_2 ausgelösten Signalwege mit Methoden der Molekularbiologie, Biomedizin, Biochemie und Bioinformatik sowohl quantitativ als auch hinsichtlich ihres zeitlichen Verlaufs. Mit einem iterativen Forschungsansatz werden die Proteinphosphorylierung, die Bildung und der Abbau von Signalmolekülen und auch Zellreaktionen wie etwa Sekretion und Aggregation nach Stimulation der ADP bzw. PGI_2-Signalwege untersucht. Die Proteinphosphorylierung wird mit innovativen Techniken zur Identifizierung der Phosphorylierungstellen („SH2-profiling“) und absoluten Quantifizierung der Phosphorylierung („quantitative phosphoproteomics“) untersucht. Die gewonnen Erkenntnisse fließen direkt in bioinformatische Modelle der Signalkaskaden ein welche dann durch weitere, gezieltere Untersuchungen schrittweise verbessert werden. Identifizierte Marker der Thrombozytenaktivierung bzw. -hemmung können unmittelbar an einem umfangreichen Probandenkollektiv überprüft werden. Am Ende soll ein aussagekräftiges Modell der Regulation der Thrombozytenfunktion stehen das sowohl unser Verständnis der Entstehung und Entwicklung atherothrombotischer Erkrankungen verbessern soll als auch neue Ansätze zur Diagnostik und Therapie dieses Krankheitsbildes liefern soll.

Das SARA Konsortium setzt sich aus acht Teilprojekten zusammen:
Albert Sickmann - Quantitative Phosphoproteomstudien, ISAS, Dortmund
Ulrich Walter / Jörg Geiger - Funktionelle Analyse der Thrombozyten, , Würzburg
Thomas Dandekar – Modellierung des Interaktoms und Kinoms, Bioinformatik, Würzburg
Peter Nollau - SH2 domain profiling, Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
Jens Timmer – Modellierung der Signalwege, Freiburg
Oliver Kohlbacher – Computergestützte Proteomstudien, Tübingen
Stefan Blankenberg – PREVENT-it (Gutenberg Herz Studie), Universitätsklinikum Mainz
Reinhard Schinzel - Industriepartner, vasopharm GmbH, Würzburg

Teilprojekt C: Funktionelle Analyse der Thrombozyten

Mit diesem Projekt soll die Bedeutung der P2Y12- und Prostaglandin-Rezeptor vermittelten Signalwege für die Funktion der Thrombozyten definiert und möglichst vollständig beschrieben werden.

Hauptaufgabe in diesem Projekt ist das experimentelle Design, die Durchführung und die Auswertung aller biochemischen Experimente die die Grundlage für die Arbeiten der anderen Projektpartner darstellen. Sobald die ersten bioinformatischen Modelle zur Verfügung stehen werden diese im Rahmen des Teilprojekts experimentell verifiziert. In enger Zusammenarbeit mit den Industriepartnern vasopharm und Roche Diagnostics werden etablierte und neue Phosphoprotein Marker überprüft und als mögliche diagnostische Parameter zur Kontrolle der Thrombozytenfunktion und -hemmung weiterentwickelt. Darüber hinaus werden die Daten verwendet um die Biochemie neu entwickelter ADP Rezeptorinhibitoren zu untersuchen. Des weiteren werden Proben ausgewählter Patienten und Probanden aus einer großen prospektiven Studie zu den Risikofaktoren der koronaren Herzkrankheit untersucht.

Das Projekt gliedert sich in 5 Projektphasen:

- Definition: Ermittlung und Festlegung der experimentellen Parameter, Verfahren und Bedingungen
- Charakterisierung: Beschreibung der Signalwege und der enthaltenen Komponenten
- Identifikation: Identifikation wichtiger regulatorischer Komponenten
- Quantifizierung: Quantitative und zeitaufgelöste Beschreibung der Zellantworten, Einfluss der regulatorischen Komponenten
- Prädiktion: Überprüfung der Vorhersagen der bioinformatischen Modelle

AUSGEWÄHLTE PUBLIKATIONEN

Lewandrowski U, Wortelkamp S, Lohrig K, Zahedi RP, Wolters DA, Walter U, Sickmann A. Platelet membrane proteomics: a novel repository for functional research. Blood. 2009;114(1): e10-9.

Zahedi RP, Lewandrowski U, Wiesner J, Wortelkamp S, Moebius J, Schütz C, Walter U, Gambaryan S, Sickmann A. Phosphoproteome of Resting Human Platelets. J Proteome Res. 2008 7(2):526-34.

Begonja AJ, Geiger J, Rukoyatkina N, Rauchfuss S, Gambaryan S, Walter U. 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. 2007;109(2): 616-8.

5.5.8 BMBF-Verbundprojekt, CB-HERMES: Expansion von Nabelschnurblut-Stammzellen

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Albrecht Müller (Sprecher)

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

Aufgaben und Struktur

Die Versorgung des Körpers mit Blutzellen basiert auf der lebenslangen Präsenz hämatopoetischer Stammzellen (HSC), die als einzige Blutzellen im Knochenmark Selbsterneuerungs- und Multilinienpotenzial besitzen. Die Bedeutung von HSC aus dem Nabelschnurblut (CB-HSC) nimmt, aufgrund der besonderen Eigenschaften von CB-HSC, wie dem großen Selbsterneuerungspotenzial und der Möglichkeit auch über HLA-Grenzen hinweg transplantierbar zu sein, kontinuierlich zu. Jedoch kann aus einer Nabelschnur nur einmalig eine begrenzte Anzahl von CB-HSC gewonnen werden. Aus diesem Grund sind effiziente Methoden der CB-HSC Vermehrung weltweit von besonderem Interesse. Deshalb ist es das Ziel des CB-HERMES Konsortiums neue Strategien zur effizienten Vermehrung von CB-HSC zu entwickeln. Im Einzelnen soll dieses Ziel durch den Einsatz innovativer Ansätze wie der Verwendung neuer Wachstumsfaktor-Kombinationen und nano-strukturierter Oberflächen, der Modifikation von Inhibitor-Signalwegen und des Epigenotypes sowie durch den Einsatz spezieller stromaler Mikroumgebungen erreicht werden. Diese Grundlagen-orientierten Forschungsansätze werden im CB-HERMES Konsortium durch einen klinischen Ansatz ergänzt. In der Summe sollen die hier entwickelten Expansionsstrategien CB-HSC auch für ältere Patienten mit hämatopoetischen Erkrankungen verfügbar machen.

Forschungsschwerpunkte

Zur ex vivo Expansion von HSC wurden in den vergangenen Jahrzehnten mit begrenztem Erfolg u.a. verschiedenste Wachstumsfaktor-Cocktails, retroviral exprimiertes HOXB4 Protein sowie Komponenten der Notch, HOXB4, Wnt und BMP Signalwege eingesetzt. Allerdings verbesserten durch Zytokine oder durch andere Ansätze vermehrte HSC nicht die Wirksamkeit von Transplantationen in der klinischen Anwendung, so dass eine weitere Verbesserung der HSC-Vermehrung nach wie vor erforderlich ist, um Nabelschnurblut weiteren klinischen Anwendung zu zuführen.

Das wissenschaftliche Ziel von CB-HERMES ist es, neue Strategien zur effizienten Vermehrung von CB-HSC zu entwickeln. Im Einzelnen soll dieses Ziel durch die Modifikation von Inhibitor-Signalwegen und die Verwendung neuer Wachstumsfaktor-Kombinationen (Teilprojekt #1), durch den Einsatz von nano-strukturierten Oberflächen (Teilprojekt #2), durch die Charakterisierung und Modifikation des Epigenotypes (Teilprojekt #3) sowie durch den Einsatz spezieller stromaler Mikroumgebungen erreicht werden (Teilprojekt #4). Untersuchungen zur kurativen Behandlung älterer hoch-Risiko AML Patienten mit expandierten CB-HSC sind im Teilprojekt #5 geplant.

Das CB-HERMES Konsortium umfasst verschiedene kritische Expertisen mit Relevanz

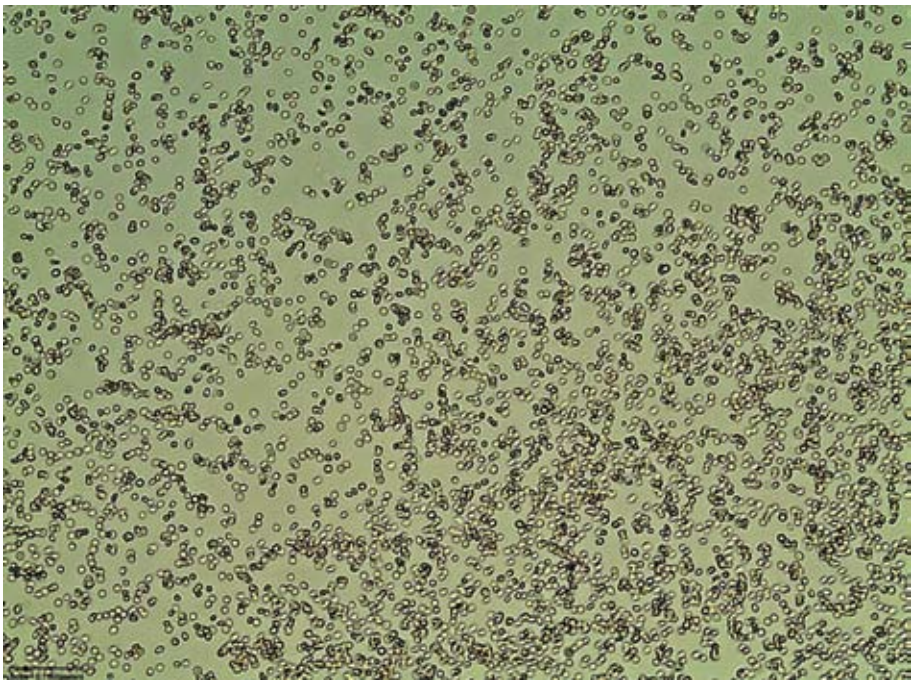


Abb. 1: Zellen aus dem humanen Nabelschnurblut.

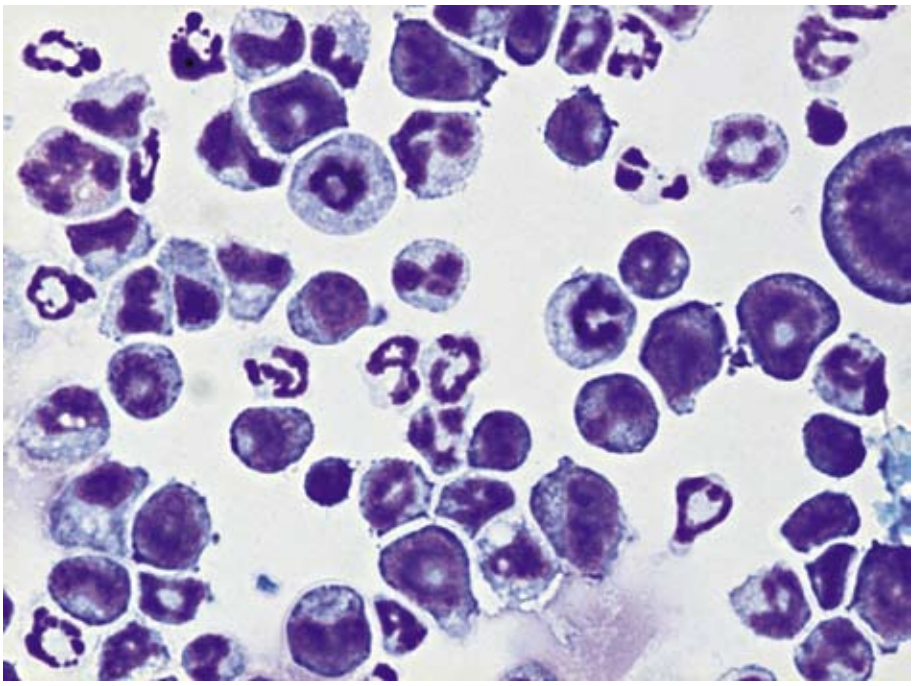


Abb. 2: HoxB4-transduzierte Knochenmarkszellen.

für die Forschung der ex vivo CB-HSC Expansion sowie für den klinischen Einsatz von CB-HSC. So sind Mitglieder von CB-HERMES ausgewiesene Experten in der genetischen Modifikation von HSC, in der Analyse des Epigenotypes von Stammzellen, der Konstruktion 3-dimensionaler Nischenstrukturen für Stammzellen mittels Biomaterialien und dem Einsatz von stromalen Kokulturen. Neben kritischen Grundlagen-orientierten Expertisen umfasst CB-HEMRES im Hinblick auf den klinischen Einsatz von HSC Expertise auf dem translationalen Feld.

No.	Projektleiter	Einrichtung	Titel des Subprojektes
1	Dr. Bernd Schiedlmeier, Prof. Dr. Christopher Baum	Hannover Medical School Dept. Experimental Hematology	Pathway discovery and protocol development
2	Dr. Sabine Neuß-Stein, Dr. Thomas Hieronymus, Prof. Dr. Martin Zenke	RWTH Aachen University Institute of Pathology Helmholtz Institute for Biomedical Engineering	Biomaterial scaffolds for CB-HSC expansion
3	Prof. Dr. Albrecht Müller	University Würzburg Institute of Medical Radiation and Cell Research	Epigenetic characterisation of CB-HSCs
4	Prof. Dr. Wolfgang Wagner	RWTH Aachen University Helmholtz Institute for Biomedical Engineering	Expansion of CB-HSCs with human MSCs
5	Prof. Dr. Arnold Ganser, Prof. Dr. Eva Mischak-Weissinger	Hannover Medical School Dept. Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation	Clinical Appli-cation of CB-HSCs

5.6 MD/PhD-Programm

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. med. Axel Rethwilm (Sprecher für die Medizinische Fakultät)

Institut für Virologie und Immunbiologie
Versbacher Str. 7
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-49554
Fax: 0931/201-47505
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
Biozentrum
Am Hubland
97074 Würzburg
Tel.: 0931/888-4552
Fax: 0931/888-4552
E-mail: Joerg.Schultz@biozentrum.uni-wuerzburg.de

Allgemeine Angaben

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 approbierte Ärzte aufgenommen werden. Ziel des Programms ist der Erwerb des Dr. rer. nat. nach der Promotionsordnung der Internationalen Graduiertenschule für Lebenswissenschaften 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.

Programm-struktur

Das MD/PhD-Programm stellt eine eigene Klasse der Internationalen Graduiertenschule 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. Absolventen des Begleitstudiengangs „Experimentelle Medizin“ können ohne Absolvierung einer Praktikumsphase direkt in das Programm aufgenommen werden. Die individuelle Laufzeit im MD/PhD-Programm ist auf ca. dreieinhalb Jahre ausgelegt.

Ergebnisse

Bislang wurden knapp 40 Stipendiaten in das MD/PhD-Programm aufgenommen. Von diesen haben bislang 20 ihre naturwissenschaftliche Dissertation erfolgreich abgeschlossen, 6 erwarben bislang eine Facharzt-Anerkennung, 3 befinden sich als Post-Docs in den USA, 5 wurden habilitiert, 1 Stipendiat hat den Ruf auf eine Professur erhalten. Das Programm kann deshalb als ausgesprochen erfolgreiche Maßnahme der Medizinischen Fakultät angesehen werden.

5.7 University of Würzburg Graduate School (UWGS) – Graduate School of Life Sciences

KONTAKTDATEN

Prof. Dr. rer. nat. Caroline Kisker (Dekanin)

DFG-Forschungszentrum für Experimentelle Biomedizin
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-80381
E-mail: caroline.kisker@virchow.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil Heidrun Moll (stellv. Dekanin)
Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
Tel.: 0931/31-82627
E-mail: heidrun.moll@mail.uni-wuerzburg.de

Prof. Dr. med. Martin J. Lohse (stellv. Dekan)
Institut für Pharmakologie und Toxikologie,
Lehrstuhl für Pharmakologie
Versbacher Str.9
97078 Würzburg
Tel.: 0931/201-48400
E-mail: lohse@toxi.uni-wuerzburg.de

Dr. rer. nat. Gabriele Blum-Oehler (Geschäftsführerin)
Tel.: 0931/31-81474

Allgemeine Angaben und Struktur

Schon seit vielen Jahren bieten die Medizinische und Biologische Fakultät die erste 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 in der International Graduate School (IGS). 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“ (GSLS). Seit 2006 ist die Entwicklung in der IGS bedeutend vorangeschritten. Die GSLS konnte sich in der Exzellenzinitiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung durchsetzen. In den Bereichen Geisteswissenschaften und Wissenschaft und Technologie wurden neue Graduiertenschulen, die GSH und GSST, gegründet.

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 Graduierten-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. Aktuell bestehen folgende Programme:

- Das Doktorandenprogramm “Target Proteins” des Rudolf-Virchow-Zentrums
- Das Doktorandenprogramm des Zentrums für Infektionsforschung
- Das MD/PhD Programm des Interdisziplinären Zentrums für klinische Forschung
- Zwei DFG geförderte Graduiertenkollegs (GRK 1048 “Molecular Basis of Organ Development in Vertebrates”, IGC des SFB-TR 17 “Ras-Dependent Cancer”)

Diese Programme schlossen sich zusammen, um gemeinsame Strukturen und Curricula zu identifizieren und weiter zu entwickeln. Darüber hinaus wollten sie gemeinsame Veranstaltungen organisieren und gleiche Standards aufstellen (siehe Box). Die ersten Doktoranden dieses gemeinsamen Programms erhielten 2006 ihre Promotion.

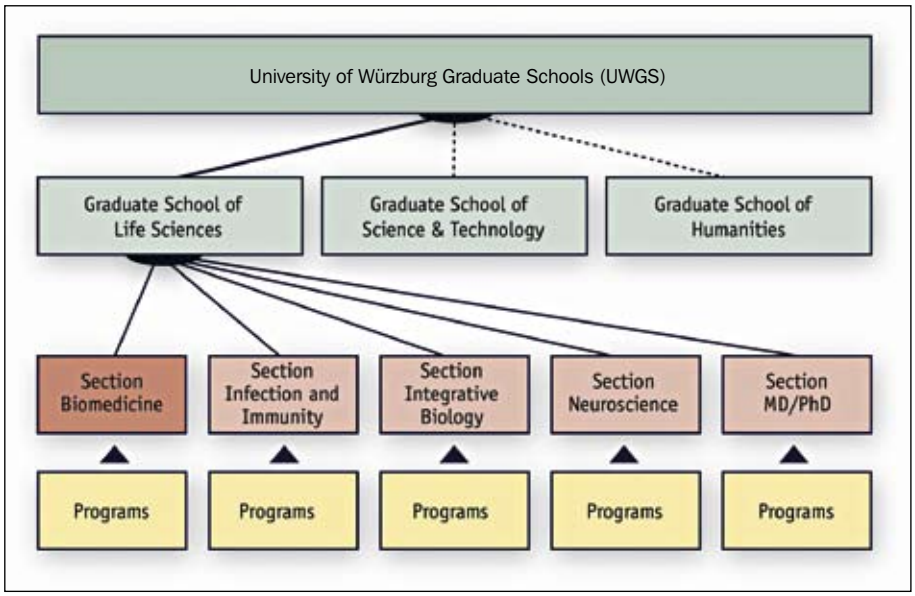


Abb. 1: Struktur der University of Würzburg Graduate Schools.

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 IGS. Diese Veränderungen betrafen sowohl die interne Struktur als auch den formalen Status der Schule. Die IGS wurde 2006 zu einer Dachgesellschaft der unabhängigen Graduiertenschulen und wurde in UWGS (University of Würzburg Graduate Schools) umbenannt. Diese Graduiertenschulen sprechen nun die Bedürfnisse der verschiedenen Wissenschaftsfelder an, verbinden jedoch gleichzeitig die Wissenschaft im Bereich der Lebenswissenschaften, Geisteswissenschaften und Naturwissenschaften (siehe Abb. 1).

Die Dachgesellschaft UWGS stellt als zentrale wissenschaftliche Einrichtung sicher, dass gemeinsame Richtlinien eingehalten und weiter entwickelt werden. Außerdem bietet sie übergreifende Leistungen an. So wurde eine „Promotionsordnung" entwickelt und 2006 durch den Universitätssenat verabschiedet. Diese Promotionsordnung enthält einen Satz gemeinsamer Artikel mit spezifischen Richtlinien der einzelnen Schulen. Die grundlegenden Richtlinien der Promotionsordnung entsprechen noch den 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 UWGS und aller individuellen Graduiertenschulen, welche die Mitgliedschaft und das Antragsverfahren regelt, wurde im August 2007 durch den Senat verabschiedet. Die UWGS hat ein standardisiertes Verfahren für eine Doktorandenausbildung entwickelt, das 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. Die Schule ist derzeit in fünf Klassen gegliedert. Zusätzlich zur Klasse „Biomedicine" und dem MD/PhD Programm wurden die Klassen „Infection and Immunity", „Neuroscience" und „Integrative Biology" etabliert. Eine Klasse umfasst üblicherweise verschiedene Programme mit jeweils 15 bis 25 Doktoranden. Diese Programme sind sowohl die wissenschaftliche als auch die soziale „Heimat" der Doktoranden.
Ein spezielles Stipendiatenprogramm der GSLS stellt das Kernelement der Förderung im Rahmen der Exzellenzinitiative dar. Im Herbst 2009 begann die vierte internationale Rekrutierungsrunde für das Stipendiatenprogramm. Mehr als 1000 standardisierte Bewerbungen in schriftlicher Form wurden in einem neu entwickelten Verfahren bislang in allen Rekrutierungsrunden evaluiert und mehr als 200 Kandidateninterviews von der Auswahlkommission durchgeführt – in Würzburg, mittels Videokonferenzen und im Ausland. Insgesamt 19 der aktuell 34 Stipendiaten stammen aus 10 verschiedenen Ländern. Dies zeigt den internationalen Charakter der GSLS. Im Jahre 2009 stieg die Zahl der formellen GSLS Mitglieder auf 180 von allen beteiligten Fakultäten an. Derzeit sind mehr als 230 Doktoranden für den Studiengang „Life Sciences" eingeschrieben. Kürzlich wurde im DFG Videoportal zur Exzellenzinitiative das Video „Des Geheimnis des Lebens" veröffentlicht, das das Ausbildungsprogramm der GSLS beschreibt (http://www.exzellenz-initiative.de/wuerzburg-life-sciences).

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

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-abhängige Signalwege beim Krebs

SFB / Transregio 34: Pathophysiologie von Staphylokokken in der Post-Genom-Ära

SFB / Transregio 52: Transkriptionelle Programmierung individueller T-Zell-Populationen

SFB / Transregio 58: Furcht, Angst und Angsterkrankungen

Graduiertenkollegs:

Graduiertenkolleg 520: Immunmodulation

Graduiertenkolleg 1048: Molekulare Grundlagen der Organentwicklung in Vertebraten

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

Graduiertenkolleg 1522: HIV/AIDS und assoziierte Infektionserkrankungen im südlichen Afrika

Klinische Forschergruppen:

KFO 103: Osteogene Stammzell-Differenzierung und Therapie von Knochenverlust

KFO 124: Das Tumormikromilieu

KFO 125: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätssyndrom (ADHS): Molekulare Pathogenese und Endophänotypen im Therapieverlauf

KFO 216: Charakterisierung des onkogenen Signaling-Netzwerks beim Multiplen Myelom: Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze

2. Ehrenpromotionen durch die Medizinische Fakultät

1948 Dr. Albert Knoll
Ludwigshafen
1952 Prof. Dr. med. Georg Hohmann
München
1956 Dr. G. Wahl
Würzburg
1961 Prof. Dr. Ernst Freudenberger
Basel, Schweiz
1982 Dr. Johannes von Elmenau
München
1982 Prof. Dr. Wilhelm Feldberg
London, England
1991 Prof. Dr. Arno G. Motulsky
Seattle, USA
1995 Prof. Dr. Peter Vogt
La Jolla, USA
1995 Prof. Alan E.H. Emery
Budleigh Salterton, England
1997 Prof. Dr. Hans Thoenen
München
2000 Prof. Dr. Hermann Bujard
Heidelberg
2001 Prof. Dr. Hermann Wagner
München
2005 Prof. Dr. Volkmar Braun
Tübingen
2007 Prof. Dr. G. Fritz Melchers
Basel/Berlin
2008 Prof. Dr. Harald zur Hausen*
Heidelberg

(*Nobelpreisträger)

3. Verleihung der Rinecker-Medaille

1890 Prof. Dr. Robert Koch*
Berlin
1891 Prof. Dr. Camillo Golgi*
Pavia, Italien
1994 Prof. Dr. Emil von Behring*
Marburg
1897 Prof. Dr. Johannes von Kries
Freiburg i. B.
1900 Prof. Dr. Karl Schleich
Charlottenburg
1903 Dr. Ernst Overton
Würzburg
1909 Prof. Dr. Clemens von Pirquet
Breslau
1912 Geheimrat Dr. Max Rubner
Berlin
1917 Prof. Dr. Heinrich Albers-Schönberg
Hamburg
1922 Prof. Dr. Franz Hofmeister
Würzburg
1929 Prof. Dr. Ludolf von Krehl
Heidelberg
1936 Prof. Dr. Adolf Butenandt*
Danzig
1943 Prof. Dr. Bernhard Bavink
Bielefeld
1950 Prof. Dr. Georg Sticker
Zell a. Main
1956 Prof. Dr. Erich Grafe
Garmisch-Partenkirchen
1965 Prof. Dr. Hans Rietschel
Würzburg
1973 Prof. Dr. Dr. Viktor Emil Freiherr v. Gebsattel
Würzburg/Bamberg
1977 Prof. Dr. Georges Schaltenbrand
Würzburg
1982 Prof. Dr. Loris Premuda
Padua, Italien
1986 Prof. Dr. Shaul G. Massry
Los Angeles, USA
1993 Prof. Dr. Miklos Palkovits
Budapest, Ungarn
1995 Prof. Dr. Ernst J.M. Helmreich
Würzburg
2009 Prof. Dr. Volker ter Meulen
Würzburg
(*Nobelpreisträger)

4. Verleihung der Carl Caspar von Siebold-Medaille

2009 Prof. Dr. Walter Eykmann
Würzburg
2009 Manfred Ach
Margetshöchheim

5. Virchow-Lectures

1997 Prof. Dr. Melitta Schachner
Hamburg
1997 Prof. Dr. Donald Metcalf
Melbourne, Australien
1997 Prof. Dr. Carlo Croce
Philadelphia, USA
1997 Prof. Dr. Ralph Steinmann
New York, USA
1998 Prof. Dr. Salvador Moncada
London, England
1998 Prof. Dr. Max Perutz*
Maryland, USA
1999 Prof. Dr. Heiner Westphal
Cambridge, USA
2000 Prof. Dr. Harald zur Hausen*
Heidelberg
2000 Prof. Dr. Rudolf Jänisch
Cambridge, USA
2001 Prof. Dr. Manfred Eigen*
Göttingen
2002 Prof. Dr. Axel Ullrich
Martinsried
2002 Prof. Dr. Alfred Wittinghofer
Dortmund
2002 Prof. Dr. Dieter Gallwitz
Göttingen
2003 Prof. Dr. Peter Gruss
München
2004 Prof. Dr. Kai Simons
Dresden
2004 Prof. Dr. Peter Walter
San Francisco, USA
2005 Prof. Dr. Hartmut Michel*
Frankfurt
2005 Prof. Dr. Svante Pääbo
Leipzig
2006 Prof. Dr. Günter Blobel*
New York, USA
2007 Prof. Dr. Oliver Smithies*
Chapel Hill, USA
2007 Prof. Dr. Klaus Rajewsky
Boston, USA
2008 Prof. Dr. Hans C. Clevers
Utrecht, Niederlande

(*Nobelpreisträger)

6. Preisträger des Albert-Koelliker-Lehrpreises

Semester	Preisträger
Herbst 2003	Ärzte der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Studenten der AGN (Arbeitsgemeinschaft Notfallmedizin): PD Dr. F. Kehl, Dr. A. Schoefinius, cand. med. T. Plappert, cand. med. U. Rohsbach
Frühjahr 2004	Prof. Dr. K. Wilms, Direktor der Medizinischen Poliklinik
Herbst 2004	Prof. Dr. D. Patzelt, Vorstand des Instituts für Rechtsmedizin
Frühjahr 2005	Prof. Dr. A. Warnke, Direktor der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Herbst 2005	Dozenten des Instituts für Anatomie und Zellbiologie: Prof. Dr. D. Drenckhahn, Prof. Dr. E. Asan, Prof. Dr. P. Kugler, Dr. J. Waschke
Frühjahr 2006	Prof. Dr. M. Gekle, Physiologisches Institut
Herbst 2006	Prof. Dr. M. Frosch, Vorstand des Instituts für Hygiene und Mikrobiologie
Frühjahr 2007	Prof. Dr. M. Böck, Direktor des Instituts für klinische Transfusionsmedizin und Hämotherapie
Herbst 2007	Dozenten und Tutoren des Skills Lab: Prof. Dr. W. Voelker (Med. Klinik I), Prof. Dr. M. Schmidt (Med. Klinik I), PD Dr. R. Jahns (Med. Klinik I), Dr. J. Schönberger (Med. Klinik I), Dr. W. Burghardt (Med. Klinik II), PD Dr. Dr. U. Dietz (Chirurgie), PD Dr. T. Meyer (Chirurgie), PD Dr. E. Gerharz (Urologie), S. Böning (Urologie), cand. med. S. Beck, cand. med. J. Filser, cand. med. J. Jahn, cand. med. P. Jahn, cand. med. S. Koerdt
Frühjahr 2008	Prof. Dr. H. Hebestreit, Kinderklinik und Poliklinik
Herbst 2008	Lehrärzte des Faches Allgemeinmedizin: Dr. M. Ertel, Dr. P. Rost und Dr. W. Heppner stellvertretend für die mehr als fünfzig vertraglich verpflichteten Lehrarztpraxen
Frühjahr 2009	Prof. Dr. H. Klinker, Medizinische Klinik und Poliklinik II Prof. Dr. A. Renk, Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
Herbst 2009	Prof. Dr. C.-T. Germer, Direktor der Chirurgischen Klinik I

7. Habilitationen

2008

Klinische Fächer

Dr. med. Christoph Kleinschnitz	Neurologie
Dr. med. Heinz-Theo Pelzer	Innere Medizin
Dr. med. Andreas Schäfer	Innere Medizin
Dr. med. Ralf Melcher	Innere Medizin
Ph.D. Edna Grünblatt	Klinische Neurochemie
Dr. med. Jörn Maroske	Chirurgie
Dr. med. Martin Lauer	Psychiatrie und Psychotherapie
Dr. med. Jan Kuhlencordt	Innere Medizin
Dr. med. Klaus Steger	Chirurgie
Dr. med. Peter Dahlem	Kinderheilkunde
Dr. med. Gernot Stuhler	Innere Medizin

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. med. Ralf Kurzai	Medizinische Mikrobiologie
Dr. rer. nat. Fred Lühder	Immunbiologie
Dr. rer, nat. Angela Mally	Toxikologie und Pharmakologie
Dr. rer. nat. Frank Döring	Physiologie
Dr. rer. nat. Christopher Volk	Anatomie und Zellbiologie
Dr. med. Thomas Kerkau	Immunologie
Dr. rer. nat. Thomas Müller	Physiologische Chemie

2009

Klinische Fächer

Dr. rer. nat. Siebke Stieler-Melfsen	Klinische Kinder- und Jugendpsychologie
Dr. med. Claudia Kauczok	Haut- und Geschlechts-krankheiten
Dr. rer. nat. Jörg Wischhusen	Tumorimmunologie
Dr. med. J örg Engel	Gynäkologie und Geburtshilfe
Dr. med. Christian Jacob	Psychiatrie und Psychotherapie
Dr. med. Andreas Reif	Psychiatrie und Psychotherapie
Dr. med. Giles Vince	Neurochirurgie
Dr. med. Carsten Wessig	Neurologie
Dr. med. Günther Schlunck	Augenheilkunde
Dr. med. Ralf Muellenbach	Anästhesiologie
Dr. med. Thomas Wurmb	Anästhesiologie
Dr. med. Frank Schuster	Anästhesiologie
Dr. med. Dr. rer. nat. Antje Kroner-Milsch	Experimentelle Neurologie
Dr. med. Ralph Kickuth	Radiologie
Dr. med. Christoph Schimmer	Herzchirurgie
Dr. med. Markus Lange	Anästhesiologie
Dr. med. Stephan Mielke	Innere Medizin
Dr. med. Dr. med. dent. Urs Müller-Richter	Zahn-, Mund-, Kieferheilkunde, insbes. Mund-, Kiefer- und Gesichts-chirurgie
Dr. med. Thomas Thum	Innere Medizin
Dr. med. Robert Mlynski	Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde

Vorklinische und klinisch-theoretische Fächer

Dr. med. Tiemo Katzenberger	Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Dr. med. Olaf Rolf	Orthopädie
Dr. med. Alexandra Schubert-Unkmeir	Medizinische Mikrobiologie
Dr. rer. nat. Heike Claus	Medizinische Mikrobiologie

8. Statistische Angaben

Zulassungszahlen

Jahr	Humanmedizin / davon weiblich	Zahnmedizin / davon weiblich	Biomedizin Bc. / davon weiblich	Biomedizin Ma. / davon weiblich
WS 2007/08	154 / 83	60 / 40	34 / 27	12 / 6
SS 2008	153 / 72	59 / 39	-	-
WS 2008/09	149 / 86	58 / 36	31 / 23	15 / 14
SS 2009	149 / 77	60 / 30	-	-
WS 2009/10	151 / 92	62 / 40.	31 / 25	7 / 7

Abschlüsse

Jahr	Humanmedizin / davon weiblich	Zahnmedizin / davon weiblich	Biomedizin Bc. / davon weiblich	Biomedizin Ma. / davon weiblich
Herbst 2007	96 / 64	40 / k. A.	21 / 12	14 / 11
Frühjahr 2008	118 / 72	42 / k. A.	-	6 / 3
Herbst 2008	116 / 65	64 / k. A.	22 / 17	15 / 11
Frühjahr 2009	150 / 99	30 / k. A.	-	3 / 1
Herbst 2009	123 / 73	61 / k. A.	13 / 13	9 / 4

Promotionen (ohne naturwissenschaftliche Promotionen)

Jahr	Nicht-klinisch	Klinisch	Gesamt
2008	39	172	211
2009	47	178	225

Habilitationen

Jahr	Nicht-klinisch	Klinisch	Gesamt
2008	7	11	18
2009	4	20	24

Impressum:

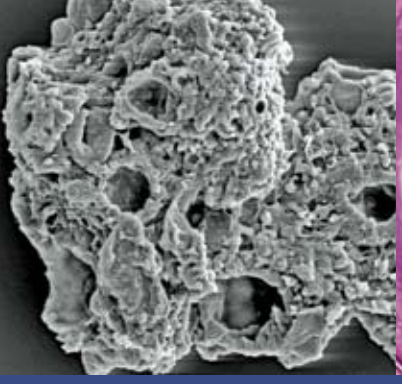
Herausgeber:
Medizinische Fakultät der Universität Würzburg
Josef-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg
http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/startseite/

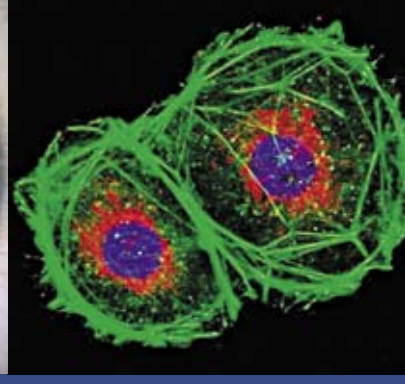
Redaktion:
Michael Kuhn
Matthias Frosch

Bildquellen:
Umschlag: Medizinische Fakultät / Institute und Kliniken
Seite 6: W. Dürr, N. Schmelz, Bauamt Würzburg
Seite 7: W. Dürr, Universitätsklinikum, Bauamt Würzburg
Seite 8: Neurologische Klinik und Poliklinik
Seite 9: Neurologische Klinik und Poliklinik

Layout und Druck:
Schimmel Satz & Graphik GmbH
Im Kreuz 9
97076 Würzburg

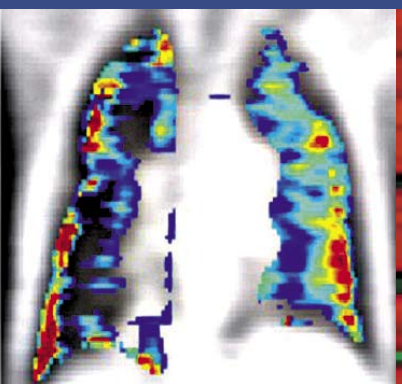
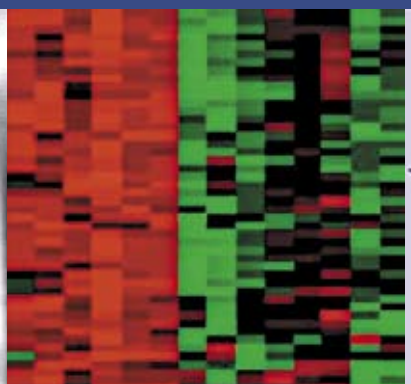
Dieser Forschungsbericht ist in deutscher und in englischer Sprache auch als PDF-File unter
http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/dekant/
abrufbar.





Universität Würzburg

Universitätsklinikum Würzburg

Medizinische Fakultät

Josef-Schneider-Str. 2 · 97080 Würzburg
http://www.uni-wuerzburg.de/ueber/fakultaeten/medizin/startseite/